

# VARIABILITATEA PE TERMEN SCURT A REZISTENȚEI RESPIRATORII DETERMINATĂ PRIN TEHNICA ÎNTRERUPERII FLUXULUI

Dr. Sorin C. Man, Dr. Simona A. Tătar

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

## REZUMAT

**Introducere:** Determinarea rezistenței respiratorii prin metoda întreruperii fluxului (TIF) este o tehnică atractivă în pediatrie, deoarece necesită doar cooperare minimă din partea copilului. Pentru a putea interpreta rezultatul oricărei metode diagnostice este necesară cunoașterea variabilității ei. Variabilitatea globală a unei metode depinde de variabilitatea între diferiții subiecți, dar și de variabilitatea înregistrată la același subiect pe termen scurt și lung.

**Obiectiv:** Studiul de față și-a propus evaluarea variabilității pe termen scurt, la același subiect, a rezistenței respiratorii determinate prin metoda întreruperii fluxului, atât la copiii astmatici, cât și la copiii non-astmatici.

**Material și metodă:** S-a determinat Rocc la 21 de copii fără astm bronșic și la 22 de copii astmatici. La fiecare copil s-au efectuat două determinări ale Rocc la 20 de minute interval.

**Rezultate:** Variația absolută a Rocc la copiii non-astmatici a fost de 0,0033 kPa/L/s (deviație standard 0,14; interval de confidență 95%: de la -0,062 la +0,06), iar la copiii astmatici 0,04 kPa/L/s (deviație standard 0,09; interval de confidență 95%: de la -0,080 la +0,0001), diferențele nefiind statistic semnificative între cele două loturi ( $p = 0,24$ ). Percentilele 5 și 95 ale modificării procentuale a Rocc la copiii non-astmatici au fost -26,3%, respectiv +34,0%. La copiii cu astm bronșic aceste percentile au fost -22,6%, respectiv +17,2%.

**Concluzii:** Studiul arată că Rocc este o măsurătoare relativ stabilă pe termen scurt, iar pentru ca modificarea ei să fie etichetată ca semnificativă după o anumită intervenție (de exemplu, administrarea de salbutamol) trebuie să depășească variabilitatea metodei pe termen scurt.

**Cuvinte cheie:** rezistență respiratorie, tehnica întreruperii fluxului, variabilitate, copii, astm

## INTRODUCERE

Tehnica întreruperii fluxului (TIF) este atractivă în pediatrie, întrucât nu necesită o cooperare complexă, oferind o alternativă pentru măsurarea funcției pulmonare la copilul preșcolar, unde această evaluare respiratorie este limitată tocmai prin incapacitatea acestora de a efectua anumite manevre respiratorii.

Pentru interpretarea rezultatului oricărei metode diagnostice, este necesară și cunoașterea variabilității pe termen scurt și pe termen lung a acesteia. Întrucât testele funcționale respiratorii sunt utilizate în testarea reversibilității bronșice, respectiv analiza valorilor înainte și la 20 de minute după administrarea de salbutamol inhalator, este importantă cunoașterea variabilității valorilor rezistenței respiratorii (Rocc)

pe termen scurt, adică în ce măsură valorile variază atunci când se repetă la un interval scurt de timp, fără a fi aplicat un tratament, în aceleași condiții de examinare. Pe de altă parte, testarea respiratorie funcțională se aplică și pentru urmărirea eficienței unui tratament de lungă durată; din aceleași considerente, este necesară cunoașterea variabilității metodei în absența unui tratament, atunci când se repetă la un interval mai lung de timp (ex. 1-3 luni). Pentru stabilirea acestor limite între care variabilitatea metodei este considerată fiziologică și nu datorată unei intervenții terapeutice, este importantă includerea în astfel de studii a copiilor sănătoși.

