

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“Medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (frEBT) en la evaluación de pacientes con alergia respiratoria que acuden a la consulta del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario y Facultad de Medicina. “Dr. José Eleuterio González”. Monterrey, Nuevo León.”

Por

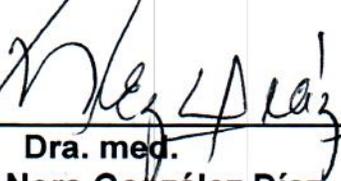
Dra. Rosa Ivett Guzmán Avilán

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

2 de Febrero de 2018

“Medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (frEBT) en la evaluación de pacientes con alergia respiratoria que acuden a la consulta del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario y Facultad de Medicina. “Dr. José Eleuterio González”. Monterrey, Nuevo León.”

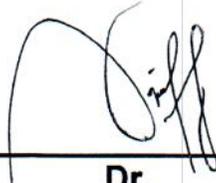
Aprobación de la tesis:



Dra. med.

**Sandra Nora González Díaz
Directora de tesis**

Jefa del departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”



Dr.

**Alfredo Arias Cruz
Co-Director de tesis.**



Dr.

**Rodrigo Elizondo Omaña
Co-Director de tesis.**



**Dr. med Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

“Medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (frEBT) en la evaluación de pacientes con alergia respiratoria que acuden a la consulta del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario y Facultad de Medicina. “Dr. José Eleuterio González”. Monterrey, Nuevo León.”

Aprobación de la tesis:

**Dra. med.
Sandra Nora González Díaz
Directora de tesis
Jefa del departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”**

**Dr.
Alfredo Arias Cruz
Co-Director de tesis.**

**Dr.
Rodrigo Elizondo Omaña
Co-Director de tesis.**

**Dr. med Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a:

A mi esposo por todo su amor, apoyo y compañía durante mi carrera y especialidad, por confiar en mí y estar a mi lado cada día.

A mi hijo por ser mi motor de vida y darme la más grande dicha y felicidad.

A mis padres por la vida, por todo su cariño, y por darme siempre la seguridad y la educación necesaria para realizar mi especialidad y alcanzar mis metas en la vida.

A la Doctora Sandra por su incondicional apoyo al proporcionarme todas las herramientas para lograr siempre el mayor aprendizaje.

A mis maestros por todos las enseñanzas impartidas que fueron parte fundamental de mi formación.

A mis hermanos, compañeros, amigos y a todas aquellas personas que han contribuido en mí formación académica.

**Con cariño.
Rosa Ivett Guzmán Avilán**

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	12
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	37
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	39
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	41
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	47

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN 59

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN 61

Capítulo IX

10. BIBLIOGRAFÍA 63

Capítulo X

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 64

ÍNDICE DE TABLA

1. TABLA 1	21
2. TABLA 2	43
3. TABLA 3	50
4. TABLA 4	50
5. TABLA 5	51
6. TABLA 6	52
7. TABLA 7	53
8. TABLA 8	54

9. TABLA 9	55
10. TABLA 10	55
11. TABLA 11	56
12. TABLA 12	56
13. TABLA 13	57
14. TABLA 14	57
15. TABLA 15	58

ÍNDICE DE FIGURAS

1. FIGURA 1	14
2. FIGURA 2	18
3. FIGURA 3	19
4. FIGURA 4	23
5. FIGURA 5	24
6. FIGURA 6	25
7. FIGURA 7	28

8. FIGURA 8	32
9. FIGURA 9	33
10. FIGURA 10	37
11. FIGURA 11	48

LISTA DE ABREVIATURAS

FEV 1: VOLUMEN ESPIRATORIO DEL PRIMER SEGUNDO

CVF: CAPACIDAD VITAL FORZADA

PEF: FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO

EBT: TEMPERATURA DEL ALIENTO

FrEBT: FRACCIÓN EXHALADA DEL ALIENTO.

**Título: Medición de la temperatura de la fracción exhalada de
aliento (frEBT) en la evaluación de pacientes con alergia
respiratoria que acuden a la consulta del Centro Regional de
Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario y Facultad
de Medicina. “Dr. José Eleuterio González”. Monterrey, Nuevo
León.**

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica.

Aspirante: Dra. Rosa Ivett Guzmán Avilán.

Director de tesis: Dra. med. Sandra Nora González Díaz.

Co-Director de tesis: Dr. Alfredo Arias Cruz.

Co-Director de tesis: Dr. Rodrigo Elizondo Omaña.

Jefa del Centro de Alergias e Inmunología Clínica: Dra.
med. Sandra Nora González Díaz.

Capitulo I. Resumen

Capítulo I. Resumen

El aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas, ha propiciado la incorporación de nuevos métodos de diagnóstico no invasivos con mayor

sensibilidad y especificidad para un tratamiento oportuno, preventivo encaminado en mejorar el control de su padecimiento, calidad de vida del paciente y costos en la atención médica en departamentos de emergencias.

La medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento se ha sugerido en los últimos años como un método no invasivo con el cual se pueden evaluar y/o monitorear diferentes procesos patológicos en el sistema respiratorio. Paredi *et al.* y Piacentini *et al.* en el 2002 midieron la temperatura de la fracción exhalada de aliento utilizando sensores rápidos de detección, en conjunto con la medición del óxido nítrico exhalado, obteniendo resultados significativos en cuanto al aumento de temperatura y su relación con el grado de inflamación, sin embargo, este método fue difícil de estandarizar y de replicar.

Popov y sus colaboradores desarrollaron un termómetro especializado en el 2007 con el cual se medía la temperatura de la fracción exhalada de aliento encontrando resultados similares a los artículos anteriores pero el cual sí era factible para replicar y estandarizar.

En esta tesis se utilizó este mismo termómetro para la valoración de la temperatura de la fracción exhalada de aliento en pacientes mexicanos.

En el análisis hacia la población fumadora y no fumadora, se estableció una relación significativa en cuanto al aumento de la temperatura de la fracción exhalada de aliento en la población que fumaba. En la comparación de las temperaturas entre ambos grupos se encontró una diferencia significativa entre los valores de T1,T3 y la Rel T1/T3 con $p=.001$, $p=.007$ y $p=.001$ respectivamente. Por lo tanto, se determina que existe una diferencia en la temperatura que podría interferir en el diagnóstico de las enfermedades como Rinitis Alérgica o Asma, así como en los pacientes fumadores y no fumadores.

Por lo tanto se puede utilizar la medición de la fracción exhalada del aliento como método no invasivo, de fácil acceso, reproducible para el monitoreo de las enfermedades respiratorias.

Capítulo II. Introducción

Importancia y prevalencia de las enfermedades alérgicas

La prevalencia de las enfermedades alérgicas va en aumento en todo el mundo tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. Se ha producido un aumento constante en la prevalencia de enfermedades alérgicas a nivel mundial con un 30-40% de la población del mundo afectada por una o más enfermedades alérgicas.¹ Según La Organización Mundial de la Salud (OMS), cientos de millones de personas en el mundo sufren de rinitis y se estima que 300 millones tienen asma.

Una alta proporción de este aumento se está produciendo en sujetos jóvenes, por lo que, cuando esta llegue a la edad adulta, se espera que aumente aún más la carga de las enfermedades alérgicas. Se estima que los problemas alérgicos seguirán en aumento conforme la contaminación atmosférica y la temperatura ambiente aumente.² Estos cambios ambientales afectarán a los recuentos de polen, la presencia de insectos, y la presencia de hongos asociados a las enfermedades alérgicas. Las enfermedades atópicas como la dermatitis atópica, la rinitis alérgica y el asma han aumentado en décadas recientes y actualmente afectan a 20% de la población en los países desarrollados.³ Debido a que la prevalencia de la alergia ha aumentado, se debe de considerar como un principal problema de salud.

La marcha atópica

La atopía se define como una característica personal o familiar en la que el individuo afectado es propenso a tener reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE.⁴ El concepto de “la marcha atópica” describe una progresión en la cual la epidermis se ve expuesta a alérgenos ambientales con lo cual inicia una reacción alérgica conocida como dermatitis atópica, la cual predispone en los individuos una reacción alérgica sistémica y por lo tanto el desarrollo de 1 o más enfermedades atópicas, como rinitis alérgica y/o asma.⁵

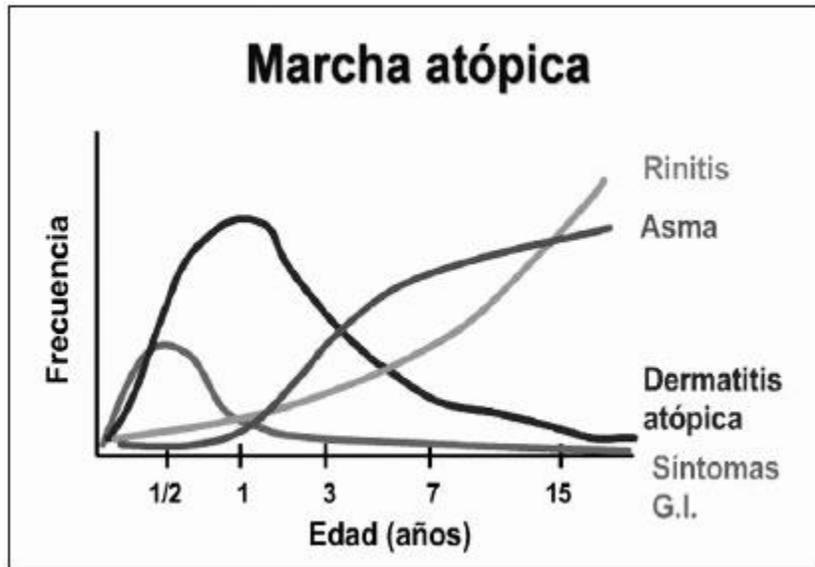


Figura 1: Se puede observar el camino clínico que recorre el enfermo atópico durante la evolución cronológica de sus enfermedades alérgicas

La rinitis alérgica es una afección heterogénea caracterizada por causar diferentes síntomas como congestión nasal, rinorrea, estornudos y prurito, además de causar inflamación.⁶ La fisiopatología de la rinitis alérgica se debe a una reacción de hipersensibilidad tipo 1 mediada por IgE, a causa de la inhalación de un antígeno externo.

