

La Función Pulmonar en el Niño

Principios y Aplicaciones

EDITORES

E. González Pérez-Yarza
A. Aldasoro Ruiz
J. Korta Murua
J. Mintegui Aranburu
O. Sardón Prado



La Función Pulmonar en el Niño

Principios y Aplicaciones



EDITORES

E. González Pérez-Yarza

A. Aldasoro Ruiz

J. Korta Murua

J. Mintegui Aranburu

O. Sardón Prado

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría.
Hospital Donostia. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud

AVALADO POR:

Asociación Española de Pediatría (AEP)

Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© 2007 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-8473-543-4
Depósito Legal: M-3359-2007

Índice

LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

- 1 **La respiración: del pulmón a la célula.** *E. González Pérez-Yarza*
- 13 **Control de la respiración.** *O. Sardón, J. Mintegui, J. Korta, E. González Pérez-Yarza*
- 23 **Volúmenes, flujos, resistencias.** *M. Sánchez-Solís*

LA ESPIROMETRÍA

- 39 **La Espirometría Lenta.** *C. Oliva Hernández, R.G. Suárez López de Vergara, A. Callejón Callejón, C.L. Marrero Pérez*
- 53 **La espirometría forzada.** *A. Escribano Montaner, N. Díez Monge*

DESARROLLANDO LA ESPIROMETRÍA

- 63 **Prueba de broncodilatación.** *J. Korta Murua*
- 69 **Test de esfuerzo.** *M. Navarro Merino, I. Ledesma Benítez, G. Pérez Pérez, M.M. Romero Pérez*
- 79 **Test de broncoprovocación.** *S. Liñán Cortés*
- 91 **Pletismografía.** *J.R. Villa Asensi, E. Almería Gil*
- 99 **Difusión pulmonar.** *J.R. Villa Asensi, E. Almería Gil*

RETOS EN LA FUNCIÓN PULMONAR

- 107 **Función pulmonar en lactantes y niños preescolares.** *A.M. Teper, C.D. Kofman, A.J. Colom*
- 115 **La hiperrespuesta bronquial en lactantes.** *A. Moreno Galdó, I. de Mir Messa*
- 123 **Óxido nítrico y función pulmonar.** *N. Cobos, C. Reverté, S. Gartner*

ENFERMERÍA

- 135 **Procedimiento, dificultades y errores más frecuentes en la espirometría y sus aplicaciones.** *A. Aldasoro Ruiz*
- 139 **Mantenimiento de los equipos de función pulmonar. Control de calidad.** *A. Aldasoro Ruiz*

La respiración: del pulmón a la célula

E. González Pérez-Yarza

Unidad de Neumología. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián.

Introducción

La respiración es un proceso complejo que tiene como objetivo: 1) aportar oxígeno a los tejidos, para conseguir la energía necesaria para realizar las funciones metabólicas celulares; y 2) la eliminación del anhídrido carbónico, principal producto del metabolismo tisular (Figura 1). La respiración incluye funciones desde el pulmón a la célula, como son la ventilación, difusión, transporte de oxígeno, consumo periférico de oxígeno y eliminación del anhídrido carbónico, y en ellas intervienen de forma coordinada varios sistemas y órganos, tales como el sistema nervioso central y el periférico, aparatos respiratorio, circulatorio, hematológico, endocrinológico, y los tejidos periféricos.

El aparato respiratorio realiza los pasos inicial y final del proceso de la respiración, siendo su función principal efectuar un adecuado intercambio de gases entre la sangre y la atmósfera. Además, el aparato respiratorio interviene también en otras funciones orgánicas, como la olfacción, la fonación, la defensa pulmonar, el sistema circulatorio, además de funciones metabólicas.

La ventilación es consecuencia de la acción de las fuerzas generadas por los músculos respiratorios sobre el conjunto de la caja torácica y los pulmones. Estas fuerzas producen un cambio en el volumen pulmonar y crean una diferencia de presión entre la atmósfera y los pulmones, lo que provoca la entrada de aire en los mismos.

Ventilación alveolar

El volumen minuto es la cantidad de aire que entra o sale del cuerpo humano en un minuto, y es igual al volumen de aire que entra o sale por la nariz y la boca en un minuto.

El volumen de aire que entra en el cuerpo se divide en ventilación alveolar y espacio muerto.

Ventilación alveolar es la cantidad de aire que entra en los alveolos y participa en el intercambio gaseoso, en un minuto.

El espacio muerto fisiológico es el volumen de aire que no participa en el intercambio gaseoso y, a su vez, se divide en espacio muerto anatómico y espacio muerto alveolar. El espacio muerto anatómico es el aire que llena la vía aérea y no participa en el intercambio gaseoso ya que no alcanza los alveolos. Sus valores normales varían con la edad, siendo aproximadamente de 150 mL en el adulto de 70 kg. El espacio muerto alveolar es el volumen de aire que alcanza los alveolos pero que no interviene en el intercambio gaseoso debido a que estos alveolos no están perfundidos. El espacio muerto fisiológico es la suma del espacio muerto anatómico y el espacio muerto alveolar, y se mide en la práctica clínica por la diferencia entre la PCO_2 arterial ($PaCO_2$) y la PCO_2 espirada ($PECO_2$), cuyos valores normales son de 4 a 6 torr. Si el espacio muerto fisiológico aumenta, la diferencia $PaCO_2$ - $PECO_2$ también se incrementa.

La eficacia de la ventilación alveolar depende de la ventilación minuto, la frecuencia respiratoria y el espacio muerto. Si el espacio muerto aumenta, por aumento del espacio muerto anatómico, (broncodilatación) o del espacio muerto alveolar (embolia pulmonar, bajo gasto cardiaco, uso de PEEP en ventilación mecánica), y el volumen minuto no se incrementa de forma compensadora, se producirá una disminución de la ventilación alveolar.

Presiones de gas

Presiones de gas en el aire ambiente y en el aire inspirado

El oxígeno constituye el 20,93% del aire. A la presión barométrica normal ($PB = 760$ torr), la PO_2 del aire será igual a 159 torr ($760 \times 0,2093$). El anhídri-

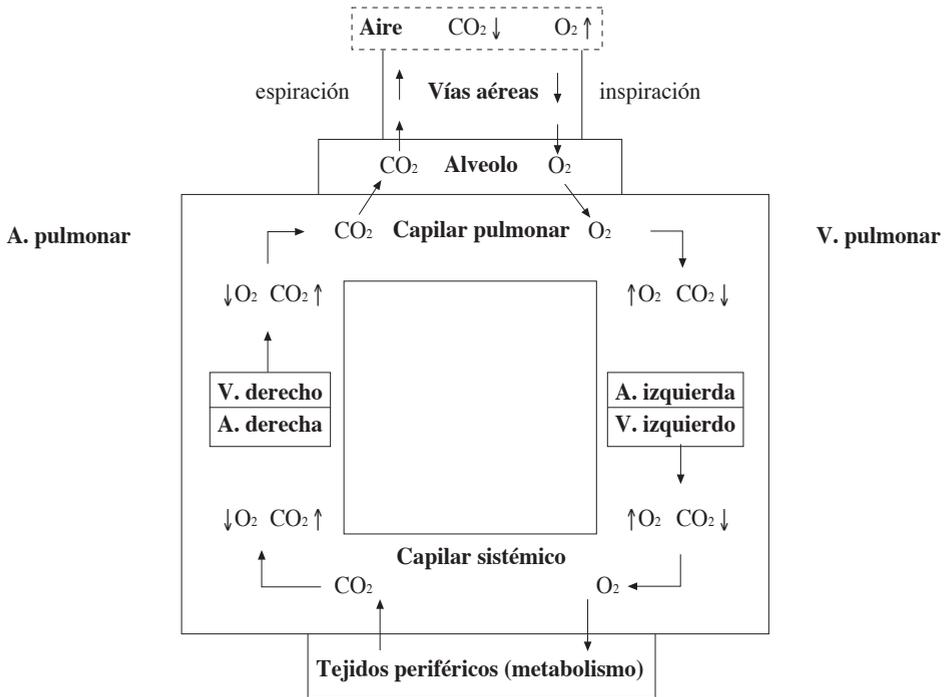


Figura 1. Mecanismo global de la respiración corporal.

do carbónico (CO_2) constituye el 0,04% del aire y así la PCO_2 será de 0,3 torr ($760 \times 0,0004$). El aire es inspirado a través de las vías aéreas, donde es calentado y humidificado. Allí la presión parcial de vapor de agua es relativamente constante e igual a 47 torr. Por tanto, la PO_2 del aire inspirado (PIO_2) será igual a $(\text{PB}-\text{PH}_2\text{O}) \times \text{FiO}_2$:

$$\text{PIO}_2 = (760-47) \times 0,2093 = 149 \text{ torr}$$

$$\text{PCO}_2 \text{ del aire inspirado} = (760-47) \times 0,0004 = 0,29 \text{ torr}$$

Presiones alveolares de oxígeno y anhídrido carbónico

El gas alveolar es la mezcla del aire ya existente en los pulmones con el aire que entra en cada respiración. La concentración de oxígeno (O_2) y anhídrido carbónico (CO_2) en el gas alveolar depende de la ventilación alveolar, de la perfusión capilar pulmonar, del consumo de O_2 del organismo y de su producción de CO_2 .

La presión alveolar de CO_2 (PACO_2) depende directamente de la producción de CO_2 e, inversamente, de

la ventilación alveolar. En individuos sanos, la PACO_2 está en equilibrio con la presión arterial de CO_2 (PaCO_2) y es aproximadamente de 40 torr, mientras que la presión venosa de CO_2 (PvCO_2) es de 46 torr. En cada inspiración la PACO_2 disminuye de 2 a 4 torr, y después va aumentando progresivamente hasta la siguiente inspiración.

La presión alveolar de oxígeno (PAO_2) depende de la ventilación alveolar, de la perfusión capilar pulmonar y del consumo de oxígeno por el organismo. La PAO_2 normal es aproximadamente de 104 torr, aumenta de 2 a 4 torr en cada inspiración y después disminuye progresivamente hasta la siguiente inspiración. La PvO_2 (presión venosa de oxígeno) es de 40 torr.

La PAO_2 puede calcularse por la fórmula $(\text{PB}-\text{PH}_2\text{O}) \times \text{FiO}_2 - (\text{PACO}_2/\text{CR})$, asumiendo que la PB (presión barométrica) es igual a 760, la PH_2O (presión del vapor de agua) es igual a 47, el CR (cociente respiratorio) es 0,8 y la PACO_2 es igual a la PaCO_2 . Si la FiO_2 es 0,21 y la PACO_2 es 40 torr, la PAO_2 será igual a 100 torr.

($PAO_2 = 713 \times 0,21 - 40/0,8 = 100$). En condiciones normales con FiO_2 de 0,21, la diferencia entre la PAO_2 y la PaO_2 (diferencia alveolo-arterial de oxígeno) es menor de 15-20 torr. Esta diferencia o gradiente aumenta cuando se utilizan FiO_2 elevadas y en enfermedades pulmonares que alteran la ventilación y/o la perfusión.

Presiones de gas en el aire espirado

El aire espirado es una mezcla del aire alveolar (14% de O_2 y 6% de CO_2), y el aire del espacio muerto (21% de O_2 y 0% de CO_2). Por tanto el aire espirado contiene un 16% de O_2 (120 torr) y 4% de CO_2 (27 torr).

Distribución regional de la ventilación alveolar

La ventilación no se distribuye de forma homogénea por los pulmones siendo, en condiciones normales, las regiones inferiores del pulmón relativamente mejor ventiladas que las regiones superiores. Este hecho se explica por efecto de la gravedad. La presión pleural va aumentando desde las regiones pulmonares superiores (zonas no dependientes) a las regiones pulmonares inferiores (zonas dependientes), siendo en éstas menos negativa.

Por tanto, en las zonas superiores, la presión transmural es más elevada y los volúmenes alveolares son mayores. En situación de reposo, antes de la inspiración, los alveolos de las zonas superiores están más dilatados y por ello son menos distensibles que los alveolos de las zonas inferiores. Durante la inspiración, cualquier cambio en la presión transpulmonar producirá un mayor cambio de presión en los alveolos de las regiones inferiores que en los de las superiores y, por tanto, los alveolos de las zonas inferiores del pulmón se ventilarán mejor. Cuando en condiciones normales se realiza una inspiración, el aire entrará primero en los alveolos de las zonas inferiores, que se llenarán proporcionalmente más y, después, en los de las superiores. Así, en condiciones normales, la mayor parte del volumen de reserva espiratorio se encuentra en las zonas superiores, mientras que la mayor parte del volumen de reserva inspiratorio se encuentra en las inferiores.

Sin embargo, cuando se ventila con bajos volúmenes cerca del volumen residual, los alveolos de las regiones superiores se llenarán antes que los de las inferiores ya que, en estas condiciones, los alveolos

de las zonas superiores mantienen un volumen normal (la mayor parte del volumen residual se encuentra en ellos) y tienen una distensibilidad normal, mientras que los alveolos de las zonas inferiores están casi colapsados y, por tanto, son menos distensibles. Lo mismo ocurre cuando se realiza una espiración forzada, que puede colapsar con mayor facilidad las vías respiratorias de la zona inferior del pulmón que las del superior ya que, en las zonas inferiores, la presión pleural es más elevada. Así, cuando empieza una nueva inspiración, se necesita una mayor presión para abrir las vías aéreas colapsadas e introducir aire en las zonas inferiores del pulmón que en las superiores.

Difusión alveolo-capilar

El aire se traslada por las vías aéreas por un mecanismo de convección, es decir, por gradiente de presión, moviéndose las moléculas de todos los gases a la vez. Al final de las vías aéreas, la distancia entre el conducto alveolar a la interfase alveolo-capilar es menor de 1 mm, y el oxígeno difunde dentro del gas alveolar de acuerdo a su presión parcial aunque, probablemente, la transmisión de las pulsaciones del corazón y del flujo sanguíneo al alveolo también contribuya al movimiento de las moléculas en el alveolo.

En el alveolo, el oxígeno y el anhídrido carbónico pasan desde el gas alveolar a la sangre capilar y viceversa, a través de la membrana alveolo-capilar, por un proceso de difusión pasiva dependiente del gradiente de presión específico para cada gas. El oxígeno debe disolverse y difundir a través de la capa de surfactante, el epitelio alveolar, el intersticio y el endotelio capilar. De acuerdo con la ley de Henry, la cantidad de un gas absorbido por un líquido es directamente proporcional a la presión parcial del gas y a la solubilidad del gas en el líquido. Los factores que determinan la difusión de un gas a través de la interfase alveolo-capilar son:

- La naturaleza del gas. Cada gas tiene un coeficiente de difusión, que es directamente proporcional a la solubilidad del gas en la interfase e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular. El CO_2 , aunque tiene mayor peso molecular, es 20 veces más difusible que el oxígeno, ya que su solubilidad es mucho mayor.
- El gradiente de presión del gas entre el alveolo y los capilares. Es el factor fundamental en la difu-

sión y depende de la presión parcial del gas en el alveolo (PA) y de la presión parcial del gas en la sangre venosa (Pv). El gradiente de presión para el oxígeno es igual a 60 torr: PAO_2 (100 torr) - PvO_2 (40 torr). El gradiente de presión para el carbónico es igual a 6 torr: $PvCO_2$ (46 torr) - $PACO_2$ (40 torr).

- La superficie de contacto. Es decir, el número de capilares perfundidos en contacto con los alveolos, que en el adulto alcanza los 70 m².
- La distancia entre la pared alveolar y la pared capilar. En condiciones normales, el espesor de la barrera es de 0,2 a 0,5 mm, y no suponen una limitación para la difusión del oxígeno y el anhídrido carbónico.
- El tiempo de contacto de la sangre capilar con el alveolo. Este tiempo depende de la velocidad circulatoria. En condiciones normales, el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio entre las presiones alveolares y las capilares es de aproximadamente 0,25 segundos, igual para el O₂ y el CO₂. El tiempo de contacto no supone una limitación a la difusión, ya que la sangre está 0,75 a 1,2 segundos dentro del capilar pulmonar. El tiempo de contacto disminuye en algunas circunstancias como en el ejercicio o cuando aumenta el gasto cardiaco.

La ley de Fick relaciona la influencia de estos factores:

$$\text{Flujo de gas difundido} = S \times D \times (P_1 - P_2) / E$$

S: superficie de contacto; D: coeficiente de difusión del gas; P₁-P₂: gradiente de presión del gas; E: espesor de la barrera.

La PaO₂ se aproxima a la PAO₂ porque normalmente hay tiempo suficiente para que se iguale el oxígeno entre el gas alveolar y la sangre capilar.

La difusión puede alterarse por aumento de la interfase alveolo-capilar (alveolos llenos de edema o exudados, aumento del tejido intersticial por edema, fibrosis o infiltrados), por disminución de la superficie de contacto (enfisema, tumores, disminución del número de capilares pulmonares, bajo gasto cardiaco), o por alteraciones en la relación ventilación-perfusión. La alteración de la difusión puede intervenir en la hipoxemia de las neumopatías intersticiales del adulto, aunque en el niño su contribución es más dudosa.

Circulación pulmonar y relación ventilación-perfusión

Circulación pulmonar

La circulación pulmonar es un sistema que funciona con un bajo gradiente de presión y una resistencia vascular 10 veces menor que la de la circulación sistémica producida, sobre todo, por las arteriolas y capilares pulmonares.

La distribución de la circulación pulmonar no es homogénea, debido a la fuerza de la gravedad. Cuando el niño está de pie o sentado, el flujo sanguíneo es mayor en las bases pulmonares que en los vértices y, cuando está tumbado, el flujo de la base permanece estable y aumenta el flujo en los vértices. En posición de bipedestación, las partes declives del pulmón reciben la mayor parte del gasto cardiaco y en ellas la presión intravascular es superior a la presión alveolar.

La resistencia al flujo de sangre o resistencia vascular pulmonar (RVP) se puede calcular por la fórmula: $RVP = PAPm$ (presión arterial pulmonar media) - PCP (presión capilar pulmonar de enclavamiento)/GC (gasto cardiaco).

La circulación pulmonar es dependiente del gasto cardiaco y de la PCP, es decir, del funcionamiento del ventrículo izquierdo. Los vértices pulmonares, por el contrario, están menos perfundidos, y allí la PCP puede ser inferior a la alveolar. Si esto sucede, la resistencia al flujo ya no dependerá de la PCP sino de la presión alveolar, con lo que el cálculo de la resistencia vascular pulmonar se realizará aplicando la siguiente fórmula: $RVP = PAPm - PAIv/GC$.

Zonas de West

El parénquima pulmonar se puede dividir en tres zonas funcionales según las relaciones entre las presiones vasculares y alveolares. El paso de una zona a otra no depende de límites anatómicos fijos sino de variaciones fisiológicas.

- Zona I: $PAIv > PAP > PCP$. En condiciones normales la PAP es superior a la PAIv y eso permite el paso de sangre. Por tanto, no existe zona I que supondría la abolición completa de la perfusión capilar. La zona I puede aparecer en patologías con aumento de la presión alveolar (enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, empleo de PEEP en ventilación mecánica) o con disminución de la presión arterial pulmonar (*shock*). La región ana-

- tómica más propensa a presentar zona I es el vértice pulmonar.
- Zona II: $PAP > PA_{lv} > PCP$. La presión arterial pulmonar es mayor que la alveolar, pero ésta es superior a la presión capilar pulmonar. El flujo sanguíneo pulmonar está definido por el gradiente $PAP - PA_{lv}$. La zona II se encuentra en la parte intermedia del pulmón.
 - Zona III: $PAP > PCP_m > PA_{lv}$. La presión alveolar y la presión capilar pulmonar son superiores a la presión alveolar. El flujo sanguíneo pulmonar está definido por el gradiente $PAP - PCP$. La zona III se encuentra fundamentalmente en las bases pulmonares.

Relación ventilación-perfusión

La concentración de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre arterial depende de la forma en que el flujo sanguíneo y la ventilación se distribuyen dentro de los pulmones, es decir, de la relación ventilación/perfusión (V/P).

Cuando la cantidad de ventilación que reciben los alveolos es igual a la cantidad de sangre que los perfunde, la relación ventilación/perfusión (VA/P) es igual a 1. Las áreas pulmonares perfundidas y no ventiladas tienen una relación $VA/P = 0$, en ellas la sangre no se oxigena y la CO_2 no se elimina, y se denominan cortocircuito pulmonar. Las áreas ventiladas y no perfundidas tienen una relación $VA/P = \infty$ y se denominan espacio muerto alveolar.

Entre ambos extremos existe un amplio espectro de combinaciones. La relación VA/P pulmonar global en condiciones normales es de 0,85 y la mayoría de los alveolos tienen una VA/P cercana a 1. Sin embargo, existen importantes variaciones regionales ya que, tanto la distribución de la ventilación, como la de la perfusión, no son homogéneas, siendo la relación ventilación/perfusión mayor en los vértices que en la base (VA/P de 3,3 en el vértice pulmonar y 0,66 en la base). Es decir, que en los vértices pulmonares, aunque la ventilación y la perfusión son menores que en las bases, la PaO_2 es más elevada y la $PaCO_2$, más baja.

Si la ventilación aumenta con respecto a la perfusión (aumento de la V/P), la PaO_2 arterial se elevará y, a la inversa, si la relación V/P disminuye, la PaO_2 arterial bajará. Globalmente, las regiones con una relación V/P baja disminuyen más la oxigenación que el aumento que producen las regiones, una relación V/P

elevada. Esto es debido a que, en las áreas con relación V/P baja, la curva de disociación de hemoglobina favorece grandes descensos de la saturación y de la concentración de oxígeno con pequeños descensos de la PaO_2 . Sin embargo, en las áreas con relaciones V/P elevadas, la saturación y el contenido de oxígeno cambian poco incluso aunque haya grandes elevaciones de PaO_2 . Por tanto, cuando la sangre insaturada de las zonas de baja V/P se mezcla con las del resto del pulmón se consigue unas menores PaO_2 y $SatO_2$.

Las enfermedades que alteran la relación V/P pueden producir tres tipos de alteraciones; efecto espacio muerto, efecto mezcla venosa o efecto cortocircuito.

- Efecto espacio muerto. La ventilación es mayor que la circulación (relación $V/P > 1$). Se produce en enfermedades con disminución de la perfusión (*shock*) o aumento de la presión alveolar (enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, empleo de PEEP en ventilación mecánica).
- Efecto mezcla venosa. La perfusión es mayor que la ventilación (relación $V/P < 1$). Aparece en enfermedades que reducen la ventilación alveolar pero no la suprimen completamente, como la neumonía o el asma. La oxigenación del efecto mezcla venosa mejora con la administración de oxígeno.
- Efecto cortocircuito pulmonar. Se pueden distinguir varios tipos de cortocircuitos: cortocircuito anatómico fisiológico, que es el producido por la sangre del sistema venoso que drena directamente a la aurícula izquierda (venas bronquiales, pleurales, cardíacas y de Tebesio) y que corresponde a un 2-3% del gasto cardíaco normal; cortocircuito anatómico patológico, que es el que ocurre en cardiopatías congénitas que tienen comunicación del corazón derecho hacia el izquierdo (p. ej.: la tetralogía de Fallot); y cortocircuito pulmonar, que es el que ocurre cuando no existe ventilación de alveolos bien perfundidos (la relación V/P es igual a 0). El cortocircuito pulmonar (Q_s/Q_t) se define como el porcentaje del gasto cardíaco que perfunde alveolos no ventilados, y se puede encontrar en alteraciones pulmonares, como las neumonías, atelectasias o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), donde puede alcanzar hasta un 50%. A diferencia del efecto de mezcla venosa, en el cortocircuito pulmonar la oxigenación no mejora con administración de oxígeno, ya que el mismo no llega a los alveolos perfundidos.

El cortocircuito pulmonar se calcula a partir de la gasometría arterial y de sangre venosa mixta cuando se respira oxígeno puro ($FiO_2 = 1$): $Qs/Qt = Cc'O_2 - CaO_2 / Cc'O_2 - CvO_2$ ($Cc'O_2$: contenido de oxígeno en capilares bien oxigenados calculado a partir de la presión alveolar de O_2 ; CaO_2 : contenido arterial de oxígeno; CvO_2 : contenido venoso de oxígeno. Cuando se usa la fórmula del cálculo del cortocircuito con $FiO_2 < 1$ se mide también la hipoxemia ligada a zonas de baja relación ventilación/perfusión (efecto mezcla venosa).

Diferencia alveolo-arterial de oxígeno

La diferencia alveolo-arterial de oxígeno se calcula $DA-aO_2 = (PIO_2 - PaCO_2/0,8) - PaO_2$. Sus valores normales con FiO_2 de 0,21, es de 5-6 torr en adolescentes y algo mayor en niños y lactantes, y es debida a los cortocircuitos anatómicos. La $DA-aO_2$ aumenta al respirar con FiO_2 elevadas, y en el recién nacido y, sobre todo, en el prematuro debido a la mayor distancia que existe entre los sáculos alveolares inmaduros y los capilares, a la heterogeneidad de la relación ventilación/perfusión y al estrechamiento de las vías respiratorias en supino. La diferencia alveolo-arterial de oxígeno también aumenta en las enfermedades que producen efecto mezcla venosa y/o cortocircuito pulmonar.

Vasoconstricción hipóxica

La hipoxia alveolar o la atelectasia producen una vasoconstricción en las arterias precapilares pulmonares, por un mecanismo mal conocido, probablemente por efecto directo de la hipoxia sobre el músculo liso vascular. Esta vasoconstricción hipóxica es un mecanismo regulador que redistribuye la sangre de los alveolos mal ventilados hacia los bien ventilados, intentando mantener la mejor relación ventilación-perfusión posible.

Esta vasoconstricción revierte con fármacos con efectos vasodilatadores pulmonares, como los β_2 -agonistas adrenérgicos de corta acción (salbutamol, terbutalina).

Oxigenación

Contenidos arterial y venoso de oxígeno

Es la cantidad de oxígeno que contiene la sangre. Depende de la concentración de hemoglobina (Hb), la $SatO_2$ y la PO_2 .

Contenido arterial de oxígeno

Es la suma del oxígeno disuelto en plasma y el oxígeno unido a la hemoglobina: $CaO_2 = Hb \times 1,34 \times SatO_2 + PaO_2 \times 0,0031$.