Majoritatea studiilor având ca subiect tehnica întreruperii fluxului au inclus copii cu astm bronșic sau wheezing recurent. Valorile normale au fost raportate în diferite studii, incluzând un număr

Adresa de corespondență:

Dr. Sorin C. Man, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Str. Emil Isac, Nr. 13, Cluj-Napoca

variabil de copii sănătoși (1-4), dar condițiile de determinare a rezistenței respiratorii prin TIF nefiind indentice, acestea nu se pot încă generaliza. Din păcate, în aceste studii nu s-a urmărit și variabilitatea tehnicii pe termen scurt sau pe termen lung. Aceste informații sunt necesare când vorbim de o tehnică nestandardizată, întrucât în stabilirea unui prag maxim al unei valori bazale sau un prag maxim ce definește un răspuns bronhodilatator pozitiv, trebuie să ținem cont și de variabilitatea metodei în condiții normale.

## OBIECTIV

Obiectivul propus în acest studiu a fost de a evalua variabilitatea pe termen scurt a tehnicii (la un interval de 20 de minute), la același subiect, la un grup de copii astmatici și un grup de copii sănătoși.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am inclus în studiu 2 grupuri de copii: primul grup – copii sănătoși (criteriile de excludere fiind: prezența oricărei patologii cronice sau acute respiratorii, boli neuromusculare sau insuficiență cardiacă), iar cel de-al 2-lea grup – pacienți diagnosticați cu astm bronșic, dar care se aflau în afara exacerbării la momentul efectuării măsurătorii.

La ambele grupuri, s-a determinat rezistența respiratorie, prin tehnica întreruperii fluxului, în aceleași condiții: ortostatism, nasul pensat și obrajii susținuți. S-a luat în calcul media a 5 măsurători consecutive relativ constante (variație maximă 0,2 kPa/l/sec). S-au efectuat măsurătorile de 2 ori la fiecare pacient, la 20 de minute interval, în aceleași condiții. În acest interval, subiecții nu au primit nici un fel de medicație și nu au efectuat nici un fel de efort fizic.

Rezultatele individuale au fost înregistrate și ulterior comparate. S-au calculat media și procentile pentru variația rezistenței respiratorii în cele 2 grupuri, iar pentru ilustrarea variabilității Rocc am exprimat grafic valorile, folosind metoda Bland și Altman.

## REZULTATE

Au fost incluși în studiu 22 de copii astmatici și 21 de copii sănătoși. Caracteristicile celor 2 grupuri sunt redate în tabelul 1. Nu există diferențe statistice între cele 2 grupuri în ceea ce privește vârsta, talia și greutatea, loturile fiind comparabile.

**TABELUL 1.** Caracteristicile demografice ale populației incluse în studiu

	Copii sănătoși (n=22)	Copii astmatici (n=21)	T test
Vârsta medie (ani, limite)	8,7 ani (3,6-17)	10,1 ani (5-17)	T=-0,972 P=0,34
Greutate medie (kg)	32,02 kg	34,52 kg	T=-0,448 P=0,658
Talie medie (cm)	135,15 cm	138,28 cm	T=-0,264 P=0,794

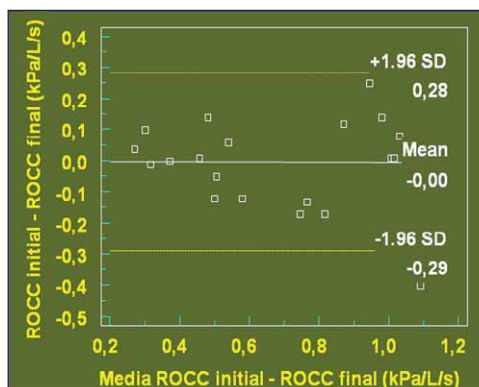
Variația absolută a Rocc (diferența dintre Rocc bazal și Rocc efectuat la 20 de minute interval), la cele 2 grupuri este prezentată în tabelul 2.

**TABELUL 2.** Variația absolută a Rocc la cele 2 grupuri

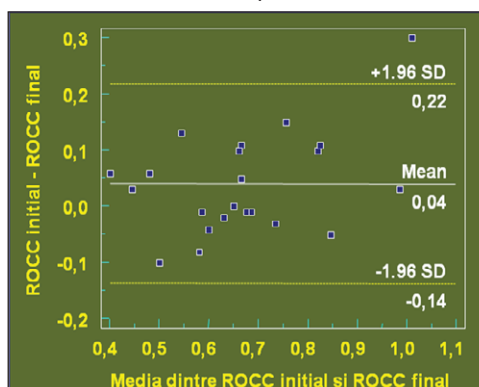
	Non-astmatici	Astmatici
Media variației Rocc (kPa/l/sec)	0,0033	0,0400
Deviație standard	0,14	0,09
Interval de confidență 95%	De la -0,062 la +0,060	De la -0,0800 la +0,0001

Nu există diferențe semnificative între media variației Rocc la copiii astmatici și nonastmatici ( $p=0,24$ ).

