

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

APLICACIÓN DE LA FISIOLOGÍA RESPIRATORIA EN LOS EXÁMENES DE FUNCIÓN PULMONAR

APPLICATION OF RESPIRATORY PHYSIOLOGY IN PULMONARY FUNCTION TESTS

Dr. Carlos Ubilla Pérez

Neumólogo Pediatra

Profesor Asociado, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Norte

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

ESPIROMETRÍA Y CURVA FLUJO-VOLUMEN

La espirometría es el examen de función pulmonar más frecuentemente realizado en niños. Durante la espirometría se realiza una espiración forzada desde capacidad pulmonar total (CPT) hasta volumen residual (VR). Al inicio de la espiración, a volúmenes pulmonares altos, los flujos espiratorios aumentan con el esfuerzo. Sin embargo, a volúmenes pulmonares más reducidos, se observa que a pesar de incrementar la intensidad del esfuerzo y, en consecuencia, la presión transpulmonar, el flujo espiratorio no aumenta significativamente. Durante la espiración existe un punto en el que se iguala la presión transpulmonar con la presión dentro de la vía aérea, produciéndose una compresión dinámica de la vía aérea, con tendencia al colapso de esta, limitando el flujo (1,2). Esta limitación al flujo se produce mayormente en el rango intermedio de los volúmenes pulmonares. Esta característica es útil cuando se interpreta la espirometría y curva flujo-volumen. La curva flujo-volumen es la representación gráfica del flujo de aire en función del volumen pulmonar durante las maniobras inspiratorias y espiratorias.

Durante la espiración forzada, hay una tendencia a la disminución del calibre de la vía aérea intratorácica y aumento del calibre de la vía aérea extratorácica, y viceversa durante la inspiración forzada. Esto se produce por los cambios de presión en la vía aérea y es útil para tener una orientación de la localización de una obstrucción (3,4).

Hay que tener en cuenta que la maniobra inspiratoria es muy dependiente de esfuerzo y los criterios de reproducibilidad y aceptabilidad no están tan bien establecidos como en la maniobra espiratoria. Los patrones patológicos que se pueden identificar de muestran en la figura 1.

Es importante que estos patrones se repitan en las distintas maniobras, asegurándose que no se deban a falta de colaboración del paciente, especialmente en niños más pequeños. Es necesario destacar que la ausencia de

RESUMEN

Tener una adecuada comprensión de la fisiología respiratoria es útil para interpretar de mejor manera los exámenes de función pulmonar y así optimizar su utilidad clínica. En esta revisión se verán algunos conceptos que permitirán entender mejor los exámenes más importantes en la evaluación de un niño con enfermedad pulmonar crónica. Dentro de los exámenes frecuentes en pediatría, la espirometría aporta buena información para objetivar la obstrucción de la vía aérea e identificar si hay respuesta broncodilatadora significativa. La curva flujo-volumen puede sugerir la localización de la obstrucción en la vía aérea. Para valorar si hay un componente restrictivo, mixto o atrapamiento aéreo, es conveniente complementar la espirometría con exámenes que permitan la medición de volúmenes y capacidades pulmonares. También son frecuentes en pediatría los exámenes para cuantificar la hiperreactividad bronquial, principalmente en niños con sospecha de asma bronquial. En situaciones clínicas menos frecuentes, es necesario evaluar la función principal del parénquima pulmonar, que corresponde al intercambio gaseoso, y en este caso se puede medir la capacidad de difusión. Se recomienda revisar la serie de artículos sobre fisiopatología respiratoria publicados previamente en esta revista. Los detalles técnicos de la ejecución e interpretación de los exámenes se pueden revisar en las guías especializadas. No se abordan en esta revisión los exámenes en lactantes y preescolares por no ser de uso habitual en la práctica clínica.

Palabras claves: Fisiología respiratoria, función pulmonar, espirometría, volúmenes pulmonares.

