

Exploración funcional respiratoria

*Dr. Santos Liñán Cortés **, *Dr. Nicolás Cobos Barroso *** y

*Dr. Conrado Reverté Bover ****

* Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital de Nens de Barcelona

** Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística
Hospital Materno infantil. Vall d'Hebron. Barcelona

*** CAP Amposta

Las alteraciones de la mecánica funcional del aparato respiratorio centran la mayor parte de los problemas pulmonares, siendo en algunos casos, el resultado directo de una enfermedad pulmonar como ocurre en el asma, la displasia broncopulmonar y la membrana hialina por citar las más frecuentes o bien de forma indirecta como es el caso de enfermedades cardiovasculares o neuromusculares.

El estudio de la función pulmonar permite: detectar o confirmar alteraciones fisiopatológicas compatibles con la orientación clínica, valorar la gravedad del proceso, controlar la respuesta terapéutica y valorar la evolución de la enfermedad.

Consideramos un niño como colaborador cuando es capaz de realizar las maniobras correctas para efectuar una exploración funcional respiratoria (EFR) tras las indicaciones dadas por el médico o el técnico en función pulmonar. En general, los niños son incapaces de lograr una colaboración válida por debajo de los 5 años. No obstante en la actualidad con los nuevos programas de incentivación, se están consiguiendo estudios espirométricos validos en niños entre los 4 y los 6 años que hasta ahora era imposible conseguir.

La EFR debe realizarse en ambiente tranquilo, de forma metódica, con apoyo gestual o visual, con la simulación previa de las maniobras por el propio técnico o mediante un registro de video y sistemas feed-back electrónicos para estimular positivamente al niño.

Los métodos de EFR utilizados en Pediatría deben cumplir una serie de requisitos: 1) ser inocuos, 2) poco molestos, 3) exentos de efectos secundarios y 4) de carácter no invasivo. Los parámetros deben ser fácilmente reproducibles y los equipos de medida, económicamente asequibles y con poco mantenimiento.

La nomenclatura utilizada se expresa en las tablas I y II.

1.- ESPIROMETRÍA .

Sin duda, es el estudio que se utiliza con mayor frecuencia en los laboratorios de función pulmonar. La relación entre los datos que aporta y su facilidad de ejecución es excelente. La valoración de la función ventilatoria corre a cargo de esta técnica. Mide el volumen de aire que un individuo inhala o exhala en valor absoluto o en función del tiempo, expresado en la curva volumen/tiempo. Mediante integración electrónica, la espirometría también puede medir el flujo y establecer curvas con la relación flujo/volumen.

La espirometría puede ser simple o forzada, según se determine durante la mecánica respiratoria relajada o bien mediante maniobras a máximo esfuerzo y en el menor tiempo posible. Las indicaciones de la espirometría se muestran en la tabla III.

1.1.- ESPIROMETRÍA SIMPLE.

Tabla I. Volúmenes Pulmonares Estáticos

| Siglas | Concepto | Definición |
|--------|------------------------------|---|
| VC | Capacidad vital | Volumen máximo movilizado lentamente entre las posiciones de máxima inspiración y máxima espiración. |
| IVC | Capacidad vital inspiratoria | Volumen máximo inhalado desde el punto de máxima exhalación hasta la máxima inspiración, medido durante una maniobra de inhalación lenta |
| EVC | Capacidad vital espiratoria | Volumen máximo exhalado desde el punto de máxima inspiración hasta la máxima espiración y medido durante una maniobra de exhalación lenta |
| FVC | Capacidad vital forzada | Volumen máximo exhalado con el máximo esfuerzo desde la posición de máxima inspiración o capacidad pulmonar total hasta el final de la máxima espiración. |
| IC | Capacidad inspiratoria | Volumen máximo inspirado desde la capacidad residual funcional. $IC = VT + IRV$ |
| ERV | Volumen reserva espiratorio | Volumen máximo exhalado desde el nivel de capacidad residual funcional o cantidad máxima de aire espirado a partir de la posición de reposo espiratorio |
| IRV | Volumen reserva inspiratoria | Volumen que podemos inspirar desde el nivel final de una inspiración normal |
| VT | Volumen corriente o Tidal | Volumen que se inspira o espira durante un ciclo respiratorio. Puede incluirse como volumen dinámico |
| FRC | Capacidad residual funcional | Volumen de gas existente en pulmones y vías aéreas al final de la espiración a volumen corriente. $FRC = RV + ERV$ |
| RV | Volumen residual | Volumen de gas restante en el pulmón al final de una espiración máxima. $RV = FRC - ERV$, o $RV = TLC - IVC$ |
| TLC | Capacidad pulmonar total | Volumen de gas contenido en el pulmón al final de una inspiración máxima. $TLC = FRC + IC$ |
| TGV | Volumen de Gas Torácico | Volumen de gas en el Tórax en cualquier momento del ciclo respiratorio. Normalmente se especifica a nivel de FRC |

La espirometría simple proporciona datos directos de algunas capacidades y volúmenes estáticos medidos mediante maniobras respiratorias lentas no dependientes del tiempo. Básicamente, permite la medición de la capa-

cidad vital (VC) y sus subdivisiones mediante el empleo de un espirómetro. (Figura 1)

Los espirómetros pueden ser de volumen (con sistemas de fuelle, campana o pistón) o de flujo (neumotacógrafo, turbina, ultrasoni-

Tabla II. Volúmenes Pulmonares Dinámicos y Flujos Forzados

| Siglas | Concepto | Definición |
|---------------------------------|--|---|
| FEV₁ | Volumen espiratorio forzado en el 1er segundo | Volumen de gas espirado durante el primer segundo de la FVC. |
| FEV₁/FVC | | Relaciona el Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo con la Capacidad Vital forzada. La relación con la VC no forzada, se conoce como índice de Tiffeneau |
| FEF_{25-75% FVC} | Flujo espiratorio medio forzado entre el 25-75% de FVC | Flujo Espiratorio Medio Forzado durante el intervalo del 25 – 75% de la FVC |
| FEF_{25%} | Flujo espiratorio forzado en el 25 % de la FVC | Flujo espiratorio en el momento que el 25 % de la FVC ha sido espirada |
| FEF_{50%} | Flujo espiratorio forzado en el 50 % de la FVC | Flujo espiratorio en el momento que el 50 % de la FVC ha sido espirada |
| FEF_{75%} | Flujo espiratorio forzado en el 75 % de la FVC | Flujo espiratorio en el momento que el 75 % de la FVC ha sido espirada |
| PEF | Pico o ápice de flujo espiratorio | Flujo espiratorio máximo durante la maniobra de FCV |
| FVC | Capacidad vital forzada Inspiratoria | Volumen máximo de aire que puede ser inspirado durante una inspiración forzada desde la máxima espiración |
| PIF | Pico o ápice de flujo inspiratorio | Flujo inspiratorio máximo durante la maniobra de FICV |

Tabla III. Indicaciones de la espirometría.

- 1.- Estudio inicial de signos y síntomas que sean sugestivos de patología respiratoria
- 2.- Estudios de broncomotricidad (test broncodilatador, provocación)
- 3.- Valoración pre y postoperatoria o pre y postrasplante.
- 4.- Estudio de la repercusión funcional de la patología respiratoria.
- 5.- Detección y localización de estenosis de la vía aérea superior
- 6.- Valoración de la respuesta terapéutica
- 7.- Estudios epidemiológicos
- 8.- Evaluación de discapacidades. Programas de rehabilitación

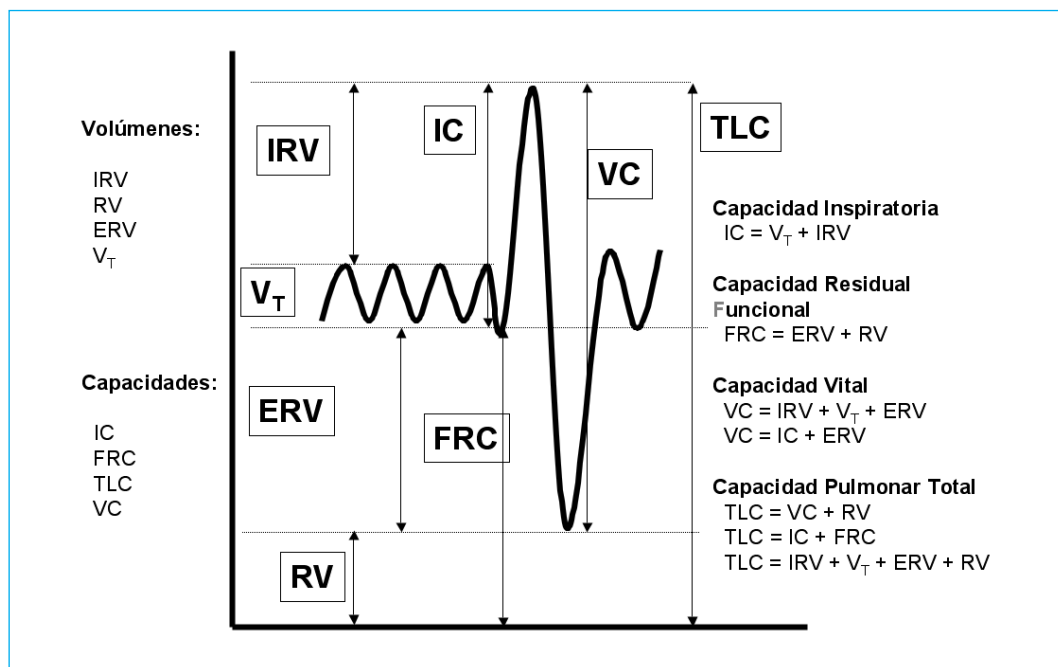


Figura 1. Volúmenes y capacidades

dos) que son los más empleados. En estos, el flujo es integrado electrónicamente en volumen al relacionarlo con el tiempo. El neumotacógrafo más habitual es el tipo Fleisch, que consta de un cabezal formado por tubos capilares, que convierte el flujo turbulento en laminar. En estas condiciones, la diferencia de presión existente entre los extremos de los capilares es directamente proporcional al flujo.

Las especificaciones mínimas sobre exactitud, precisión, rango, linealidad, resistencia, resolución de mínimo volumen detectable, etc., que deben cumplir los espirómetros y las recomendaciones sobre instrucción y ejecución de la maniobra, morfología de las curvas, y control de la infección, e interpretación de los resultados han sido publicadas por la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS)^{1,2,3}. Re-

cientemente el Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), ha publicado un protocolo sobre el estudio de la función pulmonar en el paciente pediátrico que incorpora los últimos estándares acordados en espirometría, test broncodinámicos (prueba broncodilatadora) y test de broncoprovocación inespecífica⁴.

1.2.- ESPIROMETRÍA FORZADA.

El volumen de aire exhalado en relación al tiempo, durante una maniobra espiratoria a máximo esfuerzo desde la capacidad pulmonar total (TLC) hasta el volumen residual (RV), es lo que consideramos como espirometría forzada. Permite estudiar volúmenes dinámicos y flujos forzados. El registro se debe presentar en forma de curva volumen/tiempo y de curva flujo/volumen.

La espirometría forzada es la prueba funcional más frecuentemente realizada en pacientes con patología respiratoria, siendo el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) el parámetro del que se disponen más datos demográficos y epidemiológicos.

Técnica de realización de la prueba.

El personal que va a llevar a cabo el estudio debe tener el adiestramiento necesario y lógicamente estar habituado a trabajar con niños. El lugar de realización debe de ser tranquilo y adecuado para el trabajo con niños. Previamente al inicio debemos explicar al niño en que consiste la prueba. Puede ser interesante para favorecer el aprendizaje, que el niño que la efectúa por primera vez vea como la realizan otros con mayor experiencia.

Para su correcta realización se deben seguir los siguientes pasos:

1. Posición: Sentado, erecto, cabeza recta. Boquilla bien sellada y pinzas nasales colocadas (no imprescindible).
2. Inspiración máxima, rápida y no forzada hasta la posición de TLC. Animar e inducir al niño a expulsar todo el aire que sea capaz y lo más rápido que pueda hasta que cese el flujo. Intentar evitar la pausa mayor de 3 segundos en la posición de TLC.
3. Espiración rápida y continuada hasta alcanzar un flujo cero. En la práctica, se acepta el final de la espiración en los niños escolares cuando el tiempo espiratorio es mayor de 3 segundos. Sin embargo, algunos preescolares consiguen una la espiración forzada correcta en menos de 2 segundos. Se aconseja que los espirómetros actuales detecten errores en el inicio y final de la espiración, es decir con volumen extrapolado retrógrado menor o igual a 80

ml o 12,5% de la FVC, y cese del flujo no mayor del 10% del pico espiratorio máximo⁵.