La rinitis alérgica es un factor de riesgo para presentar asma y/o tener asma no controlada. El asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias crónica y es un serio problema de salud global que afecta a todos los grupos de edad. Su prevalencia está aumentando en el mundo, especialmente entre los niños. Aunque en algunos países se ha producido una disminución de las hospitalizaciones y muertes por asma, el asma sigue siendo una carga inaceptable en los sistemas de atención sanitaria y en la sociedad debido a la pérdida de productividad en el lugar de trabajo.⁷

Recomendaciones y tratamiento de la rinitis alérgica

Para los pacientes con rinitis alérgica sensibles a los ácaros del polvo casero, se sugiere la aplicación de programas de control ambiental con diversas intervenciones simultáneas en domicilios urbanos para aliviar los síntomas de asma en niños. También en niños y mujeres embarazadas se recomienda la supresión total a la exposición ambiental del humo de tabaco. Para los individuos expuestos a sensibilizantes ocupacionales se recomienda el uso de equipo protector como método de protección específica y así eliminar o reducir su exposición.

Para el tratamiento en pacientes con rinitis alérgica se recomienda el uso de antihistamínicos orales de nueva generación que no causen sedación y no interactúen con el citocromo p450. En niños con rinitis alérgica intermitente o persistente también se sugieren los antihistamínicos orales de nueva generación en lugar de los antihistamínicos intranasales.¹²

Se sugieren antileucotrienos orales en adultos y niños con rinitis alérgica estacional y en niños preescolares con rinitis alérgica perenne.

Desarrollo concomitante de Asma y Rinitis Alérgica

La mayoría de los pacientes con asma tienen rinitis coexistentemente y la prevalencia de asma en pacientes con rinitis alérgica varía de 10 a 40 %.¹³⁻¹⁶ Un estudio con 529 pacientes con rinitis alérgica diagnosticados por alergólogos en 26 centros mexicanos mostró que 36.2 % padecía asma, con variaciones entre 20 y 25 % en zonas secas del norte de México hasta 50 % en la zona tropical de Tabasco.¹⁷ Estas enfermedades pueden ocasionar exacerbaciones de síntomas de asma, y actuar como factores confusores para el diagnóstico de asma o asociarse con fenotipos de asma grave o de difícil control.

Para el diagnóstico de Asma o de Rinitis Alérgica, es necesaria la utilización de métodos invasivos como la espirometría. La espirometría es la técnica de exploración de la función respiratoria que mide los flujos y los volúmenes respiratorios útiles para el diagnóstico y el seguimiento de patologías respiratorias.

Debe realizarse siguiendo unas normas estrictas que garanticen su validez.¹⁸ El paciente, tras una inspiración máxima lenta, realiza una espiración forzada hasta expulsar todo el aire posible y realiza una nueva inspiración. Se debe obtener un mínimo de tres maniobras correctas. En la evaluación de la forma del bucle, la correcta realización de la técnica es especialmente importante. El primer tercio de la espiración y toda la inspiración son dependientes del esfuerzo, de modo que una colaboración inadecuada o insuficiente impide la interpretación.

El volumen expulsado durante el primer segundo de la espiración (FEV1) y la proporción que representa de la VC (Capacidad vital) informan del comportamiento dinámico de la vía aérea. En el primer segundo de la espiración se expulsa alrededor del 80% de la VC, aunque en ancianos este porcentaje disminuye al 70-75%. Valores inferiores a éstos indican la existencia de limitación del flujo aéreo. El flujo máximo espiratorio o ápice de flujo (PEF) se obtiene casi inmediatamente tras el inicio de la maniobra espiratoria (a volumen pulmonar próximo a la capacidad pulmonar total) y depende del esfuerzo. De los múltiples índices obtenibles durante la inspiración puede resultar útil conocer el flujo inspiratorio al 50% de la CV.

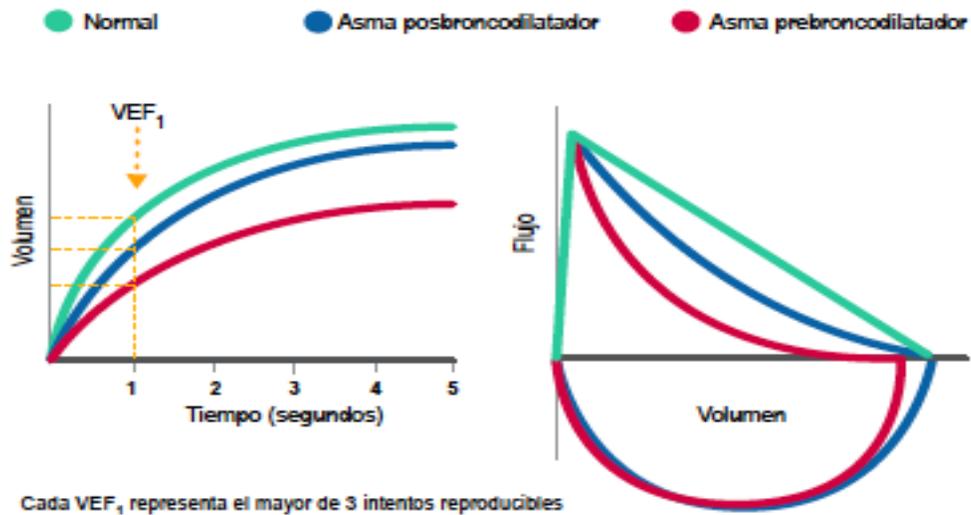


Figura 2. Curvas volumen-tiempo (izquierda) y flujo-volumen (derecha) de una espirometría. Con asma el aumento de volumen en el tiempo es mas lento y el máximo del flujo más bajo y corto. Esto mejora (parcialmente) en la prueba posterior al broncodilatador. Imagen tomada Larenas-Linnemann D et al. Guía Mexicana del Asma.

El asma y su clasificación

El asma es una enfermedad multifactorial que se caracteriza normalmente por una inflamación crónica de las vías respiratorias cuya prevalencia se calcula cerca de los 300 millones personas a nivel mundial.⁸

La Organización Mundial de la Salud y el Foro Internacional de Sociedades Respiratorias (FIRS, Forum of International Respiratory Societies) estima entre 300 y 235 millones de pacientes con asma en todo el mundo.

En México, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, 7 % de la población padece asma, lo cual significa aproximadamente 8.5 millones de mexicanos enfermos por este padecimiento respiratorio crónico.

Por otra parte, no hay duda que los gastos en salud afectan tanto a los pacientes y sus familiares como a las instituciones de salud, por lo que la unión de esfuerzos, a través de los expertos en la enfermedad, puede contribuir a establecer las mejores estrategias de atención acordes a nuestra realidad.

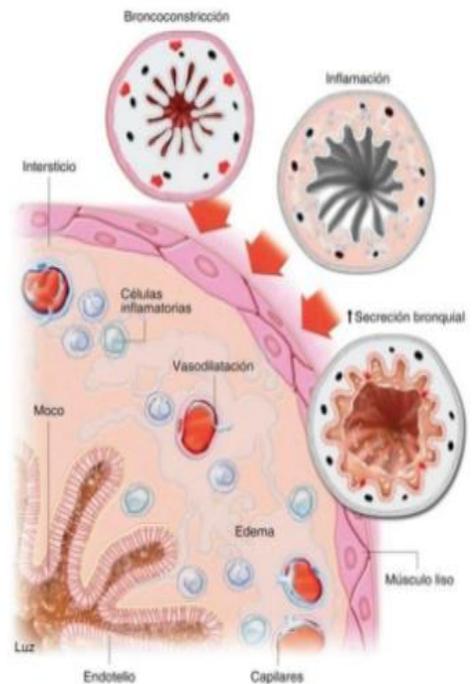


Figura 3: El asma se va a caracterizar por broncoconstricción,, inflamación de la vía aérea , aumento de la secreción bronquial , reclutamiento de las células inflamatorias.

Es definido por los antecedentes del paciente cuyos síntomas involucren sibilancias, dificultad respiratoria, disnea, opresión torácica y tos. Los pacientes que sufren esta enfermedad suelen tener uno o más de estos síntomas y suelen aparecer de forma variable a lo largo del tiempo y variando en intensidad. Usualmente aparecen o empeoran al despertarse o al anochecer y suelen ser desencadenados por alérgenos, ejercicio, risa o aire frío.

Se han identificado muchos fenotipos de asma a lo largo del tiempo, de los cuales los más comunes incluyen:

1. Asma alérgica: Es el fenotipo más fácil para reconocer, usualmente comienza en la infancia y se asocia a pasado o antecedentes familiares de enfermedades alérgicas como eczema, rinitis alérgica o alergia a comidas o medicamentos. Estos fenotipos usualmente responden bien a corticoesteroides inhalados.
2. Asma no alérgica: algunos adultos no presentan asma asociada con alergias y el perfil celular de estos pacientes se caracteriza por neutrofilia, eosinofilia, y contienen poco o nada de células inflamatorias, estos pacientes no responden bien a corticoesteroides inhalados.
3. Asma de establecimiento tardío: Usualmente se presenta más en mujeres en etapa adulta por primera vez en su vida, estos pacientes tienden a tener asma no alérgica y requieren dosis altas de corticoesteroides.