ABSTRACT

Having an adequate understanding of respiratory physiology is useful to better interpret pulmonary function tests and thus optimize their clinical usefulness. In this review we will see some concepts that will allow us to better understand the most important tests in the evaluation of a child with chronic lung disease. Among the frequent examinations in pediatrics, spirometry provides good information to objectify airway obstruction and identify if there is a significant bronchodilator response. The flow-volume curve can suggest the location of the airway obstruction. To assess whether there is a restrictive, mixed or air trapping component, it is advisable to complement spirometry with tests that allow the measurement of lung volumes and capacities. Tests to quantify bronchial hyperreactivity are also common in pediatrics, mainly in children with suspected bronchial asthma. In less frequent clinical situations, it is necessary to evaluate the main function of the lung parenchyma, which corresponds to gas exchange, and in this case the diffusion capacity can be measured. It is recommended to review the series of articles on respiratory pathophysiology previously published in this journal. The technical details of the execution and interpretation of the exams can be reviewed in the specialized guides. Examinations in infants and preschoolers are not addressed in this review because they are not commonly used in clinical practice.

Keywords: Respiratory physiology, pulmonary function tests, spirometry, lung volumes.

un patrón determinado no descarta que exista alguna alteración de la vía aérea. Por lo tanto, si existe una sospecha razonable de una alteración en la vía aérea, debe estudiarse con otros métodos diagnósticos.

MEDICIÓN DE VOLÚMENES PULMONARES

Se entiende por volúmenes pulmonares estáticos aquellos que no son afectados por el

flujo aéreo y son medidos por maniobras respiratorias lentas. En la Tabla 1 y Figura 2 se detallan estos volúmenes y capacidades.

En ocasiones, la espirometría resulta insuficiente para una evaluación completa de

Autor para correspondencia:

Dr. Carlos Ubilla Pérez

ubicarlos@gmail.com

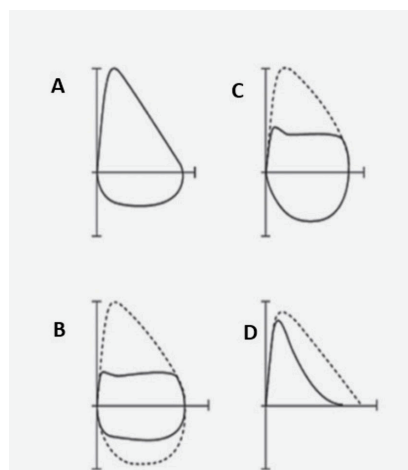


Figura 1. Patrones patológicos de la curva flujo-volumen. A Obstrucción variable de la vía aérea central extratorácica. En fase inspiratoria hay disminución de flujos inspiratorios, mostrándose la curva inspiratoria aplanada, con fase espiratoria normal. B Obstrucción fija de la vía aérea central. Flujos espiratorios e inspiratorios disminuidos dando a la curva una forma rectangular. C Obstrucción variable de la vía aérea central intratorácica. En fase espiratoria hay disminución de flujos espiratorios dependientes e independientes de esfuerzo, observándose una curva espiratoria aplanada. La fase inspiratoria se observa normal. D Obstrucción bronquial periférica difusa. En fase espiratoria hay disminución de flujos espiratorios independientes de esfuerzo, dando una forma cóncava a la curva espiratoria sin alterarse en forma significativa la fase inspiratoria.

la condición respiratoria de un paciente. Una Capacidad Vital Forzada (CVF) disminuida en una espirometría puede deberse ya sea a un trastorno ventilatorio restrictivo, atrapamiento aéreo en trastorno ventilatorio obstructivo, o la presencia de un trastorno mixto (obstructivo y restrictivo). Para una adecuada evaluación de las enfermedades restrictivas, es importante conocer la CPT. También en los trastornos obstructivos, para detectar atrapamiento aéreo se deben medir CPT y VR, y calcular la relación VR/CPT.

Los volúmenes y capacidades pulmonares que no pueden ser directamente medidos por medio de espirometría son el VR, la Capacidad Residual Funcional (CRF) y la CPT. La medición de estos volúmenes y capacidades está influenciada por diversos factores, tales como la fuerza de los músculos respiratorios, las características elásticas tanto de la pared torácica como de los pulmones, la condición de la vía aérea y la colaboración del paciente du-