4. La calidad del esfuerzo debe reflejarse mediante el análisis del gráfico por parte del técnico, que valorará la existencia de artefactos por la tos o cierre de glotis, fugas, inicio retardado, final precoz.
5. Se precisan como mínimo tres maniobras con una variabilidad inferior al 5% para FEV₁ y FVC. Recientemente, la ATS y la ERS han aceptado hasta un 10% ó 0,1L, la variabilidad de FEV₁ y FVC en preescolares colaboradores⁵. Se puede seleccionar la curva flujo-volumen con mayor valor de la suma de ambos parámetros (norma ATS) o superponiendo las 3 mejores curvas y aceptando los mejores valores (norma ERS), e incluso informar en preescolares sobre los valores de FEV_{0.5} y FVC, cuando sean incapaces de reproducir FEV₁. Se aconsejaba un máximo de 8 test, aunque depende del cansancio del niño y de técnico
6. Los valores de referencia se relacionan con los parámetros de la edad, peso, talla, sexo y grupo étnico. Los valores de referencia que utilizamos en nuestra unidad de función pulmonar se muestran en la Tabla IV.

Curva volumen/tiempo.

Estudia la FVC, el FEV₁, la relación FEV₁/FVC y el FEF_{25-75%}.

La FVC es un indicador de capacidad pulmonar y en los individuos normales sus valores son similares a los de la capacidad vital (VC). Se encuentra disminuido en la patología restrictiva y en los casos moderados de patología obstructiva.

Tabla IV. . Ecuaciones de predicción para niños y niñas (N.Cobos, S.Liñán)

| <u>Espirometría</u> | |
|---|---|
| Niños. | Niñas. |
| VC: $0,156 \times e^{0,0193 \times T} \pm 12\%$ | VC: $0,133 \times e^{0,020 \times T} \pm 110\%$ |
| FVC: $0,00384 \times T^{2,6975} \pm 12\%$ | FVC: $0,00283 \times T^{2,7507} \pm 12\%$ |
| FEV ₁ : $0,00778 \times T^{2,5286} \pm 12\%$ | FEV ₁ : $0,00778 \times T^{2,6192} \pm 12\%$ |
| FEF ₂₅₋₇₅ : $0,00597 \times T^{2,0547} \pm 12\%$ | FEF ₂₅₋₇₅ : $0,00597 \times T^{2,3136} \pm 12\%$ |
| <u>Curva flujo-volumen</u> | |
| Niños | Niñas |
| PEF : $4,83 \times T - 388,12$ | PEF : $4,53 \times T - 373,04$ |
| MEF 50%: $2,52 \times T - 164,29$ | MEF 50%: $3,3931 \times T - 282,580$ |
| MEF 25%: $1,36 \times T - 92,12$ | MEF 25%: $1,9 \times T - 160,19$ |
| <u>Pletismografía</u> | |
| Niños | Niñas |
| TGV: $23,11 \times T - 1.589,75$ | TGV: $26,707 \times T - 2.127,5$ |
| RV: $6,82 \times T - 200,06$ | RV: $8,816 \times T - 482,07$ |
| TLC: $51,47 \times T - 3.993,26$ | TLC: $53,19 \times T - 4.320$ |
| Raw : $- 0,0375 \times T + 8,35$ | Raw : $0,041 \times T + 8,59$ |

El FEV₁ es el parámetro más empleado de función pulmonar. Es dependiente del esfuerzo, tiene una elevada reproducibilidad y se correlaciona lineal e inversamente con la obstrucción de las vías aéreas. Su disminución puede traducir patología obstructiva, restrictiva, pérdida de retracción elástica pulmonar o debilidad de la musculatura respiratoria.

El valor normal de la relación FEV₁/FVC es del 80%, y cifras menores son el indicador espirométrico más sensible de obstrucción bronquial al flujo aéreo. Sin embargo, algunos preescolares pueden exhalar su FVC en un segundo, por tanto, una relación FEV₁/FVC = 80% en estos niños sugiere obstrucción bronquial que se traducirá en una curva espiratoria cóncava y no convexa que es la habitual en niños.

El FEF_{25-75%} se mide en la parte central de la curva (mesoflujos). Para su cálculo se desprecia el 25% inicial y el 25% final de la curva volumen/tiempo. El FEF_{25-75%} es más sensible y específico de obstrucción de pequeña vía aérea que el FEV₁ o que FEV₁/FVC, aunque es menos reproducible, siendo los coeficientes de variación del 8% para el FEF_{25-75%} y del 5% para el FEV₁ y la FVC.

Curva flujo/volumen. Representa gráficamente la relación entre flujos máximos y volúmenes dinámicos. El primer 30% de la rama espiratoria del asa flujo-volumen es esfuerzo-dependiente, y el resto es dependiente de la compresión dinámica de las vías aéreas y por tanto sin relación con el esfuerzo.

La curva flujo-volumen permite estudiar el FEF_{tx%}FVC, es decir, el flujo espiratorio forzado cuando el 25, 50 ó 75% de la FVC ha sido es-

pirado. Con valores bajos de $FEF_{tx\% FVC}$, la rama descendente es cóncava y con valores normales-altos es convexa (Fig. 2).

El estudio de la morfología de la curva flujo-volumen permite distinguir visualmente una curva normal de las curvas con patrones obstructivo o restrictivo, detectar obstrucciones intra-extratorácicas y errores en la ejecución correcta de la maniobra, como fugas, tos, esfuerzo variable, etc.

Valoración de calidad e interpretación de las pruebas.

Un laboratorio de EFR debe ser dirigido por un médico especialista entrenado en función pulmonar y encargado de la formación de los técnicos. Los espirómetros se calibrarán a diario con una jeringa de precisión de 3 litros con un límite de $\pm 3\%$. Deben de ser testados para fugas y se deben introducir en el programa los datos diarios de presión, temperatura y humedad ambiental para corregir de unidades ATPS y BTPS. Se podrán emplear filtros bacterianos homologados y se tomarán las medidas oportunas de control de la infección con la limpieza rutinaria diaria del equipo.

La interpretación de la espirometría debe realizarse comparando los resultados obtenidos con los valores teóricos que utilizemos en referencia a edad, sexo, peso, raza y talla. Existen estudios sobre los valores teóricos en niños europeos y americanos^{6,7,8}.

El porcentaje obtenido lo expresamos en porcentaje del teórico, siendo normales valores iguales o mayores al 80% para la FVC y FEV_1 y del 65% para el $FEF_{25-75\%}$.

Se identifican tres patrones clásicos, dependiendo del FEV_1 , de la FVC y de su relación: : obstructivo, restrictivo y mixto.

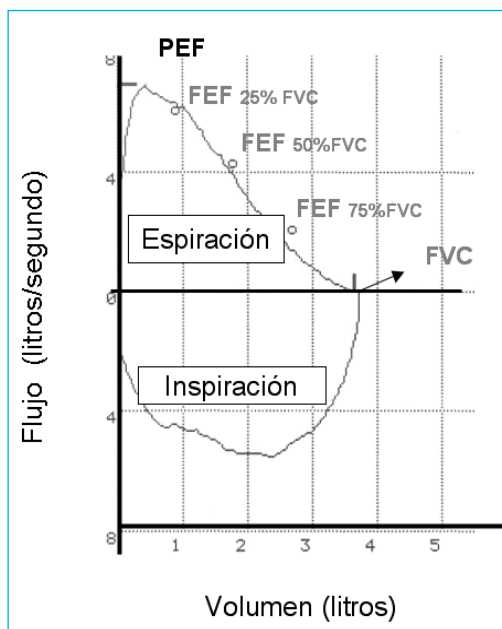


Figura 2. Curva flujo/volumen: El término $FEF_{tx\% FVC}$, indica que el X% de la FVC ha sido espirada. La terminología $FEF_{25\%}$ es equivalente a $MEF_{75\%}$. Es decir, que el 25% de la FVC ha sido espirado ó que el 75% de la FVC queda por espirar.

1. Patrón obstructivo. Produce una limitación al flujo aéreo durante la espiración. Disminuye el FEV_1 y la relación FEV_1/FVC . En los casos graves, este cociente puede ser normal ya que disminuyen conjuntamente ambos parámetros. Los mesoflujos también pueden disminuir provocando una curva cóncava.
2. Patrón restrictivo. Se produce por disminución del tamaño del pulmón, de la caja torácica o por enfermedades neuromusculares. Se define como la reducción superior al 80% del TLC teórico. Normalmente, el descenso de TLC se acompaña de menor RV (fibrosis, alveolitis, neumectomía...) pero en la enfermedad neuromus-

cular tipo distrofia de Duchenne el aumento de RV y RV/TLC indica afectación de músculos espiratorios. En este patrón disminuyen proporcionalmente FEV₁, VC y FVC, y por tanto no cambian la relación FEV₁/VC ó FEV₁/FVC. La curva espirométrica es morfológicamente normal pero más pequeña.

3. Patrón mixto: Existen procesos con ambos tipos de alteraciones ventilatorias, que precisarán de estudios más sofisticados para poder concretar su origen.

Apice o pico de flujo espiratorio (PEF)

Aunque no es una técnica de utilización habitual en los laboratorios de función pulmonar, es útil conocerla dado que su valor no solo como parámetro de control en pacientes asmáticos en fase estable sino también en las exacerbaciones es evidente^{9,10}.

Es el flujo espiratorio máximo obtenido durante una espiración forzada desde la máxima inspiración. Se origina en la primera décima de segundo de la maniobra de FVC y se expresa en Litros·s⁻¹ cuando la lectura se realiza en una curva flujo/volumen y en Litros·min.⁻¹ cuando la lectura es directa en un medidor portátil de pico-flujo. La determinación del PEF mediante medidores portátiles no requiere efectuar una maniobra espiratoria completa sino que 1 ó 2 segundos de máxima exhalación son suficientes.

EL PEF es un parámetro dependiente del esfuerzo coordinado voluntario, de la fuerza muscular, del calibre de las vías aéreas, del volumen pulmonar y de las características viscoelásticas del pulmón. El PEF mantiene un ritmo circadiano con valores menores por la noche y al levantarse, y mayores por la tarde. Cada modelo de medidor debería tener sus propios valores de referencia (Figura 3)

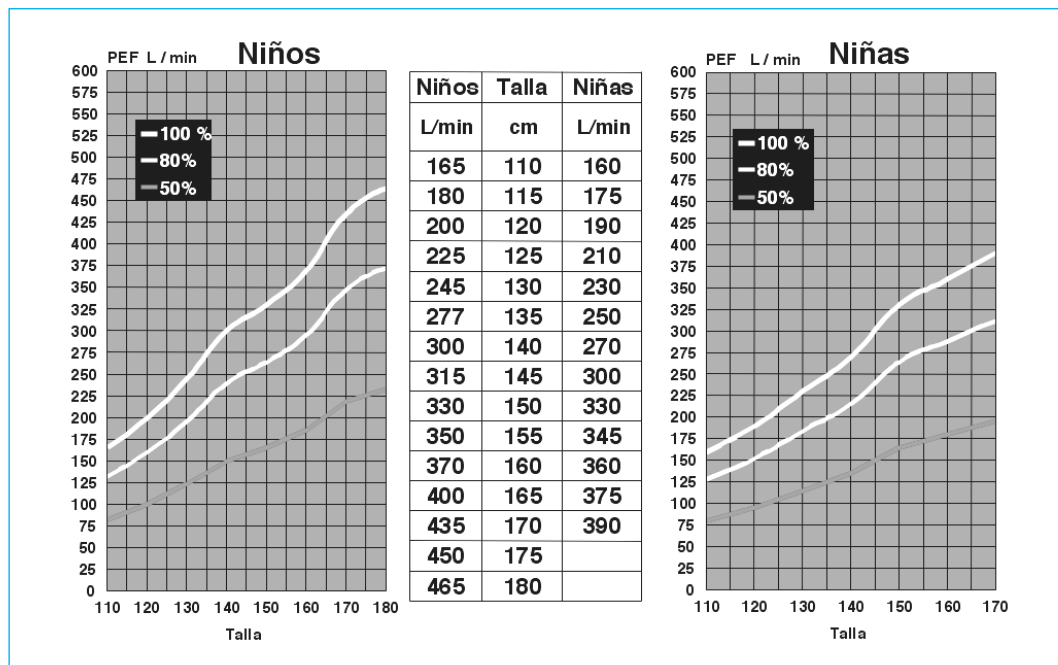


Figura 3. Valores de normalidad del PEF para niños y niñas (Talla)

Cobos N, Reverté C, Liñán S, An Esp Pediatr.1996.45:619-25

Los consensos y programas educativos sobre asma abogan por la monitorización del PEF mediante equipos portátiles debido a la significativa correlación entre el PEF y FEV_1 y a la posibilidad que los cambios en el PEF permitan ajustes de tratamiento en pacientes con poca percepción de síntomas (Tabla V)

La monitorización del PEF en el asma debe acompañarse de espirometrias regulares realizadas en las unidades de neumología para controlar la evolución del FEV_1 y del MEF50.