În figurile 1 și 2 sunt exprimate grafic toate valorile obținute la cele 2 grupuri, sub forma diagramelor Bland și Altman.



**FIGURA 1.** Graficul Bland-Altman al diferențelor dintre măsurătorile Rocc la copiii non-astmatici



**FIGURA 2.** Graficul Bland-Altman al diferențelor dintre măsurătorile Rocc la copiii astmatici

În tabelul 3 variația Rocc la cele 2 grupuri este exprimată procentual, incluzând percentilele 5 și 95 pentru fiecare dintre cele 2 grupuri de pacienți.

**TABELUL 3.** Variația procentuală a Rocc

	Non-astmatici	astmatici
Percentila 5	-26,3%	-22,6%
Percentila 95	+34%	+17,2%

## DISCUȚII

Variabilitatea globală a unei metode diagnostice depinde de variabilitatea între diferiții subiecți (interindividuală) și de variabilitatea înregistrată la același subiect pe termen scurt și pe termen lung (intraindividuală). În cazul tehnicii întreruperii fluxului, ar fi utilă cunoașterea variabilității pe termen scurt, respectiv la 20 de minute interval, pentru a crește sensibilitatea în aprecierea unui răspuns bronhodilatator, evaluat prin această tehnică. Pentru aceasta, de obicei se determină Rocc bazal și la 20 de minute după administrarea de salbutamol inhalator. Pentru ca rezultatul după administrarea de bronhodilatator să reflecte într-adevăr modificările datorate acțiunii medicamentului, trebuie să cunoaștem în ce măsură variază în mod normal rezistența respiratorie determinată la 20 de minute interval, la același subiect. În aceeași măsură este utilă și cunoașterea variabilității pe termen lung, la același subiect. În cazul tehnicii întreruperii fluxului, aceasta ar conta atunci când măsurătorile se efectuează la intervale mai mari de timp (de ex. 1 lună), pentru a aprecia de ex. intervenția unui tratament de fond antiastmatic.

Am încercat în acest studiu evaluarea variabilității pe termen scurt a Rocc, respectiv la 20 de minute interval, la un grup de copii astmatici și un grup de copii sănătoși. Loturile au fost comparabile din punctul de vedere al vârstei, taliei, greutateii.

Din cauza numărului redus de pacienți în cele 2 loturi, studiul se poate considera mai mult observațional, lucru de care trebuie ținut cont în interpretarea rezultatelor. Astfel, în ambele loturi s-a putut remarca o variație a Rocc în ambele sensuri, respectiv scăderi sau creșteri față de valorile inițiale bazale, percentilele 5 și 95 fiind situate la valori de -26,3% și +34,4% la grupul de copii sănătoși și respectiv de -22,6 și +17,2% la grupul de copii astmatici. Nu există o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește variația Rocc între cele 2 grupuri de pacienți ( $p=0,24$ ).

În diagramele Bland și Altman prezentate, limitele de 95% ale intervalelor de variație se situează între +0,28 și -0,29 kPa/l/sec la pacienții non-astmatici și între +0,22 și -0,14 kPa/l/sec la pacienții astmatici. Aceasta înseamnă că 95% dintre variațiile considerate „normale” se regăsesc între aceste limite.

Există puține studii în care s-a încercat determinarea variabilității Rocc, măsurate prin tehnica întreruperii fluxului. Unul dintre acestea (5) este realizat tot pe un număr relativ scăzut de pacienți, respectiv 32, dar s-a reușit evaluarea variabilității atât pe termen scurt (la 20 de minute interval), cât și pe termen lung (în medie la 38 de zile distanță). Au fost incluși în studiu copii cu vârste între 3 și 6 ani, fără istoric de astm sau eczemă atopică și fără simptome respiratorii la momentul examinării. S-a obținut o deviație standard pentru variabilitatea pe termen scurt de 0,10 kPa/l/sec, similară cu datele obținute în studiul de față, respectiv 0,14 kPa/l/sec la pacienții sănătoși și 0,09 kPa/l/sec la pacienții astmatici.