1. Oxígeno disuelto en el plasma. Sólo una pequeña parte del oxígeno que se encuentra en la sangre está disuelto en la misma, y esta cantidad depende de la PaO_2 y del coeficiente de solubilidad del oxígeno en la sangre. La PaO_2 es directamente proporcional a la PO_2 del aire inspirado, la ventilación, la relación ventilación/perfusión y la PO_2 de la sangre venosa (PvO_2) que, a su vez, depende del gasto cardiaco y el consumo de oxígeno (a mayor gasto cardiaco mayor PvO_2 y, a mayor consumo de oxígeno, menor PvO_2). El coeficiente de solubilidad del oxígeno es de 0,0031 (es decir, que a $37^\circ C$ la sangre arterial tiene disueltos 0,0031 mL de oxígeno por 100 mL de sangre por cada torr de PaO_2). Con una PaO_2 de 100 torr estarán disueltos en la sangre 0,31 mL de oxígeno y, aunque la PaO_2 se eleve por encima de 100, se conseguirá muy poco aumento de la cantidad de oxígeno disuelta en la sangre.
2. Oxígeno unido a la hemoglobina. La mayor parte del oxígeno contenido en la sangre está unido a la hemoglobina. La cantidad de oxígeno transportado por la hemoglobina depende de su concentración, su capacidad de unión al oxígeno y su saturación:
 - Concentración de hemoglobina. La disminución de la concentración de hemoglobina reduce el contenido total de oxígeno en la sangre, sin afectar a la capacidad de saturación de la misma.
 - Capacidad de unión de oxígeno por la hemoglobina. Cada gramo de hemoglobina tiene, en condiciones óptimas, la capacidad de unir 1,39 mL de oxígeno. Sin embargo, en condiciones normales parte de la hemoglobina está en forma de carboxihemoglobina o de metahemoglobina, que no pueden unirse al oxígeno. Por eso se considera que su capacidad real de transporte de oxígeno es de 1,34 mL/g de Hb.
 - Saturación de la hemoglobina. El porcentaje de hemoglobina que está unida al oxígeno depende, fundamentalmente, de la PaO_2 . En condiciones normales, con una Hb de 15 g y una PaO_2 de 100 torr, la $SatO_2$ será de 97,5%, y la cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina, de 19,6 mL. Aunque la

PaO₂ se eleve por encima de 100 torr, se conseguirá muy poco aumento en la SatO₂ (la SatO₂ del 100% se alcanza con una PaO₂ de 250 torr). Por tanto, el contenido normal de oxígeno en la sangre arterial con una Hb de 15 g/100 mL, una PaO₂ de 100 torr y una SatO₂ de 97,5% es, aproximadamente, de 19-20 volúmenes (19,6 mL unida a la Hb y 0,31 disuelta en plasma).

La relación entre la PaO₂ y la saturación de la hemoglobina se expresa por una curva (curva de disociación de la hemoglobina) (Figura 2). La curva de disociación de la hemoglobina no es lineal sino que tiene una forma sigmoidea que se aplanan en ambos extremos, es decir que, por encima de 100 torr y por debajo de 20 torr, los cambios en la PO₂ producen pocos cambios en la saturación de la hemoglobina. En la parte superior, la curva de saturación de la hemoglobina comienza a aplanarse a partir de una PaO₂ de 70 torr, lo que corresponde a una SatO₂ del 94%. Se llama P50 al valor de PO₂ al que la hemoglobina está saturada al 50%, y en condiciones normales es de 26-27 torr.

Diversos factores influyen en la saturación de la hemoglobina, desviando la curva a la izquierda (aumentando la afinidad de la Hb por el oxígeno, con lo que la sangre capta más oxígeno en los pulmones, pero libera menos en los tejidos periféricos) o a la derecha (disminuyendo su afinidad por el oxígeno, con lo que la sangre capta menos oxígeno en los pulmones, pero libera más en los tejidos periféricos). La alcalosis y la disminución de la PaCO₂, de la temperatura y de la concentración de 2,3-difosfoglicerato desvían la curva hacia la izquierda. Por el contrario, la acidosis, y el aumento de la PaCO₂, de la temperatura y de la concentración de 2,3-difosfoglicerato, desvían la curva a la derecha (Figura 2). Cuando la curva está desplazada a la derecha, la P50 es más alta (necesita una mayor PaO₂ para alcanzar la saturación del 50%). La curva de la sangre venosa con mayor concentración de CO₂ y menor pH está desplazada a la derecha, mientras que la curva de sangre arterial, con menor PCO₂ y mayor pH, está desplazada a la izquierda. El efecto del pH y la PaCO₂ sobre la curva de disociación de la hemoglobina se denomina efecto Bohr. Al llegar la sangre arterial a los capilares se encuentra que, en los tejidos periféricos, la PCO₂ es más elevada, el pH es menor y la temperatura es mayor que en la sangre arterial, con lo que se favorece la disociación del oxígeno de la hemoglobina y su paso a las células. Por el

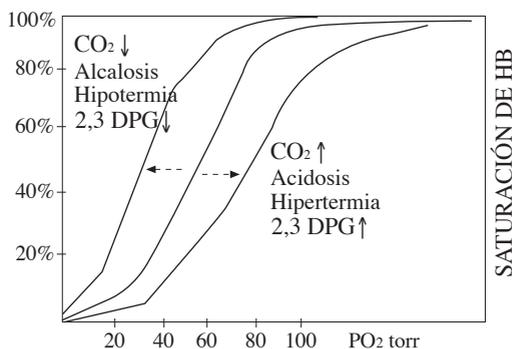


Figura 2. Curva de disociación de la hemoglobina.

contrario, cuando la sangre venosa llega a los pulmones, libera el CO₂, con lo que el pH se eleva y la curva se desplaza a la izquierda, aumentando la afinidad de la Hb por el oxígeno.

El 2,3 DPG es producido por los hematíes durante la glicólisis y cuando se une a la Hb disminuye la afinidad de ésta por el oxígeno. La concentración de 2,3 DPG está muy elevada en situaciones de hipoxia crónica, lo que permite aumentar la liberación de oxígeno a los tejidos a una misma PaO₂. Por el contrario, la sangre de banco tiene bajos niveles de 2,3 DPG, por lo que esta sangre tiene menor capacidad de liberación de oxígeno a los tejidos.

El feto tiene una hemoglobina fetal (HbF), compuesta por dos cadenas alfa y dos gamma, que tiene una alta afinidad por el oxígeno para compensar la baja PaO₂ fetal. Seis semanas antes del nacimiento se inicia la síntesis de cadenas beta y, por tanto, la de hemoglobina adulta (HbA), que está formada por dos cadenas alfa y 2 beta. La HbA, que tiene menor afinidad por el oxígeno, va sustituyendo progresivamente a la HbF y, a los 4 meses de vida, toda la Hb es HbA. Por tanto, en los primeros meses de vida, la curva de disociación de la hemoglobina está desviada a la izquierda.

Otros tipos de hemoglobinas (la carboxihemoglobina y la metahemoglobina) también influyen en la SaO₂. La afinidad de la Hb por el monóxido de carbono (CO) es mucho mayor que por el oxígeno, produciéndose carboxihemoglobina (COHb) con disminución de la SaO₂. Además, el CO desvía la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, con lo

que disminuye la liberación de oxígeno a los tejidos. Los valores normales de COHb son inferiores al 1,5% del total de la hemoglobina, y aumentan en los fumadores activos y pasivos y, sobre todo, en los accidentes por inhalación con combustión incompleta de gases. La metahemoglobina es una hemoglobina con el hierro en estado férrico, que es incapaz de unirse al oxígeno. Su concentración normal es inferior a un 1% del total de Hb, y aumenta en la intoxicación por nitratos, óxido nítrico o agentes oxidantes.

Contenido venoso de oxígeno

Se expresa con la siguiente fórmula:

$$CvO_2 = Hb \times 1,34 \times SatvO_2 + PvO_2 \times 0,0031$$

El contenido normal de oxígeno venoso con una Hb de 15 g/100 mL, una PvO₂ venosa de 40 y una SatO₂ venosa de 70-75%, es de 14-15 volúmenes (14 mL unidos a la hemoglobina y 0,12 mL disuelto en plasma).

La diferencia arteriovenosa de oxígeno C (a-v) O₂ = 4-5 mL/100 mL de sangre equivale a la cantidad de oxígeno que entra en la sangre cuando ésta pasa por los pulmones y a la que se libera en los capilares de los tejidos periféricos.

Transporte, extracción y consumo de oxígeno

El transporte de oxígeno (DO₂) es la cantidad de oxígeno que la sangre lleva a los tejidos en un minuto. Depende del gasto cardíaco y del contenido arterial de oxígeno: DO₂ = GC (gasto cardíaco) x CaO₂. El índice de transporte de oxígeno normal (transporte de oxígeno dividido por la superficie corporal) es de 500-600 mL/min/m².

La extracción de oxígeno es el porcentaje del oxígeno transportado por la sangre que es extraída de la misma por los tejidos. El índice de extracción de oxígeno (IEO₂) se calcula a partir del contenido arterial y del venoso de oxígeno: IEO₂ = C(a-v)O₂/CaO₂. Sus valores normales son de un 25% (0,25). El IEO₂ aumenta en estados de bajo gasto cardíaco y/o hipermetabolismo y disminuye cuando el gasto cardíaco es elevado y/o el metabolismo tisular está disminuido.

El consumo de oxígeno (VO₂) es la cantidad de oxígeno que el organismo reduce a agua por minuto y se calcula por la fórmula: VO₂ (consumo de oxígeno) = GC (gasto cardíaco) x (CaO₂ (contenido arterial de oxígeno) - CvO₂ (contenido venoso de oxígeno)). El índice de consumo de oxígeno normal (consumo de

oxígeno dividido por la superficie corporal) es de 120-180 mL O₂/min/m². Cuando el consumo de oxígeno aumenta, se produce una disminución del contenido venoso de oxígeno y un incremento de la PCO₂ venosa. Estos cambios obligan al pulmón a aumentar su trabajo para mantener la oxigenación. La tabla 4 resume las causas y mecanismos fundamentales de alteración de la oxigenación.

PCO₂ arterial y transporte de CO₂

Los factores que regulan la PaCO₂ son la ventilación, la relación ventilación-perfusión y la producción de CO₂ (fiebre, actividad, sobrecarga de glucosa). La producción de CO₂ de un adulto en situación de reposo es de 200 a 250 mL/min. Si el gasto cardíaco es de 5 L/min, cada 100 mL de sangre que pasan por los pulmones deben liberarse de 4-5 mL de CO₂. La PaCO₂ es directamente proporcional a la producción de CO₂ e inversamente proporcional a la ventilación alveolar (ventilación minuto-ventilación del espacio muerto). La ventilación del espacio muerto aumenta en las enfermedades respiratorias debido a la existencia de unidades con un cociente ventilación/perfusión elevados. Si el niño no puede compensarlo con un incremento suficiente de la ventilación minuto la, PaCO₂ en sangre aumentará.

Transporte de CO₂

El CO₂ es transportado en la sangre en tres formas, disuelto, combinado a las proteínas sanguíneas y como ión bicarbonato:

- Bicarbonato. El 80-90% del CO₂ transportado en la sangre lo hace como bicarbonato. La enzima anhidrasa carbónica, cuya concentración en el eritrocito es muy elevada, cataliza la unión de CO₂ y H₂O formando CO₃H₂, que se disocia en CO₃H⁻ y H⁺, el cual se une a la hemoglobina.
- CO₂ disuelto en el plasma. El 5-10% del CO₂ sanguíneo es transportado disuelto en el plasma. La solubilidad del CO₂ es 0,06 mL/torr de PCO₂/100 mL, por lo que en la sangre arterial con PaCO₂ de 40 torr, la cantidad de CO₂ disuelta es de 2,4 mL y en la sangre venosa con PvCO₂ de 46 torr es de 2,76 mL.
- Compuestos carbamino. El 5-10% del CO₂ sanguíneo es transportado como compuestos carbamino. El CO₂ puede combinarse con los grupos amino terminales de las proteínas sanguíneas, de forma

rápida y sin necesidad de enzimas, formando compuestos carbamino. El más importante es la carba-minohemoglobina, ya que proteína más abundante en la sangre es la globina de la hemoglobina.

Curva de disociación del CO₂

En el rango de presión normal de CO₂, la curva de disociación es casi una recta con mayor pendiente que la del oxígeno, lo que significa que se produce mayor cambio en el contenido de CO₂ por cada cambio en la PCO₂ (Figura 3). La curva de disociación de la CO₂ se desvía a la derecha cuando hay niveles elevados de Hb oxidada y a la izquierda cuando aumenta la Hb reducida (efecto Haldane). La razón es que la Hb reducida es un ácido más débil que la Hb oxidada y, por tanto, acepta más fácilmente el H⁺ liberado al disociarse el ácido carbónico, lo que permite transportar más CO₂ en forma de bicarbonato. Este hecho permite que la sangre una más CO₂ en los tejidos, donde hay más Hb

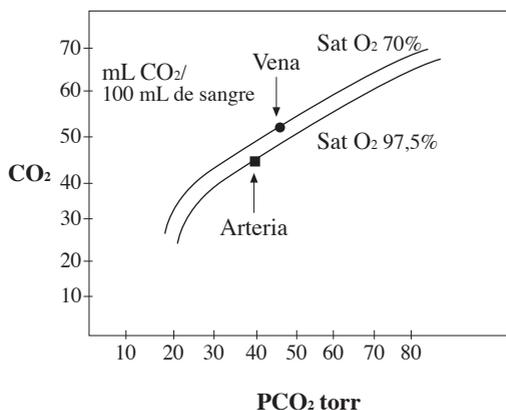


Figura 3. Curva de disociación del CO₂.

reducida, y libere más CO₂ en los pulmones, donde hay más Hb oxidada.

PULMÓN

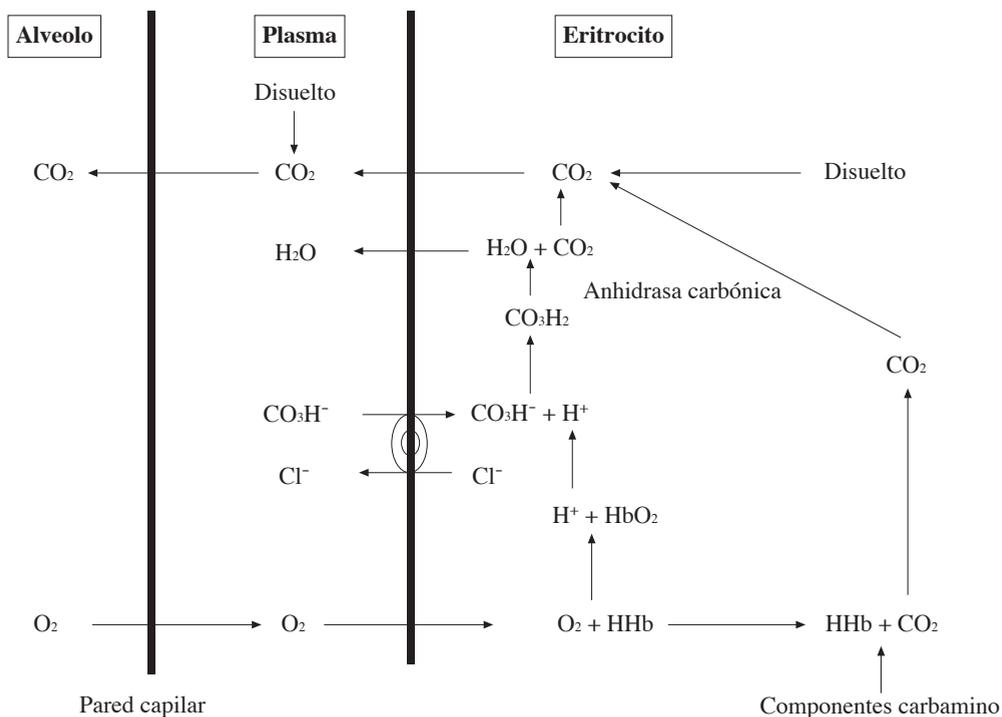


Figura 4. Liberación y captación del oxígeno y carbónico en los pulmones.

TEJIDOS

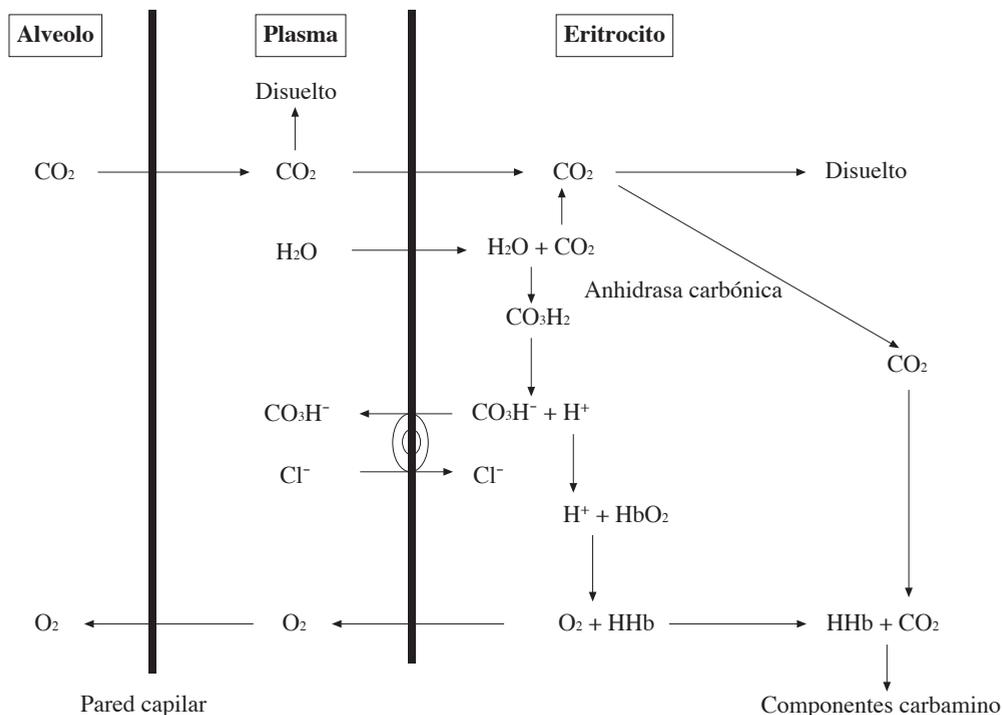


Figura 5. Liberación y captación del oxígeno y carbónico en los tejidos.

Liberación y captación de oxígeno y carbónico en los pulmones y en los tejidos periféricos

En los pulmones, la PO_2 es alta y la PCO_2 , baja. Cuando la PO_2 es alta, la curva de disociación de la Hb está desviada a la izquierda (aumenta la afinidad de la Hb por el oxígeno), lo que permite captar más oxígeno. El oxígeno se une a la Hb (Figura 4), y ésta libera el H^+ , que se combina con el CO_3H^- , formando CO_3H_2 , que se disocia en CO_2 y H_2O . Al mismo tiempo, el CO_2 es liberado de los grupos amino. El CO_2 difunde del eritrocito al plasma, y de allí al alveolo.

En los tejidos periféricos, la PO_2 es baja y la PCO_2 es alta (Figura 5). El CO_2 se disuelve en el plasma y difunde al eritrocito, donde algo se une a proteínas y la mayor parte es transformada por la anhidrasa carbónica en CO_3H_2 , el cual se disocia en bicarbonato e H^+ . El bicarbonato pasa del eritrocito al plasma más rápidamente que el H^+ , intercambiándose por cloro.

Como la PO_2 es baja, hay más Hb reducida, que acepta el H^+ , lo que disminuye su afinidad por el oxígeno (desvía la curva a la derecha) y, por tanto, se libera más oxígeno a los tejidos (Tabla 1).

Regulación del equilibrio ácido-base

El aparato respiratorio juega un papel fundamental en la regulación del equilibrio ácido-base del organismo. La principal fuente de producción de ácidos en el organismo es el metabolismo celular, y la mayor fuente de H^+ es el CO_2 producido del metabolismo aeróbico de la glucosa y los ácidos grasos. El organismo produce CO_3H_2 , que es un ácido volátil porque se puede convertir en gas, y otros ácidos fijos (no volátiles), como el sulfúrico (oxidación de aminoácidos como la cisteína), fosfórico (metabolismo de los fosfolípidos y fosfoproteínas), clorhídrico (paso de cloruro amónico a urea), o láctico (metabolismo anaeróbico de la glucosa). Mientras que el CO_3H_2 se elimina

Tabla 1. Causas de hipoxia

	PAO ₂	PaO ₂	CaO ₂	PvO ₂	CvO ₂	Eficacia del O ₂
HIPOXIA HIPÓXICA						
Alteración de la PAO ₂ (hipoventilación, altitud)	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Sí
Alteración de la difusión	Normal	Baja	Baja	Baja	Baja	Sí
Cortocircuito pulmonar	Normal	Baja	Baja	Baja	Baja	No
Alteración de la ventilación/perfusión	Normal	Baja	Baja	Baja	Baja	No
HIPOXIA ANÉMICA						
(anemia, intoxicación por CO, metahemoglobinemia)	Normal	Normal	Baja	Baja	Baja	No Sí*
HIPOXIA POR HIPOPERFUSIÓN						
(<i>shock</i>)	Normal	Normal	Normal	Baja	Baja	No
HIPOXIA CITOTÓXICA						
(intoxicación por cianuro, edema tisular)	Normal	Normal	Normal	Alta	Alta	No
SOBREUTILIZACIÓN DE OXÍGENO						
(aumento consumo de O ₂)	Normal	Normal	Normal	Baja	Baja	Escasa

PAO₂: PO₂ alveolar; PaO₂: PO₂ arterial; CaO₂: contenido arterial de oxígeno; PvO₂: PO₂ venosa; CvO₂: contenido venoso de oxígeno; eficacia del O₂: eficacia del tratamiento con oxígeno.

*Sí, en la intoxicación por CO (monóxido de carbono).

por el pulmón en forma de CO₂, los ácidos fijos, que suponen el 0,2% de la producción de ácidos del organismo, se eliminan por los riñones y, en una pequeña proporción, por vía gastrointestinal.

El pH normal en sangre es de 7,40 (rango, 7,35-7,45), lo que corresponde a una concentración de 40 nanomoles de H⁺ por litro. El organismo mantiene el pH en un rango muy estrecho por medio de un sistema tampón que incluye el bicarbonato (principal sistema tampón del organismo), los fosfatos y las proteínas, sobre todo, la hemoglobina.

El pH de la sangre puede deducirse de la ecuación de Henderson-Hasselbach $\text{pH} = \text{pK} + \log(\text{CO}_3\text{H}^+/\text{CO}_2)$. En condiciones normales, la constante pK es de 6,1, la concentración de CO₃H⁺ es de 24 mEq/L y la de CO₂ es 0,03 x torr de PCO₂ (40 x 0,03 = 1,2) $\text{pH} = 6,1 \log 24/1,2$.

La acidosis es la disminución del pH por debajo de 7,35: es respiratoria si la PaCO₂ es mayor de 45; metabólica, si el CO₃H⁺ es menor de 20 mEq/L; mixta, si existe, a la vez, acidosis respiratoria y metabólica.

La alcalosis es la elevación del pH por encima de 7,45: es respiratoria si la PaCO₂ es menor de 35; meta-

Tabla 2. Alteraciones del equilibrio ácido-base

	pH	PCO ₂	CO ₃ H ⁺
Acidosis respiratoria	Bajo	Alta	Alto*
Alcalosis respiratoria	Alto	Baja	Bajo*
Acidosis metabólica	Bajo	Baja*	Bajo
Alcalosis metabólica	Alto	Normal	Alto
Acidosis mixta	Bajo	Alta	Bajo
Alcalosis mixta	Alto	Baja	Alto

*Mecanismo compensador insuficiente.

bólica si el CO₃H⁺ es mayor de 28 mEq/L; mixta si existe a la vez alcalosis respiratoria y metabólica (Tabla 2).

El sistema respiratorio y el riñón son mecanismos compensadores de las alteraciones ácido-base, que actúan en sentido inverso. Cuando el pH disminuye por aumento de concentración de H⁺ (acidosis metabólica), se produce una estimulación automática y muy rápida de la ventilación y, por el contrario, cuando el pH se eleva (alcalosis metabólica) por incremento del CO₃H⁺, la ventilación disminuye. El riñón puede compensar la aci-

dosis respiratoria eliminando H^+ y reteniendo el CO_3H^+ filtrado, y la alcalosis respiratoria disminuyendo la reabsorción tubular de bicarbonato, aunque su inicio es mucho más lento, requiriendo varios días.

Bibliografía recomendada

- Cobos N, Pérez-Yarza EG. Tratado de Neumología Infantil. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2003.
- West JB. Respiratory Physiology-the essentials. 4th ed. Baltimore: Williams& Wilkins; 1990.
- Levitzky MG. Pulmonary Physiology. 5^a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1999. p. 1-11.
- Pérez Fontán JJ, Haddad GG. Fisiopatología respiratoria. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson: Tratado de Pediatría. 16^a ed. (Ed. esp.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2000. p. 1358-66.
- Silverman M, Stocks J. Pediatric Pulmonary function. En: Hughes JMB, Bried NB, eds. Lung function test: physiological principles and clinical applications. Filadelfia: WB Saunders; 1999. p. 163-83.
- Gaultier CL. Algunos conceptos de fisiología respiratoria. En: Gerbeaux J, Couvreur J, Tournier G, eds. Patología respiratoria en el niño. Barcelona: Salvat; 1979. p. 11-8.
- Hadad GG, Pérez Fontán JJ. Función respiratoria e introducción al estudio de las enfermedades respiratorias. En: Behrman RE, Kliegman RM, Harbin AM, eds. Nelson: Tratado de Pediatría. 15^a ed. (Ed. Esp.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1997. p. 1470-6.
- De Frutos Martínez C, González Pérez-Yarza E. Monitorización respiratoria: frecuencia respiratoria, pulsioximetría, capnografía, gasometría, función pulmonar. En: López-Herce J, Calvo C, Lorente MJ, Jaimovich D, Baltodano A, eds. Manual de cuidados intensivos pediátricos. Madrid: Publimed; 2001. p. 579-83.

Control de la respiración

O. Sardón, J. Mintegui, J. Korta, E. González Pérez-Yarza

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián.

Introducción

La respiración se inicia espontáneamente y se mantiene automáticamente por el sistema nervioso central (SNC). Es un proceso de retroalimentación negativa constituido por una vía aferente (mecano y quimiorreceptores del sistema respiratorio, cardiovascular y SNC), un mecanismo regulador central y una vía eferente (sistemas nerviosos somático, vegetativo y muscular), cuyo objetivo es mantener los gases sanguíneos dentro de la normalidad (Figura 1). El sistema regulador central está formado por centros protuberanciales (centro neumotáxico, con acciones inspiratoria y espiratoria; centro apnéustico, que regula el final de la respiración), centros bulbares e hipotalámicos (grupo dorsomedial, que regula el ritmo respiratorio; grupo ventrolateral, amplitud respiratoria; y grupo infundibular, núcleo arcuato), que integran las señales enviadas por los receptores y generan el inicio y final de la respiración¹.