4. Asma con flujo limitado de aire: Algunos pacientes con asma de establecimiento tardío tienden a desarrollar obstrucción de la vía aérea debido a remodelamiento de la misma.
5. Asma con obesidad: Este fenotipo se caracteriza por las complicaciones de la vía respiratoria en relación con la obesidad

A pesar de los distintos fenotipos, el comienzo para el diagnóstico suele ser el mismo, en donde la identificación de los síntomas, el orden de aparición y sus antecedentes familiares son los que tienen más relevancia clínica.⁸

Tabla 1: clasificación del asma por fenotipos

Clasificación del asma por Fenotipos	
Asma alérgica: Inicio temprano, APP y AHF positivos para atopia	Asma no alérgica: <ul style="list-style-type: none"> • Algunos adultos con asma • Eosinofílica, neutrofílica o paucigranulocítica: respuesta regular a CEI
Asma de inicio tardío: Adulto, mujer, pobre respuesta a CEI.	Asma con limitación fija al flujo del aire: No-reversibilidad, después de años de asma
Asma con obesidad: Síntomas muy aparentes, pero no eosinofilia.	

Para la clasificación del asma por fenotipos se utilizó la guía Mexicana del Asma 2017.⁹ Con el avance en los últimos años de las bases moleculares del asma, se conoce que existen varios mecanismos inmunológicos (endotipos) que pueden llevar a la inflamación bronquial y los síntomas clínicos (fenotipos).

Tratamiento del Asma

La piedra angular son los esteroides inhalados, para el tratamiento del asma usualmente es la utilización de medicamentos a largo plazo tomados diariamente. Estos medicamentos mantienen los síntomas en un nivel tolerable y disminuyen la probabilidad de presentar un ataque asmático.

Es importante la formación de un plan de acción en el que las preocupaciones del paciente sean tomadas en cuenta y que además se analicen sus preferencias para evitar un mal apego al tratamiento.

El tratamiento farmacológico del asma debe ser flexible y que evolucione de acuerdo a los síntomas del paciente. Es decir, las medicinas prescritas al principio del tratamiento no serán las mismas que se vayan administrando a lo largo del mismo. Si el tratamiento está respondiendo, una disminución en la cantidad de medicinas administradas puede ser una opción viable. Llevar un récord adecuado de las medicinas que son administradas al paciente y la evolución de los síntomas del mismo es la mejor manera para modificar el tratamiento y por ende dar el tratamiento más adecuado. ¹⁰ El manejo del paciente con asma siempre tiene que iniciar con el

manejo no farmacológico, que consiste en ejercicio e intentar modificar los factores mejorables del medio ambiente.

Una vez iniciado el manejo no farmacológico, el médico prescribirá el tratamiento farmacológico necesario para controlar los síntomas agudos de tos y sibilancias durante las exacerbaciones (rescate) y el tratamiento cotidiano para mantener el control (mantenimiento).

Se debe de considerar que el tratamiento farmacológico difiere en los diferentes grupos de edad.

A continuación se representaran los diferentes pasos para el tratamiento de los pacientes según GUIMA.

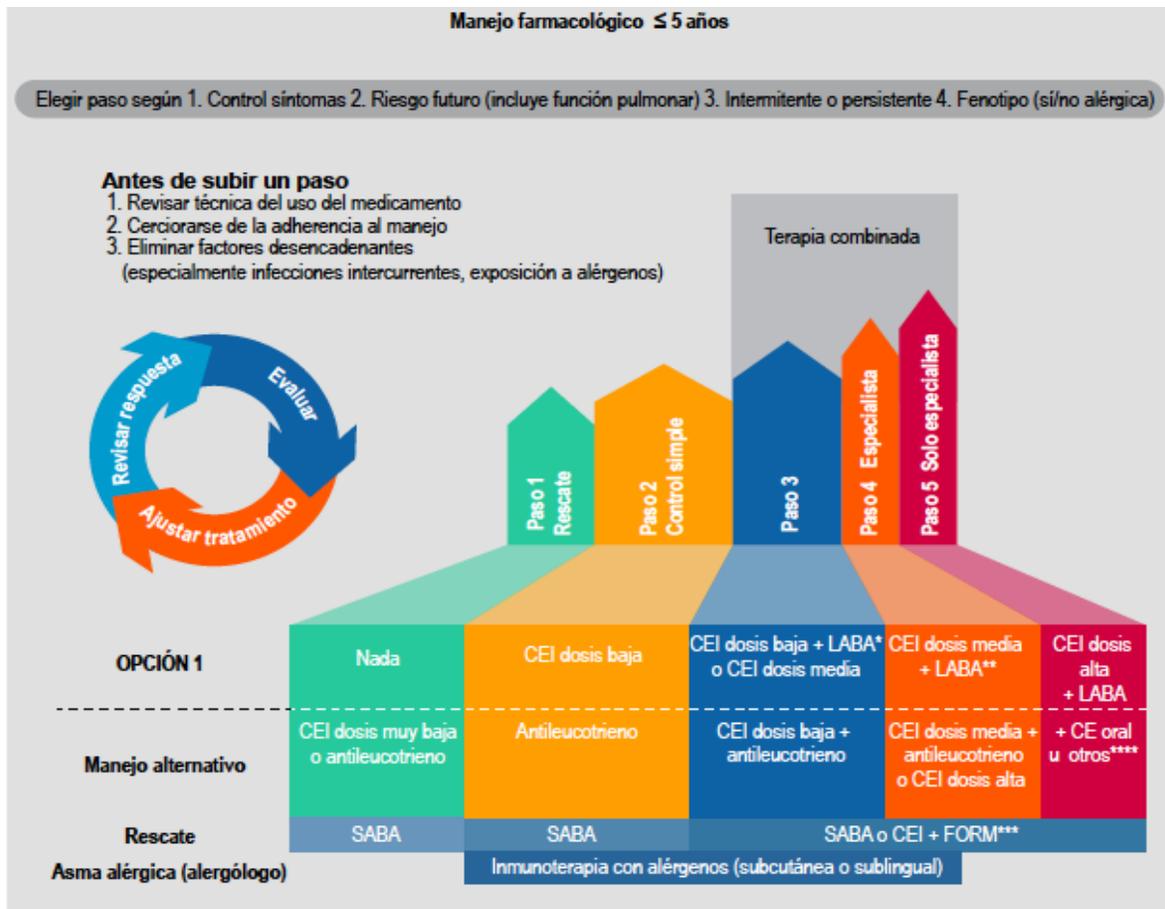


Figura 4 : Tratamiento de mantenimiento para pacientes <5 años, adolescentes y adultos con asma, según pasos de control y gravedad.

Manejo farmacológico 6-11 años

Elegir paso según 1. Control síntomas 2. Riesgo futuro (incluye función pulmonar) 3. Intermite o persistente 4. Fenotipo (sí/no alérgica)

Antes de subir un paso

1. Revisar técnica del uso del medicamento
2. Cerciorarse de la adherencia al manejo
3. Eliminar factores desencadenantes (especialmente infecciones intercurrentes, exposición a alérgenos)