Klug et al (6) determină o deviație standard de 0,08 kPa/l/sec pentru variabilitatea pe termen scurt a Rocc, la un grup de copii cu vârste între 2 și 7 ani.

Într-un studiu efectuat de Chan et al în 2003 s-a determinat Rocc prin tehnica întreruperii fluxului, atât bazal, cât și la 15 minute interval după administrarea de placebo sau salbutamol inhalator. Au fost incluși în studiu 85 de copii, divizați în 3 grupuri: copii sănătoși, copii cu tuse cronică izolată și copii cu wheezing recurent. Limitele de 95% ale variației Rocc au fost de 20% față de valoarea predictivă a Rocc în funcție de vârstă. (În acest studiu, Rocc a fost exprimat procentual, ca valoare predictivă corespunzătoare vârstei, și nu în valori absolute). Răspunsul la administrarea de bronhodilatator a fost diferit la copiii sănătoși față de cei cu tuse persistentă ( $p=0,03$ ) sau cei cu wheezing recurent ( $p=0,01$ ).

## CONCLUZII

Rezistența respiratorie, determinată prin tehnica întreruperii fluxului este o măsurătoare relativ stabilă pe termen scurt. Nu există diferențe semnificative între media variației Rocc la copiii astmatici și nonastmatici.

## *Short-term variability of respiratory resistance determined by the interrupter technique*

**Sorin C. Man, Simona A. Tătar**

*University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca*

### ABSTRACT

**Introduction:** Measuring the respiratory resistance by the interrupter technique (IT) is an attractive technique in pediatrics because it requires only minimal cooperation of the child. To interpret the results of any diagnostic method it is necessary to know its variability. Overall variability of a method depends on the variability between different subjects on short and long term, but also on recording different values in the same subject.

**Objective:** This study aimed to assess short-term variability of the respiratory resistance measured by the interrupter technique in the same subject in both asthmatic and non-asthmatic children.

**Material and methods:** Rocc was determined in 21 children without asthma and 22 children with asthma. In every child two determinations of Rocc were performed at 20 minutes interval, without any intervention between the 2 tests.

**Results:** Rocc's absolute change in non-asthmatic children was 0.0033 kPa / L / s (standard deviation 0.14, 95% confidence interval: from -0.062 to 0.06) and in asthmatic children 0.04 kPa / L / s (standard deviation 0.09, 95% confidence interval: from -0.080 to 0.0001); the differences were not statistically significant between the two groups ( $p = 0.24$ ). Reported as percentiles 5th and 95th the changes of Rocc in non-asthmatic children were -26.3% and 34.0%. In children with asthma, these percentiles were -22.6%, 17.2% respectively.

**Conclusions:** The study shows that Rocc is a relatively stable short-term measurement, and for interpreting the changes of Rocc as significant after a certain intervention (eg, administration of salbutamol), they should be greater than short-term variability of the method.

**Key words:** respiratory resistance, interrupter technique, short-term variability, children, asthma

### INTRODUCTION

The interrupter technique (IT) is attractive in young ages by providing an alternative for measuring lung function in preschool children, a field where respiratory assessment is limited precisely by child's inability to perform forced respiratory maneuvers.

In interpreting the outcome of any diagnostic tool, it is absolutely necessary to know the short-term variability and its long-term. Since pulmonary function tests are used to test the bronchial reversibility, the measurements are performed before and 20 minutes after administration of inhaled salbutamol. In order to properly assess the response to any action in interpreting the Rocc values, it is important to know the extent to which the values vary when repeated after a short time (20 minutes) without treatment, applied under the same conditions of examination.

On the other hand, measuring lung function is also needed for following the effectiveness of a long-term treatment; for the same reasons, it is necessary to know the variability of the method in the absence of a treatment, when repeated at a longer

period of time (eg 1-3 months). To set these limits between which the variability of the method is considered physiological and not due to therapeutic interventions, it is important to include healthy children in such studies. Most studies conducted on the subject of interrupter technique have included children with asthma or recurrent wheezing. Normal values have been reported in various studies involving a variable number of healthy children<sup>1-4</sup>, but the conditions of the determination of respiratory resistance by IT are not identical, they still can not generalize. Unfortunately, these studies didn't aim to assess the short or long-term variability in the technique. This information is required when it comes to a non-standardised technique, as in setting a maximum threshold value or a maximum basal that defines a positive bronchodilator response, we must take into account the normal of the method.