Control de la respiración. Un mecanismo en desarrollo

En la etapa prenatal, la correcta función del generador del impulso respiratorio y su maduración, son de vital importancia para la supervivencia del recién nacido². Los movimientos respiratorios fetales ocurren pronto durante la gestación, son episódicos, sensibles a las bioaminas, a la hipoxia central y a los impulsos nerviosos de las estructuras del SNC. El ritmo respiratorio aumenta en los dos días previos al parto, de forma similar al ritmo respiratorio postnatal. Algunos estudios sugieren que un grupo neuronal implicado en la generación del impulso respiratorio, conocido como el complejo preBotzinger, actúa como marcapasos respiratorio y juega un papel primario en el control del ritmo respiratorio perinatal³. Asimismo, se ha descrito que los canales de sodio voltaje dependientes (I_{NaP} , *voltaje-dependient persistent*

Na⁺ current) y los canales de calcio activado no específicos (I_{CAN} , *activates nonspecific cationic current*), presentes en las neuronas respiratorias del complejo preBotzinger, desempeñan un papel importante en la actividad respiratoria, aumentando la excitabilidad neuronal y la generación del impulso respiratorio^{4,5}.

Al nacimiento, no existe una madurez completa de los mecanismos del control de la respiración, que se van adquiriendo progresivamente durante los primeros años de la vida. El gen *Phox2a*, las neuronas A6 pontinas y la noradrenalina, son esenciales para el desarrollo del ritmo respiratorio normal⁶. Los recién nacidos y los lactantes tienen mayor sensibilidad que los adultos a los estímulos aferentes. Algunos de estos reflejos, conocidos como quimiorreflejos laríngeos (reflejo de deglución, de apnea, de alerta, de constricción laríngea, hipertensión y bradicardia), juegan un importante papel en la protección de la vía aérea frente a la aspiración de líquido o alimento al cerrar brevemente la laringe y cesar la respiración durante la deglución⁷. Sin embargo, mientras que confieren una eficaz protección contra la aspiración en el recién nacido a término sano, pueden ser responsables en el recién nacido prematuro inmaduro de episodios prolongados de apnea y bradicardia, y en lactantes pequeños donde los reflejos laríngeos tienen una gran capacidad para inhibir la respiración, pueden estar en relación con episodios aparentemente letales (*ALTEs*, *apparent life-threatening events*) y con el síndrome de muerte súbita del lactante (*SMSL*)⁸.

La ventilación disminuye durante el sueño en comparación con la vigilia. Durante el sueño no-REM, la ventilación se controla por quimiorreceptores y es regular, el volumen corriente (VC) y la FR (frecuencia respiratoria) son menores que en vigilia, lo que produce disminución del volumen minuto. Asimismo, disminuye la capacidad residual funcional (FRC) y aumenta la resistencia de la vía aérea superior (VAS). Durante

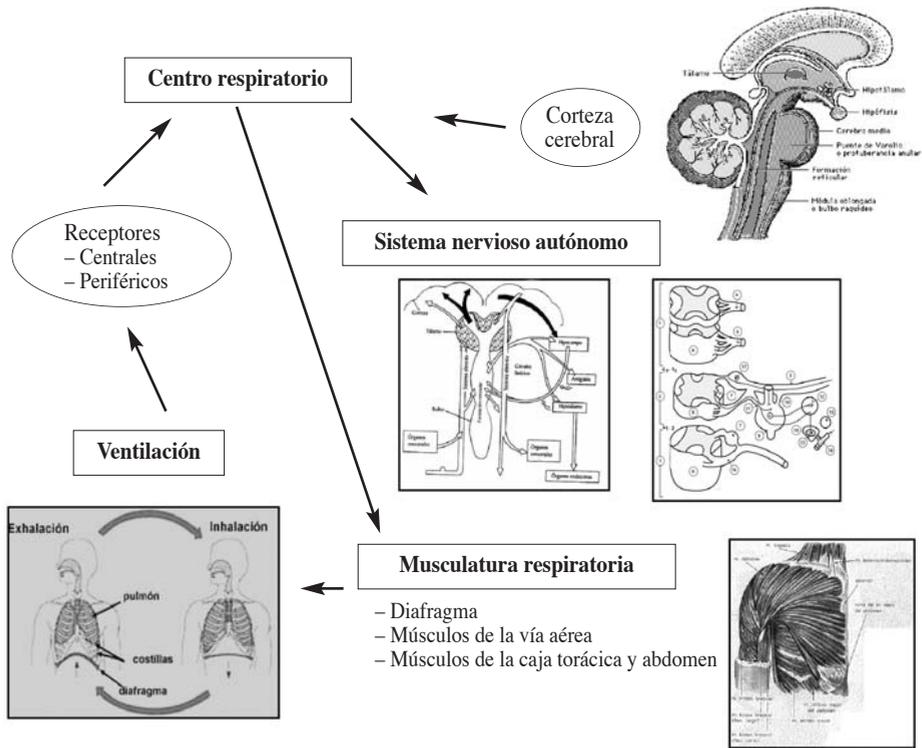


Figura 1. Control de la respiración. La respiración se inicia espontáneamente y se mantiene automáticamente por el sistema nervioso central. Es un proceso de retroalimentación negativa constituido por una vía aferente, un mecanismo regulador central y una vía eferente, cuyo objetivo es mantener los gases sanguíneos dentro de la normalidad.

el sueño REM predomina el control cortical y disminuye la reactividad de los mecano y quimiorreceptores. La respiración es irregular, la FR y el VC varían y son habituales las apneas centrales. Además, la inhibición de la actividad tónica de los músculos intercostales durante el sueño REM da lugar a una mayor reducción de la FRC. Se produce una hipotonía de los músculos de la VAS sin cambios en la contractibilidad del diafragma, lo que favorece la aparición de apneas obstructivas. Por último, la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia disminuye durante el sueño, dando lugar a una hipercapnia y desaturación de oxígeno relativas⁹⁻¹¹. La hipercapnia, el aumento de la resistencia de VAS, la hipoxemia durante el sueño, el sistema nervioso autónomo y diversas estructuras corticales, producen microdespertares eléctricos o *arousals* (más frecuentes en fase REM) (Tabla 1). La alteración de dicho mecanismo de defensa, principalmente

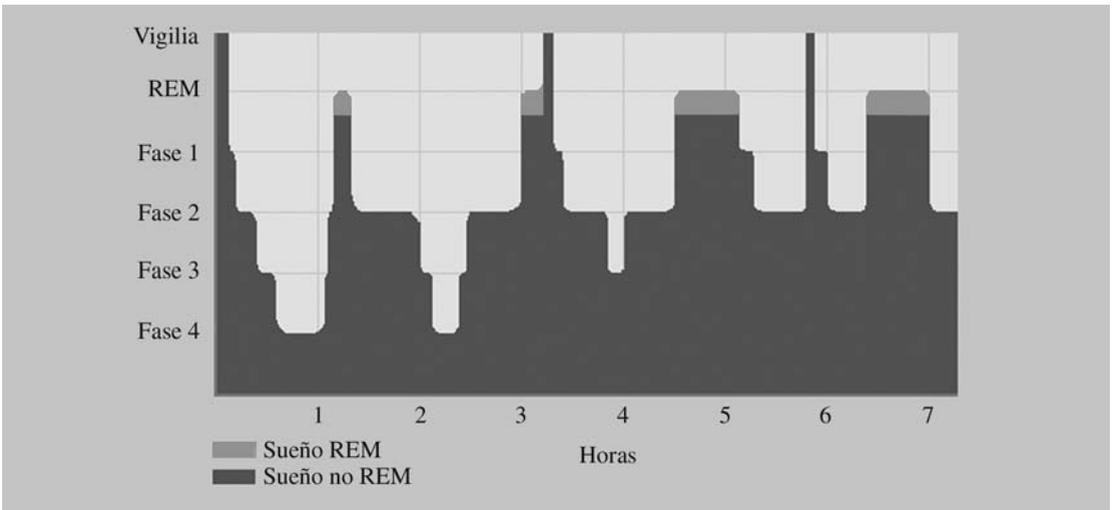
durante la segunda mitad de la noche, favorece los episodios apnéicos e incluso el SMSL^{12,13}. En recién nacidos y lactantes, existe una respuesta a la hipoxia menos eficaz que en el adulto, probablemente por una mejor tolerancia a la hipoxia tisular y por inmadurez de los quimiorreceptores carotídeos y grupos neuronales a nivel central. Asimismo, la respuesta ante la hipercapnia también es menos eficaz, por inmadurez de los quimiorreceptores centrales y del centro regulador de la respiración.

Genética y aplicación clínica

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

A diferencia de los adolescentes que duermen durante un tercio del día, los neonatos y lactantes lo hacen durante la mayor parte del mismo. Existe, ade-

Tabla 1. El sueño nocturno consiste en la repetición de un ciclo de 90 a 120 minutos de sueños REM y no REM (4-5 ciclos por noche)



	Características	Electroencefalograma
FASE NO REM (80% del sueño)		
– Fase 1 (2-5%)	Transición de vigilia a sueño	Onda Theta (4-7 Hz)
– Fase 2 (40-50%)	Sueño intermedio	Husos de sueño (12-14 Hz)
– Fase 3 (10%)	Sueño profundo	Complejos K (asociados a <i>arousals</i>)
– Fase 4 (10%)	Sueño profundo	Onda Delta 20-50% (0,5-3 Hz)
		Onda Delta \geq 50% (0,5-3 Hz)
FASE REM (20% del sueño) (sueño paradójico)	EOG: movimientos oculares rápidos EMG: atonía muscular EEG: intensificación de la actividad cerebral (similar a vigilia) Consolidación de la memoria TRS (disminución de respuesta a la hipoxia e hipercapnia)	Onda diente de sierra (3-5 Hz)

REM: fase de movimientos oculares rápidos; complejos K: descargas lentas, negativas y de amplitud elevada con deflexión de onda posterior; husos de sueño: descargas de alta frecuencia de corta duración; diente de sierra: ondas de actividad lenta con deflexiones negativas superficiales; EOG: electrooculograma; EMG: electromiograma; TRS: trastornos respiratorios relacionados con el sueño.

más, mayor porcentaje de sueño REM (superior a 2/3 del total en neonatos) y, por tanto, los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRS) cobran especial relevancia en este grupo de edad.

La apnea, definida como ausencia de flujo aéreo, es el trastorno del control de la respiración más frecuente en el recién nacido (RN) y en el lactante. Hay 3 grupos de apneas durante el primer año de edad: las apneas del prematuro, los episodios de aparente riesgo vital y el SMSL.

Apneas del prematuro

Las apneas del prematuro son la alteración más relevante del control de la respiración dentro del periodo neonatal. Son la consecuencia del desarrollo incompleto del control de la respiración, que se manifiesta por una respuesta ventilatoria a la hipoxemia poco eficaz, por la inhibición de la respiración por estimulación de los receptores vagales de la vía aérea de conducción. Cuando se provoca la estimulación de los receptores laríngeos con soluciones no-isotónicas, la

respuesta es la inhibición de la respiración, respuesta que expresa la inmadurez del sistema nervioso central, consistente en unos menores desarrollos neural y miélinico. Las apneas no se presentan después de 37 semanas de edad gestacional (EG) corregida en recién nacidos (RN) de EG superior a 28 semanas y son excepcionales en el RN a término y siempre de causa patológica. Sin embargo, en los RN de EG inferior a 28 semanas, las apneas pueden persistir después de 40 semanas de EG corregida¹⁴. La mayoría de las apneas del prematuro son centrales o mixtas. Estas últimas tienen un componente obstructivo y un componente central (la obstrucción de la vía aérea con esfuerzo inspiratorio precede a la apnea central)¹⁵. Asimismo, las apneas primarias del prematuro, consecuencia de la inmadurez del SNC, deben diferenciarse de las apneas asociadas a diversos procesos patológicos, es decir, secundarias a la hipoxemia, infecciones, metabopatías, inestabilidad térmica, hemorragia intracraneal, etc.¹⁶.

Síndrome de muerte súbita del lactante

El SMSL se define como la muerte súbita de un lactante menor de un año de edad, no explicable tras la investigación exhaustiva del caso, incluyendo necropsia, examen del lugar del suceso y revisión de la historia clínica¹⁷. Por definición de SMSL, no debe haber hallazgos necróticos que expliquen el exitus, aunque sí hay otros hallazgos que con frecuencia se observan en los estudios anatómo-patológicos cuando se efectúan estudios cualitativos: retraso madurativo del SNC, leucomalacia subcortical y periventricular, gliosis del tronco del encéfalo, peso cerebral aumentado, modificaciones en la densidad de las espinas dendríticas y anomalías en el núcleo arcuato. Este núcleo, situado en la región ventral del tronco del encéfalo, participa en las respuestas presoras vasculares y ventilatorias a la hipoxia y a la hipercapnia. La densidad de los receptores caninados y muscarínicos está disminuida en los casos de SMSL, y su capacidad de respuesta también está disminuida en más del 50% de los casos de SMSL cuando se comparan con controles¹⁸. Estos hallazgos sugieren que el SMSL se debe a un retraso madurativo o a una anomalía del tronco del encéfalo que afecta a la neuroregulación del sistema cardiorrespiratorio, que se expresa como alteraciones cardíacas, respiratorias y/o del sueño¹⁹⁻²¹.

Asimismo, en estudios más recientes se han descrito alteraciones en los sistemas noradrenérgicos,

dopaminérgicos, colinérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos, relacionados con la respuesta al estrés durante el sueño²². La serotonina (5HT) ejerce una acción excitatoria en los núcleos ventrolaterales que regulan la respiración, sistema cardiovascular, la temperatura y el ciclo vigilia-sueño. El transportador de serotonina (5-HTT, locus 17q11.1-q12) controla la recaptación de 5HT en el espacio extracelular, la duración y grado de interacción con su receptor y contribuye al desarrollo postnatal de la plasticidad neuronal del sistema dependiente de la 5HT (Tabla 2). Algunos de los polimorfismos se identifican en la región promotora de la proteína transportadora de la serotonina (5-HTT) (locus 17q11.2), que afectan a la captación y regulación transmembrana de la misma²³. Existe un polimorfismo de la secuencia de alelos VTNR en el intrón 2 (haplotipo 12/12) y otro en la región promotora del gen 5-HTT (*short*, *long* y *XL alleles* clasificados en función del número de repeticiones). El genotipo L/L y XL parece aumentar la expresión de 5-HTT, que aumenta la recaptación de 5HT en el espacio extracelular con disminución de los niveles de 5HT en sangre y de la unión con su receptor en los núcleos del rafe, núcleo arcuato y otras regiones medulares dependientes de 5HT. También se ha observado una asociación positiva entre el genotipo L/L, el haplotipo 12/12 y el desarrollo de SMSL, mientras que el genotipo S/S se relaciona con patología psiquiátrica diversa. Estos hallazgos parecen explicar la variabilidad étnica que existe en el SMSL, mayor incidencia en afroamericanos (mayor expresión de L-12) respecto a caucásicos^{24,25}.

En la actualidad, hay evidencia en el SMSL de polimorfismos genéticos que dan lugar a disfunciones del SNA, en los genes *Phox2a* (locus 4p12) (*paired-like homeobox gene*), *Ret* (*rearranged during transfection factor locus* 10q11.2), *Ece1* (*endothelin converting enzyme-1 gene*, locus 1p36.1), *Tlx3* (*T-cell leukemia homeobox gene*, locus 5q35.1) y *En1* (*engrailed-1 gene*, locus 2q13-q21), genes que actúan sobre el desarrollo embriológico del sistema nervioso autónomo²⁶⁻³⁰. Asimismo, se han descrito nuevos genes asociados a la muerte súbita, como son un defecto del gen *KCHIP2* (locus 10q24) que da lugar a una menor actividad del canal de potasio I (to), que conduce a la disminución del gradiente transmural, lo que produce una marcada susceptibilidad para las arritmias (taquicardia ventricular)^{31,32} y 5 polimorfismos del gen del canal del sodio

Tabla 2. Genes que participan en el control de la respiración

Genes	Locus	Función
KROX-20	10q21.1-q22.1	Automatismo
RET	10q11.2	Respuesta ventilatoria hipercapnia
MASH-1	12q22-q23	Respuesta ventilatoria hipercapnia
BMP2	2p13.3	Sistema nervioso autónomo
PHOX2a	4p12	Sistema nervioso autónomo
PHOX2b	4p12	Sistema nervioso autónomo
ECE1	1p36.1	Sistema nervioso autónomo
TLX3	5q35.1	Sistema nervioso autónomo
EN1	2q13-q21	Sistema nervioso autónomo
EDN1	6p24.1	Sistema nervioso autónomo
5-HTTP	17q11.1-q12	Recapatación de serotonina
KChIP2	10q24	Regulador del canal del potasio
SCN5A	locus 3p21	Regulador del canal del sodio
IL-10	locus 1q31-q32	Respuesta antiinflamatoria

KROX-20: factor de transcripción que participa en la maduración del tronco del encéfalo; RET: *rearranged during transfection factor*; MASH-1: *mammalian achaete-scute homolog 1*; BMP2: *bone morphogenic protein-2*; Phox2a: *paired-like homeobox gene2a*; Phox 2b: *paired-like homeobox gene2b*; ECE1: *endothelin converting enzyme-1*; Tlx3: *T-cell leukemia homeobox gene*; En1: *engrailed-1 gene*; EDN1: *endothelin 1*; 5-HTTP: proteína transportadora de la serotonina; IL-10: interleuquina 10.

(SCN5A, locus 3p21), que dan lugar al síndrome de QT largo con predisposición al desarrollo de arritmias nocturnas³³. Además, otros polimorfismos genéticos asociados a la oxidación de los ácidos grasos, como la mutación A985G del gen que codifica el canal medio de la acetilcolina deshidrogenada, MACD (*medium-chain acyl-CoA dehydrogenase*), disminuyendo su expresión, se han relacionado también con el SMSL³⁴. Otra asociación comunicada es el polimorfismo del gen IL-10 (interleuquina antiinflamatoria, locus 1q31-q32): el alelo IL-10-592*A está presente en el 70% de los casos estudiados por Summers et al³⁵, lo que condicionaría una respuesta antiinflamatoria menor, hipoinmune, que explicaría la hipótesis tóxica o infecciosa del SMSL³⁶ (Tabla 2).

Todo ello converge en considerar el SMSL como la expresión de diversos factores medioambientales sobre una base genética compleja con factores de riesgo independientes, como la posición en la cuna en prono, el tabaquismo materno durante la gestación y una respuesta anormal en *arousals* y en hiperventilación a la hipoxemia y a la hipercapnia. Expresión todo ello de una disfunción del SNA, confirmado en los hallazgos anatomopatológicos *post mortem* y en los estudios epidemiológicos de los lactantes con SMSL y afectos de ALTE³⁷.

Episodios de aparente riesgo vital

A pesar de los numerosos esfuerzos investigados llevados a cabo y de haberse establecido diferencias cardiorrespiratorias, autonómicas y neurofisiológicas en el ALTE como grupo, no existen marcadores individuales frente a controles o marcadores *pre mortem* frente a SMSL. Los lactantes con ALTEs representan un grupo extremadamente heterogéneo de edad variable y de fisiopatologías diversas, lo que traduce un manejo extremadamente individualizado de cada caso^{38,39}.

Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño

La prevalencia estimada del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es del 1-3% en población general infantil^{40,41}. La causa más frecuente del SAHOS en la infancia es la hipertrofia adenoamigdalara. Asimismo, diversos factores proinflamatorios, como son la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y la interleuquina 6 (IL-6), que producen inflamación local de la mucosa de la vía aérea, pueden contribuir a la obstrucción de la misma, considerándose también factores importantes en la etiopatogenia de esta entidad^{42,43}.

La privación del sueño, que puede suceder por factores externos ajenos al lactante o fragmentación

del sueño por causas digestivas, fiebre o por obstrucción de la vía aérea superior, da lugar a apneas obstructivas y a un significativo aumento del umbral para los *arousals*. Dicha privación del sueño también afecta a los mecanismos de control de la respiración, modificando la respuesta ventilatoria y *arousal* a los estímulos químicos y disminuyendo la actividad electromiográfica del músculo geniogloso durante la fase REM del sueño, lo cual contribuye al desarrollo de apneas obstructivas durante el mismo⁴⁴.

Recientemente, diversos autores han estudiado la posible agregación familiar del SAHOS y se ha propuesto la interacción de factores genéticos (herencia dominante mendeliana o codominante) y no genéticos (morfología craneofacial y funcionamiento anormal de los mecanismos reguladores de la respiración) que facilitarían la obstrucción de la vía respiratoria superior en los miembros de una misma familia^{45,46}. Sin embargo, este aumento de prevalencia intrafamiliar no se ha documentado en la infancia y la mayoría de los niños afectados no tienen historia familiar positiva⁴⁷. Asimismo, según Vennelle et al.⁴⁸, no parece existir asociación familiar entre SAHOS y SMSL; sin embargo, se requieren investigaciones en grupos familiares multigeneracionales para establecer la relación entre los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, sobre la base de que existen alteraciones en el control de la ventilación en estudios de agregación familiar de TRS, ALTE y SMSL, junto con modificaciones craneofaciales, que dan lugar a una vía aérea superior de menor diámetro, donde los sujetos asintomáticos lo serían por su capacidad de mantener permeable la VAS durante el sueño^{49,50}.

Síndrome de hipoventilación central congénito

El síndrome de hipoventilación central congénito (SHCC) o síndrome de Ondine se ha relacionado con la disfunción o disregulación del sistema nervioso autónomo desde su primera descripción en 1970. Se manifiesta principalmente por un déficit de sensibilidad a la hipercapnia y una sensibilidad variable a la hipoxia, especialmente durante las fases del sueño y de inicio en los primeros meses de la vida⁵¹.

Recientemente, Weese-Mayer et al.⁵² estudiaron en 67 lactantes, de edades comprendidas entre 2 y 22 meses afectados de SHCC, distintos genes implicados en el desarrollo embriológico precoz del sistema nervioso autónomo, como el Mash1 (*mammalian aphae-*

te-scute homolog 1), BMP2 (*bone morphogenic protein-2*), Tlx3 (*T-cell leukemia homeobox gene*), En1 (*engrailed-1 gene*), ECE1 (*endothelin converting enzyme-1*), EDN1 (*endothelin 1*), Phox2a (*paired-like homeobox gene*) y Phox 2b (locus 4p12) (Tabla 1). El gen Phox2b (*paired-like homeobox gene*), locus 4p12, es un gen de extrema importancia en las etapas precoces del desarrollo neuronal ya que actúa como represor de las señales inducidas por Notch (antagonista de la restricción de la diferenciación neuronal producida por BMP), y se apoya en Mash1, con el que coordina la expresión de factores como la homeoproteína Phox2a, necesaria para la regulación de los genes cRet, TH (tiroxina hidroxilasa) y DbH (dopamina-b-hidroxilasa), que participan en la expresión del fenotipo catecolaminérgico. No se encontraron mutaciones específicas asociadas al SHCC en Mash1, BMP2, EN1, ECE1, ED1 y Phox2a; sin embargo, describieron una asociación estadísticamente significativa entre la mutación heterocigota del gen Phox2b (expansión de polialanina en el exón 3) y el SHCC, que actualmente puede usarse como test predictivo positivo al diagnóstico (sensibilidad, 97,06% y especificidad, 100%). El número de las repeticiones de polialanina en la mutación del Phox2b se ha correlacionado con la severidad del fenotipo del SHCC, que varía desde hipoventilación permanente dependiente de ventilación mecánica, hasta cuadros clínicos limitados únicamente al sueño. Asimismo, la repetición de la mutación non-polialanina, que incluye mutaciones missense, nonsense y frameshift, se traduce en un mayor deterioro de la función del gen Phox2b y se corresponde, por tanto, con los fenotipos de la enfermedad de mayor severidad⁵³⁻⁵⁵.

Tabaquismo

La subunidad $\beta 2$ del gen que regula el receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChRs) contribuye a la organización del sueño, regulando el inicio, la duración de la fase REM y la respuesta ante el estrés (*arousals*). La exposición prenatal a la nicotina parece actuar como agonista de la acetilcolina, uniéndose a la subunidad $\beta 2$ del receptor nAChRs, dando lugar a la sobreestimulación del mismo. Esto hace que se produzca un desbalance del ritmo respiratorio, reduciendo la respuesta ante la hipoxia e interfiriendo en el control colinérgico de la respiración, favoreciendo de esta manera los trastornos respiratorios relacionados con el sueño^{56,57}. El tabaquismo materno durante la gestación

incrementa la incidencia de SMSL (OR, 4,11; IC95%, 2,72-6,21) y, sobre todo, se considera en la actualidad el factor más importante susceptible de intervención. El incremento en la incidencia del SMSL es dosis-dependiente, fundamentalmente en los casos de presentación precoz (< 67 días de vida). El riesgo se dobla si el padre también fuma. El tabaquismo se asocia a SMSL además de por la sobreestimulación del nAChRs, por mecanismos diversos, tales como la hipoxia fetal, el incremento de la susceptibilidad a las infecciones virales y la inhibición del crecimiento y del desarrollo de la vía aérea⁵⁸.

Virus respiratorio sincitial

La infección respiratoria por virus respiratorio sincitial (VRS) en recién nacidos y lactantes se ha asociado al desarrollo de apnea respiratoria como consecuencia de la sobreestimulación neurosensorial de la vía respiratoria intrapulmonar durante la infección viral. Recientemente, Sabogal et al.⁵⁹ encontraron, en ratones infectados por VRS que desarrollaban apnea respiratoria, la sobreestimulación del ácido gamma aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid, GABA*) con unión posterior al receptor central tipo A para GABA (*central GABA type A receptor*) y la sobreexpresión de la sustancia P con la consiguiente unión a su receptor neuroquina tipo I (*neuroquin type I receptor, NK1*). Asimismo, encontraron una disminución en el tiempo de la apnea respiratoria y la mortalidad relacionada, tras inhibición selectiva de los receptores central *GABA type A* y *NK1*, y tras profilaxis con anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos, como el palivizumab, dando lugar a una disminución significativa de la inflamación neurogénica de la vía respiratoria intrapulmonar infectada por VRS⁶⁰.

Tsutsumi et al.⁶¹ describieron que, en células del epitelio respiratorio infectadas con virus vivos del VRS, aumentaba la expresión de determinados receptores simpáticos y parasimpáticos, como la sobreexpresión del receptor muscarínico M1 de la acetilcolina (M1 mAChR), relacionado con la hiperreactividad bronquial durante la infección respiratoria por VRS. Asimismo, la sobreexpresión del receptor adrenérgico $\beta 2$ explica la excesiva producción de moco durante las pneumonitis virales. Moore et al.⁶² encontraron una disminución de la densidad de receptores $\beta 2$ adrenérgicos (ADRB2) en células infectadas por VRS y una asociación estadísticamente significativa entre el

haplotipo Arg 16Gln27 del receptor ADRB2, la disminución de la formación de AMP cíclico (cAMP) inducido por isoproterenol y la disminución de la densidad de dicho receptor (ADRB2). Esto explicaría que la limitación de la respuesta a los $\beta 2$ agonistas en el tratamiento de la obstrucción bronquial asociada a infección por VRS, observada en algunos pacientes, pudiera estar en relación con el genotipo individual del ADRB2.