Los National Institutes of Health afirman que la variabilidad del PEF aporta un razonable y objetivo índice de estabilidad y gravedad, pero en general, su empleo debe reservarse a pacientes inestables, con asma moderado/severo y a los que tiene mala percepción de la obstrucción durante las exacerbaciones.

2.- ESTUDIO DE VOLUMENES Y CAPACIDADES PULMONARES

La medida de volúmenes y capacidades constituye un importante escalón en los tests de función pulmonar ya que nos permiten la evaluación de un paciente sospechoso de presentar una enfermedad respiratoria^{11,12,13,14}. Se alcanza la capacidad residual funcional (FRC), cuando la presión alveolar es igual a la atmosférica y las fuerzas elásticas de retracción del pulmón se equilibran con las de la pared torácica, por ello también se conoce como volumen de equilibrio elástico, calculándose en sujetos adultos sanos en 3.5 litros. La FRC está compuesta por dos volúmenes: $ERV + RV$. En sujetos sanos, la FRC constituye el 40-45% y el RV representa el 25-30% de la TLC.

Mientras la mayoría de volúmenes estáticos se extraen de la espirometría simple, los pa-

rámetros FRC, RV y TLC (que corresponden a valores absolutos), deben de ser medidos de forma directa. Normalmente se determina la FRC y a partir de ella podemos calcular los otros dos.

La determinación de la FRC, puede efectuarse fundamentalmente mediante las siguientes técnicas: 1) Método de circuito cerrado de helio (Wash-in). 2) Método de circuito abierto con nitrógeno (Wash-out). 3) Pletismografía corporal.

Es recomendable que los valores obtenidos (ATPS = ambiente, temperatura y presión, saturado con vapor de agua) se corrijan a unidades BTPS (body o corporal, temperatura y presión, saturado con vapor de agua), con dos decimales y especificando el método utilizado (ej. FRC_{He} , FRC_{pi}).

2.1.- PLETISMOGRAFÍA CORPORAL

La pletismografía permite estudiar simultáneamente la FRC y la resistencia de las vías aéreas (Raw)^{13,15} (Figura 4).

El pletismógrafo corporal, es un aparato originalmente concebido para el cálculo del volumen de gas torácico (TGV). Este aparato mide de forma precisa y exacta la FRC, no estando afectada su medición por los espacios mal ventilados que frecuentemente infravaloran los volúmenes pulmonares medidos mediante las técnicas de dilución. Además, permite medir en la misma maniobra exploratoria la Raw y otros parámetros que se derivan de su cálculo^{16,17}.

Estos equipos, pueden ser de volumen constante con presión variable (es el más utilizado), de presión constante con volumen variable y mixtos. El pletismógrafo es una gran caja herméticamente cerrada, con una capacidad de 600 litros, donde el paciente se coloca durante el estudio respirando a través de un neumotacógrafo. Este puede ser ocluido

Tabla V. Valoración de resultados y aplicaciones de la monitorización del PEF.**Establecemos las siguientes condiciones:**

1. La mejor referencia del PEF es el mayor valor obtenido por el paciente con su propio medidor mediante registros seriados en una fase asintomática o estable. Y de manera óptima, este mejor PEF coincide con una espirometría forzada normal.
2. Los valores de predicción según la edad, talla y sexo deben ser distintos para cada equipo y población.
3. Se aconsejan 4 lecturas diarias de PEF para una aceptable valoración de la variabilidad, y durante 2 a 4 semanas. Con solo dos mediciones diarias se detecta menos del 50% de las lecturas con variabilidad significativa.
4. La labilidad o inestabilidad del asma puede valorarse por la variabilidad del PEF. Los índices de variabilidad más utilizados son:
 - a. Amplitud: Diferencia entre el mejor y peor valor de PEF dividido por la media de todas las lecturas del día.
 - a. El National Education Program sugiere que una diferencia del 20% entre las lecturas post-broncodilatación de la noche y pre-broncodilatación al levantarse es clínicamente significativa y sugestiva de asma no controlado.
5. En general, la monitorización del PEF se reservará para:
 - a. Asma inestable.
 - b. Asma moderado / grave
 - c. Pacientes con mala percepción en las exacerbaciones
 - d. Ajustes de tratamiento en pacientes lábiles
 - e. Identificación de desencadenantes
 - f. Estudios epidemiológicos (incluido el asma de esfuerzo)
 - g. Complemento en la valoración de la gravedad de las crisis
4. Se emplearán conjuntamente con un plan de autocontrol en un entorno educativo adecuado y conociendo las limitaciones del método.
4. En los últimos años se han comercializado equipos portátiles computerizados para registros de FVC, FEV₁, y PEF, conectables telemáticamente con el médico del paciente y que pueden llegar a mejorar la monitorización del asma.
4. Mientras estos equipos electrónicos con registros de FVC, FEV₁, PEF y mesoflujos no estén asequibles económicamente, se deben seguir empleando los actuales medidores de PEF, pero sin pretender sustituir a la espirometría forzada.

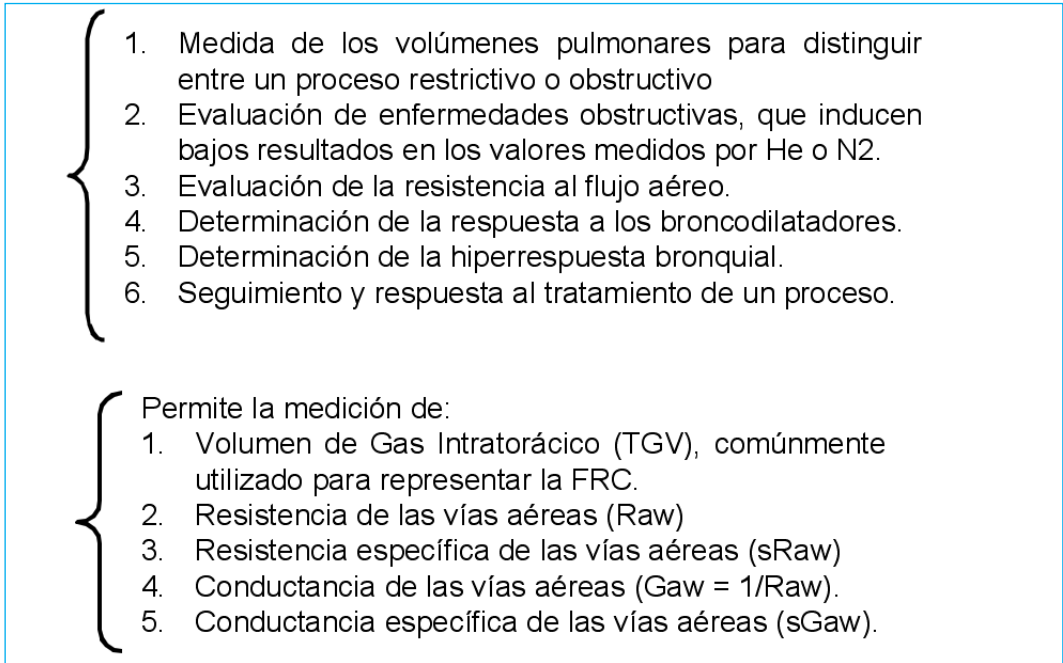


Figura 4. Indicaciones y valores de cálculo de la pletismografía

por un obturador neumático o electrónico, controlado desde el exterior por el técnico. El obturador estará abierto para el cálculo de la Raw y cerrado para la medición del TGV.

Situado entre la boquilla y la válvula obturadora existe un transductor de presión que mide la misma a nivel de la boca (P_{mo}) y un segundo transductor que mide la presión dentro de la cabina (P_{cab}). Las señales de los transductores son procesadas por ordenador. El incremento de presión en la cabina originada por los cambios de la temperatura se compensan a través de una válvula. En los modernos equipos la señal de flujo en el neumotacómetro es integrada electrónicamente para obtener el volumen (Figura 5).

Las primeras referencias de este sistema se remontan a los trabajos de Menzes en 1776, desarrollados posteriormente en 1880 por

Pfluger. Sin embargo, no fue hasta el año 1956 en que Dubois y colaboradores describieron la técnica, que basada en la ley de Boyle sigue utilizándose en la actualidad. La ley de Boyle indica que el volumen de un gas a temperatura constante es inversamente proporcional a la presión aplicada. Expresado de otra manera, en un contenedor cerrado, cuando se comprime el gas, el volumen disminuye al tiempo que aumenta la presión; y al descomprimir disminuye la presión y el gas aumenta de volumen.

La técnica podríamos resumirla en los siguientes puntos:

- 1) Cierre hermético de la cabina con el paciente sentado en su interior y respirando tranquilamente a través de la boquilla, con pinzas nasales y con las manos firmemente en las mejillas y suelo de la boca

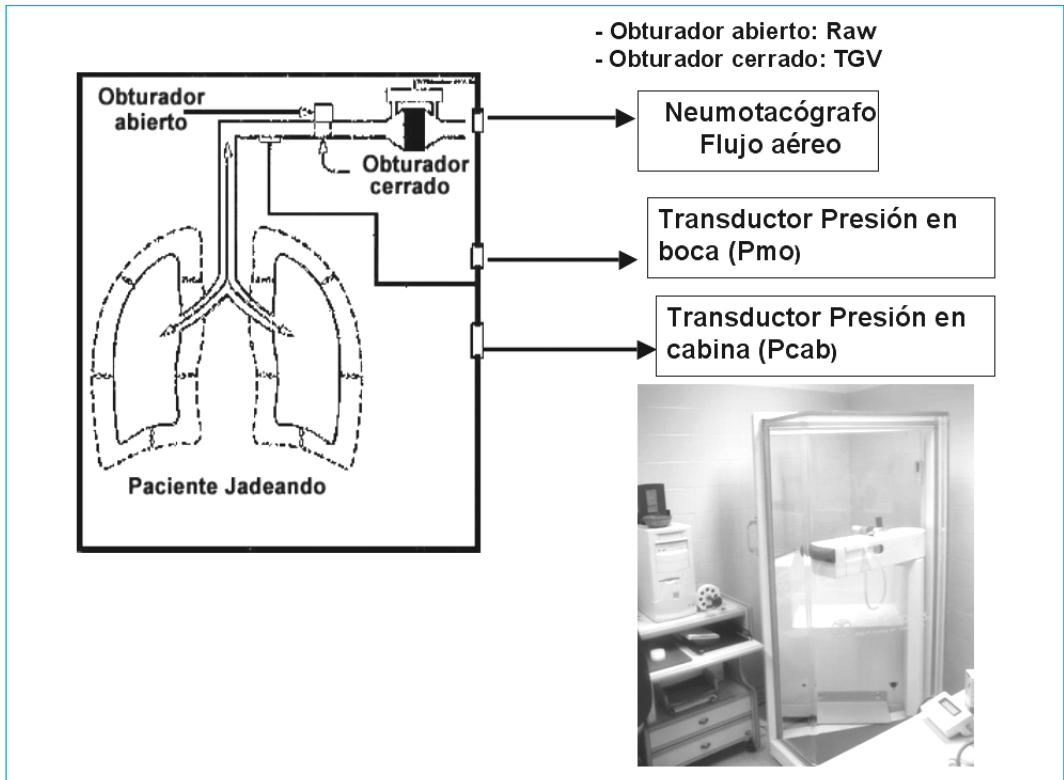


Figura 5. Cabina pletismográfica. Cálculo del TGV y Raw

con el fin de evitar las vibraciones y cambios de presión en boca.