Tabla 1. Volúmenes y capacidades pulmonares

Parámetro		Descripción
Volúmenes		
Volumen corriente	VC	Volumen de aire inhalado o exhalado durante el ciclo respiratorio
Volumen de reserva inspiratoria	VRI	Máximo volumen de aire que se puede inhalar después de una inspiración normal
Volumen de reserva espiratoria	VRE	Máximo volumen de aire que se puede exhalar después de una espiración normal
Volumen residual	VR	Volumen de aire que permanece en los pulmones después de una exhalación máxima
Capacidades (suma de 2 o más volúmenes)		
Capacidad residual funcional	CRF	VR+VRE. Volumen de aire en los pulmones que queda después de una espiración normal
Capacidad inspiratoria	CI	VC+VRI. Máximo volumen de aire que se puede inhalar después de una espiración normal
Capacidad Vital	CV	VRE+VC+VRI. Máximo volumen de aire que se puede exhalar después de una inspiración máxima
Capacidad pulmonar total	CPT	VR+VRE+VC+VRI. Volumen total de aire en los pulmones que queda al inhalar lo máximo posible

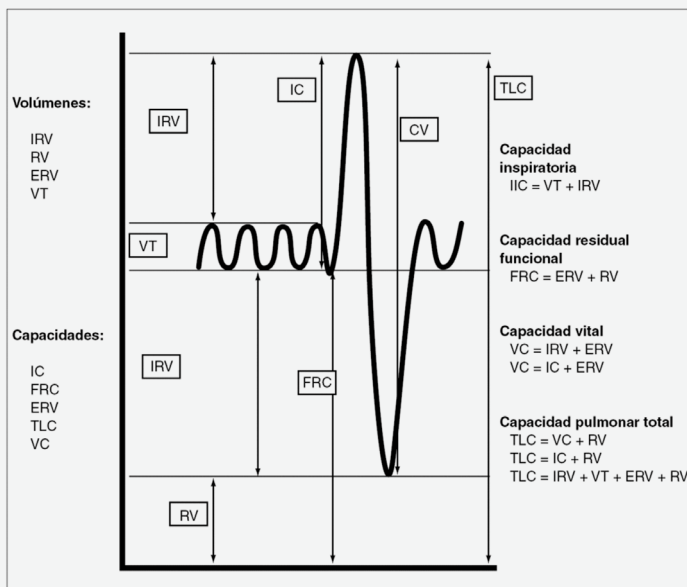


Figura 2. Volúmenes y capacidades pulmonares representadas en una maniobra respiratoria lenta

rante el examen.

La medición clave a realizar es la CRF, que corresponde al volumen de aire conteni-

do en los pulmones al finalizar una espiración normal. En este punto, los músculos respiratorios se encuentran en un estado relajado, y las

fuerzas elásticas del pulmón hacia adentro y de la pared torácica hacia afuera se encuentran en equilibrio.

Existen diversas técnicas para medir los volúmenes pulmonares (5). Las más utilizadas son la pletismografía, la técnica de lavado de nitrógeno y la técnica de dilución de helio. En personas sanas, no hay grandes diferencias en los valores obtenidos con las distintas técnicas, pero en situaciones de enfermedad, los resultados pueden variar en forma muy significativa.

Pletismografía: Se basa en la ley de Boyle, que establece que la presión de un gas es inversamente proporcional a su volumen. Durante este procedimiento, el paciente se encuentra dentro de una cabina de pletismografía que tiene un volumen constante. El paciente respira a través de un neumotacógrafo que se cierra, y así los cambios en el volumen torácico producen un cambio de presión en la cabina. Esta técnica permite medir de manera sencilla el volumen de aire contenido en los pulmones en un instante determinado. Requiere que el niño tolere estar dentro de una cabina y colabore con las instrucciones que se le dan desde el exterior. En general, si el niño colaboró en la espirometría, podrá realizar el examen de pletismografía. Inmediatamente después de obtener la medición de CRF, se realiza una maniobra de Capacidad Inspiratoria (CI) para medir CPT de manera vinculada, seguida de una maniobra de Capacidad Vital lenta espiratoria vinculada a la medición de VR. La pletismografía es considerada el método más confiable. La principal ventaja en relación con la técnica de dilución de gases es que la pletismografía mide todo el aire en el tórax, incluyendo áreas con ventilación deficiente o que no estén conectadas a la vía aérea. Otra ventaja es que la pletismografía permite evaluar la resistencia de la vía aérea. El aire intraabdominal no influye significativamente en los resultados. En casos de pacientes con obstrucción de la vía aérea muy significativa, puede existir una sobreestimación de la CRF.