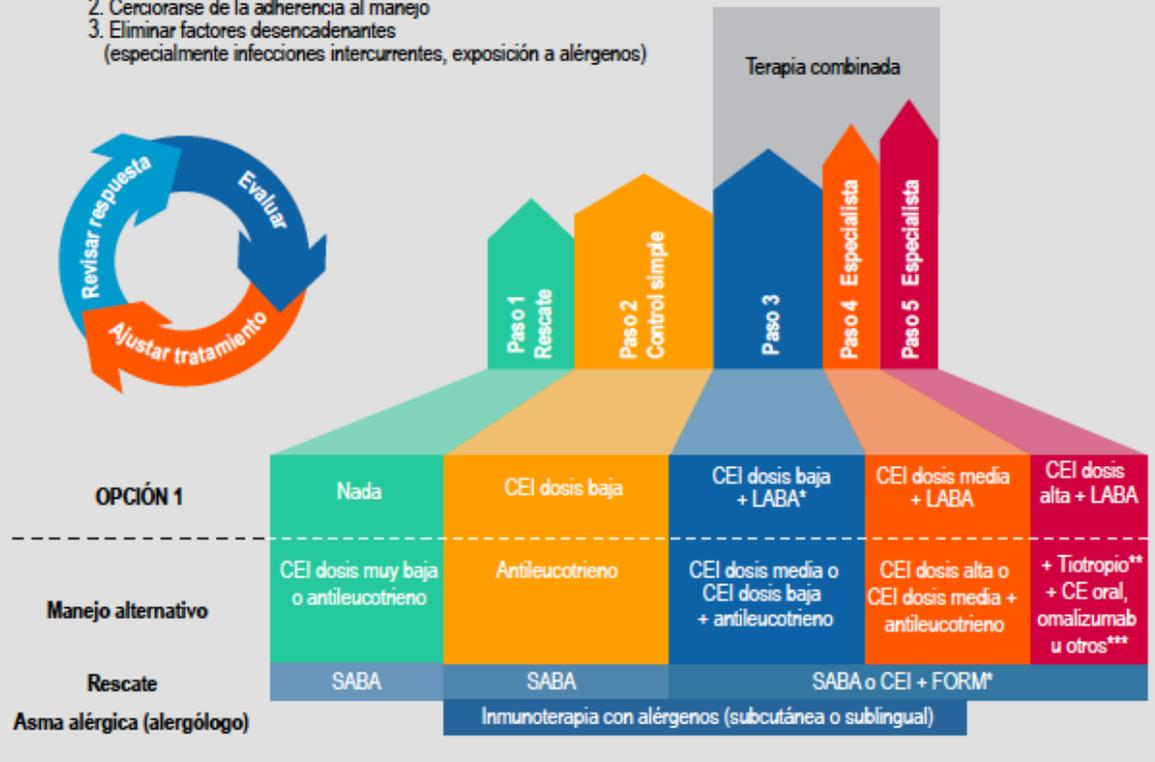


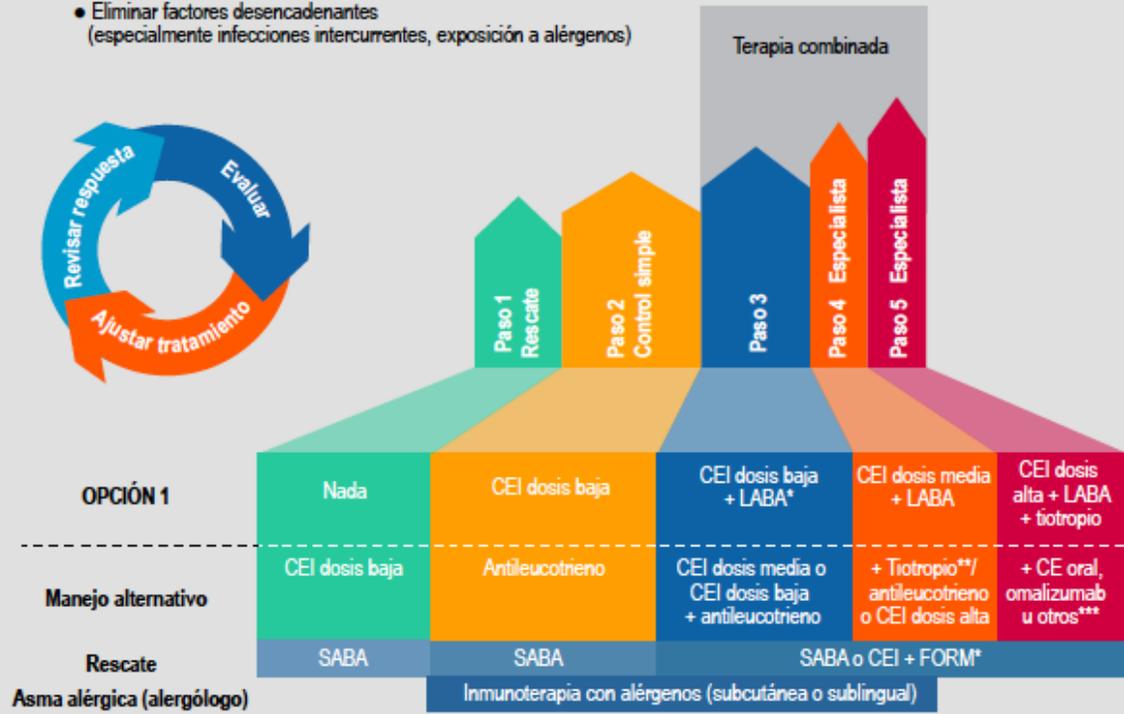
Figura 5: Tratamiento de mantenimiento para pacientes 6-11 años, adolescentes y adultos con asma, según pasos de control y gravedad.

Manejo farmacológico ≥ 12 años

Elegir paso según 1. Control síntomas 2. Riesgo futuro (incluye función pulmonar) 3. Intermitente o persistente 4. Fenotipo (sí/no alérgica)

Antes de subir un paso

- Revisar técnica del uso del medicamento
- Cerciorarse de la adherencia al manejo
- Eliminar factores desencadenantes (especialmente infecciones intercurrentes, exposición a alérgenos)



Tratamiento de mantenimiento para pacientes ≥ 12 años, adolescentes y adultos con asma, según pasos de control y gravedad.

Importancia de las manifestaciones clínicas

La inflamación de las vías respiratorias es considerada la característica más importante en las enfermedades respiratorias crónicas, causante de un agobio importante en los pacientes, por ejemplo en los pacientes que sufren rinitis alérgica, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁷ La inflamación local de las vías respiratorias causa un aumento de la temperatura en la zona inflamada. Debido a la localización anatómica de los pulmones y de las vías respiratorias.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica se encuentran los síntomas como: rinorrea acuosa, estornudos paroxísticos, obstrucción nasal, prurito nasal y conjuntivitis. También se ha visto una asociación a los siguientes síntomas: rinorrea posterior, dolor nasal y epistaxis recurrente.

Se ha establecido que en la exploración física para diagnosticar una rinitis alérgica es necesario una rinoscopia anterior mediante un espéculo y un espejo, además de una endoscopia nasal para excluir otras causas de rinitis, pólipos nasales y otras anomalías anatómicas.¹¹

Se ha buscado métodos no invasivos que puedan medir la temperatura de las vías respiratorias para poder relacionarlo con el grado de inflamación, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias como el asma.

Métodos Diagnósticos: Espirometría, Flujometría

Como en cualquier tipo de enfermedad una anamnesis completa de los signos, síntomas e historia familiar, es importante para establecer el diagnóstico de asma o rinitis alérgica, sin embargo el diagnóstico se confirma con la exploración funcional. La exploración funcional respiratoria nos sirve para confirmar el diagnóstico de asma, cuantificar la gravedad de la enfermedad, monitorizar la evolución y objetivar la respuesta al tratamiento.

La espirometría es la técnica más utilizada por su sencillez y coste para el diagnóstico del asma. Con ella medimos los volúmenes y flujos pulmonares generados en una maniobra de espiración máxima voluntaria, que puede ser simple o forzada (cuando pedimos al niño que la realice en el menor tiempo posible). Los espirómetros miden volúmenes, registrando el que entra o sale de la boca al tiempo, y los neumotacógrafos que, tras medir el flujo, integran esta señal electrónica en volumen y por medio de un cronómetro lo relacionan con el tiempo. Al final se obtienen dos curvas básicas para interpretar los valores espirométricos.

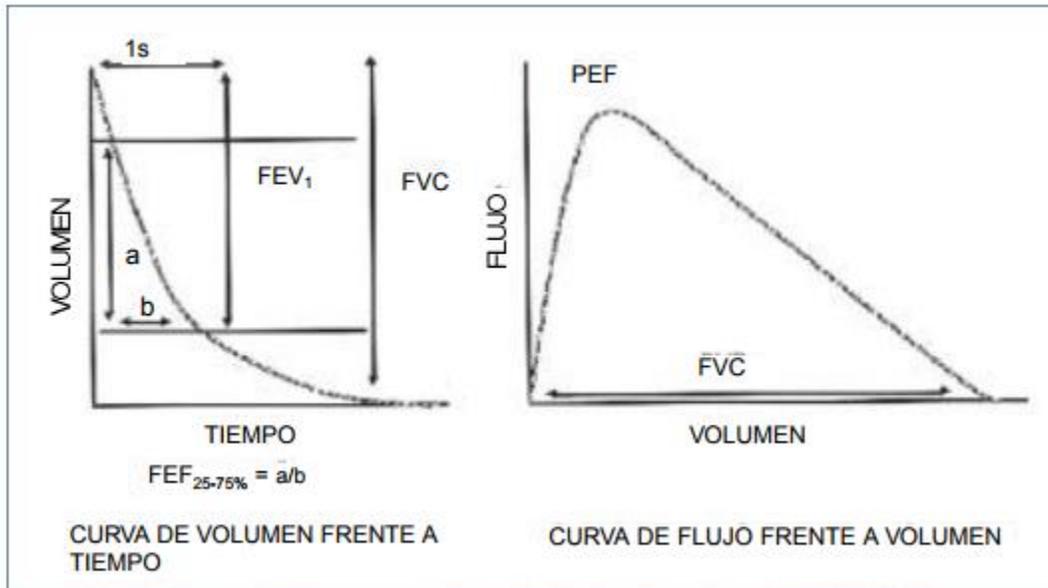


Figura 7: La primer figura representa la curva volumen- tiempo y la segunda representa la curva flujo-volumen, los cuales son parámetros que se miden en la espirometría

Junto con las curvas se obtienen diferentes parámetros como el Pico Espiratorio de Flujo, Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC (FEF25-75%), Flujos espiratorios forzados al 50% y al 25% de la FVC (MEF 50%, MEF 25%).

Para valorar la espirometría es fundamental que esté bien realizada y para ello la persona debe ser mayor de 6 años de edad para que pueda cooperar, estar en un ambiente tranquilo para evitar distracciones, tener una pinza en la nariz y realizar los pasos a continuación: una inspiración máxima y mantener el aire al menos 2-3 segundos; una espiración máxima hasta el vaciamiento pulmonar alcanzando el volumen residual. En general, se consideran valores normales para el FEV1 cifras entre el 80% y el 120%. El patrón obstructivo se considera leve cuando el valor

porcentual del FEV1 está entre 65- 80 %, moderado entre el 50-64 %, o grave si es menor del 50%.¹⁹

Nuevos métodos diagnósticos, temperatura.

Monitorear la temperatura central en el paciente es crucial ya que sus desviaciones a partir de su óptimo rango son sugestivas de una condición patológica.²⁰ Dado que la temperatura de las vías aéreas es un buen indicador del riego sanguíneo de la mucosa y los bronquios, la fracción exhalada de aliento (frEBT) podría ser un indicador valioso del estado de las vías aéreas y cualquier desviación podría ser catalogado como patológico.

La temperatura de las vías aéreas se comparó a la temperatura del conducto auditivo externo y a la temperatura axilar, donde se encontró que no existía una relación significativa entre ambas temperaturas y la temperatura de la vía aérea. Por ende, se llegó a la conclusión de que la temperatura existente en la vía aérea tiene que ser tomada como un indicador fisiológico nuevo del cual no existe un estándar para definir lo normal de lo patológico. Por lo tanto, se impulsaron estudios diferentes para desarrollar bases de datos en poblaciones para poder tener una medida estándar de lo que debe ser una temperatura normal de la fracción y lo que podría catalogarse como una medida patológica.²¹

Estudios recientes han observado que la medición de la temperatura del aire exhalado (frEBT) podría ser utilizado como un marcador no invasivo para la evaluación de inflamación de las vías respiratorias en los pacientes asmáticos.²²

La medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento se ha sugerido en los últimos años como un método no invasivo con el cual se pueden evaluar y/o monitorear diferentes procesos patológicos en el sistema respiratorio.²³ Paredi *et al.*²⁴ y Piacentini *et al.*²⁵ han medido la temperatura de la fracción exhalada de aliento utilizando sensores rápidos de detección, en conjunto con la medición del óxido nítrico exhalado. El método de medición utilizado por ellos es fue difícil de estandarizar, además de replicar el mismo aparato; sin embargo, se encontraron correlaciones entre la cantidad de óxido nítrico exhalado y la medición de la temperatura.