- 2) Cuando se estabiliza el volumen corriente, el técnico indica al paciente que respire más rápido ("jadeo"), con una frecuencia entre 120-180.
- 3) A las 3-4 respiraciones y en posición de FRC (final de una espiración) se escucha el sonido de cierre del obturador automático, que el técnico maneja desde el exterior.
- 4) En posición de FRC (la presión en boca y alveolar es igual a la presión atmosférica y no existe flujo de aire) se cierra la válvula, atrapándose un volumen de gas que denominamos TGV.
- 5) Con los movimientos respiratorios a frecuencia elevada contra el tubo cerrado, el paciente comprime y descomprime el aire existente en el tórax, sin existir flujo de aire y manteniéndose la temperatura constante.
- 6) El esfuerzo inspiratorio disminuye la presión alveolar y aumenta ligeramente el volumen alveolar o gas torácico, al mantenerse constante la relación presión por volumen. Este aumento del TGV ocasiona un incremento proporcional de presión en la cabina.

- 7) Durante el esfuerzo espiratorio con tubo cerrado, la presión alveolar aumenta por encima de la atmosférica originando una disminución del TGV y en consecuencia se reduce la P_{Cab} .
- 8) Se asume que al no existir flujo, los cambios de presión alveolar son iguales a P_{mo} , y como la cabina del pletismógrafo es de volumen constante, los incrementos de volumen alveolar son iguales y de signo contrario a los incrementos de volumen del aire situado entre el paciente y las paredes de la cabina y proporcionales a los cambios de presión en dicha cabina.
- 9) Todos los cambios se reflejan en una gráfica que se representa por un eje de coordenadas en el que las abcisas representan la P_{Cab} y las ordenadas la P_{mo} .

En la práctica, el técnico observa la pantalla del ordenador en la cual aparece la relación entre P_{mo} y P_{Cab} . Al abrir el obturador, el paciente realiza una maniobra de máxima inspiración y al añadir este volumen a la FRC obtenemos la capacidad pulmonar total (TLC). Las determinaciones del ERV y la IC deben de efectuarse en la misma exploración a fin de reducir los márgenes de error. Se recomienda informar los resultados, sobre la media de tres determinaciones de jadeo aceptables que difieran menos de un 5% de la media. El ángulo de cada uno de los tres trazados debería estar dentro del 10% del valor medio de los tres, utilizando la tangente media de los tres trazado.

El empleo del pletismógrafo permite obtener mediciones rápidas de volúmenes pulmonares que pueden repetirse a voluntad y que se obtienen conjuntamente con otros parámetros de la mecánica pulmonar. El único inconveniente es la necesidad de un personal especializado y su elevado coste.

Interpretación de resultados

La FRC está aumentada en la patología obstructiva generalizada de las vías aéreas, originando una situación de hiperinflación estática.

La TLC aumenta en el enfisema y en menor medida en los procesos obstructivos, aunque en obstrucciones severas, si la medición se realiza con técnicas de dilución puede no reconocerse el aumento de TLC. Normalmente, el patrón de volúmenes en pacientes con obstrucción indica aumento del TLC, RV y FRC, y reducción de VC.

Por el contrario existe reducción de TLC en las siguientes patologías: atelectasia lobar o pulmonar, neumectomía, neumonía, fibrosis y edema pulmonar, patología pleural por aire o derrame, malformaciones de caja torácica, obesidad e hipotonía de la musculatura respiratoria.

En las alteraciones mixtas (restrictiva y obstructiva) puede existir poca alteración del TLC, de modo que debe de estudiarse el factor de transferencia de CO.

3.- ESTUDIO DE LAS RESISTENCIAS DE LAS VIAS AEREAS.

El conjunto de las resistencias de vías aéreas intra y extratorácicas se pueden valoran mediante pletismografía corporal (R_{aw}) y por las técnicas de interrupción del flujo (R_{int}) y oscilación forzada por impulsos.

Las vías aéreas no son uniformes ni en tamaño, ni en longitud, ni en área, por lo que sus resistencias tampoco lo serán. Las resistencias son máximas a nivel de bronquios lobares, siendo mínimas a nivel de bronquios periféricos. Los bronquiolos no contribuyen a incrementar las resistencias ya que la suma de sus áreas transversales es muy grande. El 80%

de las resistencias corresponden a los grandes bronquios y las pequeñas vías con menos de 2 mm de diámetro representan el 20% restante de la resistencia de las vías aéreas. Así, pueden existir cambios en el diámetro de las pequeñas vías aéreas sin que se traduzcan en cambios importantes en la medición de las resistencias.

El método pletismográfico permite medir la Raw, expresada en $\text{cm H}_2\text{O/L/s}$. Además, es factible el cálculo de la conductancia (Gaw), conductancia específica (sGaw) y de la resistencia específica de las vías aéreas (sRaw)^{5,18}.

Durante la respiración, los músculos respiratorios generan un gradiente de presión entre el alveolo y la boca que tienen como resultado un flujo aéreo. El gradiente de presión se relaciona con las características del flujo (intensidad, laminar o turbulento...), la viscosidad del gas y la resistencia de las vías aéreas. Así, la Raw puede expresarse como: diferencia de presión alveolo-boca / flujo.

Los factores que influyen en la Raw son el tamaño de las vías aéreas, el número de vías y la capacidad de retracción. A menor tamaño de las vías aéreas y menor número (Ej: neumectomía) existe una reducción del área transversal y un aumento de las resistencias. La mayor capacidad elástica conlleva unas resistencias más bajas. Así, el área transversal del conjunto de las vías aéreas aumenta hacia la periferia del pulmón, por ello la mayoría de la Raw se sitúa en la traquea y grandes vías.

Como la relación entre la Gaw (inversa de la Raw) y el volumen pulmonar es lineal, se utiliza la sGaw, es decir la Gaw al volumen en que se ha medido (TGV en la pletismografía), y se expresa: $Gaw = 1/Raw$ y $sGaw = 1/Raw \times TGV$. La ventaja de emplear sRaw o sGaw radica en que si existe mala transmisión de la presión alveolar hasta el transductor de boca, se sobreestima el TGV e infraes-

tima la Raw en igual proporción, pero este hecho no afecta a sRaw o sGaw.

Técnica de medición de la Raw

- 1) El sujeto respira conectado a un sistema dotado de un obturador, dentro de la cabina.
- 2) Durante la inspiración, el gas fluye solo si la presión alveolar es menor que la presión de la cabina.
- 3) En la espiración, el gas solo fluirá si la presión alveolar supera a la de la cabina.
- 4) Al iniciar la inspiración, los músculos respiratorios aumentan la jaula torácica, descendiendo la presión alveolar, comparada con la atmosférica. El aumento de la capacidad del tórax, también da un aumento de la presión en cabina, ya que esta es hermética
- 5) Con la capacidad para medir el flujo de aire en boca y los cambios de presión en la cabina, la medición de la Raw puede realizarse requiriendo dos maniobras: con el obturador abierto y con el obturador cerrado.
- 6) Con el sistema del obturador abierto, el sujeto efectúa entre 3-8 jadeos. Puede medirse la relación entre los cambios de presión en la cabina (son proporcionales a los cambios en la presión alveolar) y el flujo aéreo. Si representamos esta relación gráficamente se produce una curva en forma de S. Se construye una línea a través de la porción central de la curva (± 0.5 l) y se calcula la tangente a esta línea A (tangente ángulo A) que será utilizada en los cálculos (Figura 6)
- 7) Inmediatamente se procede al cierre del obturador y el sujeto efectúa 3-8 jadeos. La relación entre los cambios de presión

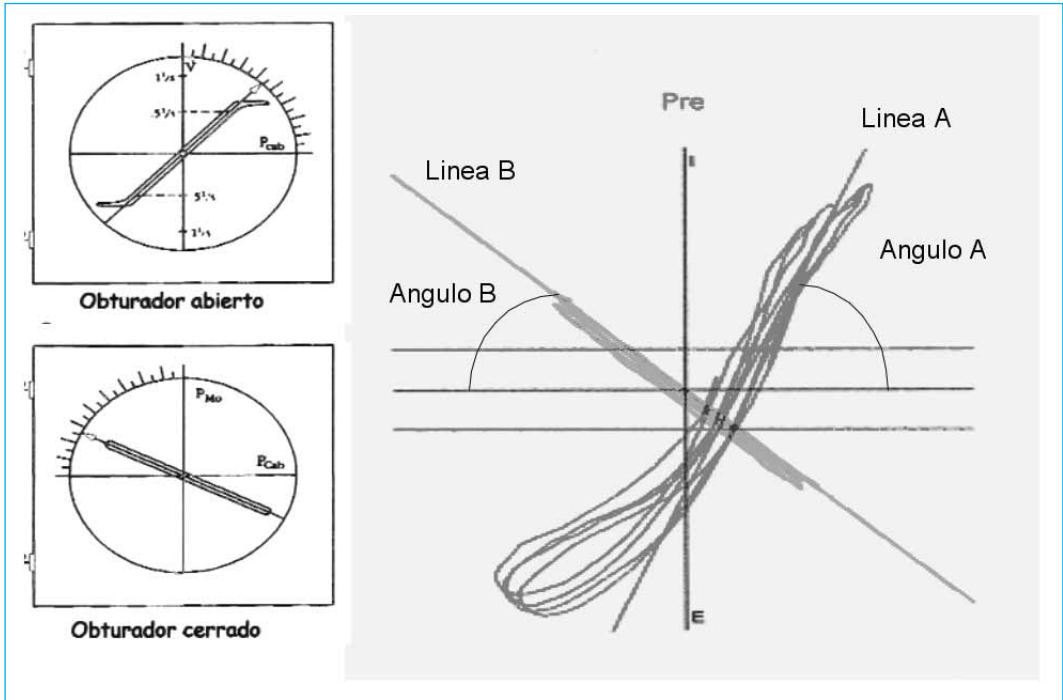


Figura 6. Representación gráfica del TGV (ángulo B) y de la Raw (ángulo A)

en cabina y los cambios de la presión en boca es cuantificada y reflejada en una gráfica. Como anteriormente, se construye una línea B a través de la serie de trazados efectuados. Se determina la tangente a esta línea B (tangente ángulo B) que se utilizará para los cálculos de la Raw y el TGV

- 8) En la práctica el técnico está observando en su pantalla cada una de las maniobras. Durante la maniobra con el obturador abierto, el eje X está reflejando los cambios en el flujo y el eje Y los cambios de la presión en la cabina. Con el obturador cerrado, el eje de las X refleja los cambios de la presión en boca y el de la Y los cambios en la presión en la cabina.

Si la obstrucción es fundamentalmente espiratoria, la curva adopta la forma de un “palo

de golf”, mientras que ante una obstrucción que afecte a los dos ciclos, las resistencias aumentan adoptando la curva una forma de S “itálica” (Figura 6 bis)

Indicaciones e interpretación de estudio de la Raw:

La Raw es un parámetro de obstrucción de las vías aéreas y debe interpretarse conjuntamente con los parámetros de la espirometría forzada, aunque en esta última, la colaboración del paciente es de la mayor importancia. El estudio de la Raw se realiza rutinariamente durante la determinación de volúmenes pulmonares.