Recientemente, Amantadiou et al.⁶³ encontraron que la expresión de la glicoproteína G, producida por las células epiteliales infectadas por el VRS, se relacionaba con la disminución de la frecuencia respiratoria, mediante su unión al receptor específico CX3CR1 y mediante la inducción de la expresión de la sustancia de P. Asimismo, se ha descrito la inhibición de dicho mecanismo mediante el tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos anti glicoproteína G, anti sustancia P y anti CX3CR1 ofreciendo, por tanto, un nuevo tratamiento potencial para la infección respiratoria por VRS⁶⁴.

En resumen, podemos decir que, a diferencia de otros aspectos de la fisiología respiratoria, el control de la respiración ha sido pobremente estudiado hasta finales del siglo XX. Actualmente, se han publicado numerosos estudios relacionados con diferentes mecanismos fisiopatológicos del control de la respiración, que han ofrecido un campo multidisciplinar sobre el cual basarse para el conocimiento de los mecanismos que interactúan en el desarrollo de un correcto o anormal control de la función respiratoria.

Bibliografía

1. López-Herce J, Rupérez Lucas M, García Sanz C, García Sánchez E. Fisiología de la respiración. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, (eds.). Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon; 2003. p. 73-86.
2. Achard P, Zanella S, Rodríguez R, Hilaire G. Perinatal maturation of the respiratory rhythm generator in mammals: from experimental results to computational simulation. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 17-27.
3. Rybak IA, Shevtsova NA, St-John WM, Paton JF, Pierrefiche O. Endogenous rhythm generation in the pre-Botzinger complex and ionic currents: modelling and *in vitro* studies. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 239-57.
4. Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR, Feldman JL. Normal breathing requires preBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. *Nat Neurosci* 2001; 4: 927-30.

5. Del Negro CA, Morgado-Valle C, Hayes JA, Mackay DD, Pace RW, Crowder EA et al. Sodium and calcium current-mediated pacemaker neurons and respiratory rhythm generation. *J Neurosci* 2005; 25: 446-53.
6. Viemari JC, Bévengut M, Burnet H, Coulon P, Pequignot JM, Tiveron MC et al. Phox2a gene, A6 neurons, and noradrenaline are essential for development of normal respiratory rhythm in mice. *J Neurosci* 2004; 24: 928-37.
7. Jafari S, Prince RA, Kim DY, Paydarfar D. Sensory regulation of swallowing and airway protection: a role for the internal superior laryngeal nerve in humans. *J Physiol* 2003; 550: 287-304.
8. Cohen G, Katz-Salamon M. Development of chemoreceptor responses in infants. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 233-42.
9. Feroah TR, Forster HV, Pan L, Wenninger J, Martino P, Rice T. Effect of slow wave and REM sleep on thyropharyngeus and stylopharyngeus activity during induced central apneas. *Respir Physiol* 2001; 124: 129-40.
10. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 16-30.
11. Remmers JE. A century of control of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 6-11.
12. Horne RS, Parslow PM, Harding R. Respiratory control and arousal in sleeping infants. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 190-8.
13. Kato I, Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H et al. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1298-303.
14. Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics* 1997; 100: 354-9.
15. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates. *J Pediatr* 1992; 121: 943-50.
16. Adams JM Jr. Clinical features and management of apnea of prematurity. En: *UpToDate* (database). Version 12.2. Wellesley (MA): *UpToDate*; 2006 (cited 2006 sept 24).
17. American Academy of Pediatrics. AAP Task force on infant positioning and SIDS: positioning and SIDS. *Pediatrics* 1992; 89: 1120-6.
18. Panigrahy A, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, Krous HF et al. Decreased kainate receptor binding in the arcuate nucleus of the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1253-61.
19. Li DK, Wi S. Maternal placental abnormality and the risk of sudden infant death syndrome. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 608-11.
20. Schechtman VL, Lee MY, Wilson AJ, Harper RM. Dynamics of respiratory patterning in normal infants and infants who subsequently died of the sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 1996; 40: 571-7.
21. Franco P, Szliwowski H, Dramaix M, Kahn A. Decreased autonomic responses to obstructive sleep events in future victims of sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 1999; 46: 33-9.
22. Bradley ER, Pieribone VA, Wang W, Severson ChA, Jacobs RA, Richerson GB. Chemosensitive serotonergic neurons are closely associated with large medullary arteries. *Nature Neuroscience* 2002; 5: 401-2.
23. Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, Nagai T, Okado N. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. *Pediatrics* 2001; 107: 690-2.
24. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, Marazita ML. Sudden infant death syndrome: association with a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Am J Med Genet* 2003; 117A: 268-74.
25. Weese-Mayer DE, Zhou L, Berry-Kravis EM, Maher BS, Silvestri JM, Marazita ML. Association of the serotonin transporter gene with sudden infant death syndrome: a haplotype analysis. *Am J Med Genet* 2003; 122A: 238-45.
26. Kohler A, Logan C, Joyner AL, Muenke M. Regional assignment of the human homeobox-containing gene EN1 to chromosome 2q13-q21. *Genomics* 1993; 15: 233-5.
27. Matsuoka R, Sawamura T, Yamada K, Yoshida M, Furutani Y, Ikura T et al. Human endothelin converting enzyme gene (ECE1) mapped to chromosomal region 1p36.1. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 72: 322-4.
28. Nagel S, Kaufmann M, Drexler HG, MacLeod RA. The cardiac homeobox gene NKX2-5 is deregulated by juxtaposition with BCL11B in pediatric T-ALL cell lines via a novel t(5;14)(q35.1;q32.2). *Cancer Res* 2003; 63: 5329-34.
29. Adachi M, Browne D, Lewis EJ. Paired-like homeodomain proteins Phox2a/Arix and Phox2b/NBPhox have similar genetic organization and independently regulate dopamine beta-hydroxylase gene transcription. *DNA Cell Biol* 2000; 19: 539-54.
30. Kijima K, Sasaki A, Niki T, Umetsu K, Osawa M, Matoba R et al. Sudden infant death syndrome is not associated with the mutation of PHOX2B gene, a major causative gene of congenital central hypoventilation syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203: 65-8.
31. Kuo HC, Cheng CF, Clark RB, Lin JJ, Lin JL, Hoshijima M et al. A defect in the Kv channel-interacting protein 2 (KchIP2) gene leads to a complete loss of I(to) and confers susceptibility to ventricular tachycardia. *Cell* 2001; 107: 801-13.
32. Decher N et al. HKChIP2 is a functional modifier of hKv4.3 potassium channels: cloning and expression of a short hKChIP2 splice variant. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 255-64.
33. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 286(18): 2264-9.

34. Wood JC, Maguera MJ, Rinaldo P, Seashore MR, Strauss AW, Friedman A. Diagnosis of very long chain acyl-dehydrogenase deficiency from an infant's newborn screening card. *Pediatrics* 2001; 108: e19.
35. Summers AM, Summers CW, Drucker DB, Barson A, Hajeer AH, Hutchinson IV. Association of IL-10 genotype with sudden infant death syndrome. *Hum Immunol* 2000; 61: 1270-3.
36. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics* 2005; 115(3): 823.
37. Hunt CE. Genes and sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 2004; 56: 321-2.
38. Dewolfe CC. Apparent life-threatening event: a review. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1127-46.
39. Kiechi-kohlendorfer U, Hof D, Peglow UP, Traweger-Ravanelli B, Kiechl S. Epidemiology of apparent life threatening events. *Arch Dis Child* 2005; 90(3): 297-300.
40. Schlaud M, Urschitz MS, Urschitz-Duprat PM, Poets CF. The german study on sleep-disordered breathing in primary school children: epidemiological approach, representative study sample, and preliminary screening results. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 431-40.
41. Kelly A, Marcus CL. Childhood obesity, inflammation and apnea. What is the future for our children? *Am J Crit Care Med* 2005; 171: 282-6.
42. Kotagal S. Childhood obstructive sleep apnea. *Br Med J* 2005; 330: 978-9.
43. De Miguel J, Villa JR, Álvarez JL. Características del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con un síndrome de Down. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 77-80.
44. Franco P, Seret N, Van Hees JN, Scaillet S, Vermeulen F, Groswasser J et al. Decreased arousals among healthy infants after short-term sleep deprivation. *Pediatrics* 2004; 114: e192-7.
45. Holberg CJ, Natrajan S, Cline MG, Quan SF. Familial aggregation and segregation analysis of snoring and symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2000; 4: 21-30.
46. Gaultier C. Obstructive sleep apnea syndrome and genetics. *Rev Neurol* 2003; 159 (Supl. 11): 98-101.
47. Nixon GM, Brouillete RT. Paediatric obstructive sleep apnea. *Thorax* 2005; 60: 511-6.
48. Vennelle M, Brander PE, Kingshott RN, Rees K, Warren PM, Keeling JW et al. Is there a familial association between obstructive sleep apnoea/hypopnoea and the sudden infant death syndrome? *Thorax* 2004; 59: 337-41.
49. Hunt CE. Familial small upper airways and sleep-disordered breathing: relationship to idiopathic apparent-life-threatening events. *Pediatr Res* 2001; 50: 3-5.
50. McNamara F, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea in infants: relation to family history of sudden infant death syndrome, apparent life-threatening events, and obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2000; 136: 318-23.
51. Trang H, Dehan M, Beaufils, Sacaría I, Amiel J, Gaultier C. The French congenital central hypoventilation syndrome registry: general data, phenotype and genotype. *Chest* 2005; 127: 72-9.
52. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2b. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 267-78.
53. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Marazita ML. In pursuit (and discovery) of a genetic basis for congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 73-82.
54. Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1139-44.
55. Costa JA, Pons M. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 426-32.
56. Lena C, Popa D, Grailhe R, Escourrou P, Changeux JP, Adrien J. Beta 2 containing nicotinic receptors contribute to the organization of sleep and regulate putative micro-arousals in mice. *J Neurosci* 2004; 24: 5711-8.
57. Cohen G, Han Z-Y, Grailhe R, Gallego J, Gaultier C, Changeux J-P. $\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor subunit modulates protective responses to stress: a receptor basis for sleep-disorders breathing after nicotinic exposure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(20): 13272-7.
58. Chong DS, Yip PS, Karlberg J. Maternal smoking: an increasing unique risk factor for sudden infant death syndrome in Sweden. *Acta Paediatr* 2004; 93: 471-8.
59. Sabogal C, Auais A, Napchan G, Mager E, Zhou BG, Suguihara C et al. Effect of respiratory syncytial virus on apnea in weaning rats. *Pediatr Res* 2005; 57: 819-25.
60. King A, Hu C, Rodríguez MM, Romaguera R, Jiang X, Piedimonte G. Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV-infected weaning rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 101-7.
61. Tsutsumi H, Oshaki M, Seki K, Chiba S. Respiratory syncytial virus infection of human respiratory epithelial cells enhances both muscarinic and beta2-adrenergic receptor gene expression. *Acta Virol* 1999; 43: 267-70.
62. Tripa RA, Dakhama A, Jones LP, Barskey A, Gelfand EW, Anderson LJ. The G glycoprotein of respiratory syncytial virus depresses respiratory rates through the CX3C motif and substance P. *J Virol* 2003; 77: 6580-4.
63. Amanatidou V, Sourvinos G, Apostolakis S, Tsilimigaki A, Spandidos DA. T280M variation of the CX3C receptor gene is associated with increased risk for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 410-4.
64. Tripp RA, Dakhama A, Jones LP, Barskey A, Gelfand EW, Anderson LJ. The G glycoprotein of respiratory syncytial virus depresses respiratory rates through the CX3C motif and substance P. *J Virol* 2003; 77: 6580-4.

Volúmenes, flujos, resistencias

M. Sánchez-Solís

Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

La función esencial del aparato respiratorio es suministrar oxígeno a la sangre para su transporte a los tejidos y la extracción del CO₂ de la misma para su eliminación a la atmósfera. Esa función necesita de una correcta mecánica respiratoria; es decir, de la integridad de un sistema que consiga que el aire entre a través de las vías aéreas hasta los alvéolos y, además, que desde los mismos fluya hasta ser exhalado a la atmósfera.

Para cumplir esta función, el pulmón se encuentra incluido en la caja torácica, a la que está anclado, con capacidad para distenderse y contraerse por acción de los músculos respiratorios. Así pues, en buena parte, si bien no en todo, la participación del pulmón en la mecánica respiratoria es pasiva y la acción de la musculatura respiratoria genera variaciones en el volumen de los pulmones y, por tanto, flujos aéreos; es decir, variaciones del volumen en relación al tiempo. Las condiciones en las que el aparato respiratorio realiza esta función mecánica y los factores que la modifican es el motivo de esta revisión.

Mecánica pulmonar

La ley de Boyle-Mariotte describe que, a temperatura constante, la presión (P) y el volumen (V) de un gas son inversamente proporcionales de acuerdo con la fórmula $P \cdot V = k$ en la que k es constante. No obstante, el sistema respiratorio no es estático y las modificaciones en la presión y el volumen se siguen de un flujo a través de las vías aéreas, bien hacia el alveolo, durante la inspiración, bien hacia la atmósfera, durante la espiración. Así pues, la ecuación que expresa la mecánica pulmonar es $P = V \cdot K_1 + V' \cdot K_2 + V'' \cdot K_3$, donde P es la presión ejercida, V es el volumen, V', el flujo obtenido, V'', la aceleración de la masa pulmonar, K₁, la medida de la elasticidad del sistema (elastancia -E- o más frecuentemente usada su inversa -1/elastancia-conocida como *compliance*), K₂, la resistencia

que ejerce el sistema a generar el flujo V' y K₃, la inercia¹⁻⁴. Las fuerzas inerciales son despreciables respecto de las fuerzas elásticas y a las fuerzas necesarias para vencer la resistencia, por ello en realidad puede asumirse que la ecuación queda simplificada en: $P = V \cdot E + V' \cdot R$. La elastancia (E) es la relación entre la presión aplicada y el aumento del volumen producido $E = \Delta P / \Delta V$. La resistencia es la relación entre la presión ejercida y el flujo obtenido de manera que $R = \Delta P / \Delta V'$.

Así pues, los cambios en el volumen del aire contenido en el pulmón es consecuencia de las modificaciones de la presión negativa pleural generadas por la acción de los músculos respiratorios. En realidad esa acción muscular tiene, durante la inspiración, la función de vencer las fuerzas elásticas del pulmón y de la caja torácica que actúan como un resorte, de manera que se deforman ampliándose como consecuencia de la fuerza muscular y, cuando ésta cesa, vuelven a su posición de reposo.

Desde este punto de vista, la elasticidad del sistema respiratorio, que es la suma de la elasticidad del propio pulmón y de la caja torácica, es una fuerza decisiva en la mecánica respiratoria¹⁻⁴. En el estado de reposo (espiración a volumen corriente), la elasticidad pulmonar tiende a colapsar el pulmón y, por el contrario, la caja torácica tiende a expandirse, alcanzándose un punto de equilibrio que determina una presión pleural negativa que mantiene expandido el pulmón. Cuando se inicia la inspiración, por acción de los músculos respiratorios, la expansión de la caja torácica aumenta la presión negativa pleural que arrastra tras sí el pulmón y, como consecuencia, aumenta progresivamente la fuerza de retracción elástica del pulmón a la par que disminuye paulatinamente la fuerza elástica de la caja torácica. Al cesar la acción de los músculos respiratorios, la fuerza de retracción elástica pulmonar es máxima y la de la caja torácica, mínima, lo que tiende a

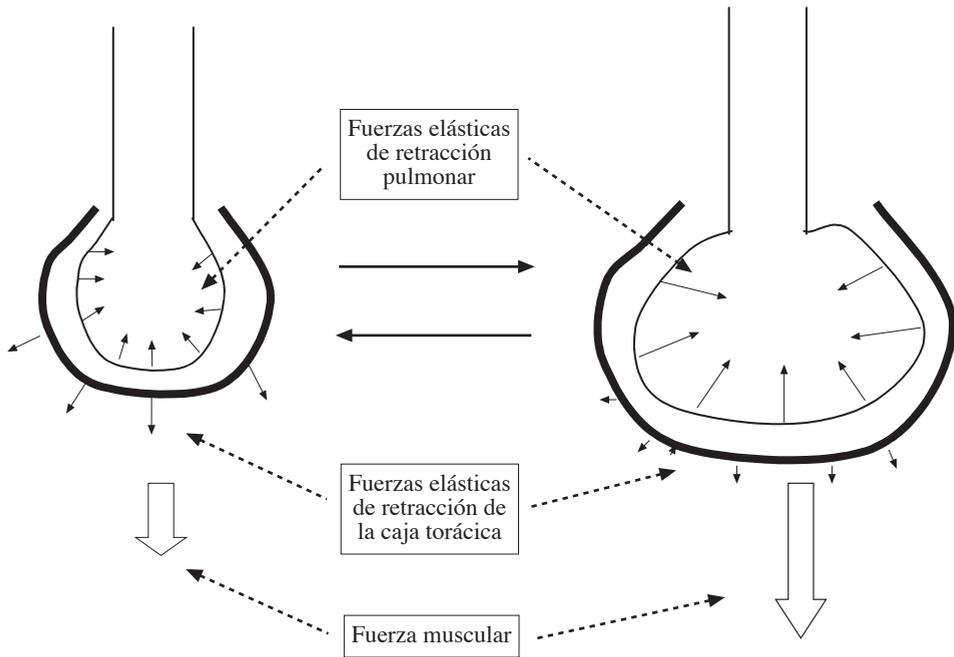


Figura 1. Fuerzas elásticas de retracción del sistema respiratorio en inspiración y espiración.

colapsar el sistema respiratorio y se inicia así la espiración (Figura 1).

La retracción elástica pulmonar depende de tres condiciones. En primer lugar, de la estructura del pulmón, es decir, de la elasticidad de sus componentes estructurales. En segundo lugar, de la existencia de una interfase gas-líquido; de hecho, un pulmón relleno de líquido muestra unas fuerzas elásticas de retracción aproximadamente la mitad que cuando está lleno de aire¹. Esto es consecuencia de las fuerzas generadas por la tensión superficial (T) de esa interfase aire-líquido. La tensión superficial tiene como resultado que la superficie de contacto gas-líquido sea mínima, es decir, una esfera. En el pulmón, resulta en una tendencia a la reducción del área interna alveolar, lo que contribuye de forma muy importante a aumentar la retracción elástica pulmonar. Tan importante es esta tensión superficial que se precisa del surfactante pulmonar para estabilizarla de manera que sea máxima a volúmenes pulmonares elevados pero, a volúmenes pequeños, el surfactante forma una película insoluble de escasa tensión superficial que evita que llegue a colapsarse el

alvéolo. Por último, la tercera condición es la geometría de las unidades pulmonares. De hecho, de acuerdo a la ley de Laplace ($P = 2T/r$), los alveolos más pequeños deberían generar mayores presiones y, en consecuencia, colapsarse en los alveolos mayores y esto, evidentemente, no sucede. Se interpreta que, por un lado, el surfactante pulmonar lo evita y, por otra, las unidades respiratorias no son burbujas esféricas (a las que se refiere la ley de Laplace), sino que las paredes alveolares son planas y no esféricas y, además, la cara interna de un alveolo es la externa del adyacente¹.

Así pues, las fuerzas elásticas de retracción pulmonar aumentan durante la inspiración, en parte por el aumento de la tensión superficial y en parte por el estiramiento que sufren las fibras elásticas pulmonares, y disminuyen proporcionalmente con la espiración. Probablemente esta variación de las fuerzas de retracción con el volumen pulmonar es la causa de otra de las características de la mecánica respiratoria, que es frecuente en los sistemas viscoelásticos cual es la histeresis del sistema respiratorio⁴ por la cual, a cualquier volumen, la presión es mayor durante la inspi-

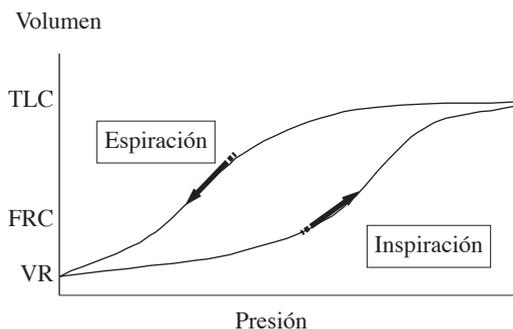


Figura 2. Relación presión/volumen del sistema respiratorio. Histéresis del mismo (véase texto).

ración que durante la espiración (Figura 2). Este fenómeno de histéresis es poco relevante durante la respiración a volumen corriente.

Compliance

La relación entre el volumen pulmonar en un momento dado y la presión que se ejerce en ese mismo instante se conoce como *compliance* ($\Delta V/\Delta P$). Para su evaluación suele usarse la medida de la *compliance* pulmonar dinámica ($C_{L,dyn}$), por la cual se mide la variación del volumen y de la presión entre el punto t_0 en el que no hay flujo en la fase espiratoria y el punto t_1 en el que se ha completado la inspiración y también en ese momento el flujo aéreo es nulo. Todo ello a volumen corriente (Figura 3). La inversa de la *compliance* se conoce como elastancia ($E = 1/C_{L,dyn}$).

Como se ha dicho, la *compliance* depende del volumen al que se realice la medición. De hecho, a mayor volumen, la *compliance* disminuye porque el pulmón está más cerca de su límite elástico¹. También puede encontrarse reducida la *compliance* en aquellas circunstancias en las que un número de unidades respiratorias no están participando en la ventilación y aumentará si son reclutadas. Debido a esta dependencia de la *compliance* respecto al volumen a que se mide, con frecuencia se utiliza la *compliance* específica (C_I/V_I) en la que la *compliance* se divide por un volumen pulmonar, generalmente la capacidad residual funcional (C_I/FRC). La *compliance* específica se usa frecuentemente al referirnos a la función pulmonar del neonato; sin embargo, en ellos es difícil medir el volumen y,

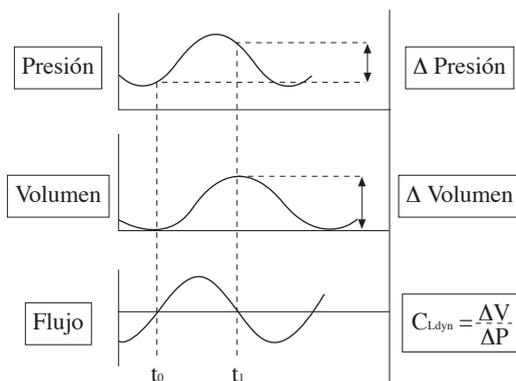


Figura 3. Medida de la *compliance* pulmonar dinámica ($C_{L,dyn}$).

Tabla 1. Valores normales de la *compliance* dinámica y la *compliance* específica. Tomado de Chernick & West¹

	$C_{L,dyn}$ (mL/cm H ₂ O)	C_I/FRC
Recién nacido		
3 horas	4,75 ± 1,67	0,041 ± 0,01
24 horas	6,24 ± 1,45	0,055 ± 0,01
Lactante		
1 m-2 a	7,9	0,038
Niños		
Media, 9 a	77	0,063
Varón joven	184	0,050
Mujer joven	125	0,053
Adulto (60 a)	191	0,041

como se sabe que la C_{dyn} se relaciona de forma lineal con el peso, se usa habitualmente la relación C_{dyn}/peso o *compliance* específica para el peso (C_{dyn}/W). Se recomienda que, cuando se refiera a la *compliance* específica, se informe siempre de si es referida al volumen pulmonar o al peso⁵. En la tabla 1 se recogen los valores de *compliances* dinámica y específica¹.

La curva de *compliance* es de tipo sigmoideo (Figura 4) con una zona relativamente lineal en el área del volumen corriente y, sin embargo, disminuye tanto a volúmenes cercanos al 100% de la CV como por debajo de la FRC. Además, este comportamiento es también diferente en el adulto y el niño. Se conoce como volumen de relajación aquel para el cual la presión elástica de retracción es cero (coincide con la FRC en personas sanas); en el adulto, este volumen de relajación

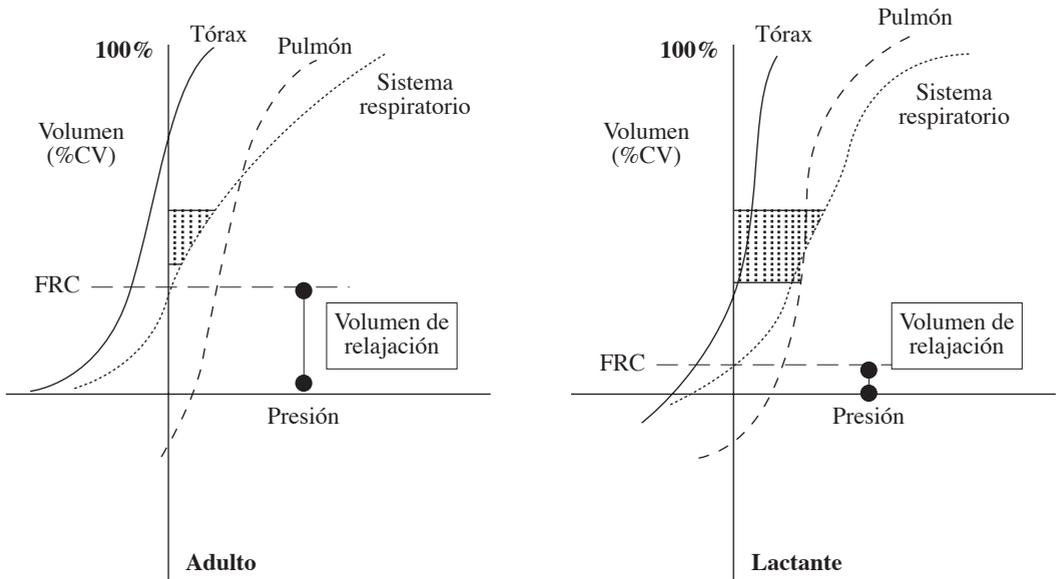


Figura 4. Curvas de *compliance* de la pared torácica, el pulmón y el sistema respiratorio en conjunto y su comparación entre el adulto y el lactante. El volumen se expresa como % de la capacidad vital (CV). El área sombreada representa el trabajo muscular para el volumen corriente que, como se aprecia, es mayor en el lactante. FRC: capacidad residual funcional.

es bastante mayor de aquel en el cual las vías aéreas colapsan; sin embargo, la mayor *compliance* de la pared torácica del recién nacido y del lactante desplaza la curva de *compliance* del sistema respiratorio hacia la derecha, de manera que el volumen de relajación queda más cerca del volumen de colapso aéreo (Figura 4)^{1,2,6,7}.