Estos estudios reforzaron la idea de medir con un aparato simple, preciso y no invasivo la temperatura de la fracción exhalada de aliento. Histológicamente de las paredes de la vía aérea bronquial han demostrado una mayor vascularización; Los cambios en la temperatura exhalada de aliento (EBT) se correlacionan con los cambios en el flujo sanguíneo bronquial. En consecuencia, se ha propuesto que fracción de la temperatura exhalada de aliento (EBT) y el flujo sanguíneo bronquial

pueden reflejar la inflamación y pueden actuar como marcadores de la inflamación de las vías respiratorias y la remodelación vascular en estos pacientes.²⁶

Popov *et al.*²⁷ desarrollaron un termómetro especializado y encontraron que existía una relación significativa entre el aumento de la temperatura en la fracción exhalada de aliento y los pacientes que padecían de asma.²⁷ Para la detección de la temperatura se le pedía al paciente que inhalara por la nariz y exhalara por la boca, la cual estaba acomodada en la boquilla del termómetro especializado. Se realizaba el procedimiento en intervalos de 1 minuto hasta que saliera el mismo resultado 2 veces seguidas en la pantalla digital (ohm-meter). Se calculó la temperatura utilizando la siguiente fórmula: $t = \frac{1}{4} [3287,923/\ln (80,057 \cdot R)] - 273$; en la que t es temperatura en °Celsius y R es la resistencia en ohms.



Figura 8: Primer Prototipo creado Popov. et al. Para medición de la temperatura del aliento

En el 2007 cuando se empezaron a crear los primeros prototipos para la medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento, se encontraron con que la temperatura de la habitación y la humedad podía afectar como factores de confusión en la medida, dando como resultado un valor más alto o más bajo al real. Después de estudios realizados con este prototipo, se optó por hacerle mejoras a la boquilla para mejorar el aislamiento del aire exhalado por el paciente y tener una medida más precisa y exacta, además agregaron una pantalla que mostrara la temperatura al momento como un termómetro digital axilar actual.

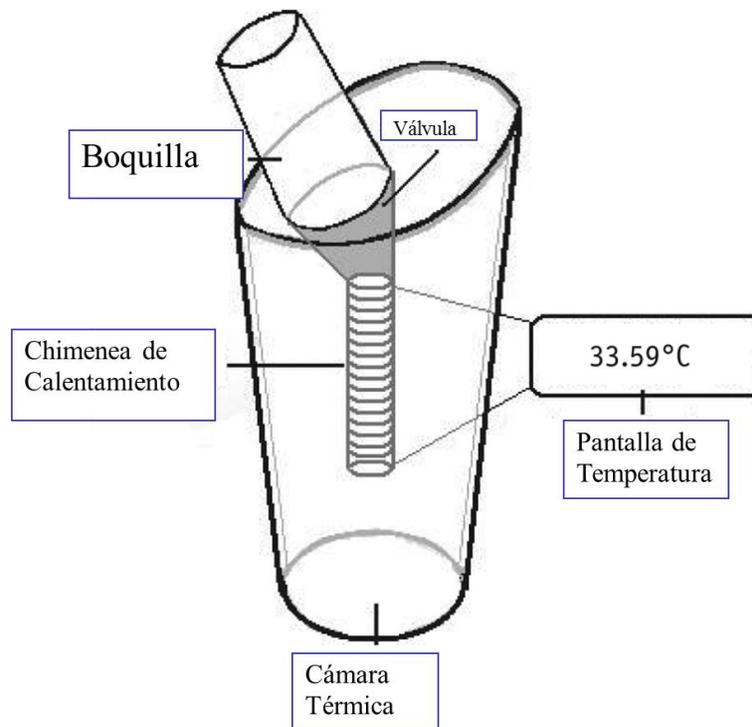


Figura 9 . Concepto esquemático del prototipo 2 utilizado para evaluar la fracción exhalada de aliento.

En este prototipo mejorado por *Popov et al.* el sujeto exhala continuamente en la cámara térmica del dispositivo hasta que la temperatura del disipador de calor alcanza una meseta, indicando que se ha alcanzado un equilibrio térmico dentro del sistema cerrado. Debido a la facilidad de funcionamiento y a la aceptabilidad por parte de los pacientes, este instrumento permite mediciones repetidas a lo largo del tiempo, con el potencial para uso como un dispositivo individual para mediciones en el hogar o en el entorno de trabajo.

Su usabilidad se ha mejorado aún más mediante la mejora del diseño general, la introducción de un procesador electrónico y la memoria que permite la detección automática del final de la medición, el seguimiento y el análisis de la curva de temperatura en un cálculo.¹⁹



Imagen 1 y 2 : Equipo FrEBT portátil en donde utiliza un software el cual se observa cuando el paciente ha alcanzado la temperatura máxima se observa una meseta

A pesar de estas mejoras en la tecnología del dispositivo, *Popov et al.* dejan en claro que para una valoración adecuada de la temperatura de la fracción exhalada de aliento es indispensable la adquisición de habilidades de medición con los dispositivos por los pacientes y el personal. Inclusive recomiendan un entrenamiento corto pero efectivo para el manejo adecuado del dispositivo, de lo contrario se obtendrán resultados confusos y poco significativos.²⁸



Los resultados obtenidos arrojaron que la temperatura de la fracción exhalada de aliento era mayor (promedio 35.45°, rango 34.12-36.9) en los pacientes asmáticos que en los pacientes del grupo control (promedio 34.84°, rango 32.29-35.84). Asimismo, se demostró que, con tratamiento anti-inflamatorio, la temperatura de la fracción exhalada de aliento en los pacientes asmáticos después del tratamiento disminuyó (promedio 34.78°, rango 33.23-36.06).²⁷

En conclusión, la medición de la fracción exhalada de aliento utilizando el termómetro especializado demuestra que el grado de inflamación de las vías respiratorias se correlaciona con la temperatura de la fracción exhalada de aliento. De esta manera se podría utilizar este método no invasivo de medición como parte integral de una evaluación clínica en pacientes con alergia respiratorias así como en pacientes asmáticos no controlados para un seguimiento posterior al tratamiento.

Capítulo III Hipótesis

Capítulo III Hipótesis

Hipótesis de la investigación:

El aumento de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (frEBT) se relaciona con la presencia de alergia respiratoria.

Hipótesis nula:

El aumento de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (frEBT) no se relaciona con la presencia de alergia respiratoria

Capítulo IV Objetivos

Capítulo IV Objetivos

Objetivo General:

Evaluar la medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (frEBT) de los pacientes atendidos en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “José Eleuterio González” que presenten alergia respiratoria.

Objetivos Específicos:

Evaluar la medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (frEBT) de los pacientes atendidos que diagnóstico de asma en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “José Eleuterio González”.

Evaluar la medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (frEBT) de los pacientes atendidos que diagnóstico de rinitis alérgica en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “José Eleuterio González”.

Capítulo V. Material y Métodos

Capítulo V. Material y Métodos

Metodología:

Se evaluaron pacientes de ambos sexos de 18-70 años con diagnóstico de alergia respiratoria que acuden al Centro Regional de Alergia e Inmunología clínica del Hospital Universitario de Monterrey, Nuevo León.

Las variables analizadas en el presente estudio utilizando el termómetro

especializado fueron 3: V1(evalúa temperatura en vía central), V2(evalúa temperatura en espacio muerto), V3 (evalúa temperatura en vía periférica) y RelT1/T3 (una ponderación que homologa ambas temperaturas y da una temperatura estándar). La RelT1/T3 se cataloga al final como la temperatura de la fracción exhalada de aliento del paciente.

Todas las variables analizadas son de tipo cuantitativo de distribución no paramétrica ya que no aumentan o disminuyen en un orden específico y no son escalas.

	Medición	Constante	Anatómicamente
V1(vía central)	t1	10	Tráquea, bronquios principales, lobulares y segmentarios (1-3)
V2 (espacio muerto)	t2	20	Vol. Entra desde la nariz-bronquiolos terminales (150ml)
V3 (vía periférica)	t3	70	Bronquiolos terminales, respiratorios (9-19)

Tabla 2. Mediciones que realiza el FrEBT dependiendo del espacio anatomico, asi como las constantes que se utilizaron para poder realizar la medición.

a. Análisis estadístico:

-Variables cualitativas: frecuencias y porcentajes

-Variables cuantitativas: se analizó su distribución (paramétrico contra no paramétrica) mediante la revisión de su asimetría y curtosis. De acuerdo a esto, según corresponda con medias (y desviación estándar) o medianas (y rangos intercuartiles).

-Estadística descriptiva. Prueba de Chi Cuadrada. Prueba de transformación Fisher. $P \leq 0.05$.

b. **Población:** Pacientes 18-70 años con alergia respiratoria.

c. **Secuencia metodológica:**

1. Cumplimiento de los criterios de inclusión.
2. Realización de historia clínica y/o pacientes de seguimiento.
3. Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica y/o asma.
4. Medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento.
5. Se evaluó relación T1/T3.

d. **Diseño**

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

Período de estudio: Marzo 2017- Mayo 2017

Lugar de referencia y reclutamiento: Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL, Monterrey, México.

Criterios de inclusión

1. Pacientes masculinos y femeninos entre 18- 70 años de edad que acudieron al Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” entre el 15 de marzo de 2017 y el 15 de mayo del 2017, los cuales fueron capaces de realizar la medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con cardiopatía grave o inestable (insuficiencia cardiaca, arritmias no controladas, infarto al miocardio reciente).
2. Pacientes con enfermedades neuromusculares (distrofia muscular).
3. Alteración con dificultad de entendimiento del procedimiento:
4. Contraindicaciones para realizar espirometria/FeNO/ frEBT:
 - Absolutas: neumotórax, desprendimiento de retina o insuficiencia cardiaca.
 - Relativas: Parálisis facial, problemas bucales, deterioro físico o cognitivo, falta

de comprensión a las maniobras a realizar.