La morfología de la curva proporciona información sobre la localización de la obstrucción. La morfología en S itálica puede indicar obstrucción difusa leve. El aumento de resis-

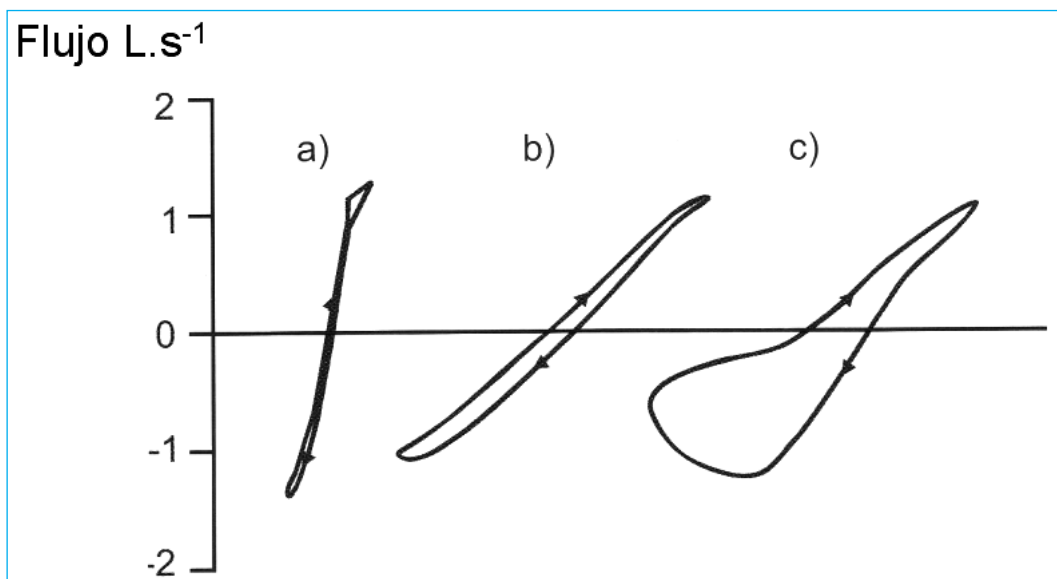


Figura 6 bis. Resistencias por pletismografía. Tipos de curvas

- a) Curva normal
- b) Aumento importante de las resistencias de las vías aéreas
- c) Obstrucción crónica del flujo aéreo

tencia inspiratoria sugiere una patología de las vías aéreas extratorácicas (Ej: Disfunción de cuerdas vocales), mientras que el aumento marcado de resistencias inspiratoria y espiratoria es sugestivo de obstrucción traqueal.

4.- TEST BRONCODINÁMICOS

Los estudios broncodinámicos comprenden dos tipos de exploraciones:

- 1) La EFR antes y después de administrar un fármaco broncodilatador para cuantificar la reversibilidad inmediata de la posible obstrucción.
- 2) La EFR antes y después de administrar un estímulo broncoconstrictor como medida de la hiperrespuesta bronquial (HRB).

4.1.- PRUEBA BRONCODILATADORA.

Constituye una exploración habitual en cualquier laboratorio de función pulmonar, pues el concepto de reversibilidad está incluido en la propia definición de asma²⁰⁻²⁴. Consiste en efectuar una espirometría forzada basal, y tras administrar un broncodilatador repetir la espirometría transcurridos 15-20 minutos. Hemos de tener en cuenta la necesidad de la supresión de medicamentos que pueden interferir en la respuesta bronquial.

Se utiliza un β_2 -agonista inhalado de corta duración (salbutamol o terbutalina), puesto que su acción es independiente del estímulo broncoconstrictor. No se aconseja usar anti-colinérgicos, salvo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pues la broncocons-

tricción colinérgica es preferentemente de vía aérea central y estos fármacos ni actúan periféricamente ni afectan a la broncoconstricción inducida por la histamina. Suelen administrarse entre 200 o 400 mcg de salbutamol en cámara espaciadora pediátrica, aunque 500 mcg de terbutalina en aerosol o en polvo seco tienen un efecto similar. (Figura 7).

Se debe evitar la administración de broncodilatadores en las 12 horas previas a la prueba, y valorar que la respuesta broncodilatadora es mayor por la mañana que por la tarde debido al mayor tono vagal matinal. Los factores que disminuyen o incrementan la HRB se presentan en la Figura 8.

La respuesta broncodilatadora se cuantifica por el aumento de los siguientes parámetros: FEV₁, FVC y FEF_{25-75%}. El FEV₁ es el estándar oro y tiene una mayor sensibilidad que la auscultación o la sintomatología. El FEF_{25-75%} es menos reproducible que el FEV₁, puesto que su cálculo depende de la obtención real de la

FVC. El FEF_{25-75%} puede estar falsamente elevado e infravalorar el grado de obstrucción cuando el paciente obstruido no logra liberar toda su FVC. Además, la valoración del FEF_{25-75%} es importante puesto que en pacientes con mesoflujos disminuidos y FEV₁ > 80%, la prueba broncodilatadora es positiva en muchos de ellos.

Los resultados del test de broncodilatación se expresan en forma de porcentaje respecto a su valor inicial o en porcentaje en relación con el teórico. La ATS y la ERS cifraron el criterio de reversibilidad en un aumento del FEV₁ superior al 12% con respecto al teórico. La normativa de la SEPAR considera una prueba positiva cuando el FEV₁ muestra un incremento superior al 12% con respecto a su valor basal y/o al 9% con respecto al valor teórico del sujeto.

Un aumento entre el 9 y el 12% sobre el teórico se considera una respuesta moderada y un aumento superior al 12% indica una respuesta claramente evidente²⁵.

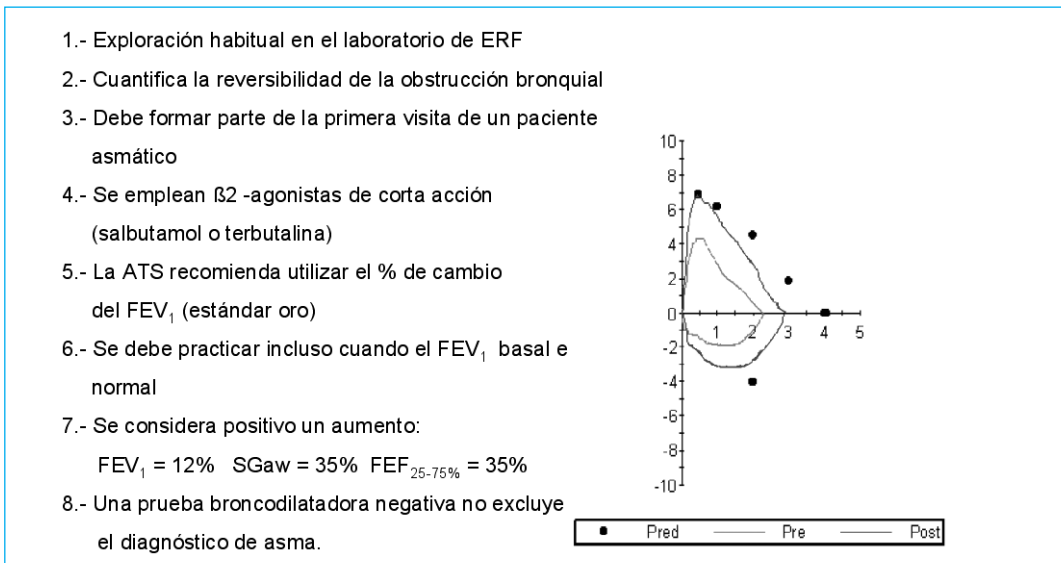


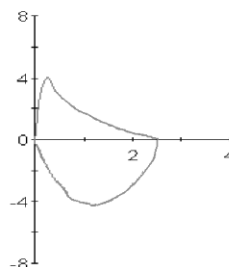
Figura 7. Prueba broncodilatadora. Consideraciones generales

Disminuyen:

- 1.- Broncodilatadores
 - * β_2 -agonistas inhalados de corta acción (salbutamol,terbutalina): 8 horas
 - * Broncodilatadores inhalados de duración intermedia (ipratropio): 24 horas
 - * β_2 - agonistas de acción prolongada (formoterol,salmeterol, tiotropium): 48 horas
 - * β_2 - agonistas orales: 24 horas
 - * Teofilina líquida: 12 horas.
Retardada:48 horas
- 2.- Cromonas: Cromoglicato: 8 horas.
Nedocromilo: 48 horas
- 3.- Antihistamínicos: 3-8 días
- 4.- Modificadores de leucotrienos: 24 horas
- 5.- Comidas con café, chocolate, te:24 horas
- 6.- Corticoides orales o inhalados: deberán ser retirados únicamente a efectos de estudios.

Aumentan:

- 1.- Exposición a neuroalergenos:
duración del efecto 1-3 semanas
- 2.- Sensibilizantes ocupacionales: meses
- 3.- Infección respiratoria: 3-5 semanas
- 4.- Polución: 1 semana
- 5.- Tabaco: desconocido
- 6.- Irritantes químicos: semanas o meses

**Figura 8.** Factores que alteran la respuesta bronquial

Las fórmulas utilizadas son:

1. Cambio porcentual del FEV₁ respecto al valor inicial:

$$\frac{100 \times (\text{FEV}_1 \text{ post} - \text{FEV}_1 \text{ pre})}{\text{FEV}_1 \text{ pre}} = \text{Incremento } \%$$

1. Cambio porcentual del FEV₁ respecto al valor teórico:

$$\frac{100 (\text{FEV}_1 \text{ post} - \text{FEV}_1 \text{ pre})}{\text{FEV}_{1\text{teórico}}} = \text{Incremento } \%$$

La primera fórmula introduce un sesgo matemático al coincidir el FEV₁ pre en numerador y denominador. Así, los pacientes con menor FEV₁ inicial aparentan mayor reversibilidad. Aunque académicamente se recomienda la segunda fórmula pues no depende como la primera de la talla, edad o calibre bronquial²⁴, en la práctica ambas fórmulas son útiles.

La respuesta broncodilatadora también puede valorarse mediante:

- a. Medidores portátiles de PEF. Aunque sugerido en los libros de texto y consensos de asma, actualmente no deberían de ser alternativa a la espirometría, a pesar de mantener una aceptable correlación con el FEV₁. La dependencia del esfuerzo, la poca sensibilidad para valorar la obstrucción localizada en las pequeñas vías y la distinta exactitud para diferentes rangos de lectura aconsejan solo utilizar el PEF para monitorización y no para diagnóstico.
- b. Pletismografía. Incrementos superiores al 25% de la sRaw muestran una sensibilidad del 66% y una especificidad del 81% para discriminar entre niños asmáticos y sanos de 2 a 5 años.

- c. Resistencia por interrupción: La caída de la Rint superior al 25% es positiva. Cuando el punto de corte se situa en 35% tiene una especificidad del 92% para diferenciar asma de control sano⁵.
- d. Oscilometría forzada por impulsos: La caída de la Rsr mayor del 30% o el aumento de Xrs superior al 40% se considera positiva⁴.

4.2 ESTUDIO DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL (HRB)

La HRB es la constatación de una sensibilidad anormal de las vías aéreas evidenciada por el aumento anormal de la limitación del flujo aéreo tras la exposición a un estímulo. Es una de las características fisiopatológicas del asma, aunque es no exclusiva de esta enfermedad, por lo que el término HRB no debería emplearse como sinónimo de asma ni de atopia.

El estudio de la HRB debe limitarse al laboratorio de función pulmonar, donde se valora la heterogénea respuesta bronquial ante distintos estímulos. Estos estímulos se pueden clasificar en inespecíficos o específicos. Entre los inespecíficos destacan la metacolina, la adenosina, el ejercicio, etc., y entre los específicos se incluyen los alérgenos ambientales o ocupacionales, la aspirina, etc. Estos estímulos broncoconstrictores se clasifican en directos e indirectos. Los primeros actúan directamente sobre los receptores del músculo liso bronquial (metacolina, carbacol, histamina...). Los indirectos estimulan la liberación de mediadores o neurotransmisores para generar broncoconstricción, y pueden ser estímulos físicos (ejercicio, manitol, aire frío con hiperventilación...) o químicos (adenosina).

4.2.1.- Test de metacolina

El test más utilizado es el test de la metacolina (derivado sintético de la acetilcolina, pero

sin acción nicotínica). Este test es muy sensible y su negatividad casi permite excluir de manera razonable al asma como causa de las manifestaciones clínicas que presente en aquel momento el sujeto explorado, pero su positividad tiene un discreto valor predictivo para asma²⁶⁻³³. Por el contrario, se considera que la respuesta positiva a un test indirecto (adenosina o ejercicio) es muy específica de asma. La metacolina se metaboliza rápidamente por la acetilcolinesterasa. En España, se puede obtener a través de los laboratorios Sigma Aldrich Química y Methapharm Inc.

Las indicaciones que se sugieren del estudio de la hiperrespuesta bronquial, se concretan en la tabla VI.