Lavado de nitrógeno: Consiste en hacer que el paciente respire una mezcla de oxígeno al 100 %, y así se va eliminando gradualmente el nitrógeno presente en los pulmones. Conociendo el volumen y concentración de nitrógeno en cada espiración, y sabiendo que la concentración inicial de nitrógeno es 80 %, se puede calcular la CRF. La prueba finaliza cuando la concentración de nitrógeno espirado final alcanza menos de 1/40 de la concentración inicial. En pacientes muy obstruidos, puede existir una subestimación de la CRF. Los equipos actuales pueden además proporcionar

Tabla 2. Patrones de alteración de volúmenes y capacidades pulmonares.

Parámetros	Tipo de alteración
CPT baja, VR/CPT normal	Alteración restrictiva
CPT normal, VR/CPT aumentada	Atrapamiento aéreo
CPT baja, VR/CPT aumentada	Alteración restrictiva con atrapamiento aéreo
CPT alta, VR/CPT aumentada	Atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar

mediciones del Índice de Aclaramiento Pulmonar, que es una medida de la homogeneidad de la ventilación. Este se define como la relación del volumen espirado acumulado y la CRF, y así un valor más alto del índice refleja mayor inhomogeneidad de la ventilación (6). Esto es de particular utilidad en la detección temprana de compromiso pulmonar en enfermedades como fibrosis quística, especialmente en niños más pequeños que no colaboran con otras pruebas de función pulmonar. También puede ser útil en la evaluación de pacientes con displasia broncopulmonar, bronquiolitis obliterante y asma bronquial.

Dilución de helio: Es otra técnica utilizada para medir volúmenes pulmonares. El paciente inhala una mezcla de gas que contiene helio, que es un gas inerte, y luego el aire exhalado es recogido y se mide la concentración de helio residual en él. Al comparar la concentración inicial conocida de helio con la concentración residual, es posible calcular el volumen pulmonar total. Mide el volumen de gas en áreas ventiladas, por lo que puede subestimar la CRF en pacientes muy obstruidos. Es esencial la cooperación del paciente para obtener resultados precisos.

En la Tabla 2 se pueden ver los distintos patrones de acuerdo con el resultado de los exámenes. Es importante disponer de valores normales confiables e idealmente validados para la población en estudio (7).

Medir los volúmenes pulmonares puede ser útil y necesario para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades pulmonares restrictivas y mixtas. También es relevante en el caso de enfermedades obstructivas como asma grave, fibrosis quística, o enfermedad pulmonar crónica del prematuro, donde puede ser importante la detección de atrapamiento aéreo. De esta manera se pueden detectar cambios en forma más precoz que con una espirometría. La elección de la técnica depende

de diversos factores, incluyendo la disponibilidad de equipos y la condición específica del paciente.

CAPACIDAD DE DIFUSIÓN CON MONÓXIDO DE CARBONO (CO)

La función principal del aparato respiratorio es el intercambio gaseoso, permitiendo el aporte de oxígeno a la sangre y la remoción de dióxido de carbono. Este intercambio de gases va a depender de la ventilación, de la difusión y de la perfusión pulmonar.

En la actualidad, la evaluación de la capacidad de difusión en niños no es tan común como en adultos. Sin embargo, su importancia está aumentando progresivamente en situaciones clínicas específicas.

Si bien es factible medir la capacidad de difusión para el oxígeno, esto tiene complejidades técnicas inherentes. La técnica más utilizada es la medición de la capacidad de difusión con monóxido de carbono (DLCO). La ventaja de utilizar monóxido de carbono (CO) es que este tiene gran afinidad por la hemoglobina, por lo que la PCO capilar es insignificante, así que solo se debe saber la cantidad de CO captada por unidad de tiempo y la presión alveolar de CO (8). La técnica más utilizada es la de respiración única, lo que requiere colaboración del paciente. El paciente realiza una inspiración profunda de una mezcla que contiene una pequeña cantidad de CO y sostiene la respiración por 10 segundos. En este lapso ocurre la difusión de CO, luego exhala obteniéndose en el aire espirado la presión alveolar de CO. Esta prueba mide la cantidad de CO transferido desde el alvéolo a la sangre por unidad de tiempo y por diferencia de presión parcial de CO a cada lado de la membrana alvéolo-capilar. Dependiendo de las unidades utilizadas se expresa como ml/min/mmHg o mmol/min/kPa.