Tamaño de la muestra:

Se realizó tamaño de la muestra a conveniencia.

Consideraciones éticas.

- Se informó a los pacientes del procedimiento a realizar.

Financiamiento

- No existieron conflictos de intereses los gastos del material e instrumentos necesarios por el estudio serán solventados por el investigador principal.

Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información utilizando el programa IBM SPSS Statistics para Windows 7, versión 20.

Capítulo VI. Resultados

Capítulo VI. Resultados.

Se realizó un análisis agregando 108 pacientes de los cuales se excluyeron 18. Los 90 pacientes restantes se dividieron en 2 grupos, uno control y otro con diagnóstico

de Alergia Respiratoria. Esto con el fin de poder establecer una comparación entre la temperatura de la fracción exhalada de aliento en pacientes sanos y con Alergia Respiratoria. Estableciendo en el grupo de “Alergia Respiratoria” a todos los pacientes con padecimientos de asma, rinitis alérgica y rinitis alérgica con asma”

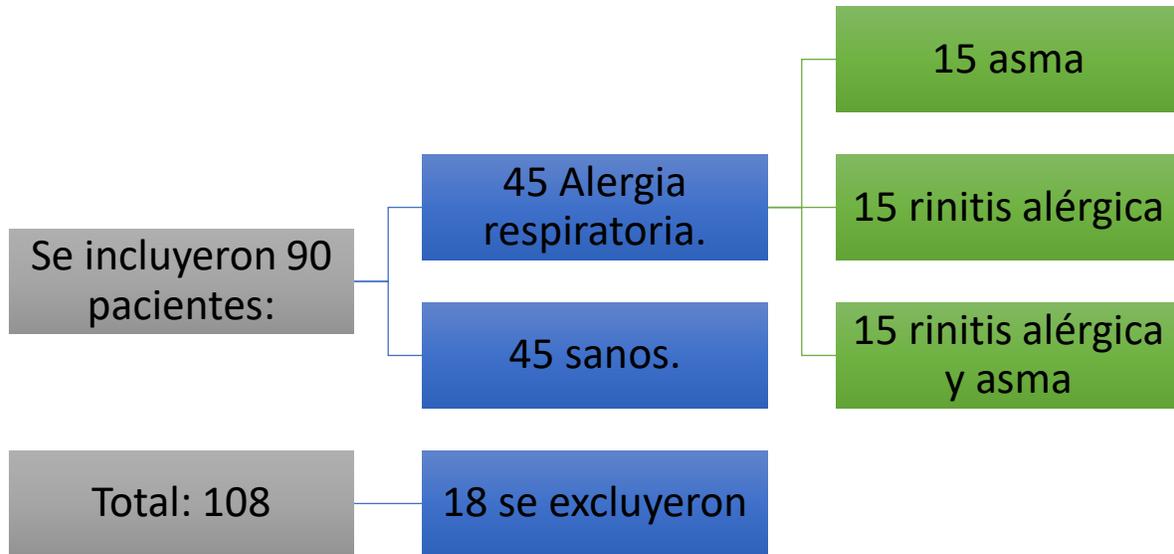


Figura 11: Se esquematiza la población del estudio.

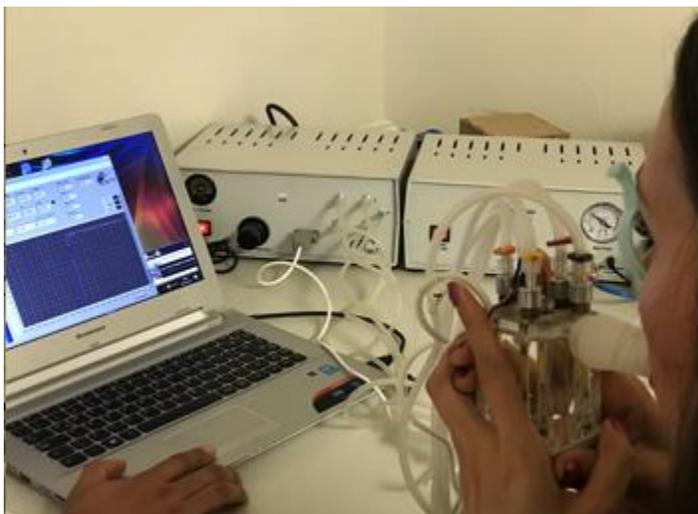


Figura 3 y 4: La tecnica que se utilizó para poder evaluar la medición, la cual se basa en la inspiración y espiración máxima posible hasta alcanzar la meta de las graficas.

Las principales características de nuestros pacientes de los 90 pacientes analizados, 30 eran hombres y 60 mujeres.



Tabla 3: Se representa el género del estudio.

En el grupo control EL 40% eran pacientes eran del género masculino y 27% eran del género femenino.

En el grupo de Alergia Respiratoria: el 27% de los pacientes eran del género masculino y el 33%)de los pacientes eran del género femenino.

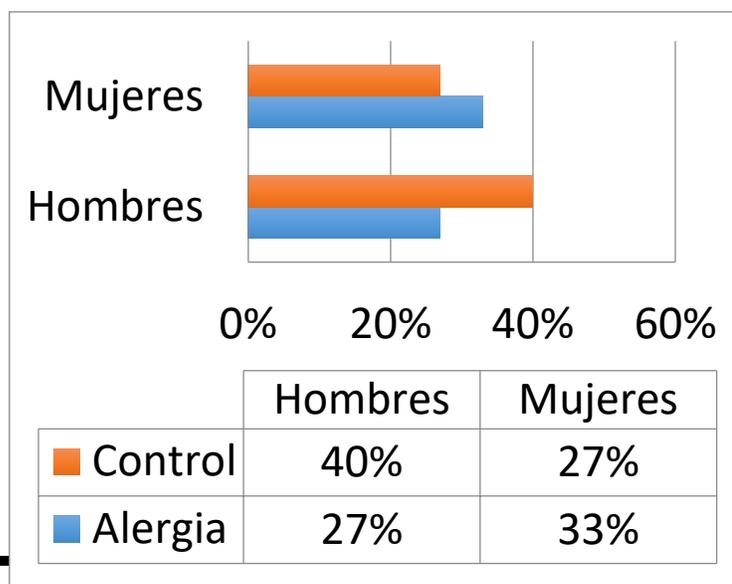


Tabla 4: Se representa Representativa al género del estudio dependiendo al grupo control y el grupo con alergia.

En el análisis de la población total, el promedio de edad del estudio fue de 34 años, mientras que el promedio de edad del grupo control fue de 33 años y el del grupo control de 36 años. En cuanto a la media de IMC se observa un sobrepeso en la población con un IMC= 26.65.

Estadísticos						
		Edad	IMC	T1 max	T3 max	Rel T1/T3
N	Válido	90	90	90	90	90
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		34.144	26.65644444 4444453	26.6278	29.5307	11.3419
Mediana		30.000	26.62000000 0000000	26.6500	29.3650	11.5650
Moda		22.0	27.64000000 0000000	26.50 ^a	29.12 ^a	8.03 ^a
Desviación estándar		13.2687	4.622817203 975655	2.01967	2.23666	3.41062
Varianza		176.058	21.370	4.079	5.003	11.632
Rango		47.0	24.17000000 0000000	17.52	19.75	25.59
Mínimo		18.0	16.85000000 0000000	22.37	23.43	.92
Máximo		65.0	41.02000000 0000000	39.89	43.18	26.51

Tabla 5: Datos estadísticos obtenidos del SSPS.

El promedio de las temperaturas de la población fue de 26.62 para la T1 max y de 29.53 para la T3 max. Con un valor de 11.5 para la RelT1/T3

Temperatura de toda la población.

Media

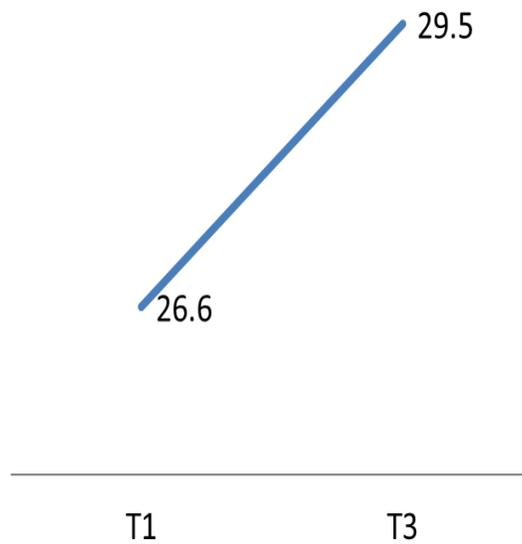


Tabla 6. Se observa las mediciones de t1 y t3 de nuestra población estudiada.