Medida de la compliance

La *compliance* es una medida frecuentemente usada en el recién nacido y lactante pequeño, pero rara vez en niños mayores. Probablemente se debe a dos razones; por un lado, la relativa facilidad con que puede medirse en estos pacientes no colaboradores porque la medida puede realizarse a volumen corriente y, en segundo lugar, que las alteraciones de la elasticidad pulmonar frecuentemente domina la fisiopatología de las enfermedades respiratorias a esta edad⁸.

Hay diferentes formas de obtener estas medidas. La C_{dyn} en pacientes intubados puede medirse dividiendo el volumen corriente (VT) por la diferencia entre la presión inspiratoria pico (PIP) menos la presión al final de la espiración (PEEP); es decir $C_{dyn} =$

$VT/(PIP-PEEP)$. No obstante, la diferencia de presiones PIP-PEEP no refleja la presión para vencer la elasticidad pulmonar sino que también incluye el componente necesario para vencer la resistencia al flujo ya que la PIP ocurre durante el flujo inspiratorio y cuando éste no es realmente cero³.

En pacientes extubados y con ventilación espontánea, la medida de la presión pleural se ha realizado durante años mediante la colocación de una sonda con un balón en la punta que podía recoger la presión esofágica. No obstante, en la actualidad este método se ha sustituido esencialmente por dos métodos de oclusión⁸. El método de oclusión única (SOT) consiste en que mediante la oclusión, muy breve, de la vía aérea al final de la inspiración, se induce el reflejo de Hering-Breuer, por el cual se produce la relajación de la musculatura respiratoria y la apertura de la vía aérea, realizando el niño, en estas condiciones, una espiración totalmente pasiva. Extrapolando el volumen del asa flujo-volumen y midiendo la pérdida de presión entre el momento de la oclusión y el final de la espiración (Figura 5), se calcula la *compliance* del sistema respi-

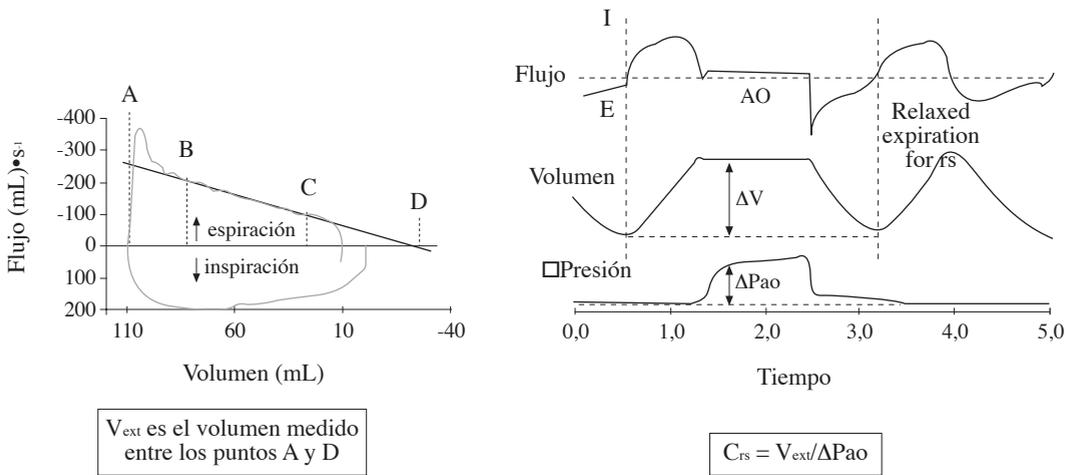


Figura 5. Medida de la C_{rs} mediante la técnica de la oclusión única.

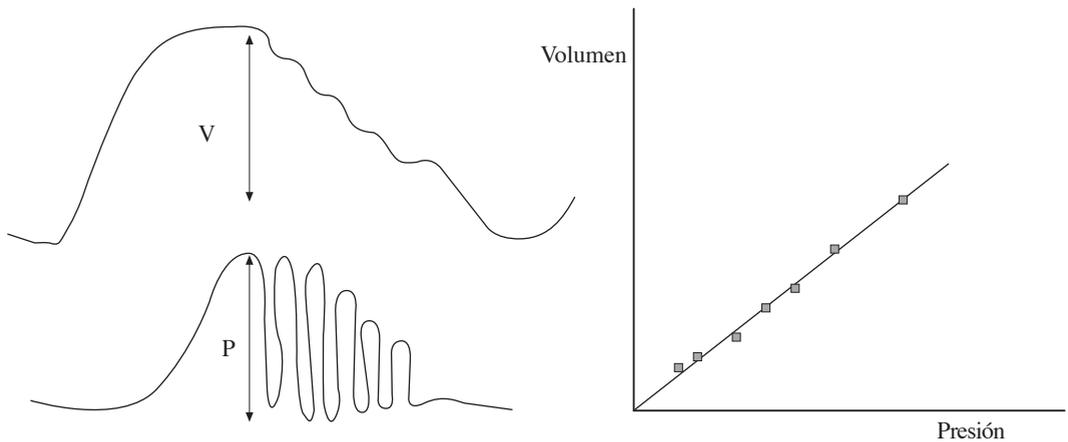


Figura 6. Medida de la C_{rs} mediante la interrupción múltiple en una única respiración.

ratorio (C_{rs})^{9,10,13,14}. Se han descrito dos técnicas de oclusión múltiple; una de ellas no es más que la repetición en diferentes ciclos respiratorios de la técnica de oclusión única y en diferentes puntos de la espiración (MOT). Ello permite la recogida de varias medidas a diferentes volúmenes y la *compliance* es la pendiente de la línea obtenida de las diferentes medias volumen/presión^{9,13,14}. El problema de esta técnica es que debe asumirse que tras cada oclusión hay relajación de la musculatura respiratoria y se establece un

equilibrio entre la presión de la vía aérea abierta y la presión alveolar y ambas asunciones no siempre son ciertas; de hecho, se ha demostrado que la duración de la oclusión influye sobre la medida de la *compliance*¹¹. Además, esta técnica tiende a mostrar valores demasiado dispersos si el nivel del final de la espiración no es estable; así, se ha desarrollado otra técnica en la que esas oclusiones múltiples no tienen lugar en diferentes ciclos respiratorios sino en una única espiración¹² que obvia esta dificultad (Figura 6).

Tabla 2. Valores normales de Crs. Modificado de Fletcher et al.¹⁴

Autor	Método	N	Edad	Crs media(SD) (mL·kPa ⁻¹ ·kg ⁻¹)
Olinski et al. (76)	MOT	12	1 d-30 s (RNPT)	16,2 (3)
Thomson et al. (85)	MOT	20	1-60 s	2,24·(talla) ^{3,05} ·10 ⁻⁴
Gappa et al. (93)	MOT	25	1-14 d (RNPT)	15,0 (2,9)
Mortola et al. (93)	MOT	10	0-2 d	11,2 (2,2)
Fletcher et al. (94)	MOT	28	0-7 d (RNPT)	14,0 (3,9)
		28	40 s edad gestac.	11,3 (2,6)
		22	0-7 d	11,6 (2,6)
		22	12-20 s	9,1 (1,7)
Stocks et al. (94)	MOT	18	1-14 d RNPT negros	13,7 (2,7)
		18	1-14 d RNPT blancos	15,7 (3,8)
		15	1-3 d RNT negros	11,5 (2,8)
		15	1-3 d RNT blancos	10,6 (1,9)

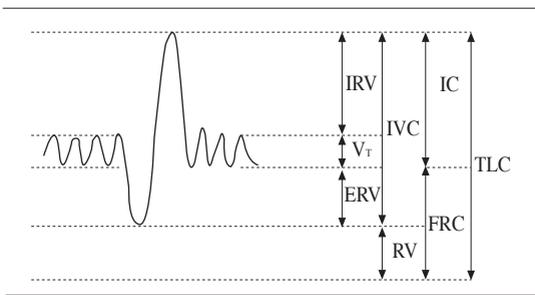


Figura 7. Volúmenes y capacidades pulmonares. VT: volumen corriente; ERV: volumen de reserva espiratorio; IRV: volumen de reserva inspiratorio; RV: volumen residual; IC: capacidad inspiratoria; FRC: capacidad residual funcional; IVC: capacidad vital; TLC: capacidad pulmonar total.

En 2001 se publica un documento conjunto de la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) en la que se exponen las condiciones de realización de estas técnicas de oclusión¹³. Los valores normales de Crs_{MOT} publicados oscilan entre 9,1 y 16,2 mL·kPa⁻¹·kg⁻¹. Los valores de Crs_{SOT} varían entre 12,2-15,1 mL·kPa⁻¹·kg⁻¹. El número de niños estudiados es escaso en todos ellos (Tabla 2)^{13,14}.

Volúmenes pulmonares

El estudio del espirograma obtenido de una espirometría lenta (Figura 7, Tabla 3) permite diferenciar diferentes volúmenes y capacidades pulmonares. Usaremos en las abreviaturas las recomendaciones

internacionales del grupo de trabajo de la ERS/ATS⁵. En primer lugar, el volumen desplazado en cada inspiración y espiración no forzadas se conocen como volumen corriente (VT). Si pedimos entonces al niño que realice una inspiración forzada, el volumen de aire que es capaz de inhalar a partir del VT se conoce como volumen de reserva inspiratorio (IVR); del mismo modo, el volumen que es capaz de exhalar en una espiración forzada a partir del VT es el volumen de reserva espiratorio (EVR). El volumen que queda en los pulmones tras la espiración máxima es el volumen residual (RV). La capacidad vital (VC) es la medida entre la máxima inspiración y la máxima espiración. La capacidad residual funcional (FRC) mide el volumen de aire que queda en los pulmones tras la espiración a volumen corriente; es la suma, por tanto, del volumen residual más el volumen de reserva espiratorio. La capacidad pulmonar total (TLC) es la medida del volumen total pulmonar tras una inspiración máxima¹⁵.

Medida de los volúmenes pulmonares

La medida de la mayoría de los volúmenes pulmonares en niños colaboradores se realiza mediante la espirometría convencional. Con ella es posible conocer el VT, la IVC o, mejor, su equivalente, la FVC, y con ellas calcular los volúmenes IVR y EVR (Figura 7)¹⁶. Sin embargo, tres volúmenes necesitan otra estrategia porque incluyen el volumen que queda en el pulmón tras la espiración forzada; estos volúmenes son el RV, la FRC y la TLC. Recientemente, ERS y ATS han publicado la estandarización de los métodos que

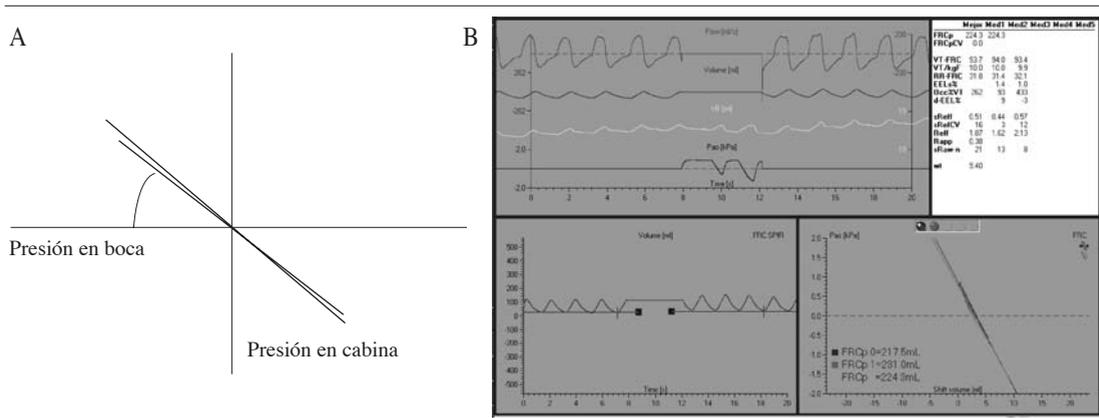


Figura 8. A: la FRC puede calcularse en función de la tangente del ángulo determinado por la representación de la medida de presiones en la boca del paciente y de la cabina pletoisográfica durante la obturación. B: representación del flujo, volumen corriente, volumen de la cabina (VB) y presión de la vía aérea abierta (Pao).

permiten su medida¹⁵. Básicamente son cuatro: la pletoisografía corporal, el lavado de nitrógeno, la dilución de helio y la medida de los volúmenes mediante técnicas de imagen.

La pletoisografía es motivo de una revisión en este mismo curso, por lo que se remite a los lectores a esa publicación. Esta técnica se basa en la ley de Boyle-Mariotte, según la cual a temperatura constante la presión es inversamente proporcional al volumen. Así pues, las modificaciones del volumen y presión de la cabina pletoisográfica son proporcionales a las variaciones del volumen torácico del paciente introducido en la cabina. El fundamento de la técnica es que, al paciente introducido en una cabina hermética respirando a VT, se le efectúa mediante un obturador, el cierre de la boquilla a través de la que estaba respirando. Así realiza una serie de inspiraciones y espiraciones sin flujo aéreo, lo que permite medir las variaciones de presión en la boca y en la cabina. Se obtiene de esta manera un gráfico que enfrenta en abscisas la presión en cabina y en ordenadas la presión en boca. La FRC se calcula entonces mediante una ecuación en función de la tangente del ángulo de esa gráfica (Figura 8)^{15,17,18}. En 2001, la ATS y la ERS publican un documento conjunto respecto a la pletoisografía en el lactante en el que se expresa que el propósito del mismo es resumir las adecuadas prácticas de los laboratorios de función pulmonar y proveer recomendaciones, tanto a fabricantes de equipos, como usuarios de los mismos respecto de la medida pletoisográfica

del volumen pulmonar y de la resistencia de la vía aérea¹⁹. En esencia, el fundamento de la técnica es el mismo que en el adulto, aunque las medidas no cuentan con la colaboración del niño que, además, se encuentra sedado. El lactante se introduce en una cámara rígida y respira a través de un neumotacógrafo que recoge los cambios en el flujo y volumen corrientes.

El lavado de N₂ se realiza haciendo respirar al paciente O₂ al 100%, iniciándose en la espiración del VT y se recoge el gas exhalado midiendo la concentración de N₂ en ese gas. La prueba termina cuando la concentración medida de N₂ es menor del 1%. Puesto que se conoce la concentración inicial del N₂ alveolar, se puede calcular el volumen (FRC) de la fórmula siguiente: $FRC = V_E \times N_{2E} / 0,796$, siendo V_E el volumen exhalado, y N_{2E} la concentración de N₂ en el aire exhalado^{14,17}. Se debe ser muy cuidadoso porque la inexactitud en la medida de la concentración del N₂ puede suponer errores muy significativos¹⁵.

El método de la dilución de He se basa en hacer respirar al paciente una mezcla de He al 10% con O₂ entre el 25-30%. Al comienzo de la prueba se conoce el volumen del circuito (V_{circ}) y la concentración inicial de He (He_i). Tras unos 5 a 8 minutos respirando esta mezcla, se considera que se alcanza el equilibrio cuando las lecturas son estables (la concentración de He varía menos del 0,02%) durante 30 segundos. En ese momento se mide nuevamente la concentración de He (He_f). Puede calcularse la FRC mediante la fórmula:

$$FRC = V_{circ} (He_i - He_f) / He_f$$



Figura 9. Fotos de ambas cabinas pletismográficas. Izquierda para recién nacidos y lactantes; derecha, niños mayores y adultos.

Aunque es posible derivar los volúmenes pulmonares de los estudios radiográficos mediante radiografías convencionales, TAC o resonancia magnética¹⁵, lo cierto es que son muy pocos los estudios al respecto, no abarcan todas las edades pediátricas y, en el caso de la TAC, la radiación que supone impide la utilización rutinaria de estas técnicas.

Se recomienda que el informe indique el método por el que se ha realizado la medida de FRC, de manera que se exprese como FRC_{PLETH} , FRC_{He} o FRC_{N_2} ⁵. En niños sanos o con patología restrictiva sin componente obstructivo, las tres medidas son superponibles²⁰; no obstante, en la patología obstructiva los métodos de dilución y lavado pueden subestimar la FRC porque no pueden medir las zonas pulmonares mal ventiladas, es decir, no pueden medir el volumen del gas atrapado¹⁸.

En niños no colaboradores, especialmente el lactante, la única medida de volumen pulmonar que puede obtenerse con exactitud y fiabilidad es la FRC ^{19,21}, tanto mediante pletismografía como por el método de dilución del helio; sin embargo, la interpretación de los resultados es difícil porque hay una amplia dispersión de los mismos y, por otro lado, hay discrepancia entre las medidas obtenidas por ambos métodos, lo que se ha atribuido a la presencia de gas atrapado no detectable; sin embargo, son pocos los estudios comparativos de suficiente calidad y con suficiente número de niños para clarificar este extremo²¹. Los estudios que ha determinado FRC en lactantes durante el pri-

mer año de vida generalmente incluyen no más de 50 niños; sin embargo, es de destacar la consistencia de los valores predichos publicados, tanto en lo que se refiere a las ecuaciones de FRC_{pleth} , como a las de FRC_{He} . Por ello, hace ya algunos años, se publicó el informe oficial de la *European Respiratory Society* sobre el rango de normalidad de los volúmenes en lactantes y niños²¹.

Interpretación de los resultados

El principal problema en la interpretación de los resultados respecto a los volúmenes pulmonares (FRC, TLC, VR) es la amplitud de los valores normales cuyos intervalos de confianza al 95% varían entre el 75 y el 140% alrededor del valor predicho mediante las ecuaciones de regresión^{19,21}; así pues, los resultados deben interpretarse con cuidado. Es especialmente útil cuando las medidas se repiten en el mismo paciente y, en consecuencia, se dispone de una evaluación evolutiva.

El patrón de volúmenes del paciente con enfermedad obstructiva suele mostrar el aumento, inicialmente de RV y cuando la obstrucción progresa, también de FRC (hiperinsuflación); en este caso, se acompaña de aumento global de la TLC aunque es poco habitual en niños. Es útil utilizar relaciones entre RV y TLC para reconocer el patrón obstructivo. En el patrón restrictivo en el niño, a diferencia del adulto, muestra precozmente disminución de TLC y VC, tanto por afectación de la pared torácica como en la enfermedad

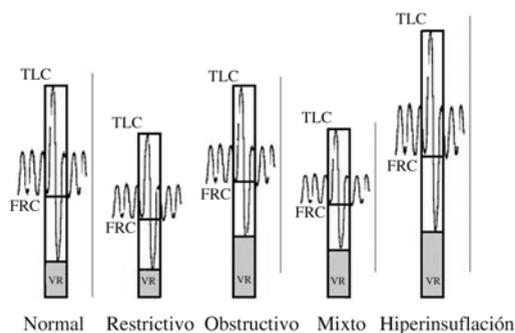


Figura 10. Patrones de volúmenes pulmonares.

puramente pulmonar. En el caso del patrón mixto disminuye la TLC con aumento proporcional de RV y FRC (Figura 10)^{1,18}.

En el caso del niño no colaborador, el único volumen pulmonar disponible es la FRC y en la interpretación de sus variaciones se debe ser aún más cauto. Hay controversias respecto de sus valores normales, los criterios para considerar al lactante “sano” con los que establecer los patrones de normalidad, la importancia de la prematuridad, etc.¹⁹. Si la FRC aumenta, ello representa hiperinsuflación y suele interpretarse como una medida de obstrucción de la vía aérea intratorácica; si está disminuida indica patología restrictiva, como podría ser el caso de la hipoplasia pulmonar¹⁰.

Flujos

Como se ha dicho al comienzo de este capítulo, la mecánica respiratoria está determinada por la ecuación: $P = V \cdot E + V' \cdot R$, donde P es la presión ejercida, V , el volumen, E , la elastancia (inversa de la *compliance*), V' , el flujo y R , la resistencia. En los párrafos precedentes hemos comentado la primera parte de la ecuación, es decir, las relaciones entre la presión, el volumen y la *compliance* pulmonar. Veamos ahora las relaciones de la otra mitad, es decir, presión, flujo y resistencia.

El flujo puede ser laminar o turbulento. En las vías aéreas más finas el flujo es laminar; sin embargo, en la vía aérea central más amplia, el flujo es turbulento. La ley de Poiseuille describe el gradiente de presión necesario para conseguir un flujo laminar determinado en un tubo según la ecuación: $P = V' \cdot (8 \cdot l \cdot \eta / \pi r^4)$;

donde P es la presión, V' , el flujo generado, l , la longitud del tubo, η , la viscosidad del aire y, r , el radio del tubo. De esta ecuación puede deducirse que el flujo generado será $V' = P \cdot \pi r^4 / 8 \cdot l \cdot \eta$, lo que demuestra que el flujo se modifica con la cuarta potencia del radio de la vía aérea; éste es, pues, el factor determinante del flujo aéreo. Del mismo modo, puesto que la resistencia es $R = P / V'$, de la ley de Poiseuille puede deducirse que $R = P / V' = 8 \cdot l \cdot \eta / \pi r^4$, es decir, la resistencia al flujo está determinada esencialmente por la cuarta potencia del radio de la vía aérea a la que es inversamente proporcional. Por tanto, las vías aéreas más pequeñas son las que contribuyen en mayor medida a la resistencia al flujo.

Sin embargo, el flujo en la vía aérea más grande no es laminar, por lo que no es describible mediante la ley de Poiseuille. La presión que se precisa para mantener un flujo turbulento está influenciada por el diámetro de la vía aérea y la densidad y es proporcional al cuadrado de la velocidad¹. En las vías aéreas de mayor diámetro, el flujo aéreo tiene régimen turbulento y este régimen no puede describirse mediante la ley de Poiseuille. A presión constante, Reynolds describió que las ecuaciones del movimiento de un fluido equilibran el efecto de la inercia, ρV^2 , con el efecto viscoso, $\mu V / d$, donde V es la velocidad media, d , el diámetro del tubo, ρ , la densidad del fluido y μ , su viscosidad. Dio origen al llamado “número de Reynolds”: efecto de inercia/efecto viscoso = $\rho V^2 / (\mu V / d) = \rho V d / \mu$. Esta relación predice el momento en que un régimen laminar se convertirá en turbulento, de manera que, si el número de Reynolds es mayor de 4.000, el régimen será turbulento.

Medida de los flujos aéreos

En pacientes colaboradores es la espirometría forzada el método adecuado para la medida de los flujos aéreos. Esta exploración ha sido motivo de una revisión conjunta de ATS y ERS para estandarizar las condiciones, instrumentos, técnica, etc.²².

La espirometría forzada es la prueba de función pulmonar básica en el niño colaborador y permite medir los siguientes flujos y volúmenes^{18,22} (Tabla 3):

- *Capacidad vital forzada (FVC)*: es el volumen exhalado durante una espiración realizada tan rápida y completamente como sea posible partiendo de una inspiración tan completa como sea posible. Se diferencia de la capacidad vital (VC) en que en

Tabla 3. Volúmenes pulmonares y flujos espiratorios

Concepto	Abreviatura	Definición
Volumen corriente	VT	Volumen desplazado en cada inspiración y espiración no forzada
Volumen de reserva inspiratorio	IRV	Volumen de aire que es capaz de inhalar desde VT en una inspiración máxima
Volumen de reserva espiratorio	ERV	Volumen que es capaz de exhalar en una espiración máxima a partir del VT
Volumen residual	RV	Volumen que queda en los pulmones tras la espiración máxima
Capacidad vital	VC	Volumen medido entre la máxima inspiración y la máxima espiración durante una espirometría lenta
Capacidad residual funcional	FRC	Volumen de aire que queda en los pulmones tras la espiración a volumen corriente
Capacidad pulmonar total	TLC	Volumen pulmonar total tras una inspiración máxima
Capacidad inspiratoria	IC	Volumen medido desde la posición de espiración a VT y una máxima inspiración lenta
Capacidad vital espiratoria	EVC	Volumen de aire exhalado desde una inspiración máxima
Capacidad vital inspiratoria	IVC	Volumen de aire inhalado desde una espiración máxima
Capacidad vital forzada	FVC	Volumen exhalado durante una espiración realizada tan rápida y completamente como sea posible, partiendo de una inspiración tan completa como sea posible
Volumen espiratorio en el primer segundo	FEV ₁	Volumen medido durante el primer segundo de una maniobra de FVC
Pico de flujo espiratorio	PEF	Máximo flujo espiratorio obtenido de una maniobra de FVC
Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC (flujo mesoespiratorio)	FEF ₂₅₋₇₅	Es la media del flujo medido entre el 25 y 75% de la FVC
Flujo máximo al x% de la FVC	MEF _{x%}	Flujo medido cuando queda por exhalar el x% (generalmente, el 25, 50 o el 75%) de la FVC
Flujo máximo a la capacidad residual funcional	V _{maxFRC}	

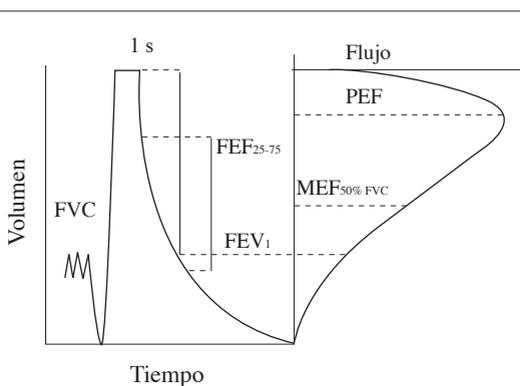


Figura 11. Flujos aéreos. Representación de la gráfica volumen/tiempo y flujo/volumen. FVC. Capacidad vital forzada. FEV₁: volumen espirado en el primer segundo. FEF₂₅₋₇₅: flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC. MEF_{50%FVC}: flujo máximo al x% de la FVC.

esta última la espiración no se realiza con el máximo esfuerzo, sino que la maniobra se realiza de forma lenta. En individuos sanos, los valores de FVC y VC son muy cercanos.

- *Volumen forzado espiratorio en el primer segundo (FEV₁):* es el volumen medido durante el primer segundo de una maniobra de FVC.
- *Pico de flujo espiratorio (PEF):* suele obtenerse de la curva flujo-volumen y corresponde al máximo flujo espiratorio obtenido de una maniobra de máxima espiración forzada.
- *Flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC (FEF₂₅₋₇₅):* es la media del flujo medido entre el 25 y el 75% de la FVC. También recibe a menudo el nombre de *flujo máximo mesoespiratorio (MMEF)*. Se expresan también con frecuencia los flujos máximos al 25, 50 ó 75% de la FVC (MEF_{25%}, MEF_{50%}, MEF_{75%}) que corresponde a los flujos medi-

dos cuando, durante una maniobra de FVC, queda por exhalar el 25, 50 o el 75% de la FVC.