### OBJECTIVE

The proposed objective in this study was to assess the short-term variability of the technique (every 20 minutes), in the same subject, in a group of asthmatic and a group of healthy children.

## MATERIALS AND METHODS

We included two groups of children: first group - healthy children (exclusion criteria were: presence of any chronic or acute respiratory diseases, neuromuscular diseases or heart failure) and the 2nd group - patients diagnosed with asthma but who were outside of an exacerbation at the time of measurement. In both groups, respiratory resistance was determined by the interrupter technique under the same conditions: standing, nose clipped and cheeks supported. It took into account the average of five consecutive measurements relatively constant (maximum variation of 0.2 kPa/l / sec). Measurements were performed two times in each patient within 20 minutes under the same conditions. During this time subjects did not receive any medication and have not taken any exercise.

Individual results were recorded and then compared. The average and percentiles for changes in respiratory resistance in the two groups were calculated and the variability of Rocc values was expressed graphically using the Bland and Altman method.

## RESULTS

Twenty-two children with asthma and 21 healthy children were included in the study. The characteristics of the two groups are showed in Table 1. No statistical differences between the two groups regarding age, height and weight were recorded, the lots being comparable.

**TABLE 1.** Demographic characteristics of the study population

	Healthy children (n=22)	Asthmatic children (n=21)	T test
Mean age (years, limits)	8.7 ani (3.6-17)	10.1 ani (5-17)	T=-0.972 P=0.34
Mean weight (kg)	32.02 kg	34.52 kg	T=-0.448 P=0.658
Mean height (cm)	135.15 cm	138.28 cm	T=-0.264 P=0.794

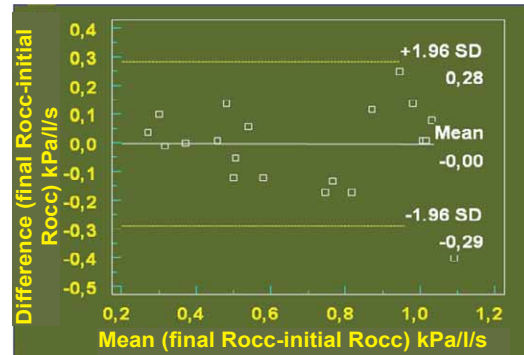
Rocc absolute variation (difference between basal and Rocc made at 20 minute interval) of the 2 groups is presented in Table 2.

**TABLE 2.** Rocc absolute variation in the two groups

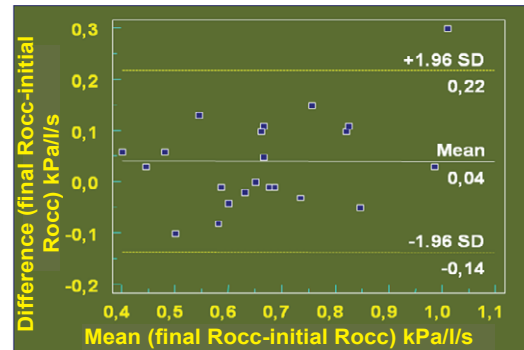
	Non-asthmatics	Asthmatics
Mean of Rocc variation (kPa/l/sec)	0.0033	0.0400
Standard deviation	0.14	0.09
95% confidence interval	from -0.062 to +0.060	from -0.0800 to +0.0001

There are no significant differences between the Rocc average change in children with asthma and the non-asthmatic group ( $p = 0.24$ ).

Figures 1 and 2 are expressing graphically all values obtained in the two groups, using Bland and Altman diagrams.



**FIGURE 1.** Bland-Altman plot of differences between the measurements in non-asthmatic children



**FIGURE 2.** Bland-Altman plot of differences between the measurements in asthmatic children

In Table 3 Rocc variation in the two groups is expressed as a percentage, including 5 and 95 percentiles for each of the two groups of patients.