En la comparación de los valores de T1, T3 y la relación T1/T3 en el grupo de Alergia Respiratoria se obtuvo una media de T1=26.23 T3=28.73 y de Rel T1/T3 de 10.57

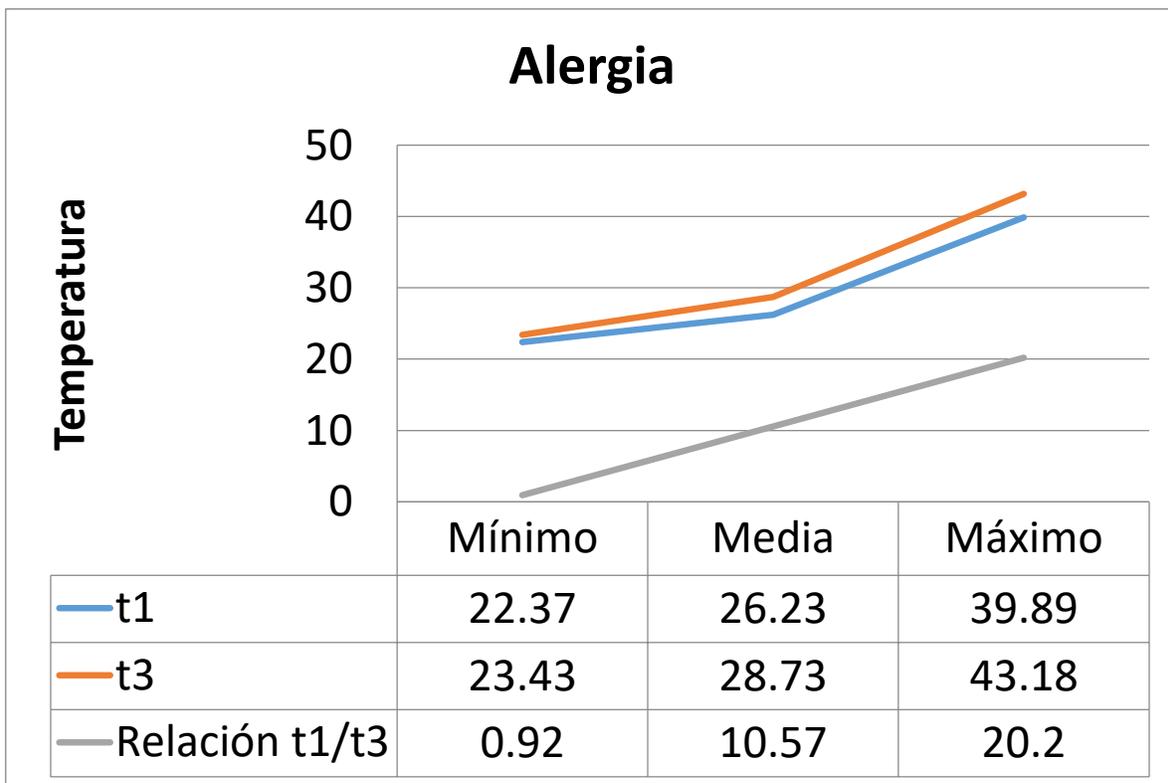


Tabla 7: Temperatura del grupo de alergia por medio de rango mínimo y máximo, así como se observa la media de la temperatura

En la comparación de los valores de T1, T3 y la relación T1/T3 en el grupo Control se obtuvo una media de T1=26.83 T3=29.95 y de Rel T1/T3 de 12.

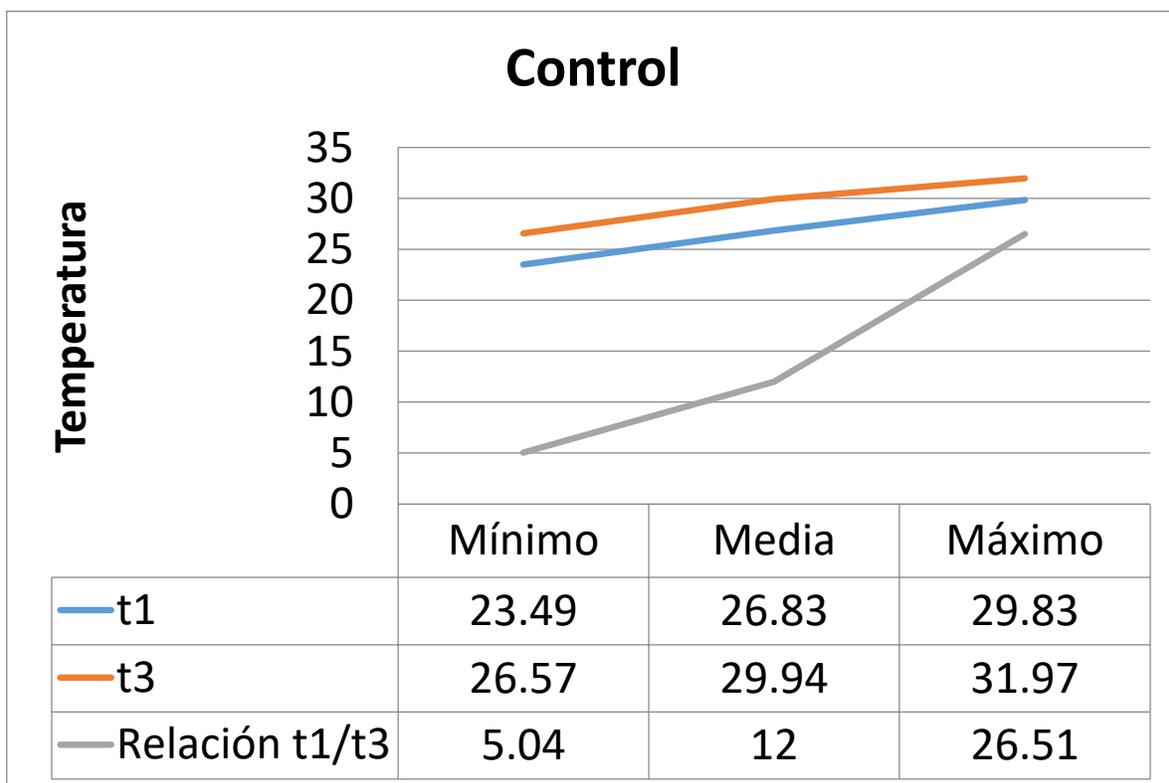


Tabla 8: Temperatura del grupo control por medio de rango mínimo y máximo, así como se observa la media de la temperatura

En la comparación de las temperaturas entre ambos grupos se encontró una diferencia significativa entre los valores de T1, T3 y la Rel T1/T3 con $p=0.001$, $p=0.007$ y $p=0.001$ respectivamente.

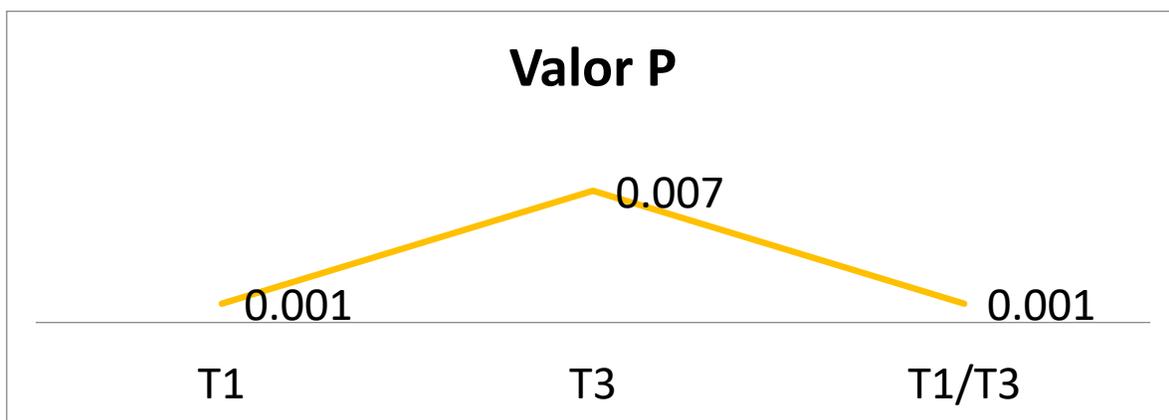


Tabla 9: Valor de p de las diferentes mediciones de temperatura comparando ambos grupos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra		
		Rel T1/T3
N		90
Parámetros normales ^{a,b}	Media	11.3419
	Desviación estándar	3.41062
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.131
	Positivo	.131
	Negativo	-.069
Estadístico de prueba		.131
Sig. asintótica (bilateral)		.001 ^c

Tabla 10: Estadística del valor de p de las diferentes mediciones de temperatura comparando ambos grupos según SPSS.

Se segmentó la población estudiada para encontrar a los pacientes que tenían el hábito de fumar vs los pacientes que no fumaban. De los 90 pacientes en la población de estudio 22 presentaban el hábito de fumar y los 68 restantes no fumaban. De los 22 pacientes que fumaban 10 eran del género masculino y 12 del género femenino.

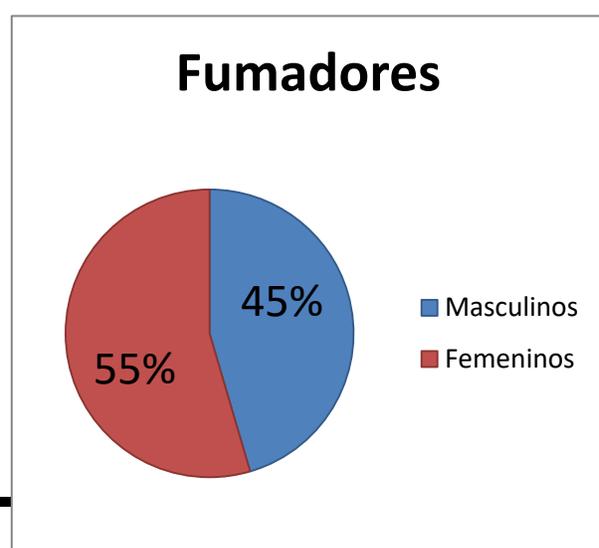
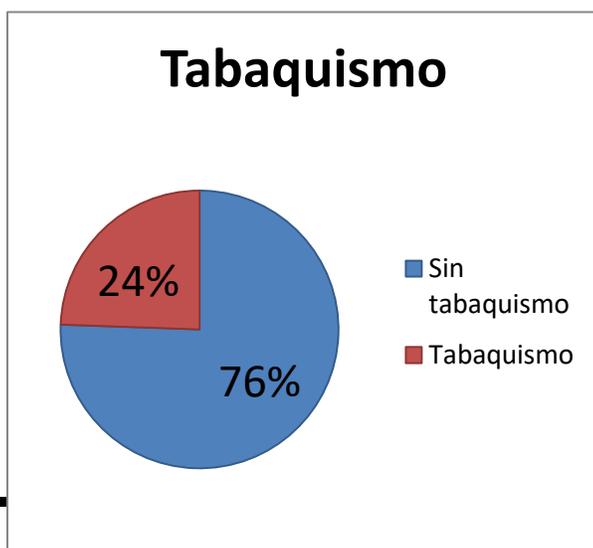


Tabla 11 Y 12 : Se realiza comparación de nuestra población de acuerdo a los pacientes que presentaban tabaquismo, así mismo se divide dependiendo del género.