En el niño no colaborador, la medida de estos flujos espiratorios es imposible; por ello, se han diseñado otras estrategias que tratan de suplir esa falta de colaboración. En lactantes se ha desarrollado dos sistemas diferentes que han merecido sendas revisiones de grupos de trabajo de ATS y ERS^{23,24}. El primero de los sistemas se realiza mediante la técnica de la compresión toraco-abdominal rápida (RTC) y permite medir un parámetro llamado flujo máximo a la capacidad residual funcional ($V'_{\max\text{FRC}}$). Básicamente, la técnica consiste en lo siguiente: al niño sedado se le coloca una mascarilla sellada sobre la boca y nariz conectada a un neumotacógrafo. El paciente tiene colocada una chaquetilla neumática que rodea el tórax y abdomen conectada a un sistema automático que la llena de manera brusca, en el momento en que se inicia la espiración del niño, a una presión que previamente se fija por el operador. El flujo obtenido mediante esta maniobra es el llamado flujo máximo a la capacidad residual funcional ($V'_{\max\text{FRC}}$).

Esta medida tiene como principal desventaja una enorme variabilidad^{25,26}.

El segundo de los procedimientos trata de realizar una maniobra espiratoria que semeje más la espirometría forzada. A la RTC se añade una insuflación previa del tórax para llevar al niño a TLC; se recomienda que la presión de inflación sea de 30 cm de H_2O . Esa técnica se llama, por ello, compresión toraco-abdominal rápida con volumen aumentado (RVRTC)^{24,25}. Los parámetros habitualmente medidos mediante esta técnica son FVC, $\text{FEV}_{0,5}$, MEF_{50} , MEF_{25} , MEF_{85} , y FEF_{25-75} . En lactantes menores de 3 meses, el rápido vaciado del tórax puede producirse antes del primer medio segundo de que se mida $\text{FEV}_{0,5}$ y se usa entonces el $\text{FEV}_{0,4}$ ²⁴.

Interpretación de los resultados

Se remite al lector a la revisión que sobre la espirometría lenta y la espirometría forzada se realiza en este mismo curso, por lo que no describiremos pormenorizadamente toda la información que podemos obtener de estos estudios de la fisiología respiratoria. Digamos simplemente que el estudio de los flujos aéreos obtenidos de la espirometría forzada, especialmente en asociación con los estudios de volúmenes pulmonares, permite establecer criterios para separar los

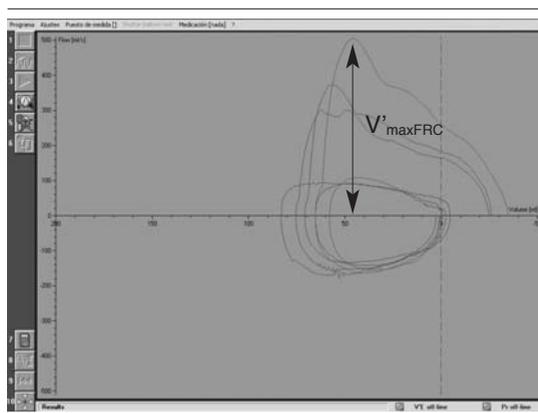


Figura 12. Gráfica flujo/volumen obtenida mediante la técnica de la compresión rápida abdominal a volumen corriente (RTC). $V'_{\max\text{FRC}}$: flujo máximo a capacidad residual funcional.

tres patrones fisiopatológicos de la exploración funcional respiratoria.

Una reciente publicación conjunta de ATS y ERS sobre la estandarización de las pruebas de función pulmonar²⁷ propone los siguientes criterios: por un lado, el patrón obstructivo, en el que existe una reducción desproporcionada entre el máximo flujo en relación al máximo volumen y se define como una reducción del FEV_1/FVC por debajo del percentil 5 del valor predicho. El patrón restrictivo es aquel en el que la TLC se reduce por debajo del percentil 5 de su valor predicho, manteniéndose normal la relación FEV_1/VC . La presencia de defecto restrictivo puede sospecharse cuando la VC está reducida, la relación FEV_1/VC está aumentada (85-90%) y la curva flujo/volumen muestra una forma convexa. Finalmente, el patrón mixto es aquel en el que coexiste una disminución de la relación FEV_1/VC y de la TLC por debajo del percentil 5. Como la VC puede estar disminuida tanto en los procesos obstructivos como en los restrictivos, la presencia de un componente restrictivo en un paciente con patología obstructiva no puede ser deducida únicamente de la relación FEV_1/VC .

La espirometría logra ser una exploración funcional que puede ser aceptable en niños mayores de 6 años y, en general, se cumplen los criterios de calidad sugeridos por ATS y ERS²⁷. Sin embargo, es probable que, aunque quizás sea preciso considerar criterios de calidad adecuados a esta edad, esta exploración ofrezca

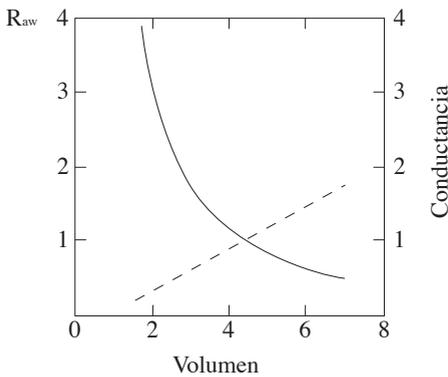


Figura 13. Variaciones de la resistencia de la vía aérea. R_{aw} : resistencia de la vía aérea. Conductancia = $1/R_{aw}$.

datos cuya interpretación proporcione información útil incluso entre los 2 y 6 años^{8,28}.

Respecto a la aplicación de las técnicas RTC y RVRTC, se han usado en estudios epidemiológicos y en investigación; su aplicabilidad clínica está aún por establecer y aunque hay pocas dudas acerca del valor potencial de estos estudios funcionales, su uso sobre la utilidad en el manejo clínico de un lactante individualmente considerado está aún bajo debate⁸.

Resistencias

Como ya se ha comentado, la resistencia es la relación $\Delta P/\Delta V'$ y está influenciada por numerosas circunstancias. Las fuerzas resistivas del sistema respiratorio (R_{tot} o R_{sr}) son, en realidad, la suma de las fuerzas resistivas generadas por la pared torácica más la del tejido pulmonar (RL), más la generada por las vías aéreas (R_{aw})⁴. Así pues, dependiendo del método utilizado para conocer el ΔP y el $\Delta V'$, en realidad estamos midiendo componentes diferentes de la resistencia total del sistema respiratorio.

En esta ecuación, la resistencia de las vías aéreas suponen alrededor del 80% de la resistencia total², de la cual en el adulto alrededor del 80% reside en las vías aéreas mayores de 2 mm, debido a que el área de la sección transversal de las vías más finas en conjunto es tan amplia que contribuye menos a la limitación al flujo¹. En lactantes, sin embargo, las pequeñas vías aéreas pueden contribuir en más del 50% a la R_{aw} y esa proporción no decrece hasta aproximadamente los 5 años¹. Puesto que el flujo en las vías de mayor es tur-

bulento, la resistencia de nariz y vías aéreas superiores puede llegar a ser el 25-40%, especialmente si se respira por la nariz².

La resistencia, esencialmente la R_{aw} , depende de varios factores:

- Tipo de flujo. Se ha comentado que el flujo turbulento incrementa la resistencia y puede predecirse la transición del flujo laminar al turbulento mediante el ya también descrito número de Reynolds.
- Fricción del aire contra las paredes. Es el factor capital y, en el caso de los flujos laminares, determinado por la ya comentada ley de Poiseuille.
- El calibre de la vía aérea. De acuerdo con la ecuación de Poiseuille, la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio. Por este motivo se podría pensar que, en realidad, la mejor medida para evaluar la fisiopatología de la obstrucción bronquial sería la medida de la resistencia; sin embargo, las dificultades técnicas para su medida y, sobre todo, a la gran variabilidad de la misma, limitan mucho su utilidad clínica.
- El volumen pulmonar. La R_{aw} cambia con el volumen de forma no lineal. Por encima de FRC, el incremento de volumen apenas disminuye la R_{aw} y, sin embargo, cuando el volumen disminuye por debajo de la FRC, la R_{aw} aumenta extraordinariamente para hacerse infinito a VR¹ (Figura 13). La razón es que, cuanto mayor se hace la presión negativa pleural durante la inspiración, hace que se distiendan las vías aéreas pequeñas, aumentando su diámetro². Por este motivo, la elasticidad de las vías aéreas es también un factor modificador de la resistencia.
- Presión transmural. La presión transmural es la diferencia entre la presión en las caras externa e interna de la vía aérea. En la espiración forzada, esta presión transmural produce una compresión dinámica de la vía aérea^{1,2,18}. Cuando se inicia la espiración desde la máxima inspiración, la presión alveolar es la suma de la presión elástica de retracción más la presión torácica ejercida por la contracción de la musculatura; cuando la vía aérea está abierta, se produce un gradiente de presión con la de la boca que es cero y se genera el flujo espiratorio. Pues bien, la presión extrabronquial en determinado nivel de la vía aérea, que suele ser la 2^a-3^a generación bronquial, es igual a la presión intrabronquial (el llamado punto de igual presión).

un paciente cuando se comparan evolutivamente varias medidas, especialmente cuando se evalúa la hiperreactividad bronquial⁸.

Finalmente, la medida mediante interrupción (R_{int}) que cuantifica la resistencia total del sistema respiratorio necesita una mínima colaboración y se realiza a volumen corriente. Se fundamenta en la medida de la presión en la boca (P_{mo}) del paciente inmediatamente después de la breve interrupción producida por un obturador asumiendo que, tras esta interrupción, la vía aérea está abierta y la presión en boca es equivalente a la presión alveolar, y la medida del flujo (V') inmediatamente antes de la obturación. Así pues, $R_{\text{int}} = P_{\text{mo}}/V'$.

La principal ventaja de esta técnica es su portabilidad y facilidad de uso junto con necesidad de una sencilla colaboración por el paciente; sin embargo, su limitación esencial es que depende del rápido equilibrio entre la presión en boca y la presión alveolar y, en las enfermedades obstructivas, este equilibrio no es rápido y la R_{int} suele subestimarse. Por otro lado, hay una amplia variabilidad entre individuos, así es que el verdadero papel de esta técnica está aún por determinar⁸.

Bibliografía

- Chernick V, West JB. The functional basis of Respiratory Disease. En: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, (eds.). *Kendig's Disorders of the Respiratory tract in children*. 7th edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006. p. 29-64.
- López-Herce J, Ruipérez M, García C, García E. Fisiología de la respiración. En: Cobos N, González Pérez-Yarza E (eds.). *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergon; 2003. p. 19-41.
- Di Fiore JM, Chatburn RL, Martin RJ. Respiratory function in infants. En: Haddad GG, Abman SH, Chernick V (eds.). *Cherink-Mellis Basic Mechanisms of pediatric Respiratory Disease*. 2nd edition. Hamilton: BC Decker Inc.; 2002. p. 154-70.
- Taussig LM, Helms PJ. Introduction. En: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ, (eds.). *Infant Respiratory Function Testing*. New York: Wiley-Liss; 1996. p. 1-18.
- Quanjer PH, Sly P, Stocks J. Respiratory function measurements in infants: symbols, abbreviations and units. ERS/ATS Working Group on the Standardization of Infant Pulmonary Function Tests Official Statement of the European Respiratory Society and the American Thoracic Society. *Eur Respir J* 1995; 8: 1039-56.
- Pérez Fontán JJ, Haddad GG. Fisiopatología respiratoria. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds.). *Nelson: Tratado de Pediatría*. 17^a edición. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1362-70.
- Sly PD, Hayden MJ. Applied Clinical Respiratory Physiology. En: Taussig LM, Landau LI (eds.). *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis: Mosby; 1999. p. 94-110.
- Stocks J. Pulmonary functions test in infants and preschool children. En: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, (eds.). *Kendig's Disorders of the Respiratory tract in children*. 7th edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006. p. 129-67.
- Sly PD, Lanteri CJ, Hayden MJ, Morgan WJ. Respiratory functions testing in Infants and other noncooperative subjects. En: Taussig LM, Landau LI, (eds.). *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis: Mosby; 1999. p. 194-203.
- Ljungberg H, Gustafsson PM. Infant lung function testing: available and useful methods. *Breathe* 2004; 1: 13-23.
- Mallol J, Willet K, Burton P, Sly PD. Influence of duration of occlusion time on respiratory mechanics measured with the single breath technique in infants. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 250-7.
- Fletcher ME, Dezateux CA, Stocks J. Respiratory compliance in infants. A preliminary evaluation of the multiple interrupter technique. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14: 118-25.
- Gappa M, Colin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. *Eur Respir J* 2001; 17: 141-8.
- Fletcher ME, Baraldi E, Steinbrugger B. Passive respiratory mechanics. Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ, (eds.). *Infant Respiratory Function Testing*. New York: Wiley-Liss; 1996. p. 283-327.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-22.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
- Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur Respir J* 1997; 10: 1415-27.
- Liñán S, Reverté C, Cobos N. Exploración funcional del niño colaborador. En: Cobos N, González Pérez-Yarza E, (eds.). *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergon; 2003. p. 151-82.
- Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Yishayz EB, Castile R, on behalf of the ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. *Eur Respir J* 2001; 17: 302-12.
- Tepper A, Asdell S. Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurement in functional residual capacity

- in infant and very young children. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 2502-545.
21. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, Functional Residual Capacity and Total Lung Capacity. ATS workshop on lung volume measurements. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; 8: 492-506.
 22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
 23. Sly PD, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks J, on behalf of the ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing Tidal forced expirations. *Eur Respir J* 2000; 16: 741-8.
 24. ATS/ERS Statement: Raised Volume Forced Expirations in Infants Guidelines for Current Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1463-71.
 25. LeSouëf PN, Castile R, Turner DJ, Motoyama E, Morgan WJ Forced expiratory maneuvers. En: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ, (eds.). *Infant Respiratory Function Testing*. New York: Wiley-Liss; 1996. p. 379-409.
 26. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TK, Tepper RS, Stocks J. Sex-Specific Prediction Equations for $V'_{\max\text{FRC}}$ in infancy. A Multicenter Collaborative Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1084-92.
 27. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
 28. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, Bush A on behalf of the London Cystic Fibrosis Collaboration. Quality Control for Spirometry in Preschool Children with and without Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1152-9.
 29. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest* 2005; 128: 355-62.
 30. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, Marchal F, on behalf of the ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22: 1026-41.

La Espirometría Lenta

C. Oliva Hernández*, R.G. Suárez López de Vergara**, A. Callejón Callejón*,
C.L. Marrero Pérez*

*Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria,

**Centro de Salud Finca España. Santa Cruz de Tenerife.

Introducción

Para efectuar los correctos diagnóstico y tratamiento de una patología, es fundamental poder controlar de una manera objetiva la función del órgano implicado en la misma, para comprender adecuadamente su fisiología, crecimiento y desarrollo.

El volumen de aire que un hombre puede inhalar durante una inspiración profunda fue medido en 1681 por Borelli. Años más tarde, en 1749, Bernoulli diseñó un equipo de medición del volumen respiratorio, que permitió ajustar algo más su cuantificación¹. Posteriormente, en 1846, Hutchinson² definió la Capacidad Vital como “la mayor espiración voluntaria tras una profunda inspiración”. Diseñó para ello un espirómetro de agua (Figura 1), muy parecido al actual, para su medición, estudiando para tal fin 4.000 pacientes de distintas condiciones y patologías. Relacionó la Capacidad Vital con la talla y demostró que disminuye con la edad, y que está reducida en obesos y enfermos con patología respiratoria³. Ya en el siglo XX, en 1948, Tiffeneau y Pinelli incorporaron el factor tiempo al estudio de la espiración, que se denominó Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo (VEMS o FEV₁), vigente hasta la actualidad.

En 1951, Gaensler avanza en la investigación de la curva espirométrica, y define los conceptos de Capacidad, Volumen y Flujo en la maniobra de la espiración, sentando las bases del concepto “limitación al flujo aéreo”¹.

A principios de los años 50, una vez establecida la sistematización del estudio de la fisiología pulmonar en el adulto, se extrapolaron el lenguaje, los métodos, las teorías y las aplicaciones de la misma al campo de la Pediatría.

Fisiología

Los pulmones y la caja torácica son estructuras con propiedades elásticas, lo que les permite la capacidad de variar el volumen que contienen (ΔV), provocado por los cambios de presión transpulmonar (ΔP). A la pendiente de la curva determinada por la relación entre ambos parámetros ($\Delta V/\Delta P$) se la conoce como distensibilidad o *compliance* estática, y refleja la propiedad elástica de todo el sistema (Figura 2).

La elasticidad pulmonar depende, a su vez, de tres factores diferentes: los componentes estructurales, la geometría especial de la unidad bronquio-alveolar y las fuerzas de tensión superficial generadas por la interfase aire-líquido, que tienden a reducir la superficie al mínimo. El volumen de aire que está dentro de los pulmones en un momento determinado depende, a su vez, de varios factores: la actividad de los músculos respiratorios, las fuerzas elásticas de la pared torácica y los pulmones, y las resistencias de la vía aérea y el tejido pulmonar.

Este volumen de aire depende también de otros parámetros, la edad, talla y peso del niño; sin embargo, la función pulmonar a lo largo de la infancia, está muy relacionada con el tamaño corporal y, a su vez, guarda poca relación con la edad. La talla, es el parámetro con el que mejor se relacionan los volúmenes pulmonares y los índices dependientes del tamaño del pulmón. A su vez, estos volúmenes pueden modificarse, bien de forma voluntaria, o bien por diferentes enfermedades que afecten a las estructuras que determinan dichos volúmenes.

Pueden ser medidos mediante un Espirómetro, que nos muestra gráficamente los movimientos de aire realizados por los pulmones.

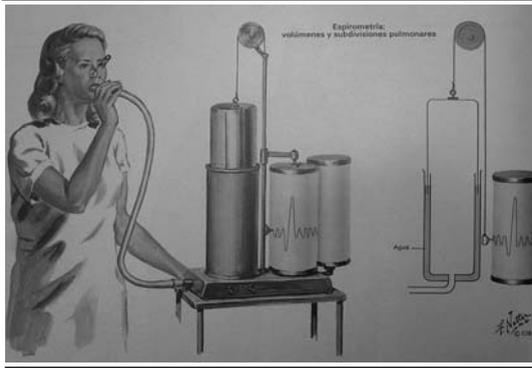


Figura 1. Espirometría Lenta

Volúmenes y Capacidades

Existen cuatro Volúmenes y cuatro Capacidades, que corresponden a la suma de combinaciones de diversos volúmenes (Figuras 3 y 4)⁴⁻⁸.

Los volúmenes pulmonares se subdividen, a su vez, en volúmenes pulmonares estáticos y dinámicos. Los estáticos se miden a partir de métodos basados fundamentalmente en maniobras respiratorias, por lo que la velocidad de ellas debe ser ajustada en función de las mismas. Las medidas registradas a partir de movimientos respiratorios rápidos, se describen como volúmenes pulmonares dinámicos y como flujos inspiratorios y espiratorios forzados.

El volumen de gas existente en el pulmón y en la vía aérea intratorácica está condicionado por las propiedades del parénquima pulmonar, órganos y tejidos subyacentes, la tensión superficial, la fuerza ejercida por la musculatura respiratoria, por los reflejos pulmonares y por las propiedades de la misma vía aérea. El volumen de gas del tórax y los pulmones es el mismo, salvo en caso de existir un neumotórax.

Los factores que determinan el tamaño del pulmón normal incluyen: talla, edad, sexo, masa corporal, postura, hábitos, etnia, factores reflejos y el patrón de actividad diaria.

Definiciones

- **Volumen Corriente o Volumen Tidal (VC o VT):** es el volumen de aire que se mueve en reposo en cada respiración normal o, lo que es lo mismo, el volumen inspirado o espirado en una respiración normal (ciclo respiratorio normal). El Volumen Corriente está determinado por el centro respira-

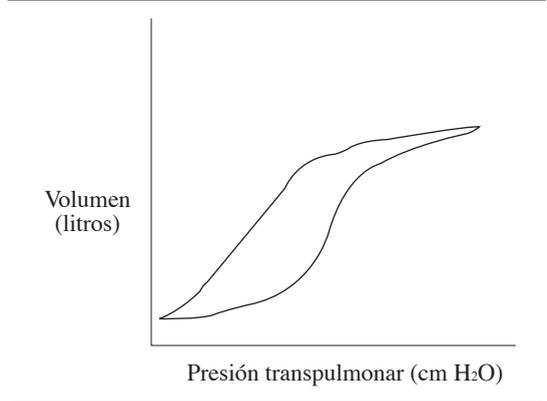


Figura 2. Curva presión/volumen

torio, la actividad de los músculos respiratorios y las propiedades mecánicas del pulmón.

Aunque se incluye dentro de los volúmenes estáticos, es un volumen dinámico, ya que varía con el grado de actividad física. Frecuentemente se mide a través de la boca, variando su valor en función de la postura y de si esta determinación se lleva a cabo en reposo o con el ejercicio. El valor medio se obtiene tras registrar previamente al menos seis respiraciones.

Su valor cambia dependiendo de la edad, peso y talla, considerando los valores normales en el niño de 7-7,5 mL/kg.

- **Volumen de Reserva Inspiratorio (VRI o IRV):** es el volumen máximo que puede ser inspirado a partir de una inspiración normal. Está determinado por la fuerza de contracción de los músculos inspiratorios, las fuerzas elásticas toraco-pulmonares y la capacidad funcional residual. El Volumen de Reserva Inspiratorio aumenta con la edad, alcanzando en el adulto con un peso de 70 kg, un valor aproximado de 2,5 litros. Refleja la cantidad de aire que es posible inhalar, de manera forzada, a partir del volumen corriente. Tiene únicamente un interés teórico.
- **Volumen de Reserva Espiratorio (VRE o ERV):** es el volumen máximo que se puede espirar a partir de una espiración normal. Su valor en el adulto con un peso de 70 kg es de 1,5 litros. Refleja la cantidad de aire que puede ser exhalado de manera forzada a partir del volumen corriente. Es menor en postura supina que en sedestación y disminuye

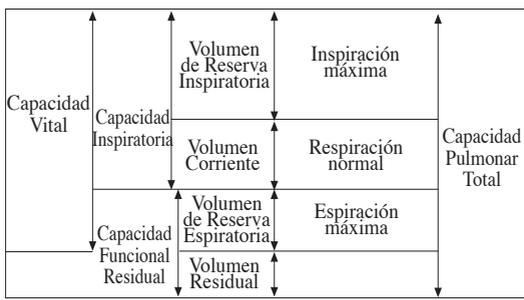
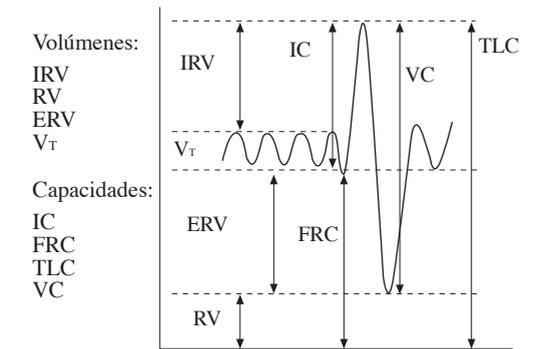


Figura 3. Capacidades y Volúmenes pulmonares

en pacientes obesos. Se utiliza raramente como índice independiente.

- Volumen Residual (VR o RV):** es el aire remanente que queda en los pulmones tras realizar una espiración forzada máxima. La existencia de dicho volumen evita el colapso pulmonar puesto que, si no, exigiría una gran presión inspiratoria para reabrir los alveolos. El VR está determinado por la actividad de los músculos espiratorios, las fuerzas elásticas toraco-pulmonares y la resistencia de la vía aérea, y constituye aproximadamente el 25% de la Capacidad Pulmonar Total (CPT o TLC).
- Capacidad Vital (CV o VC):** es el volumen máximo que puede ser espirado lentamente después de una inspiración máxima y hasta una espiración máxima. Es la suma del Volumen Corriente, el Volumen de Reserva Inspiratorio y el Volumen de Reserva Espiratorio. La CV también viene expresada por la diferencia entre la Capacidad Pulmonar Total y el Volumen Residual y, por lo tanto, fisiológicamente hablando, la magnitud de la CV depende de forma directa de la CPT y del VR^{4,9,10}.
Las subdivisiones de la Capacidad Vital incluyen: el Volumen Corriente o Volumen Tidal (VC o VT), el Volumen de Reserva Inspiratorio (VRI o IRV), el Volumen de Reserva Espiratorio (VRE o ERV) y la Capacidad Inspiratoria (CI o IC), siendo ésta el resultado de la suma del VRI y el VT.
La Capacidad Vital Forzada (CVF o FVC) representa el volumen de gas exhalado durante una espiración forzada. Comienza con una inspiración completa y termina con una espiración completa.
- Capacidad Residual Funcional (CRF o FRC):** es el aire que queda en el pulmón tras una espiración normal. Refleja el balance entre las fuerzas



Capacidad Inspiratoria: $IC = V_T + IRV$	Capacidad Residual Funcional: $FRC = ERV + RV$
Capacidad Vital: $VC = IRV + V_T + ERV$ $VC = IC + ERV$	Capacidad Pulmonar Total: $TLC = VC + RV$ $TLC = IC + FRC$ $TLC = IRV + V_T + ERV + RV$

Figura 4. Espirograma: Capacidades y Volúmenes pulmonares

elásticas pulmonares y torácicas. Se puede calcular a través de la siguiente fórmula: $CRF = VR + VRE$. Este volumen puede ser medido únicamente, de manera indirecta, por diferentes métodos: “dilución de gases”, pletismografía o radiografía. En sujetos sanos, los tres aportan resultados muy similares.

- Capacidad Inspiratoria (CI o IC):** es el volumen que entra en los pulmones después de una inspiración forzada máxima tras una espiración normal; también puede ser definida como el volumen máximo inspirado desde la capacidad residual funcional, y se puede calcular a través de la siguiente fórmula: $CI = VT + VRI$.
No existen diferencias al efectuar la técnica en distintas posiciones¹¹.
- Capacidad Pulmonar Total (CPT o TLC):** es la cantidad de aire que contienen los pulmones totalmente distendidos, tras una inspiración máxima. Se puede calcular a través de la siguiente fórmula: $CPT = CRF + CI$ (Tabla 1).