**TABLE 3.** Percentage changes of Rocc in the two groups

	Non-asthmatic group	Asthmatic group
Percentile 5	-26.3%	-22.6%
Percentile 95	+34%	+17.2%

## DISCUSSION

Global variability of a diagnostic method depends on the variability between different subjects (inter-subject) and the variability recorded in the same subject in short and long term (intra-subject). In the case of the interrupter technique it would be useful to know the short-term variability, more exactly the variation in 20-minute interval in order to increase sensitivity in the assessment of bronchodilator response assessed by this technique. The bronchodilator response is evaluated by measuring Rocc at baseline and 20 minutes after administration of inhaled

salbutamol. To say that the results after administration of bronchodilator indeed reflect changes due to drug action, we need to know to what extent respiratory resistance varies normally determined at 20 minute interval, in the same subject. Equally it is very useful the knowledge of long-term variability, in the same subject. This would be helpful in the case of the interrupter technique, when the measurements are made at greater intervals of time (eg, a month) to assess the intervention of a chronic antiasthmatic treatment.

We tried in this study to assess the short-term variability of Rocc, at 20 minutes interval in a group of asthmatic children and a group of healthy children. The groups were comparable in terms of age, size, weight.

Due to the small number of patients in the 2 groups, the study can be considered more an observational work and it has to be taken into account in interpreting the results. Thus, in both groups we could notice a change in both directions of Rocc values after 20 minutes, respectively decreases or increases from baseline. Fifth and 95th percentiles are located at values of -26.3% and 34.4% in the healthy children and -22.6 and +17.2% respectively in the group of asthmatic children. There is a statistically significant difference in terms of Rocc variation between the two groups of patients ( $p = 0.24$ ).

The Bland and Altman diagrams presented shows the 95% limits of the variation of intervals between 0.28 and -0.29 kPa / l / sec in non-asthmatic patients and between 0.22 and -0.14 kPa / l / sec in asthmatic patients. This means that 95% of variation, considered “normal” can be found within these parameters.

There are only few studies which attempted to determine the variability of Rocc, measured by the

interrupter technique. One of these<sup>5</sup> made also on a relatively small number of patients, 32, managed both short-term variability assessment (at 20 minutes interval) and long (on average 38 days away). The authors included in the study children aged between 3 and 6 years with no history of asthma or eczema and no respiratory symptoms at the time of examination. They obtained a standard deviation of short-term variability of 0.10 kPa / l / sec, similar to data obtained in this study, ie. 0.14 kPa / l / sec to healthy patients and 0.09 kPa / l / sec asthmatic patients.

Klug et al (6) reported a standard deviation of 0.08 kPa / l / sec for short-term variability Rocc, in a group of children aged between 2 and 7 years.

In a study by Chan et al in 2003 (7) Rocc was determined by the interrupter technique, both basal and 15 minute interval after administration of placebo or inhaled salbutamol. There were 85 children enrolled, divided into three groups: healthy children, children with isolated chronic cough and children with recurrent wheezing. 95% limits of the variation of Rocc were 20% from predictive value based on age. (In this study Rocc was expressed as a percentage, age-appropriate predictive value, and not in absolute values). The responsiveness of the administration of a bronchodilator was different from those in healthy children with persistent cough ( $p = 0.03$ ) or those with recurrent wheezing ( $p = 0.01$ ).

## CONCLUSIONS

Respiratory resistance, determined by the interrupter technique is a relatively stable short-term measurement. There are no significant differences between the average in short-term changes in children with asthma and the non-asthmatic group.

## REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Rech VV, Vidal PC, Melo Junior HT, Stein RT, Pitrez PM, Jones MH – Airway resistance in children measured using the interrupter technique: reference values. *J Bras Pneumol* 2008;34:796-803.
5. Beelen RMJ, Smit HA, van Strien RT, Koopman LP, Brussee JE, Brunekreef B – Short and long term variability of the interrupter technique under field and standardised conditions in 3-6 years old children. *Thorax* 2003;58:761-4.
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. Chan EY, Bridge PD, Dundas I, Pao CS, Healy MJR, McKenzie SA – Repeatability of airway resistance measurements made using the interrupter technique. *Thorax* 2003;58:344-7.