La metacolina debe administrarse a concentraciones crecientes mediante un nebulizador que genere partículas de 1 a 3.6 µm de diámetro de masa media. Pueden utilizarse varios protocolos, pero los mas empleados y

Tabla VI. Indicaciones del estudio de la hiperrespuesta bronquial

1. Constituye un importante elemento de diagnóstico.
2. Factor útil para poder establecer un pronóstico.
3. Permite valorar la gravedad del asma.
4. Monitorización del tratamiento establecido.
5. Estudios epidemiológicos.
6. Estudios sobre los efectos ambientales y ocupacionales.
7. Evaluación de la respuesta de fármacos utilizados en ensayos clínicos.
8. Su estudio permite una mejor comprensión del asma.

con resultados casi idénticos son: A.- Respiración espontánea del aerosol durante 2 minutos empleando un nebulizador de flujo continuo (Técnica de la Universidad McMaster y la Canadian Thoracic Society) B.- Protocolo de cinco respiraciones con dosímetro (ATS y ERS).

Independientemente de la técnica empleada, deberán controlarse los siguientes parámetros: Intensidad y variabilidad del flujo del nebulizador, distribución del tamaño de partícula, patrón respiratorio, cambios con la duración de la nebulización y mantenimiento de los nebulizadores. Además, se verifica la no administración previa de fármacos que pueden alterar los resultados, se confirma un FEV₁ no inferior al 65% del teórico, y se calcula la FEV₁ diana o valor del FEV₁ que indique una caída del 20%. Si una de las relaciones FEV₁/FVC o FEV₁/VC es menor de 75 % en un niño sintomático o menor de 70% en un niño asintomático no debe realizarse el test de metacolina, sino que se practicará un test de broncodilatación.

En nuestro laboratorio de función pulmonar, efectuamos la técnica decrita en la tabla VII.

A la concentración de metacolina que provoca la caída del 20% del FEV₁ se le denomina PC₂₀ y se calcula por la interpolación entre la concentración a la que se detecta una caída mayor del 20% y la concentración anterior. Si los resultados se expresan como PD₂₀, significa la dosis acumulada de metacolina que provoca una disminución del 20%. Cuando se emplea la pletismografía para el control de la obstrucción se considera positivo el test a partir de una disminución del 40% de la Gaw. La hiperrespuesta bronquial es mayor cuanto menor sea la PC₂₀ o PD₂₀, es decir cuanto menor sea la concentración o la dosis de metacolina que origina la disminución del 20% del FEV₁.

Tabla VII. Test de metacolina. Técnica utilizada.

1. Se preparan soluciones de metacolina a concentraciones crecientes. Se emplea un dosímetro modelo Dosimeter MB, ajustado a los siguientes parámetros: Tiempo de inhalación de 1s, tiempo de pausa de 6s, con un volumen inhalado aproximado de 0,01 ml de la solución.
2. Tras la primera espirometría, se administra la nebulización del diluyente (suero fisiológico).
3. A los 3 minutos se realiza una espirometría forzada y si el FEV₁ no ha descendido más del 10% sobre el valor basal, se continúa el test nebulizando concentraciones crecientes de metacolina, con controles espirométricos hasta finalizar el protocolo o conseguir una respuesta positiva. Se considera una prueba como positiva si se produce un descenso del FEV₁ mayor o igual al 20% del valor del FEV₁ post-diluyente.
4. En caso de positividad, se administra salbutamol para valorar la reversión de la broncoconstricción, y finaliza la prueba tras confirmar un FEV₁ superior al 10% del valor inicial.

Interpretación:

Los distintos niveles de respuesta según la normativa de la ATS son: 1) PC₂₀ > 16 mg/mL : Respuesta normal. 2) PC₂₀ entre 4 y 16 mg/mL : Respuesta limite. 3) PC₂₀ entre 1 y 4 mg/mL : Respuesta leve (test positivo). 4) PC₂₀ < 1 mg/mL: Respuesta moderada-severa.

La mayoría de trabajos presenta el punto de corte en PC₂₀ < 8 mg/mL. En niños y adultos

jóvenes, el punto de corte óptimo de dosis de PD₂₀-metacolina se sitúa en 6.6 mmol, con sensibilidad del 92% y especificidad del 89%. (Figuras: I9, 10, 11)

4.2.2. TEST DE ADENOSINA

El 5'-monofosfato de adenosina (AMP) es metabolizado a adenosina mediante la ecto-5-nucleotidasa. La adenosina tiene capacidad de unión a receptores adenosínicos específicos (A₁, A_{2a}, A_{2b}, A₃), sobretodo al tipo A_{2b}, y origina broncoconstricción dosis-dependiente en asmáticos, pero no en voluntarios sanos. En 1983 Cushley y cols describieron por primera vez que la administración de adenosina nebulizada a pacientes asmáticos producía una broncoconstricción, relacionada con la dosis utilizada de adenosina, que era máxima a los 5 minutos, ocurriendo una re-

cuperación lenta posterior que era completa a los 45 – 60 minutos. En cambio, la nebulización no tenía efecto sobre el calibre de la vía aérea en las personas normales.

La broncoconstricción inducida por la adenosina sería a través de la estimulación de los receptores A_{2B} de los mastocitos, que movilizaría los depósitos intracelulares de calcio e induciría la liberación de histamina y otros mediadores preformados, como cisteinil-leucotrienos, prostaglandinas e interleuquina-8. Este efecto sería mayor en la atopia y en otras situaciones en que los mastocitos están “primados” para la liberación de mediadores.

La ERS ha publicado recientemente unas recomendaciones para la práctica de la prueba de broncoprovocación con adenosina mediante el método de inhalación intermitente con dosímetro, o mediante el método de la

| Tº de inhalación de 1' | | Pausa de 6 " | | Espirometría a los 30" y 90" | | | Tº interdosis de 5min.' |
|------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| Protocolo I | | | | Protocolo II | | | |
| Dosis | Concentración Diluyente | Nº Inhalac. Corto | Nº Inhalac. Largo | Concentración Diluyente | Nº Inhalac. Largo | Nº Inhalac. Corto | Dosis Acumulada mg |
| 1 | 0.195 | 1 | - | - | - | | 0.00195 |
| 2 | 0.195 | 1 | 2 | - | - | | 0.0039 |
| 3 | 0.39 | 1 | - | 0.39 | 1 | | 0.0078 |
| 4 | 0.39 | 2 | 3 | 0.39 | 2 | 4 | 0.0156 |
| 5 | 1.56 | 1 | - | 1.56 | 1 | | 0.0312 |
| 6 | 1.56 | 2 | 3 | 1.56 | 2 | 3 | 0.0625 |
| 7 | 6.25 | 1 | - | 6.25 | 1 | | 0.125 |
| 8 | 6.25 | 2 | 3 | 6.25 | 2 | 3 | 0.25 |
| 9 | 12.5 | 1 | - | 12.5 | 2 | | 0.50 |
| 10 | 12.5 | 2 | 6 | 12.5 | 4 | 6 | 1.0 |

Protocolo de la ECRHS (European Community Respiratory Health Survey dosímetro)

Figura 9.

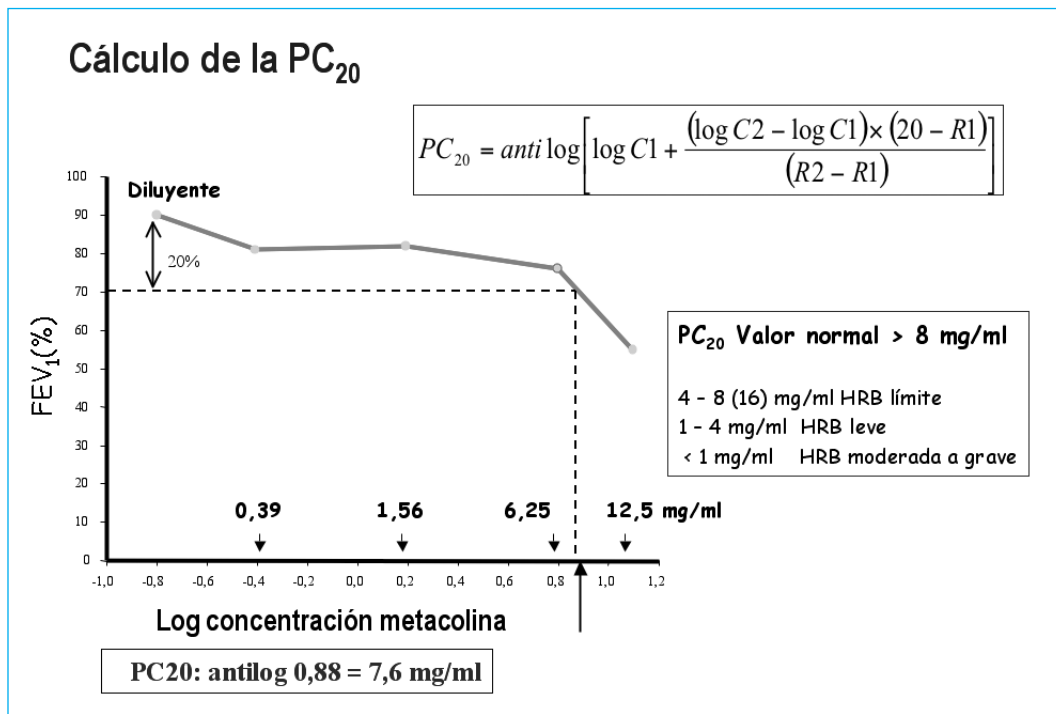


Figura 10.

respiración a volumen corriente. La ERS favorece el método con dosímetro por su menor consumo de tiempo, aunque el método de la respiración a volumen corriente ha sido utilizado tanto en niños como en adultos³⁴.

Para la realización de la prueba se requiere:

- Los periodos de exclusión de medicamentos antes de la realización de la prueba son algo diferentes de los requeridos para la prueba de la metacolina:
- Los pacientes no deben haber inhalado β -2 agonistas de acción corta (salbutamol, terbutalina) y bromuro de ipratropio en las 12 horas previas a la prueba, β -2 agonistas de acción prolongada (salmeterol, formoterol) o tiotropio en las 48 horas pre-

vias, cromonas (cromoglicato, nedocromil) en las 72 horas previas. Los antihistamínicos se deben suspender de la siguiente manera: terfenadina, cetirizina y loratadina 5 días antes, astemizol 30 días antes, y el resto de anti-H: 3 días antes.

- Los pacientes no deben haber padecido infecciones virales respiratorias en las últimas 6 semanas, ni haber recibido en este periodo vacunas con virus atenuados ni la vacunación antigripal.

Preparación de las soluciones de adenosina

Se utiliza la sal sódica de adenosina monofosfato (AMP), para la preparación de la solución madre. El preparado en polvo de AMP se mantiene almacenado en frigorífico, con un desecante.

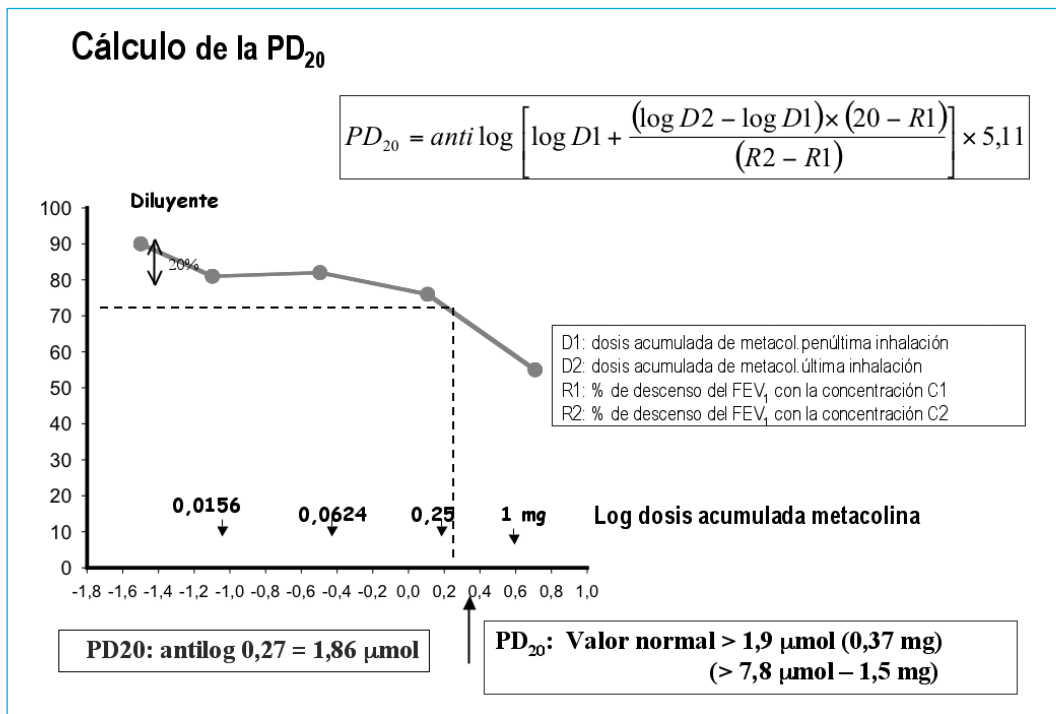


Figura 11.