En la mezcla inspirada se incluye también un gas trazador, habitualmente helio, y así

mediante el principio de dilución de gases es posible calcular el volumen alveolar (VA). Conociendo el VA se puede corregir la DLCO por VA. Esta relación ($KCO=DLCO/VA$) refleja mejor el funcionamiento del pulmón, diferenciando un verdadero defecto de la difusión de una pérdida de pulmón, por ejemplo, atelectasia o resecciones pulmonares.

Un aspecto para considerar es que la difusión es distinta dependiendo de a qué volumen pulmonar se realiza. En el examen, se realiza en inspiración máxima, a nivel de la CPT, lo que no ocurre en condiciones fisiológicas. También hay que tener en cuenta que las propiedades fisicoquímicas del CO son distintas de las del oxígeno, por lo que no pueden aplicarse directamente las conclusiones sobre la difusión del oxígeno al conocer la del CO.

La DLCO puede estar aumentada en situaciones en las que hay aumento del volumen sanguíneo en los capilares pulmonares (ejercicio, cortocircuitos izquierda-derecha), policitemia y hemorragia pulmonar (DLCO falsamente elevada). La DLCO puede estar disminuida en los pacientes con reducción del VA (enfermedades restrictivas). En este caso la DLCO está disminuida y la DLCO/VA (KCO) está normal. En los defectos de difusión propiamente tal, con alteración de la membrana alvéolo-capilar (enfermedades intersticiales) están disminuidas DLCO y KCO. Una mala distribución de la ventilación también puede contribuir a una medición de DLCO baja.

Las enfermedades pulmonares que cursan con alteraciones de la difusión por sí sola tienen una baja probabilidad de producir hipoxemia en reposo, pero esto sí puede ocurrir durante el ejercicio. Los pacientes con hipoxemia en reposo generalmente tienen además alteración de la relación ventilación-perfusión (V/Q).

En pediatría, los casos en los que se indica medir capacidad de difusión con mayor frecuencia son: vigilancia de tratamientos potencialmente tóxicos para los pulmones, trasplante de médula ósea, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades intersticiales crónicas, y vigilancia y seguimiento de enfermedades sistémicas que pueden dar compromiso pulmonar.

MEDICIÓN DE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

La hiperreactividad bronquial es una característica del asma, pero no exclusiva de esta. Se define como una respuesta exagerada de la vía aérea a distintos estímulos. Hay varios mecanismos involucrados detrás de la hiperreactividad bronquial. Dentro de estos se encuentran

inflamación crónica, sensibilización a distintos alérgenos, respuesta exagerada del músculo liso bronquial, hipersecreción de mucus, y cambios estructurales de la vía aérea. Existen pruebas de provocación bronquial directas en las que el estímulo actúa directamente sobre el músculo liso bronquial, y pruebas de provocación bronquial indirectas que actúan sobre células que liberan mediadores que actúan sobre el músculo. Las pruebas más utilizadas son la prueba de provocación bronquial con ejercicio y la prueba de provocación bronquial con metacolina. La respuesta broncodilatadora en la espirometría también es una medida de hiperreactividad bronquial.

Prueba de provocación bronquial con ejercicio:

Los síntomas respiratorios con ejercicio son frecuentes y a veces pueden estar subvalorados en la historia clínica del paciente. En general los síntomas respiratorios se inician después de 5 a 15 minutos de ejercicio de cierta intensidad. El médico puede solicitar el examen para apoyo en el diagnóstico del asma, evaluar si hay broncoconstricción en asmáticos conocidos, y también evaluar el efecto de intervenciones terapéuticas.

La prueba de provocación bronquial con ejercicio está dentro de las pruebas de provocación indirectas, junto con la hiperventilación, respiración de aire frío, provocación con manitol y nebulización con solución salina hipertónica. La ventaja de las pruebas indirectas es que son más específicas para el diagnóstico de asma, si bien son menos sensibles.