Espirometría

Los tests de función pulmonar en niños, serán útiles en la medida en que sean capaces de responder a cuestiones como: el padecimiento o no de patología respiratoria, la causa que la produce, el nivel de gra-

Tabla 1. Nomenclatura de los parámetros de función pulmonar. Volúmenes pulmonares estáticos

Siglas	Concepto	Definición
VC o VT	Volumen Corriente o Tidal	Volumen de aire que se mueve en reposo en cada respiración normal o, lo que es lo mismo, el volumen inspirado o espirado en una respiración normal
VRI o IRV	Volumen de Reserva Inspiratorio	Volumen máximo que puede ser inspirado a partir de una inspiración normal
VRE o ERV	Volumen de Reserva Espiratorio	Volumen máximo que se puede espirar a partir de una espiración normal
VR o RV*	Volumen Residual	Volumen remanente que queda en los pulmones tras una espiración forzada máxima
CV o VC	Capacidad Vital	Volumen máximo que puede ser espirado lentamente después de una inspiración máxima y hasta una espiración máxima
CRF o FRC*	Capacidad Residual Funcional	Volumen que queda en el pulmón tras una espiración normal
CI o IC	Capacidad Inspiratoria	Volumen que entra en los pulmones después de una inspiración forzada máxima tras una espiración normal
CPT o TLC	Capacidad Pulmonar Total	Cantidad de aire que contienen los pulmones totalmente distendidos, tras una inspiración máxima
CVF o FVC	Capacidad Vital Forzada	Volumen de gas exhalado durante una espiración forzada. Comienza a partir de una inspiración completa y termina en una espiración completa

Todos los volúmenes se expresan en litros

*VR y CRF: se mide indirectamente con técnica de dilución de gases o pletismografía

vedad de la misma y el poder evaluar la respuesta terapéutica, entre otros muchos factores.

Por otra parte, estos tests deben ser inocuos, de rápida y fácil realización, que puedan llevarse a cabo en laboratorios sencillos, y realizados por profesionales cualificados pero no excesivamente especializados; efectuados mediante procedimientos no invasivos, que no presenten efectos adversos y que, además, los parámetros a medir sean reproducibles.

Para valorar la función ventilatoria utilizamos la Espirometría. Este test mide el volumen de aire que un paciente es capaz de inhalar o exhalar en valor absoluto, o en función del tiempo¹⁰.

A su vez, la Espirometría puede ser simple o forzada, según se realice mediante una maniobra relajada sin esfuerzo (Espirometría simple o lenta), o bien mediante maniobra de máximo esfuerzo y en el menor tiempo posible (Espirometría forzada). La Espirometría simple proporciona datos directos de algunas capacidades y volúmenes estáticos, mediante maniobras respiratorias lentas no dependientes del tiempo, midien-

do fundamentalmente la Capacidad Vital y sus subdivisiones⁸.

La Espirometría no puede ser usada como test de *screening* de salud pulmonar “básica”, ni permite llegar a un diagnóstico etiológico directo.

Metodología de la Espirometría Lenta

Equipamiento

Para medir tanto la Capacidad Vital como la Capacidad Inspiratoria, el espirómetro o el medidor de flujo debe tener los mismos requisitos que para medir la Capacidad Vital Forzada, y ser capaz también de acumular volúmenes superiores a 30 seg de duración.

Las maniobras espiratorias o, idealmente, tanto las inspiratorias como las espiratorias, deben ser incluidas en el registro de la maniobra de la Capacidad Vital. Independientemente de si las maniobras inspiratorias o espiratorias son utilizadas para obtener otras derivadas de las mismas, se debe disponer de un registro completo de toda la Capacidad Vital. El volumen

máximo espiratorio debe ser también evaluado para determinar si el sujeto ha obtenido una meseta en su esfuerzo espiratorio. Para el registro de la Capacidad Vital lenta, la escala de tiempo debe ser reducida a 5 mm.s⁻¹.

Capacidad Vital

Es el volumen movilizado a través de la boca, entre la inspiración plena y la espiración completa, expresado en litros, en unidades BTPS, es decir, corregido a temperatura corporal de 37 °C, presión ambiental y saturado con vapor de agua. La CV lenta se puede obtener de tres maneras: determinando la Capacidad Vital Inspiratoria, que es el volumen máximo de aire inhalado a partir del punto máximo de exhalación, obtenido tras una espiración lenta; o bien, midiendo la Capacidad Vital Espiratoria, que es el volumen máximo de aire exhalado a partir del punto máximo de inhalación; se realiza de forma similar, desde una inspiración plena hasta una espiración completa. Estas maniobras no son forzadas. También se puede obtener determinando la Capacidad Vital Forzada.

La Capacidad Vital puede ser medida usando un espirómetro convencional. Puede también ser efectuada con equipos utilizados para determinar volúmenes estáticos y sus subdivisiones. Para determinar la CV lenta, se deben utilizar cuatro maniobras, escogiendo el valor máximo obtenido como límite superior. Es preferible que las maniobras de CV se realicen antes de las maniobras de FVC, ya que los esfuerzos inspiratorios máximos, en algunos pacientes con obstrucción severa de la vía aérea, conllevan falsear el nivel más alto de Capacidad Residual Funcional y el Volumen Residual, como consecuencia del atrapamiento aéreo o de la relajación muscular. La maniobra de CV puede ser efectuada como una Capacidad Vital Inspiratoria, donde los pacientes inhalan completamente a partir de la espiración plena, o como una Capacidad Vital Espiratoria, donde los pacientes exhalan completamente a partir de una inspiración plena. Se pueden observar diferencias importantes entre ambas, en pacientes con obstrucción de la vía aérea¹².

El test comienza instruyendo al paciente en las maniobras de CV y enseñándole la técnica correcta. Es importante que comprendan cómo deben llenar y vaciar completamente sus pulmones. Las maniobras de CV no son forzadas, y se realizan con boquilla y

pinza nasal; de una manera relajada, salvo en las maniobras próximas al final de la inspiración/espiración. Los pacientes exhalan completamente hasta el Volumen Residual, luego inhalan hasta la Capacidad Pulmonar Total y, finalmente, exhalan de nuevo hasta el Volumen Residual. El técnico debe alentar al enfermo para alcanzar volúmenes inspiratorios/espiratorios máximos, con un flujo relativamente constante. La exhalación no debe ser excesivamente lenta, ya que conllevaría una infraestimación de la CV. El técnico debe observar al paciente cuidadosamente, asegurándose de que sus labios están bien sellados, que nada obstruye la boquilla, que no existen fugas, y que la Capacidad Pulmonar Total y el Volumen Residual se registran adecuadamente.

Tras ello, el paciente realiza una inhalación máxima, inserta la boquilla entre los incisivos, sella sus labios alrededor de la misma y, posteriormente, sopla lentamente, de manera uniforme hasta que no se produzcan cambios (< 0,025 L) durante un segundo. En enfermedades neuromusculares, los pacientes pueden necesitar ayuda para mantener un perfecto sellado de la boca. Se debe observar la inhalación para comprobar que ésta es completa, y que no se exhala mientras la boquilla se inserta en la boca. Además, el técnico debe asegurarse también de que las maniobras espiratorias no sean forzadas. En sujetos sanos, los niveles máximos inspiratorios y espiratorios adecuados se alcanzan en 5-6 seg.

Capacidad Inspiratoria

Es el volumen movilizado a través de la boca tras una inspiración plena, lenta, sin titubeo, a partir de una espiración pasiva, o sea, desde la Capacidad Residual Funcional, partiendo de una inspiración máxima.

La maniobra debe realizarse con el paciente sentado, con pinza nasal y sin constatare fugas de aire entre la boca y la boquilla. Deben estar tranquilos, con los hombros caídos y relajados, y se les insta a respirar de manera regular durante varias respiraciones, hasta que el volumen pulmonar al final de la espiración se estabilice, para ello se suelen precisar al menos tres maniobras "Tidal o a Volumen Corriente". Luego se le indica realizar una inspiración profunda hasta la Capacidad Pulmonar Total, sin titubear.

La CI es una estimación indirecta del grado de hiperinsuflación en reposo, y es útil para valorar los

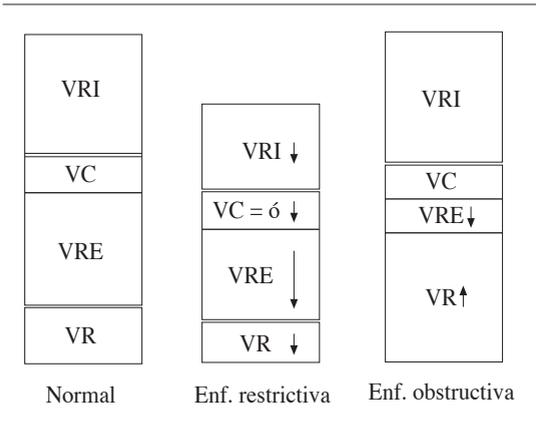


Figura 5. Volúmenes pulmonares: pacientes sanos, y patología restrictiva y obstructiva

cambios en la Capacidad Residual Funcional, tras intervenciones farmacológicas o ejercicio físico¹³⁻¹⁵.

Capacidad Vital Forzada

Representa el volumen de gas exhalado durante una espiración forzada. Comienza con una inspiración plena y termina en una espiración completa.

En algunos pacientes, una maniobra lenta o no forzada de la Capacidad Vital o Capacidad Inspiratoria puede proporcionar un mejor denominador para calcular el índice de Tiffeneau (FEV₁/CV). Algunos investigadores han publicado que la CV es ligeramente superior a la FVC en sujetos normales¹².

Utilidad clínica

La Sociedad Europea de Respiratorio (ERS)⁴ establece tres métodos para medir la Capacidad Vital: la Capacidad Vital Inspiratoria, la Capacidad Vital Espiratoria y la Capacidad Vital Forzada. En individuos sanos, la diferencia entre la Capacidad Vital Lenta y Forzada es prácticamente nula mientras que en pacientes con obstrucción de la vía aérea, puede haber una diferencia importante entre ambas, es por ello que la ERS recomienda el uso de maniobras lentas para efectuar la medición de la Capacidad Vital.

En algunos pacientes, pueden coexistir defectos ventilatorios obstructivos y restrictivos, que no pueden demostrarse mediante un registro espirométrico simple exclusivamente, precisando técnicas adicionales para una evaluación completa.

Por otra parte, el Volumen Residual está determinado por las características elásticas de la pared torácica y la limitación al flujo aéreo espiratorio. En aquellos pacientes que presenten limitación al mismo, se producirá una hiperinsuflación y, por lo tanto, un aumento del Volumen Residual.

Por el contrario, la disminución del Volumen Residual es, ocasionalmente, un dato aislado en pacientes con defectos de la pared torácica (deformidad esquelética, fibrotórax) o enfermedad parenquimatosas (Insuficiencia cardiaca congestiva, Sarcoidosis, Infecciones). La medida del mismo es útil, además, para evaluar la interacción del humo del tabaco y la enfermedad pulmonar intersticial⁴.

La determinación aislada de la Capacidad Residual Funcional es interesante en pacientes con defectos de la pared torácica. Ésta y el Volumen de Reserva Espiratorio están francamente disminuidos en obesidad mórbida, aun cuando la Capacidad Vital y el FEV₁ se encuentren en rango normal.

En pacientes afectados de síndrome de apnea del sueño con VC, RV y TLC normales, el nivel de hipoxemia puede predecirse a partir de un descenso en la FRC y el ERV cuando cambian de la posición de sedestación a supina¹⁶. En otras circunstancias, la FRC y el RV son normales cuando la VC y la TLC están severamente disminuidas, por ejemplo, tras una intervención quirúrgica de tórax en quilla¹⁷. Estos ejemplos ilustran las complejas interacciones existentes entre el parénquima pulmonar y la pared torácica, así como la necesidad de realizar estudios adicionales a la espirometría simple para una valoración completa del paciente.

Un determinado volumen pulmonar puede verse afectado y, por tanto, modificado en función de cambios en el calibre de la vía aérea dependiendo, a su vez, del lugar y mecanismos que hayan producido la patología obstructiva. Por tanto, cuando el VR aumenta debido a la obstrucción de la vía aérea, la determinación de la CV puede verse modificada por dicha obstrucción.

En las enfermedades obstructivas aumenta el Volumen Residual, la Capacidad Funcional Residual y la Capacidad Pulmonar Total y, a su vez, disminuyen el Volumen de Reserva Espiratorio y la Capacidad Vital. Sin embargo, en las enfermedades restrictivas, disminuyen los Volúmenes de Reserva Inspiratorio y Espiratorio, e incluso el Volumen Corriente y, por tanto, también lo hacen la Capacidad Funcional Residual y la Capacidad Vital (Figura 5)^{5,7}.

Aunque se postula que con maniobras inspiratorias o espiratorias se obtienen resultados comparables, se ha observado que los valores de la CV, medidos a partir de una espirometría simple, pueden ser menores que la suma de los volúmenes de la Capacidad Inspiratoria y de Reserva Espiratorio medidos por separado, en algunos pacientes enfisematosos. Recientemente se ha demostrado que el calibre de la vía aérea disminuye tras una insuflación plena en pacientes con obstrucción crónica de dicha vía; no obstante, las causas de esta diferencia están todavía por determinarse.

Se debe tener en cuenta que los tests espirométricos revelan patrones funcionales, no enfermedades pulmonares concretas. Por ejemplo, la VC y el FEV₁ pueden verse afectados en defectos ventilatorios obstructivos o restrictivos, y estas circunstancias, a su vez, pueden ocurrir al mismo tiempo. No obstante, estos tests aportan información que se puede completar con parámetros obtenidos por diferentes vías.

Los trabajos publicados hasta el momento actual respecto a la Espirometría Lenta se remontan a dos o tres décadas anteriores, en las que los investigadores dedicaron su esfuerzo a estudiar dicha técnica y discutir los valores obtenidos y, a su vez, consensuar las medidas de los volúmenes pulmonares, así como valorar también las posibles equivalencias y relaciones entre ellos.

Se observó que, aunque la terminología Capacidad Vital incluía la CV Espiratoria, dicha CV es medida durante la inspiración. Asimismo, se afirmó la equivalencia entre la CV Inspiratoria y Espiratoria y, en el caso de haber diferencia entre ambas, ésta sería mínima. No obstante, desde hace mucho tiempo se sabía que esta medida de volumen podría ser diferente en aquellos pacientes que presentasen función pulmonar alterada.

Los estudios iniciales evaluaron la diferencia existente en la medición de la CV obtenida mediante Espirometría Lenta, o tras la Espirometría Forzada, sobre todo en pacientes con enfermedad obstructiva.

Bubis et al.¹⁸ demostraron en un grupo de 200 pacientes adultos afectados de enfermedad obstructiva pulmonar que un subgrupo de ellos presentaba valores de CV efectuados mediante Espirometría Lenta (SVC) mayor que cuando ésta era valorada por Espirometría forzada (FVC). Encontraron que, en pacientes con volúmenes pulmonares bajos, las tasas de flujo espiratorio fueron mayores cuando se realizaba la SVC comparán-

dola con la FVC. Los autores explicaron estos hallazgos, porque podría tener lugar un cierre de la vía aérea más acentuado a volúmenes pulmonares mayores durante la FVC en relación a la SVC y que esta diferencia, demostrada en su investigación, no parecía deberse a que el paciente invirtiera más tiempo en la espiración durante las maniobras lentas.

Por otra parte, Gove et al.¹⁹ realizaron un estudio con la intención de realzar el valor de la FVC, porque en aquellos momentos se le daba mayor importancia a la CV lenta para el estudio de los pacientes con obstrucción de la vía aérea. Su objetivo fue determinar si existía diferencia en la variabilidad y reversibilidad de la FVC y la SVC en pacientes con obstrucción crónica de la vía aérea. Obtuvieron que el grado de reversibilidad de la FVC era superior al de la SVC, y que ambos parámetros eran igualmente reproducibles en este tipo de pacientes. Postularon que la diferencia entre la FVC y la SVC en pacientes con obstrucción crónica probablemente guardase relación con la destrucción pulmonar que padecían.

Los trabajos de Brusasco et al.²⁰ se basaron en la hipótesis de que los volúmenes pulmonares pueden modificarse en función de cambios en el calibre de la vía aérea, en aquellas condiciones donde se pueda ver afectado el VR, como consecuencia de los cambios dinámicos que afectan la vía aérea, y que la CV depende de forma directa, tanto de la TLC, como del VR, pudiendo preverse, por tanto, cambios en la medición de la CV. El objetivo de su trabajo fue investigar hasta qué punto los cambios de flujos y volúmenes pueden afectar el registro de la CV. Compararon, a su vez, los valores de CV obtenidos tras maniobras de inspiración/espiración, con los de VR obtenidos tras maniobras de inspiración precedidas por espiraciones forzadas o lentas.

El estudio se realizó en dos tipos diferentes de pacientes, uno (n = 25) con obstrucción crónica de la vía aérea, a los que se determinó el FEV₁, y otro (n = 10) con patología asmática, al que se realizó un test de metacolina. La CV fue medida durante una inspiración rápida seguida, tanto de una espiración forzada como lenta, partiendo del Volumen Corriente al final de la inspiración, hasta el Volumen Residual, y durante una espiración lenta o forzada a partir de la Capacidad Pulmonar Total. Obtuvieron que la CV tras una espiración lenta era mayor que la obtenida tras una espiración forzada.

En el grupo de la obstrucción crónica de la vía aérea, el volumen determinado mediante la FVC fue menor que el obtenido a partir de las otras formas de determinar la CV. En el grupo de la metacolina, los volúmenes fueron: FVC $4,16 \pm 0,94$ L y la CV lenta $4,19 \pm 0,89$ L.

Desde un punto de vista fisiológico, la magnitud de la CV depende de forma directa de la CPT y del VR. Por otro lado, la CV es reflejo directo de las características del parénquima pulmonar, tanto en individuos sanos como en pacientes obstruidos. Aunque se cree que con maniobras espiratorias o inspiratorias se obtienen resultados comparables, se ha observado que los valores de la CV, medidos a partir de una espiración simple, pueden ser menores que la suma de los volúmenes de la Capacidad Inspiratoria y el Volumen de Reserva Espiratorio medidos por separado, en pacientes enfisematosos. La causa de esta diferencia no está clara.

En pacientes con obstrucción de la vía aérea, el VR se ve influenciado, además, por factores dinámicos tales como la limitación al flujo espiratorio y el colapso de la vía aérea. Se ha demostrado que el VR disminuye tras una insuflación plena en pacientes con obstrucción crónica de la vía aérea y, al contrario, tras una broncoconstricción inducida por metacolina, una insuflación plena aumenta el calibre de la vía aérea y reduce el VR tras una maniobra de espiración forzada.

Por otro lado, cuanto más severa es la obstrucción de la vía, mayor será la diferencia entre la FVC y CV. En este estudio se concluye que los parámetros de volumen y flujo del paciente son determinantes para el valor de la CV y, que para que los valores de la misma sean comparables tanto en el mismo enfermo, como entre ellos, éstos han de ser obtenidos a partir de las mismas maniobras, constituyendo esto una importante implicación práctica.

Chhabra et al.²¹ partiendo de la base que la Capacidad Vital se puede medir de diferentes maneras: como Capacidad Vital Forzada (FVC), como Capacidad Vital Lenta (SVC) y también como Capacidad Vital Inspiratoria (CVI) y, aun sabiendo que la SVC y la CVI son generalmente mayores cuando se comparan con la FVC en sujetos sanos, realizan un estudio para comparar estos tres parámetros en pacientes con obstrucción de la vía aérea y, comparándolo, a su vez, con distintos grados en la severidad de la obstrucción.

Para ello, valoraron a un grupo de 60 adultos asmáticos, frente a un grupo control de 20 pacientes sanos. Realizaron la determinación de FVC, SVC y CVI mediante un espirómetro. No encontraron diferencias significativas en los tres parámetros en sujetos sanos, sin embargo si las hallaron en pacientes asmáticos. En el grupo de asmáticos con obstrucciones moderada y severa, la FVC fue más baja que la SVC y la CVI y, además, la SVC fue más baja que la CVI. Es decir que, en los pacientes con obstrucción, la SVC y la CVI son mayores que la FVC. Esta diferencia se acentúa a medida que aumenta el grado de obstrucción.

No obstante, sabemos que la CV está determinada por los límites de máximas inspiración y espiración, y que estos límites dependen del tamaño de los pulmones y de la caja torácica, así como de una combinación de fuerzas mecánicas. Además, existen otros factores determinantes, como son la edad del paciente y el estado de la vía aérea. En sujetos jóvenes normales, la elasticidad de la pared del tórax en la espiración es el principal determinante del volumen residual; por lo tanto, en estos pacientes, el VR se puede esperar que sea igual en las tres maniobras descritas.

Sin embargo, en pacientes con obstrucción de la vía aérea, el cierre de la misma es lo que determinará el VR. Este cierre se produce más bruscamente cuando el esfuerzo espiratorio es rápido, y existe mayor obstrucción debido a la inflamación y, como consecuencia, el VR aumenta y la CV disminuye. Sin embargo, cuando el esfuerzo espiratorio es lento, el cierre de la vía aérea se enlentece, dando lugar a una disminución del VR y, a su vez, a un aumento de la CV.

La Sociedad Europea de Respiratorio reconoce que el valor de la FVC puede ser considerablemente menor que el de la CVI en pacientes con limitación al flujo aéreo y, por lo tanto, el índice de Tiffeneau puede estar falsamente elevado cuando se usa la CVI como denominador, recomendando, por tanto, que la medición de la VC debe efectuarse determinando la CVI⁴. Los resultados de este trabajo apoyan esta recomendación. En conclusión, aconsejan que la CV debe ser medida como CVI además de como FVC, porque ambos proporcionan el verdadero valor estimado de la CV, aportando una información útil.

En el trabajo de Figueroa-Casas et al.²² realizan una investigación de los volúmenes pulmonares pre y post broncodilatación en pacientes con Enfermedad

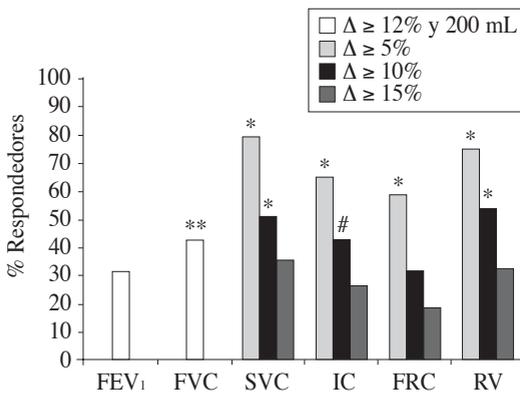


Figura 6. Volúmenes pulmonares, porcentaje de respondedores para cada uno de ellos. Criterios de respuesta: $\Delta \geq 5\%$, $\Delta \geq 10\%$ y $\Delta \geq 15\%$ del basal. FEV₁ y FVC $\geq 12\%$ y 200 mL sobre el valor basal

Pulmonar Obstruiva Crónica (EPOC), con el fin de objetivar la mejoría de la función pulmonar y valorar también si la medición de estos volúmenes pulmonares añaden mejor información respecto a los datos aportados por el FEV₁. Para ello, analizan 98 espirometrías y pletismografías realizadas pre y postbroncodilatación en pacientes adultos con obstrucción al flujo aéreo (FEV₁/FVC < 70%). La respuesta broncodilatadora fue definida según los criterios de la ATS²³ valorando el FEV₁, la FVC y otros volúmenes pulmonares (VP) como $\Delta \geq 10\%$ del basal, y también fueron evaluados $\Delta \geq 5\%$ y 15% (Figura 6). El FEV₁ identificó como respondedores al 32% de los pacientes. Sin embargo, se encontró un mayor porcentaje de respondedores con diferentes parámetros: la Capacidad Vital Lenta (51%), la Capacidad Inspiratoria (43%) y el Volumen Residual (54%). La Espirometría Lenta identificó un 11% de respondedores adicionales a los detectados mediante los parámetros FEV₁ y FVC (Figura 7). La Pletismografía agregó un 9% de respondedores adicionales. Sus resultados confirman que la medida de los volúmenes pulmonares en pacientes con obstrucción de la vía aérea es capaz de identificar un mayor porcentaje de mejoría tras la broncodilatación, que la detectada por el método tradicional de la medición del FEV₁. Esta respuesta volumétrica será mayor cuanto mayor sea el grado de hiperinsuflación que presenta el paciente. Aunque las recomendaciones de la

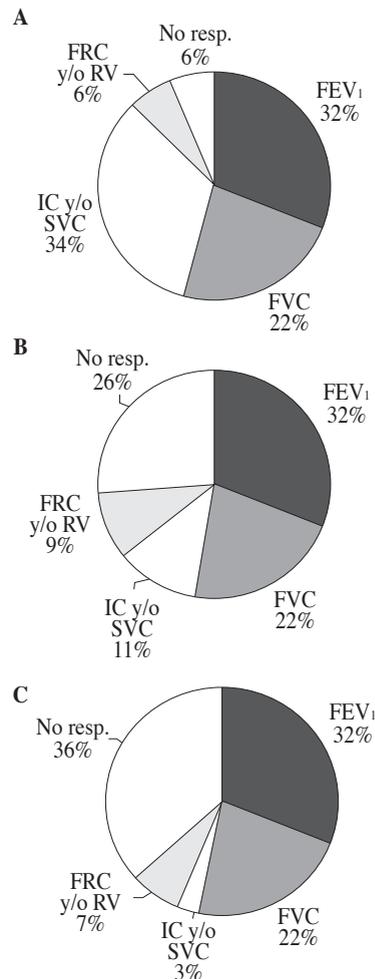


Figura 7. Volúmenes pulmonares. Porcentaje de respondedores adicionales. A: $\Delta \geq 5\%$, B: $\Delta \geq 10\%$ y C: $\Delta \geq 15\%$. Criterios de respuesta: FEV₁ y FVC $\geq 12\%$ y 200 mL sobre el valor basal

ATS²³ incluyen estas medidas para definir la respuesta broncodilatadora, habitualmente no son consideradas en la interpretación habitual de las pruebas funcionales respiratorias, ni tampoco en los ensayos clínicos, dándose un valor preponderante a la respuesta del FEV₁ al efecto broncodilatador como parámetro de mejoría. Sin embargo, estos autores encuentran una respuesta positiva a la acción de los broncodilatadores, identificada por los cambios objetivados en los volúmenes pulmonares, que no habían sido detecta-

dos con los cambios en el FEV₁. Todos estos hallazgos han permitido sentar la hipótesis que una mejora de los volúmenes pulmonares tras broncodilatadores, incluso no estando acompañada de un incremento en el FEV₁, podría predecir beneficio clínico por lo que, como hallazgo novedoso del estudio, está la contribución potencial de aplicar estos tests en la práctica clínica diaria²⁴.

El atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación, son manifestaciones de la limitación al flujo aéreo en pacientes con EPOC, y parecen ser responsables de gran parte de la limitación al ejercicio y la disnea que presentan estos enfermos. El FEV₁ no proporciona datos sobre la extensión de la limitación al flujo espiratorio o de la hiperinsuflación dinámica²⁵. Junto con este parámetro, la Capacidad Inspiratoria y otros parámetros inspiratorios también proporcionan medidas indirectas de la hiperinsuflación pulmonar en reposo. Por todo ello, la Espirometría Lenta ha recobrado protagonismo en la evaluación de los pacientes con EPOC, por lo que parece razonable potenciar su realización en el futuro. Por otro lado, la Capacidad Inspiratoria parece ser un parámetro más útil que el FEV₁ en la monitorización de estos pacientes²⁶.