Las temperaturas presentadas en este grupo fueron de $T1=27$ $T3=29.8$ y $ReIT1/T3=10.2$

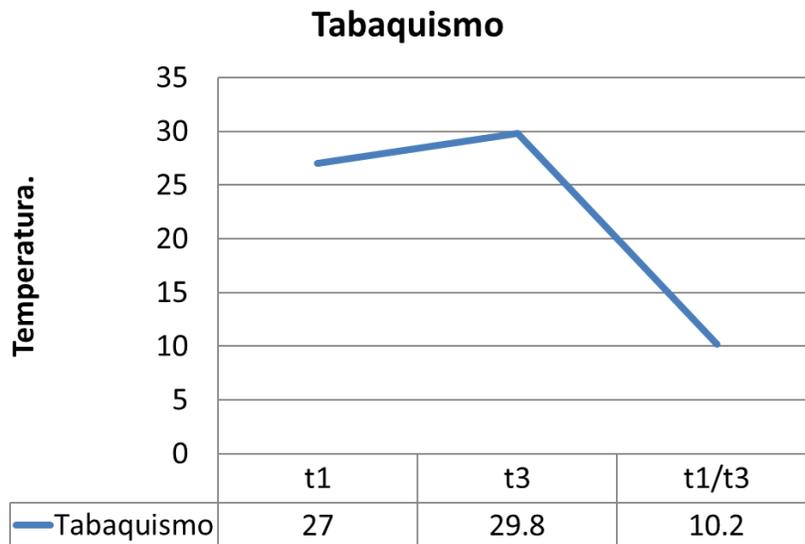


Tabla 13 : Se realiza comparación de la temperatura de la población con tabaquismo observándose las diferencias en la temperatura.

Se encontró una significancia estadística en la diferencia de la temperatura de la fracción exhalada de aliento entre los pacientes que eran fumadores y los que no eran fumadores.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.850 ^a	1	.050		
Corrección de continuidad ^b	2.948	1	.086		
Razón de verosimilitud	3.920	1	.048		
Prueba exacta de Fisher				.085	.042
Asociación lineal por lineal	3.807	1	.051		
N de casos válidos	90				

Tabla 14: Estadística de nuestra población de acuerdo a los pacientes que presentaban tabaquismo

En la comparación y análisis entre el género no se encontró significancia estadística en cuanto a la temperatura de la fracción exhalada de aliento. Obteniendo una $p=.18$ y considerando una diferencia significativa de $p=.05$

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.800 ^a	1	.180		
Corrección de continuidad ^b	1.250	1	.264		
Razón de verosimilitud	1.809	1	.179		
Prueba exacta de Fisher				.263	.132
Asociación lineal por lineal	1.780	1	.182		
N de casos válidos	90				

Tabla 15 : Se realiza comparación de nuestra población de acuerdo al genero.

Capítulo VII. Discusión

En un artículo publicado en el 2017 por *Popov et al.* se aceptó que la fracción de la temperatura exhalada de aliento tiende a ser diferente entre géneros, también refieren que la temperatura de la fracción exhalada de aliento tiende a aumentar con la ingestión de comida y el ejercicio físico realizado por el paciente.²⁹

A su vez, se estableció que las temperaturas de la fracción exhalada de aliento sí varían entre pacientes adultos y pacientes pediátricos, lo cual conlleva medidas diferentes para ambas poblaciones. Lo cual implica estudios diferentes y diferentes bases de datos para encontrar los valores normales y patológicos en la población pediátrica en dado caso de que se quiera utilizar la temperatura de la fracción exhalada de aliento como medida terapéutica y de diagnóstico.

En cuanto a la población fumadora y no fumadora, se estableció una relación significativa en cuanto al aumento de la temperatura de la fracción exhalada de aliento en la población que fumaba. Los pacientes que fumaban tenían un aumento de su temperatura de la vía aérea a lo largo de todo el día mientras que los que no fumaban mantenían su temperatura base al amanecer y en el transcurso del día comenzaba a disminuir gradualmente.³⁰

Capítulo VIII. Conclusión

Capítulo VIII. Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio demostraron que los valores de la temperatura de la fracción exhalada de aliento **T1 , T3 y la relación t1/t3** para medir el grado de **inflamación de las vías respiratorias** son **significativos** entre los pacientes con **alergia respiratoria** y los controles.

En el grupo de fumadores contra no fumadores también se encontró también significancia estadística.

En el grupo del género no se encontró significancia estadística.

Por lo tanto se encontraron resultados similares al igual que Popov et al. En donde podemos utilizar la fracción exhalada de aliento como un método no invasivo para valorar el grado de inflamación de las vías respiratorias.

Capítulo X. Referencias Bibliográficas

Capítulo X. Referencias Bibliográficas

1. World Allergy Organization. No Title.
http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WWBOA_Executive-Summary_Spanish.pdf. Accessed January 10, 2017.
2. Holgate ST, Lockey RF, Pawankar R, Canonica GW. Libro Blanco sobre Alergia de la WAO 2011- Resumen Ejecutivo Ruby Pawankar Giorgio Walter Canonica. *World Allergy Organ Journal*,. 2012.
3. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67-73.
4. Medline. No Title. <http://c.merriam-webster.com/medlineplus/asthma>. Accessed January 9, 2017.
5. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106. doi:10.1016/j.anai.2009.10.002.
6. Skoner DP. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 SUPPL.):2-8. doi:10.1067/mai.2001.115569.
7. By O, Goldberg M, Doughty D, Lawrence K. At Er la L At Er L. 2007;(June).

8. Sepúlveda R. Asma ocupacional. *Rev Med Chil.* 1980;108(2):175-179.
9. Linnemann D, Salas, Hernández J, et al. Mexican Asthma Guidelines: GUIMA 2017 Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. *Rev Alerg Mex Guía Mex del Asma Rev Alerg Mex.* 2017;64(1):11-128. <http://www.revistaalergia.mx>.
10. Asthma Treatments and drugs - Mayo Clinic. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/asthma/basics/treatment/con-20026992>. Accessed September 13, 2017.
11. El EN, Aria A, Manual DEYEL. Rinitis Alérgica Y Su. 2008.
12. Sánchez-gonzález A, Ramírez-garcía A, Medina- M, et al. ARIA México 2014 Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México . Metodología ADAPTE ARIA Mexico 2014 Adaptation of the Clinical Practice Guide ARIA 2010 for Mexico . 2014;61:3-116.
13. Linneberg a, Henrik Nielsen N, Frølund L, Madsen F, Dirksen a, Jørgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy.* 2002;57(11):1048-1052. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.23664.x.
14. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(6):728-732. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02274.x.
15. Gaffin JM, Sheehan WJ, Morrill J, et al. Tree nut allergy, egg allergy, and asthma in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50(2):133-139. doi:10.1177/0009922810384720.

16. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2004;59(3):320-326. doi:10.1111/j.1398-9995.2003.00419.x.
 17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63(SUPPL. 86):8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
 18. Benítez-Pérez RE, Torre-Bouscoulet L, Villca-Alá N, et al. Espirometría: Recomendaciones y procedimiento. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir.* 2016;75(2):173-189.
 19. Bourne WRP. Field guides. *Br Birds.* 2016;109(2):123. doi:10.1130/2013.0033(v)Email.
 20. Popov TA, Melo RE, Popov TA, et al. Exhaled breath temperature in children: reproducibility and influencing factors. *Pediatr Pulmonol.* 2014;51(2):1532-4303. doi:10.3109/02770903.2014.906606.
 21. Popov TA, Kralimarkova TZ, Dimitrov VD, Tzachev CT, Dunev SS, Gill J. Development of an Individual Device for Exhaled Breath Temperature Measurement. *IEEE Sens J.* 2010;10(1):110-113. doi:10.1109/JSEN.2009.2035732.
 22. Popov T. Relationship Between Exhaled Breath Temperature and Ear Temperature in Otherwise Healthy Persons during Febrile Infectious Illness.
-

- 2016 AAAAI Annu Meet. 2016;137(2):AB202.
doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1098.
23. Popov TA. Human exhaled breath analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2011;106(6):451-456. doi:10.1016/j.anai.2011.02.016.
24. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):181-184.
25. Piacentini GL, Bodini A, Zerman L, et al. Relationship between exhaled air temperature and exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur Respir J.* 2002;20(1):108-111.
26. Razeghi E, Heydarian P, Amerian M, Pourmand G. Original Article. *Transplantation.* 2010;21(6):1038-1043. doi:10.2337/db06-1182.J.-W.Y.
27. Popov TA, Dunev S, Kralimarkova TZ, Kraeva S, DuBuske LM. Evaluation of a simple, potentially individual device for exhaled breath temperature measurement. *Respir Med.* 2007;101(10):2044-2050. doi:10.1016/j.rmed.2007.06.005.
28. Popov TA, Kralimarkova TZ, Dimitrov VD. Measurement of exhaled breath temperature in science and clinical practice. *Breathe.* 2012;8(3):186-192. doi:10.1183/20734735.021811.
29. Popov T, Kralimarkova T, Labor M, Plavec D. The added value of exhaled breath temperature in respiratory medicine. *J Breath Res.* 2017.
30. Kralimarkova T, Hristova D, Kadavil R, et al. Short term effects of tobacco
-

smoking on exhaled breath temperature. 2017.