El mecanismo de broncoconstricción consiste en que, al realizar ejercicio, el niño hiperventila, y esto tiene como consecuencia la pérdida de calor y humedad de la mucosa respiratoria, aumentando la osmolaridad en la superficie. Esto provocaría activación de mastocitos y células epiteliales, liberándose factores proinflamatorios. Existe evidencia que en respuesta al ejercicio se liberan mediadores como cistenil-leucotrienos y prostaglandina D₂ (9,10).

La técnica más estandarizada es la realizada en trotadora. En el grado de respuesta a la prueba influyen el grado de hiperventilación producido por el ejercicio y también la temperatura del aire y su humedad, por lo que estos parámetros deben ser controlados (11). Es importante que el niño no realice ejercicio durante las cuatro horas previas a la prueba porque puede haber un periodo refractario de atenuación de la broncoconstricción. Esto ocurre probablemente por depleción de catecolaminas y desgranulación de mediadores de los mastocitos. También se deben respetar las recomendaciones de suspensión de medicamentos de

acuerdo con las guías, pues pueden interferir con la prueba y causar falsos negativos. En todo caso el médico tratante puede solicitar el examen manteniendo el tratamiento para evaluar la respuesta a este.

Tener una broncoconstricción por ejercicio no es sinónimo de tener asma. Pueden obstruirse personas sin asma, especialmente los deportistas. La prueba de provocación bronquial con ejercicio tiene una sensibilidad de 40 a 60% y especificidad de 70 a 90%, considerándose como prueba positiva la caída del $VEF_1 \geq 10\%$. Hay que tener en cuenta que puede haber falsos positivos por falta de colaboración con la espirometría luego del ejercicio, y también por disfunción laríngea.

Prueba de provocación bronquial con metacolina:

El tono del músculo liso de la vía aérea depende del sistema nervioso parasimpático. La inhalación de acetilcolina y su derivado sintético metacolina estimulan directamente los receptores muscarínicos sobre el músculo liso bronquial, produciendo broncoconstricción. La metacolina es metabolizada por la acetilcolinesterasa, y sus efectos pueden ser bloqueados por agentes anticolinérgicos como bromuro de ipratropio (12).

La prueba de provocación bronquial con metacolina es una prueba inespecífica y directa, que evalúa el grado de reactividad de la vía aérea. Se aplican dosis crecientes de metacolina hasta que en VEF_1 presenta una caída $\geq 20\%$ en relación con el basal (13). Habitualmente se solicita como apoyo en el diagnóstico de asma bronquial, especialmente cuando hay síntomas sugerentes de asma y la espirometría es normal, sin respuesta broncodilatadora positiva. También se ha utilizado para evaluar la gravedad y la respuesta al tratamiento de mantención en el niño asmático. La edad desde la que un niño está en condiciones de hacer una prueba de metacolina en forma confiable generalmente es desde los 5 años.

Es importante suspender los medicamentos que pueden interferir bloqueando o atenuando la respuesta broncoconstrictora.

La prueba de provocación con metacolina es más útil en la exclusión del diagnóstico de asma que en el establecimiento de ella, porque su valor predictivo negativo cuando los síntomas respiratorios están presentes es mayor que su valor predictivo positivo. Hay que considerar que, a mayor hiperreactividad, mayor es la probabilidad de tener asma, y así una hiperreactividad bronquial marcada en pacientes con síntomas respiratorios es muy sugerente de asma, por supuesto teniendo en cuenta la probabilidad pretest.

Puede haber falsos negativos por el

efecto protector de inspiraciones profundas que atenúen la caída del VEF, o por no haber suspendido los medicamentos el tiempo recomendado.

En general los efectos de la metacolina son transitorios y leves. Puede producir sibilancias, tos, disnea, siendo poco frecuente una broncoconstricción retardada. Es importante advertir sobre estos efectos a los pacientes y sus cuidadores.