Se prepara la solución madre con el polvo de AMP y una solución de cloruro sódico al 0,9% estéril, obteniendo una concentración de AMP de 800 mg/mL. Esta solución es estable durante 25 semanas mantenida a 4°C.

Posteriormente, y a partir de esta solución madre, se prepararán las diferentes concentraciones de AMP. Las recomendadas por la ERS son 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100, 200 y 400 mg/mL. Otros autores utilizan concentraciones ligeramente diferentes entre 0,03 y 256 mg/ml. Una vez preparadas las diluciones se mantienen en frigorífico hasta 30 minutos antes de su utilización, en que se sacarán para que se calienten a temperatura ambiente antes de su utilización.

Procedimiento de realización de la prueba y valoración de la respuesta

El procedimiento para la realización de la prueba, el tipo de nebulizadores recomendados y la valoración de la respuesta, tanto si se utiliza la técnica de respiración a volumen corriente 2 minutos, como la técnica de las 5 respiraciones con dosímetro, son similares a los descritos para la metacolina. La única diferencia que se observa en el protocolo descrito por la ERS es que se recomienda la realización de la espirometría después de cada nebulización a los 60 y 180 segundos de la nebulización, en lugar de a los 30 y 90 segundos, lo que se basa en el tiempo de actuación de la adenosina.

Algunos autores han utilizado protocolos abreviados utilizando dosis cuádruples en vez de dobles, para hacer más corta la prueba y facilitar su empleo en los estudios poblacionales.

El protocolo de nebulización es similar al de la metacolina, pero con 13 concentraciones de AMP dobladas y crecientes desde 0.03 mg/mL hasta 256 mg/mL. En algunos casos, como pacientes estables o que estén en tratamiento con corticoides inhalados, el procedimiento puede acortarse obviando algunas diluciones iniciales.

El modo de preparar las distintas concentraciones consiste en preparar la mayor concentración y diluir a la mitad sucesivamente. La estabilidad de la preparación es de al menos 25 semanas conservada a 4 °C. En España se puede adquirir AMP en los laboratorios Sigma-Aldrich Química.

Interpretación de los resultados.

El análisis de los resultados consiste en determinar la PC₂₀ o PD₂₀-AMP, es decir, la concentración o la dosis acumulada de AMP que origina una caída del 20% del FEV₁, siendo ambos conceptos similares, pues una unidad acumulada equivale a una concentración de 1mg/mL de AMP inhalado. Para el cálculo se utiliza la interpolación logarítmica o lineal entre la concentración que detecta la caída del 20% del FEV₁ y la dosis inferior anterior

4.2.3. Test de esfuerzo

El ejercicio físico es un estímulo broncoconstrictor que deben superar a diario muchos niños asmáticos. Puede ser origen de asma inducido por esfuerzo (AIE), y que afecta a la calidad de vida del niño. Algunas personas sin asma también pueden presentar broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE).

El BIE es la evidencia de un estrechamiento de la vía aérea (detectable clínica o funcionalmente) a los 5-10 minutos de efectuar un ejercicio intenso. La respuesta broncoconstrictora está en relación con a la pérdida de agua y de calor en las vías aéreas, al recal-

tamiento de las mismas y a los cambios osmóticos que se originan. Estas alteraciones inducen liberación de histamina y de leucotrienos desde los mastocitos y los nervios sensoriales, y por ello el test de esfuerzo permite la evaluación terapéutica de algunos fármacos antiasmáticos^{5,35}.

El ritmo cardiaco máximo para un individuo sano puede cifrarse en 210 pulsaciones/minuto menos la edad en años. Los niños alcanzan un máximo entre 170-190 pulsaciones/minuto, cediendo gradualmente hasta recuperar las cifras basales a los 3-4 minutos de cesar el esfuerzo. El esfuerzo debe mantenerse entre el 60-80% del ritmo máximo sin sobrepasar el 80%, e iguales cifras de volumen ventilatorio máximo minuto (mayor de 20 veces su FEV₁), situándose la duración del test entre 6 - 8 minutos.

El test deberá tener el inicio y el cese rápidos. Tras finalizar el esfuerzo se mide la función pulmonar cada 5 minutos durante los siguientes 20. Las vías aéreas del paciente durante el ejercicio sufren una pequeña dilatación inicial mejorando sus cifras basales de FEV₁. Posteriormente, se desarrolla una broncoconstricción que alcanza su máximo entre los 2- 5 minutos tras cesar el test, dependiendo el grado de la misma, de la intensidad y duración del ejercicio efectuado. El broncoespasmo cede espontáneamente, restaurándose las cifras basales entre los 30 - 60 minutos, o bien se revierte con salbutamol (Figura 12).

Métodos:

Podemos efectuar dos tipos de test:

Carrera libre: Se trata de un método sencillo, sin equipamiento y consiste en realizar una carrera libre durante de 6 minutos. La intensidad del esfuerzo debe de ser suficiente para alcanzar y mantener una frecuencia car-

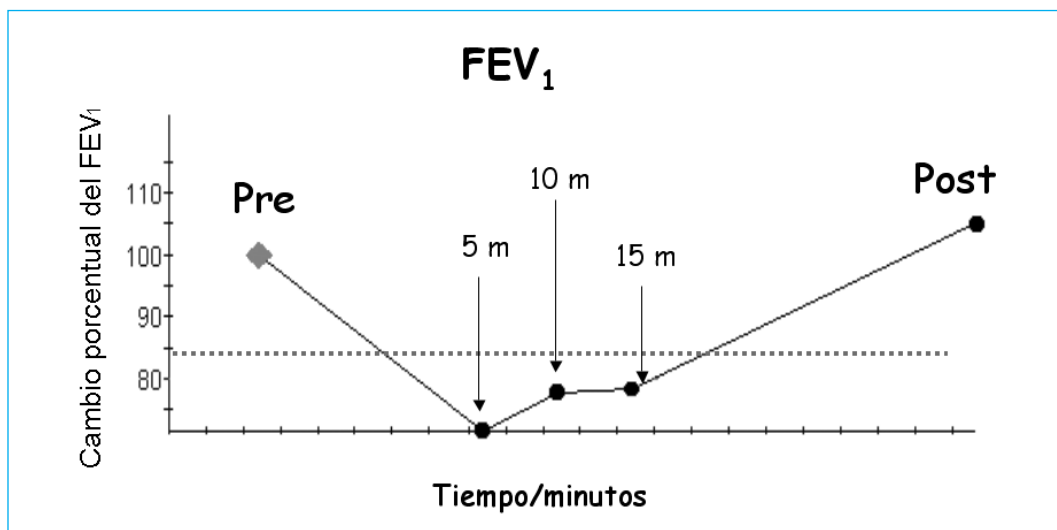


Figura 12. Test de esfuerzo. Representación de un trazado positivo, con descenso del FEV1 superior al 15%

diaca sobre el 80% de su valor máximo teórico. Se debería de realizar en una área tranquila con la temperatura entre los 20-25°C y una humedad relativa del 50%.

Condiciones previas: 1) Ausencia de síntomas clínicos de asma en el momento del inicio. 2) Exploración cardiorespiratoria basal dentro de la normalidad. 3) Cifras basales de FVC \geq 80%, FEV₁ \geq 80%, MEF₅₀ \geq 60%, PEF \geq 70%. 4) Ropa de deporte y no haber realizado ningún otro esfuerzo en el mismo día. 5) Retirar todos los medicamentos salvo los corticoides inhalados 12 horas antes.

Metodología de la prueba: 1) Registro de condiciones ambientales, constantes del niño. 2) Tras la espirometría basal se efectúa el test de esfuerzo. 3) Control físico inmediato al cese del ejercicio y espirometría post-ejercicio a los 5-10-15-20-30 minutos. 4) Valorar los criterios de positividad. 5) Si el paciente presenta disnea o no recupera su FEV₁ basal a los 30 minutos, se debe adminis-

trar salbutamol inhalado controlando la respuesta broncodilatadora.

Test de esfuerzo incremental. Independientemente del sistema que se utilice se pueden efectuar varios tipos de test: 1) Ejercicio de máxima potencia durante un tiempo determinado. 2) Ejercicio constante durante 6-8 minutos. 3) Pruebas intermitentes de ejercicio constante. 4) Ejercicio continuo de potencia progresiva ascendente. 5) Test previos junto a la inhalación de aire frío y seco.

Mediante tapiz rodante se sigue la dinámica siguiente:

- Control de condiciones ambientales. Constantes del paciente y espirometría forzada basal.
- Inicio de la prueba con inclinación del tapiz de 10°. Incremento de la velocidad de 0 a 6 km/h (5 km/h en los más pequeños) en los 2 minutos iniciales. Se alcanza una FC de 160/min.

- Se mantiene la velocidad hasta completar los 6min de la prueba.
- Paro progresivo en 30 segundos.
- Espirometrías seriadas: inmediata, a los 5-10-15-20-30 minutos.

Si el broncoespasmo no cede a los 30min, se administra salbutamol. Existe la posibilidad de broncoespasmo entre las 2 y 6 horas tras finalizar el ejercicio.

Si el estudio lo efectuamos sobre bicicleta ergométrica, este instrumento permite la comprobación constante y segura de una serie de datos en condiciones ergométricas, y permite cargas de 25 a 900 watos, pero tiene menor asmogenicidad que el tapiz rodante. La metódica de la prueba con la bicicleta ergométrica es similar al referido con el tapiz rodante. Se monitoriza la tensión arterial y frecuencia cardíaca, parando la prueba cuando se superan unos límites de seguridad de frecuencia cardíaca o se supera el tiempo preestablecido. Se finaliza con espirometrías seriadas.

Cuando se detecta un descenso del 10% del FEV₁ basal tras el ejercicio se considera una respuesta anormal.

En general, en pediatría se admiten como diagnósticos de BIE, los descensos del 15% del FEV₁, del 25% del FEF₂₅₋₇₅ y del 30% del PEF. El BIE presenta un período refractario en el 50% de los casos y de una duración de 1 a 2 horas, que puede condicionar una prueba como falso negativo.

Si existe la sospecha de disfunción de cuerdas vocales se deben obtener curvas flujo-volumen completas con rama inspiratoria y espiratoria.

En población escolar no seleccionada se observa un 5% de BIE postcarrera libre, siendo la prueba positiva en el 43% en los niños asmáticos y en casi el 3% de los no asmáticos.

Es muy importante realizar los estudios en las escuelas, pues el 40% de niños con un test positivo de BIE no han sido previamente diagnosticados de asma.

4.3.- TEST DE PROVOCACIÓN ESPECÍFICOS (CON NEUMOALERGENO).

Es un test específico y directo. Se aconseja utilizar un dosímetro para aerosolizar el alérgeno a testar, el cual solo originará una disminución del FEV₁ en los sujetos sensibilizados a este alérgeno. El riesgo estriba en que tras la reacción de broncoconstricción precoz (valorada por PC₂₀ o PD₂₀), se suele producir una reacción tardía que puede ocurrir fuera del laboratorio. Esta reacción tardía se debe al desarrollo de inflamación bronquial, edema de mucosa y broncoconstricción; dependiendo la intensidad de la respuesta de la severidad del asma, de la propia intensidad de la respuesta precoz, del grado de sensibilización antigénica, de la dosis de antígeno administrada y del grado de hiperreactividad no específica.

Se ha validado un método en que se administra una sola y elevada dosis de antígeno, que es igual a la dosis acumulativa que ha inducido previamente una PD₂₀. Este sistema se utiliza para estudios clínicos de nuevos fármacos broncoprotectores.