Respuesta broncodilatadora: La evaluación de la respuesta broncodilatadora (RB) al salbutamol es una prueba realizada de forma rutinaria cuando se realiza una espirometría en niños y es también una medida de reactividad bronquial que se correlaciona con otras formas de medir hiperreactividad. Es útil en el proceso diagnóstico de asma teniendo baja sensibilidad y alta especificidad. También tiene utilidad en la evaluación del efecto del tratamiento y en la valoración de riesgo futuro de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Se da definido RB positiva como un aumento \geq de 12 % del VEF, luego de aplicar salbutamol aerosol presurizado en 4 dosis de 100 μ g. Sin embargo, en pacientes con patología respiratoria crónica, se ha demostrado que existe una tendencia a que la RB (calculada como % de cambio del VEF₁ en relación con el valor basal) es mayor si es que el VEF₁ basal es bajo. Por este motivo, las guías internacionales actuales proponen que la prueba broncodilatadora se exprese como el cambio porcentual del VEF₁ en relación con el VEF₁ predicho y no al basal (14). En este caso, un cambio \geq 10 % se considera RB positiva. Esta forma de cálculo tiene mejor significado clínico y cobra especial importancia cuando el VEF₁ basal es muy bajo (15).

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE FUNCIÓN PULMONAR

Es importante destacar que un resultado normal en las pruebas de función pulmonar no excluye una alteración fisiológica leve. Hay que tener en consideración que los valores de referencia muestran una normalidad estadística, y en ocasiones no hay valores de referencia que representen bien a nuestros pacientes. El médico que atiende al paciente, y que solicitó el examen, es el que conoce las probabilidades diagnósticas pretest y es la persona más adecuada para otorgar una mejor interpretación clínica a un resultado específico de una prueba de función pulmonar.

Es fundamental que para tener resultados válidos se realice un control de calidad, calibración de los equipos, y seguir las reco-

mendaciones de las guías internacionales aceptadas y actualizadas.

CONCLUSIONES

Los exámenes de función pulmonar aportan información crucial a la valoración de las enfermedades respiratorias crónicas. Para su adecuada interpretación y aplicación clínica se debe conocer adecuadamente la fisiología respiratoria. Agrega mucho valor a la interpretación clínica el tener datos de la función pulmonar en distintos tiempos de la enfermedad y así ver tendencias o trayectorias.

REFERENCIAS

1. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13;60(1):2101499.
2. Caussade S, Saavedra M, Barrientos H, Linares M, Aguirre V, Puppo, et al. (2020). Actualización en espirometría y curva flujo/volumen en escolares y adolescentes. *Neumol Pediatr* 2020; 4(1), 41-51.
3. Caussade S, Meyer R. Fisiología de la curva flujo/volumen espirométrica. *Neumol Pediatr* 2014;9(1):31-33
4. San Martín J, & Caussade S. (2021). Evaluación funcional de la vía aérea. *Neumología Pediátrica*, 7(2), 61-66.
5. Bhakta NR, McCowan A, Ramsey KA, Borg B, Kivastik J, Knight SL, et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard on Standardisation of the Measurement of Lung Volumes - 2023 Update. *Eur Respir J*. 2023 Jul 27:2201519.
6. Pizarro G, Ratjen F. Índice de aclaramiento pulmonar en pediatría. *Neumol Pediatr* 2016; 11(1): 49-52.
7. Hall GL, Filipow N, Ruppel G, Okitika T, Thompson B, Kirkby J, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J*. 2021 Mar 11;57(3):2000289.
8. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, MacIntyre NR, et al. ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017 Jan 3;49(1):1600016.
9. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 1;187(9):1016-27.
10. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) Bronchoprovocation Testing Task Force. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J*. 2018 Nov 15;52(5):1801033.
11. Caussade S, Linares M, Barrientos H, Puppo H, Clerc N, Aguirre, et al. Actualización de la prueba de provocación bronquial con ejercicio (PPBE). *Neumol Pediatr* 2019; 14 (4): 216-221
12. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017 May 1;49(5):1601526.
13. Ubilla C, Saavedra M, Lewinson D, Linares M, Alvarez C, Barrientos, et al. Actualización en la prueba de provocación bronquial con metacolina en el niño. *Neumol Pediatr* 2019;14 (3): 175-179
14. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, Goutaki M, Holden KA, de Jong CCM, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J*. 2021 Nov 4;58(5):2004173.
15. Ubilla C. ¿Debemos cambiar la forma de calcular la respuesta broncodilatadora en la espirometría en niños? *Neumología Pediátrica*. 2023;18(1), 12-13.