5.- CAPACIDAD DE DIFUSIÓN DEL MONÓXIDO DE CARBONO

El estudio de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (D_{lco}) valora la integridad de la barrera alveolo-capilar. Representa la superficie alveolar disponible para realizar el intercambio gaseoso y la facilidad con que las moléculas de CO pasan desde el gas alveolar hasta fijarse en la hemoglobina (Hb).

Para realizar la difusión se precisan dos pasos:

1.- Atravesar (difundir) la membrana alveolocapilar (conductancia de membrana). 2.- Reacción química del CO con la Hb (conductancia reactiva).

La conductancia de membrana es dependiente de las características del área de intercambio (superficie, espesor, densidad...), de la diferencia de presiones parciales entre el aire alveolar y la sangre, y de la solubilidad tisular del propio CO. La conductancia reactiva depende de la concentración de Hb y de la constante de reacción entre el CO y la Hb.

El concepto de D_{LCO} (terminología angloamericana) es equivalente a conductancia difusiva y al término "transfer factor" (T_{LCO}). Siendo el T_{LCO} , en terminología europea, la capacidad general del pulmón para transferir gases a la sangre.

El estudio de la D_{LCO} o de la T_{LCO} emplea el gas CO porque este gas permite valorar simultáneamente la "transferencia" dependiente de la difusión y de la perfusión. El CO solo tiene limitación de difusión debido a la elevada afinidad por la Hb (210 veces mayor que la del oxígeno), mientras que otros gases que no se fijan a la Hb tienen limitación de perfusión. Sin embargo, el oxígeno tiene limitación de perfusión y de difusión.

Técnica de la medición de la D_{LCO} / T_{LCO}

La medición de la T_{LCO} se puede realizar mediante inspiración única o múltiple. Habitualmente la que utilizamos es la de respiración única.

Se precisa reposo previo y cifras conocidas de función pulmonar. Se realiza una inspiración máxima desde el RV hasta un mínimo del 90% de la TLC, realizada en 2 segundos en sujetos sanos y en máximo de 4 segundos en obstruidos, inhalando el aire de un reservorio

con una concentración conocida de CO (0,3%), Helio (10%), O₂ (21%) y N₂ en equilibrio. Se mantiene la apnea entre 9 y 11 segundos mediante ayuda de una válvula servocontrolada y se exhala rápido hasta RV. El volumen de gas del final (500 a 1000mL) de esta exhalación es analizado para CO y He.

La D_{LCO} es proporcional al volumen alveolar (VA) y al coeficiente de transferencia alveolocapilar del CO o factor Krogh (kCO), donde VA representa las unidades que colaboran en el intercambio y kCO la eficiencia alveolar para intercambio de CO. Los valores de VA y kCO son mediciones primarias. La kCO se valora como la caída exponencial de la concentración del CO durante el tiempo de apnea o de contacto alveolar del CO.

Los ajustes para la hemoglobina se realizan según la fórmula siguiente. Corrección para una Hb de 14.5 g. dL⁻¹ en adultos varones de más de 15 años: $(D_{LCO}(\text{corregida}) = D_{LCO}(\text{observada}) \cdot (10,2 + [Hb]) / 1,7 \times [Hb])$.

Con una excelente técnica, las mediciones son reproducibles. Las recomendaciones a seguir deben consultarse en las normativas ATS, ERS y BTS. El problema principal en niños es mantener la apnea de 10 segundos, y por ello se sugiere el empleo preferente de la técnica de múltiple inspiración.

Las principales indicaciones de la medición de la D_{LCO} incluyen el diagnóstico diferencial de enfisema v.s. asma, la valoración pronóstica y evolutiva en la fibrosis pulmonar, enfisema, etc., la evaluación y seguimiento de patología que afecte al parénquima pulmonar (enfermedades sistémicas, enfermedades cardiovasculares, iatrogenia por quimioterapia o radioterapia y hemorragia pulmonar).

Interpretación

Se detecta un aumento de la D_{LCO} en las situaciones de aumento del flujo sanguíneo pul-

monar (ejercicio, shunt izquierda –derecha, policitemia, hemorragia pulmonar, y en ciertos asmáticos que generen presiones negativas intratorácicas elevadas durante la inspiración hasta TLC).

La D_{LCO} disminuye con la pérdida de unidades alveolares (enfisema pulmonar, que se caracteriza por disminución de D_{LCO} y de K_{CO} , con aumento de TLC), disminución de llegada de volumen de sangre a la unidad alveolocapilar (anemia, embolia pulmonar, insuficiencia cardiaca) y en la alteración de la barrera alveolocapilar (fibrosis intersticial, sarcoidosis, colagenosis, asbestosis, sarcoidosis, alveolitis extrínseca, edema pulmonar, tabaquismo y enfisema).

En la fibrosis quística, la D_{LCO} aumenta en las fases iniciales debido al hiperflujo pulmonar y al incremento de presión negativa inspiratoria, y posteriormente disminuye al alterarse la barrera alveolocapilar e instaurarse el cor pulmonale.

6.- TÉCNICA DEL LAVADO DE GAS INERTE CON MÚLTIPLES RESPIRACIONES.

Permite el estudio de la FRC y del grado de ventilación pulmonar no homogénea, con mínima cooperación respirando a volumen corriente. Esta técnica permite detectar alteraciones muy iniciales de las vías aéreas en asma, fibrosis quística, bronquiolitis obliterante, etc, no detectables por espirometría o resistencias. Se pueden utilizar circuitos abiertos y cerrados y gases residentes (N_2) o inertes que no participan (o casi) en el intercambio alveolar (Helio, argón, SF6...) El sistema más simple emplea un circuito abierto para lavado de N_2 respirando O_2 al 100%. Se controla el volumen espirado mediante neumotacógrafo y se analiza conti-

nuamente la concentración decreciente del N_2 del aire exhalado hasta 1/40 de la concentración inicial. El resultado se expresa como "índice de lavado pulmonar" que es el volumen de aire acumulado espirado necesario para disminuir la concentración del gas analizado al 1/40 de la concentración inicial y dividido por la FRC del paciente⁵. El grado de ventilación no homogénea es un potente predictor de hiperrespuesta bronquial en el asma de manera independiente de la inflamación bronquial³⁶. Recientemente, se ha comercializado un equipo (Exhalizer D) con un sensor de ultrasonidos para analizar simultáneamente el flujo y la concentración del gas inerte empleado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and ventilatory flows. Report Working Party "Standardization of Lung Function tests", European Community for Steel and Coal and European Respiratory Society. Eur Respir J 1993;6 (Suppl. 16):5-40.
2. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1107-36.
3. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos E, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. ATS/ERS Task Force: Standardization of Lung Function Testing. Eur Respir J, 2005;26:319-38
4. Oliva C, Gomez Pastrana D, Sirvent J, Asensio O, y Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte I y II. An Pediatr (Barc), 2007;66(4):393-406

5. Beydon N, Davis S, Lombardi E, Allen J, Arets G, Aurora P et al. An official ATS/ERS statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Crit Care Med* 2007; 175: 1304-45.
6. Liñán S, Reverté C, Cobos N. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: Cobos N, Perez Yarza E, editores. Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon 2003. pags 151-82
7. Morato MD, Perez Yarza E. Empananza, Knörr JL, Perez Legosburu A, Aguirre A, y col. Valores espirométricos en niños sanos de un área urbana de la comunidad Autónoma Vasca. *An Esp Pediatr*. 1999;51:17-21
8. Quanjer PH, Borsboom GJM, Brunckreef B, Zach M, Forche G, Cotes JL, et al. Spirometric reference values for white European children and adolescents. *Polgar revised. Pediatr Pulmonol* 1995;19:135-42
9. Quanjer PhH, Lebowitz MD, Gregg I, Millar MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the ERS. *Eur Respir J* 1997;Suppl,24:2s-8s.
10. Cobos N, Reverté C, Liñán S. Evaluación de dos medidores portátiles de flujo espiratorio máximo y valores de referencia para escolares de 6 a 16 años. *An Esp Pediatr* 1996;45:619-25.
11. Gibson GJ. Lung volumes and elasticity. En: Hughes JMB, Pride NB, eds. Lung function test. Physiological and clinical applications. London: W.B. Saunders 2000. p. 45-56.
12. American Association for Respiratory Care. Clinical practice guideline: Static lung volumes. *Respir Care* 1994;39:830-36.
13. Liñán S. Métodos de Dilución de gas. Pletismografía. I Curso de Función Pulmonar en el Niño. Madrid. Ed. Ergon S.A. Libro de ponencias. 1997. p.30-8.
14. Stocks J. Lung function testing in infants. *Pediatr Pulmonol* 1999. (Suppl 18):14-20.
15. Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stockcs J. Measurement of lungs volumes by plethysmography. ERS/ATS workshop report series. *Eur Respir J* 1997;10:1415-27.
16. Malmberg LP, Pelkonen A, Hakulinen A, Hero M, Pohjavuori M, Skytta J, et al. Intraindividual variability of infant whole-body plethysmographic measurements: effects of age and disease. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28:356-62
17. H. Manzke, E. Stadlober, H-P Schellauf. Combined body plethysmography, spirometric and flow volume reference values for male and female children aged 6 to 16 years obtained from "hospital normals". *Eur J Pediatr*. 2001;160:300-6
18. Cobos N. Resistencias mediante pletismografía. I Curso de Función Pulmonar en el Niño. Madrid: Ed Ergon. 1997. Vol1: 36-8.
19. Liñán S. Pletismografía corporal. II Curso de Función Pulmonar en el Niño. Madrid: Ed. Ergon 2001.
20. Pellicer Ciscar C. Aportación del test broncodilatador al estudio de la reversibilidad bronquial. *Arch Bronconeumol*. 1994;30:492-7.
21. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: Pulmonary function test. Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:S9-S18.
22. Batlles J, Bonillo A, Rubí T, Lendinez J, Momblán J. Importancia de los mesoflujos espiratorios en la detección de obstrucción bronquial de pacientes asmáticos con valores normales de FEV1.. *An Esp Pediatr* 1999, Suppl 123:56-7.
23. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Recomendaciones para la atención al paciente con asma. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:394-99.
24. Pardo C, Fuertes J, Nerín I, Pérez-Yarza EG. ¿Cuanto broncodilatan los niños sanos?. *An Esp Pediatr* 2002; 57:5-11.

25. Gonzalez Perez Yarza E, Test de broncodilatación. V Curso de Función Pulmonar en el Niño. Madrid: Ergon.2005. p73-5
26. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. ATS. Am J Respir Crit Care Med 1999;161:309-29
27. Fowler SK, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Screening for bronchial hyperresponsiveness using methacholine and adenosine monophosphate. Relationship to asthma severity and beta(2)-receptor genotype. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1318-22.
28. Brusasco V, Crimi E. Methacoline provocation test for diagnosis of allergic respiratory diseases. Allergy 2001;56:1114-20.
29. de Frutos MC, Gonzalez Perez-Yarza E, Aldasoro RA, Emparanza Knorr JI, Callen BM Mintegui AJ. Medida de la respuesta bronquial a la metacolina en niños asmáticos mediante la auscultación traqueal. An Esp Pediatr 2002; 56:304-9.
30. Moreno A, Mir I, Cobos N, Liñán S, Gartner S, Cardona A, et al. Bronchial responsiveness in recurrently wheezy children under 4 year old. Eur Respir J 2004; 24.
31. Bez C, Sach G, Jarisch A, Rosewich M, Reichenbach J, Zielen S. Safety and tolerability of methacholine challenge in infants with recurrent wheeze. J Asthma 2003; 40:795-802.
32. Godfrey S, Uwyedy K, Springer C, Avital A. Is clinical wheezing reliable as the endpoint for bronchial challenges in preschool children?. Pediatr Pulmonol.2004;37:193-200
32. Martinez E, Compte L. Prueba de provocación bronquial con adenosina. Burgos F, Casan P (eds) Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar II. Barcelona: Publicaciones Permanyer.2004:34-4
32. Fowler SK, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Screening for bronchial hyperresponsiveness using methacholine and adenosine monophosphate. Relationship to asthma severity and beta(2)-receptor genotype. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1318-22.
32. Liñan S, Cobos N. Broncoespasmo inducido por el ejercicio en niños. EUROMEDICE. Ed Médicas.2002
- Downie S, Salome C, Verbanck S, Thompson B, Berend N, King G. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. Thorax 2007;62:684-9.