En este mismo sentido, se han dirigido los trabajos de investigación en los últimos años. Estimar volúmenes pulmonares a partir de maniobras que midan la Capacidad Inspiratoria (CI o IC) es una manera útil para el seguimiento de hiperinsuflación dinámica. Es muy importante tener una medida de CI reproducible en la práctica clínica, sobre todo a la hora de valorar, de forma individual, la respuesta a los fármacos que repercute, a su vez, de forma directa, sobre los volúmenes pulmonares.

Dolmage y Goldstein²⁷ efectúan el primer estudio que determina la reproducibilidad de registros seriados de la CI, en pacientes con EPOC severo, obtenidos mediante pruebas de esfuerzo (ejercicio físico progresivo). Para ello, realizan el estudio en 10 pacientes, que fueron sometidos al esfuerzo mencionado hasta que aparecieran síntomas clínicos. El flujo fue medido desde la boca con un neumotacógrafo. Las maniobras de CI fueron realizadas a intervalos de uno a tres minutos. Los pacientes repetían el test de ejercicio dos días más tarde. Se llevaron a cabo tres métodos diferentes para calcular la CI a partir del flujo. Para determinar qué método era el que ofrecía mejor reproducibilidad, evaluaron los siguientes:

1. IC calculada a partir de la “integración” del flujo inspirado, desde el principio hasta el final de la maniobra inspiratoria (IC_{insp}).
2. IC calculada a partir de la diferencia entre el volumen inspiratorio pico corregido (Capacidad Pulmonar Total), y el volumen al final de la espiración (EELV) corregido, tras 6 respiraciones precedidas de una IC “guía” (IC_{reg}).
3. IC calculada, tras corregir la parte espiratoria de la señal, como la diferencia entre la media del volumen al final de la espiración, tras 6 respiraciones precedidas de una IC “guía”, y un volumen pico inspiratorio (IC_{ratio}).

Encontraron que la IC calculada como la diferencia entre la EELV y la TLC no se vieron afectadas por técnicas no efectuadas correctamente, tales como cambios en el patrón de respiración acontecidos inmediatamente antes de las maniobras inspiratorias.

Dedujeron que la maniobra de CI es un método simple y no invasivo para valorar la hiperinsuflación dinámica^{28,29}. Ésta consiste en un descenso progresivo en la CI, como consecuencia de un incremento en la ventilación durante el ejercicio. En los pacientes con EPOC del estudio, se demostró un descenso lineal de la CI con el incremento en la ventilación mediante el ejercicio.

La capacidad que tienen las inspiraciones profundas de aliviar la obstrucción de la vía aérea es un fenómeno bien conocido en pacientes sanos. Dicho efecto también ha sido comprobado en pacientes asmáticos leves^{30,31}. Sin embargo, en el estudio de Scichilone et al.³² demuestran que el efecto broncodilatador de la inspiración está muy afectado en pacientes con EPOC leve. La reducción del efecto broncodilatador de la inspiración profunda, está asociado a una disminución de la transferencia de CO pulmonar (TLCO). Esto sugiere que la patología subyacente del parénquima pulmonar, puede ser responsable de la alteración en la broncodilatación con la inspiración profunda. Es posible que la ausencia de broncodilatación inducida por la inspiración pueda contribuir al desarrollo y la severidad de los síntomas respiratorios crónicos en pacientes con EPOC.

También existen estudios que han tratado de relacionar la tolerancia al ejercicio y la función pulmonar en la EPOC. Habitualmente, el grado de obstrucción se valora por el FEV₁ y la FVC, aunque hoy los trabajos van dirigidos a evaluar la Capacidad Inspiratoria como predictor de la tolerancia al ejercicio, siendo más importante dicha valoración que la medición del FEV₁

y la FVC. Además, los autores concluyen que la medición de la CI es útil en la evaluación del estado del paciente con EPOC en ese momento y de la monitorización evolutiva por una parte y, por otra, para valorar la eficacia del tratamiento³³. Refieren que ya es tiempo para la Capacidad Inspiratoria, “la Cenicienta” del test de función pulmonar, para tener un lugar entre sus dos hermanas, FEV₁ y FVC.

El objetivo del trabajo de González Constán et al.³⁴ fue determinar la relación entre la diferencia de la Capacidad Vital (dCV) medida mediante maniobras forzadas (Capacidad Vital Forzada) y maniobras lentas (Capacidad Vital Espiratoria), y la presencia de atrapamiento aéreo. También estudiaron el valor predictivo de esta diferencia como un marcador del grado de atrapamiento aéreo. Para ello, evaluaron 162 pacientes con sospecha de obstrucción de la vía aérea. A todos ellos se les realizó una espirometría simple y una ple-tismografía para la determinación de volúmenes pulmonares. Los pacientes se clasificaron según el grado de obstrucción, como: no obstruidos, y pacientes con obstrucciones leve, moderada y grave. Encuentran que la FVC es más baja que la Capacidad Vital Espiratoria (EVC) en individuos normales y en pacientes obstruidos. La diferencia entre ambos parámetros aumenta con el grado de obstrucción. La hiperinsuflación en pacientes con obstrucción de la vía aérea fue determinada por el grado de obstrucción (FEV₁) y por la diferencia de la CV entre maniobras forzadas y lentas. Los resultados del estudio, incluso en pacientes sanos, son ligeramente diferentes cuando la CV fue realizada mediante maniobra forzada o lenta. En esta misma línea, el cociente FEV₁/FVC subestima el grado de obstrucción que, sin embargo, sí es tenido en cuenta, cuando se utiliza el índice de Tiffeneau (FEV₁/VC). En los pacientes con obstrucción severa, la diferencia entre ambos índices fue superior al 22%.

En Pediatría, son escasos los estudios realizados en este sentido, a excepción de los de Campelo et al.³⁵ en el que valoraron la diferencia existente entre el índice de Tiffeneau (FEV₁/VC), realizado mediante Espirometría Lenta, y el índice FEV₁/FVC, realizado mediante Espirometría Forzada. Para ello, estudiaron 70 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 5 y 17 años, con una media de 11,2 años. Observaron que, en los niños colaboradores, el tiempo empleado iniciando la exploración con una Espirometría Lenta era solamente de dos minutos más que cuando realiza-

ban únicamente una espirometría forzada. También observaron que algunos niños comprendían mejor la técnica de la Espirometría Lenta que la forzada. Encontraron pequeñas diferencias significativas, entre la VC y la FVC, así como entre ambos índices pero, sin embargo, partiendo de la definición de obstrucción como un valor porcentual < 90% del valor teórico, ambos parámetros fueron capaces de identificar obstrucción en el mismo número de pacientes, concluyendo que la Espirometría Lenta no mejoraba la capacidad de diagnosticar obstrucción bronquial, no considerando imprescindible la realización de la Espirometría Lenta. Las directrices internacionales publicadas por la BTS 2005³⁶ y GINA 2006³⁷ no hacen referencia a la Espirometría Lenta.

Los trabajos más relevantes encontrados en la bibliografía sobre la Espirometría Lenta quedan reflejados en la tabla 2.

Conclusiones

1. La revisión bibliográfica sobre Espirometría Lenta ha resultado compleja dado que, tanto la nomenclatura de las distintas capacidades, volúmenes pulmonares y sus subdivisiones, así como la metodología empleada en los mismos, han sido diferentes, dificultando, por tanto, su interpretación.
2. Todos los estudios han sido llevados a cabo en adultos.
3. En nuestra búsqueda, sólo hemos encontrado un trabajo realizado en niños. En él, consideran que la Espirometría Lenta no mejora la capacidad de diagnosticar obstrucción bronquial.
4. La Sociedad Europea de Respiratorio recomienda la utilización de la Espirometría Lenta fundamentalmente para la evaluación de la Capacidad Vital.
5. La Espirometría Lenta parece tener un lugar en los estudios de obstrucción bronquial.
6. La Espirometría Lenta está recobrando protagonismo en la evaluación de pacientes con EPOC.
7. El estudio de la Capacidad Inspiratoria está siendo un parámetro más útil que el FEV₁ en la monitorización de pacientes con EPOC, así como para evaluar la tolerancia al ejercicio y la respuesta terapéutica.
8. En la edad pediátrica puede ser útil su empleo, dado que precisa menor colaboración por parte del paciente, no obstante, son necesarios más estudios en niños sobre la Espirometría Lenta.

Tabla 2. Publicaciones más relevantes sobre la Espirometría Lenta

Autor y año	Investigación	Conclusión
Bubis et al. 1980	En enfermos con obstrucción bronquial comparan: Espirometría Lenta (SVC) y forzada (FVC)	Tasas de Flujo espiratorio superiores en la SVC que en la FVC
Gove et al. 1987	Comparan SVC y FVC y valoran su variabilidad y reversibilidad	La reversibilidad de la FVC es superior a la de la SVC
Brusasco et al. 1997	Cambios de la CV dependiendo de las modificaciones del calibre de la vía aérea	A mayor severidad de obstrucción de la vía aérea, mayor es la diferencia entre la FVC y la CV lenta
Chhabra et al. 1998	Comparan FVC, SVC y CVI en pacientes sanos y con obstrucción de la vía aérea	En los pacientes con obstrucción, la SVC y la CVI son mayores que la FVC. Diferencia que se incrementa con el aumento de la obstrucción
Milic-Emili, 2000	Correlaciona la CI con la tolerancia al ejercicio en la EPOC	La Capacidad Inspiratoria es un buen predictor de la tolerancia al ejercicio
Campelo et al. 2001	Valoran la diferencia entre los índices FEV_1/VC con FEV_1/FVC para identificar obstrucción	Ambos índices fueron capaces de identificar obstrucción al mismo número de pacientes
Dolmage et al. 2002	Reproducibilidad de estudios seriados de CI en EPOC severa	La maniobra de CI es un método simple, no invasivo, para valorar la hiperinsuflación dinámica
Figueroa-Casas et al. 2003	Estudian volúmenes pre y post broncodilatación, analizando espirometrías y pletismografías en pacientes con EPOC	La Espirometría Lenta aportó un mayor porcentaje de pacientes respondedores a los broncodilatadores
Scichilone et al. 2004	Estudian el efecto broncodilatador de la inspiración en EPOC leve	El efecto broncodilatador de la inspiración se encuentra muy disminuido
González Constán et al. 2005	Valoran la relación entre diferencia de la CV (dVC) mediante maniobras forzadas y lentas y la presencia de atrapamiento, así como el valor predictivo de dicha diferencia como marcador del grado de atrapamiento	Resultados diferentes con CV mediante maniobras lentas o forzadas. FEV_1/FVC subestima el grado de obstrucción

Bibliografía

- Casan Clará P. Flujos ventilatorios forzados y volúmenes pulmonares. Introducción, índices y definiciones. I Curso sobre la Función Pulmonar en el Niño (Principios y Aplicaciones). Madrid: Ergon; 1997. p. 20-2.
- Hutchinson J. On the capacity of the lungs and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Soc (Lond) Trans* 1846; 29: 137-45.
- Cobos Barroso N. ¿Por qué estudiamos la función pulmonar? III Curso sobre la Función Pulmonar en el Niño (Principios y Aplicaciones). Madrid: Ergon; 2003. p. 1-2.
- Quanger PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party, "Standardization of Lung Function Tests" European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6(16): 5-40.
- Levitzky MG. Alveolar ventilation. En: Levitzky MG, (eds.). *Pulmonary Physiology*. 5ª ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 55-84.
- Pérez Navero JL, Torres Borrego J. Fisiología de la respiración. En: González Pérez-Yarza E, (ed.). V Curso sobre la Función Pulmonar en el Niño (Principios y Aplicaciones). Madrid: Ergon; 2005. p. 1-11.
- López-Herce Cid J, Rupérez Lucas M, García Sanz C, García Sánchez E. Fisiología de la respiración. En: Cobos N y Pérez-Yarza EG, (eds.). *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergon; 2003. p. 19-41.

8. Liñán Cortés S, Reverté Bover C, Cobos Barroso N. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: Cobos N y Pérez-Yarza EG, (eds.). Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon; 2003. p. 151-82.
9. Standardization of spirometry: 1987 Update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-98.
10. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
11. Brulot N, Kadas V, Grassino A, Milic-Emili J. Positional variation in lung volumes in COPD. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A764.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
13. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after cholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542-9.
14. Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607-12.
15. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997; 10: 543-9.
16. Sériès F, Cormier Y, La Forge J. Role of lung volumes in sleep apnea-related oxygen desaturation. *Eur Respir J* 1989; 2: 26-30.
17. Derveaux L, Ivanoff I, Rochette F, Demedts M. Mechanism of pulmonary function changes after surgical correction for funnel chest. *Eur Respir J* 1988; 1: 823-5.
18. Bubis MJ, Sigurdson M, McCarthy DS, Anthonisen NR. Differences between slow and fast vital capacities in patients with obstructive disease. *Chest* 1980; 77: 626-31.
19. Gove RI, Shepherd J, Burge PS. Variability and reversibility of the slow and forced vital capacity in chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 182-5.
20. Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR. Vital capacities in acute and chronic airway obstruction: dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J* 1997; 10: 1316-20.
21. Chhabra SK. Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the best measure of vital capacity? *J Asthma* 1998; 35(4): 361-5.
22. Figueroa-Casas JB, Díez AR, Rondelli MP, Figueroa-Casas MP, Figueroa-Casas JC. Assessment of bronchodilator response through changes in lung volumes in chronic airflow obstruction. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 377-82.
23. American Thoracic Society. Lung Function Testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
24. Boni E, Corda L, Franchini D. Volume effect and exertional dyspnea alter bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax* 2002; 57: 528-32.
25. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42S-7S.
26. García Rfo F. Importancia del atrapamiento aéreo en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(supl. 3): 1-8.
27. Dolmage T, Goldstein R. Repeatability of Inspiratory Capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest* 2002; 121: 708-14.
28. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during, exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1557-65.
29. Bauerle O, Chrusch CA, Younes M. Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 57-68.
30. Scichilone N, Kapsali T, Permutt S. Deep inspiration-induced bronchoprotection is stronger than bronchodilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 910-16.
31. Jensen A, Atileh II, Suky B. Selected contribution: airway caliber in healthy and asthmatic subjects; effects of bronchial challenge and deep inspirations. *J Appl Physiol* 2001; 91: 506-15.
32. Scichilone N, Marchese R, Catalano F, Vignola AM, Togías A, Bellia V. Bronchodilatory effect of deep inspiration is absent in subjects with mild COPD. *Chest* 2004; 125: 2029-35.
33. Milic-Emili J. Inspiratory capacity and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2000; 7: 282-5.
34. González Constán E, Palop Medina J, Herrejón Silvestre A, Inchaurrega Álvarez I, Blanquer Olivares R. Difference between the slow vital capacity and forced vital capacity: Predictor of Hyperinflation in patients with airflow obstruction. *Internet J Pulmonary Med* 2005; 4: 2.
35. Campelo O, Villa JR, Almería E, Zuriarrain Y, Sequeiros A, Fernández Plaza S. ¿Es necesario realizar una Espirometría Lenta antes de una forzada? *An Esp Pediatr* 2001; 54(2): 58.
36. British Guideline on the management of asthma (SIGN Update November 2005). A national clinical guideline. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Update 2005. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/signn63.pdf>.
37. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Update 2006. Disponible en <http://www.ginasthma.com>.

La espirometría forzada

A. Escribano Montaner, N. Díez Monge

Unidad Neumología Infantil. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Universidad de Valencia.

Introducción

Los tests de función pulmonar son los métodos que utilizamos para conocer el funcionamiento de las vías aéreas y de los pulmones. Con ellos podemos detectar alteraciones fisiopatológicas que corroboren una sospecha diagnóstica previa, valorar la gravedad del proceso, controlar la respuesta terapéutica y confirmar la evolución de la enfermedad.

Entre ellos, la prueba más común es la **espirometría** y se utiliza habitualmente como punto de partida en la evaluación funcional de los pacientes con enfermedad pulmonar. Se trata de una exploración sencilla y compleja a la vez. Sencilla porque, de forma rápida y no invasora, proporciona información valiosa sobre la mecánica pulmonar. Compleja porque requiere la cooperación del paciente, la presencia de un profesional entrenado en su interpretación y de un equipo bien preparado para su realización. Es una técnica reproducible, con una metodología estandarizada, de bajo costo^{1,2}, que mide el volumen de aire que un individuo inhala y exhala, en valores absolutos o en función del tiempo. Con las nuevas técnicas, la espirometría también puede medir el flujo.

Para poder interpretarla conviene recordar algunos conceptos fisiológicos de la respiración normal.

Volúmenes y capacidades pulmonares

Dentro del tórax existen dos fuerzas que trabajan en dirección opuesta: las costillas, que lo traccionan hacia fuera, expandiéndolo y aumentando la capacidad pulmonar, y el retroceso elástico de los pulmones, que lo retrae hacia dentro, disminuyendo su volumen. Durante la respiración tranquila, normal, hay un esfuerzo inspiratorio activo seguido de una espiración pasiva. En ella, movilizamos un volumen de aire que se conoce como volumen corriente o **volumen tidal** (VT o TV). Al final de una respiración tranquila, las fuerzas netas están en equilibrio, de modo que el volumen que queda en el tórax

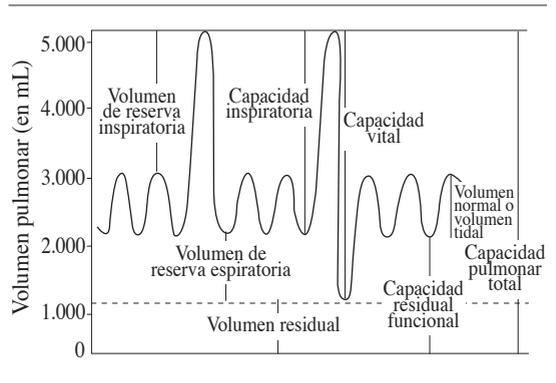


Figura 1. Volúmenes y capacidades pulmonares normales.

tras una espiración normal, en reposo, es la **capacidad residual funcional** (CRF o FRC). Renovar el volumen pulmonar desde la capacidad residual funcional requiere un esfuerzo para cambiar la forma del tórax. Una inspiración máxima alcanza la **capacidad pulmonar total** (CPT o TLC), que es el volumen de gas que contienen los pulmones completamente inflados, y una espiración máxima, exhalando tanto aire como sea posible, deja en el pulmón un volumen de aire conocido como **volumen residual** (VR o RV). La diferencia entre la TLC y el RV es la **capacidad vital** (CV o VC), que es el volumen máximo que puede ser movilizado dentro y fuera de los pulmones, y que se genera con una inspiración máxima seguida de una espiración máxima (Figura 1).

Tipos de espirometría

La espirometría puede ser simple o forzada, según se determine durante la mecánica respiratoria relajada, utilizando *todo el tiempo* que el paciente necesite, o mediante maniobras a máximo esfuerzo, expulsando *todo el aire* que contengan sus pulmones en el *menor tiempo* posible, tras una inspiración máxima. La información derivada de cada una de estas técni-

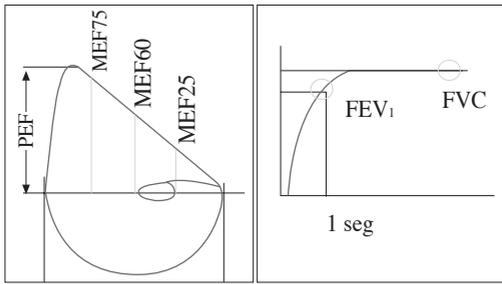


Figura 2. Curvas flujo-volumen y volumen-tiempo.

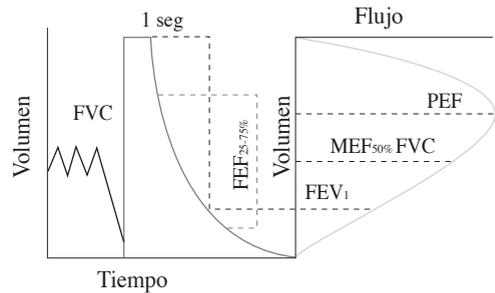


Figura 3. Correlación de los parámetros espirométricos.

cas es diferente. La **espirometría forzada** proporciona información de mayor relevancia clínica, mientras que la simple completa los resultados de la primera³ permitiendo, en ocasiones, obtener una mayor VC al producir un menor colapso de las vías aéreas.

Espirometría forzada

La **espirometría forzada** es el test más básico de función pulmonar y mide el mayor volumen de aire que puede ser movido dentro y fuera de los pulmones.

Si, a través de un espirómetro, se efectúa una inspiración lenta pero máxima, seguida de una espiración *lo más rápida y prolongada posible*, se obtiene un trazado en el que el volumen se inscribe en función del tiempo (**curva volumen-tiempo**). Si la misma maniobra se efectúa a través de un neumotacógrafo, se obtiene una gráfica en la que el flujo instantáneo aparece en función del volumen pulmonar al que se ha generado (**curva flujo-volumen**) (Figura 2). Recordando que el flujo no es más que la velocidad con que un gas es exhalado, su medición se recoge en litros/seg (L/seg) o litros por minuto (L/min). La correlación entre ambas curvas se aprecia en la figura 3.

¿Qué factores determinan el flujo espiratorio máximo en un sujeto?

Todos tenemos nuestras propias curvas flujo-volumen o volumen-tiempo máximas y, salvo en su primera porción, su morfología obedece a unos condicionantes físicos constantes que no dependen de la voluntad del paciente, ni del esfuerzo realizado. Esto hace que la curva sea altamente reproducible.

Durante la espiración forzada, la presión que genera el flujo de aire a través de la vía aérea es la pre-

sión alveolar (*Palv*), –superior a la atmosférica–, que nace de la suma de la presión provocada por los músculos espiratorios y transmitida a la cavidad pleural (*Ppl*) y la presión derivada de las propiedades elásticas del tejido pulmonar (*Pst*) [$Palv = Ppl + Pst$]³.

A lo largo de la espiración forzada, la *Palv* se utiliza para ir venciendo la resistencia que las vías aéreas oponen a la salida del aire (*airway resistance*; Raw). Por ello, siempre que la fuerza muscular (*Ppl*) esté conservada, el flujo generado a un determinado volumen pulmonar es directamente proporcional a la presión elástica pulmonar (*Pst*) e inversamente proporcional a la resistencia de la vía aérea. La *Pst* y el calibre de las vías aéreas dependen del volumen pulmonar, que va disminuyendo en el curso de la espiración por lo que, a medida que la espiración progresa, ambos se reducen. Esta disminución progresiva hace que, en algún punto del árbol bronquial, la presión dentro y fuera de la vía aérea se iguale (punto de igual presión, *equal pressure point* o EPP). Si el EPP se halla en una zona colapsable del árbol bronquial, se produce una *limitación dinámica del flujo* aéreo y, a partir de ese momento, el flujo deja de depender del esfuerzo realizado³. Desde entonces y hasta el final de la espiración, los flujos máximos obtenidos se corresponden con cada uno de los volúmenes que van quedando en el pulmón hasta llegar al RV.

En las enfermedades obstructivas, como el asma, el estrechamiento de las vías aéreas traslada este punto más cerca de los alvéolos, lo que provoca una limitación del flujo en estadios más tempranos de la espiración y el cierre de las vías aéreas a un volumen pulmonar mayor de lo normal. El aire queda atrapado en los alveolos, y el volumen residual y la FRC aumentan a expensas de la VC y la capacidad inspiratoria.

Por ello, un pulmón afectado por asma requiere más tiempo que el pulmón normal para exhalar el mismo volumen de gas, lo que se traduce en un cambio de la morfología de la curva espiratoria.

¿Qué equipo se necesita para realizar una espirometría?

Un laboratorio de exploración funcional respiratoria debe ser dirigido por un médico especialista entrenado en función pulmonar y encargado de la formación de los técnicos. El lugar donde se lleve a cabo la prueba debe ser tranquilo y preparado para que el niño se sienta cómodo, con juguetes, pósters o dibujos que creen un entorno agradable. El espirómetro elegido para niños debe tener inercia baja y responder a volúmenes pequeños y flujos bajos.

En todos los casos, el aparato tiene que cumplir unos requisitos mínimos para su uso, entre otros, sencillez, portabilidad, capacidad de almacenamiento de al menos 6 maniobras, registro gráfico simultáneo de la curva flujo/volumen, valores de referencia para compararlos con los datos obtenidos, impresiones numérica y gráfica⁴. Las especificaciones mínimas sobre exactitud, precisión, rango, linealidad, resistencia, resolución del mínimo volumen detectable, calibración, etc., de los espirómetros y las recomendaciones sobre instrucción, ejecución de la maniobra, morfología de las curvas, control de la infección e interpretación de los resultados, han sido publicados por organismos oficiales como la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR)², la *American Thoracic Society* (ATS)¹ y la *European Respiratory Society* (ERS)^{5,6}.

Los espirómetros se deben calibrar a diario con una jeringa de precisión de 3 litros con un límite de $\pm 3\%$. Deben ser testados para fugas y se deben incluir en el programa los datos diarios de presión, temperatura y humedad ambiental para corregir de unidades ATPS (ambiente, temperatura y presión, saturado con vapor de agua), a unidades BTSP (*body* o corporal, temperatura y presión saturado con vapor de agua). Se podrán emplear filtros bacterianos homologados y se tomarán las medidas oportunas de control de la infección con la limpieza rutinaria diaria del equipo⁷.

¿Cómo se efectúa una espirometría forzada?

La correcta realización de la espirometría está directamente relacionada con la tenacidad, obstinación y perseverancia del técnico, que debe instruir primero y animar vigorosamente al niño después, en cada una de

las fases respiratorias, para obtener unos datos adecuados que permitan su apropiada interpretación. En cada prueba debe anotarse la valoración subjetiva del esfuerzo del niño.

Antes de iniciar la prueba, el técnico debe introducir los datos del paciente (nombre, edad, talla y peso), comprobar que el niño no ha hecho un esfuerzo previo y anotar los medicamentos que esté utilizando o haya utilizado. Debe explicar completa y cuidadosamente al paciente todas las maniobras que tiene que efectuar. Esto aumenta el rendimiento de la técnica un 10%.

El niño debe permanecer sentado, con el tórax erecto, con la cabeza en posición neutral y con ropa no ajustada. Se utiliza siempre una pieza bucal que se introduce en la boca, entre los dientes, sellándola con los labios, comprobando que no haya fugas. Se ocluye a continuación la nariz con una pinza apropiada. Se instruye al niño para que respire normalmente hasta lograr, tras varias respiraciones, un volumen tidal (corriente) constante. Se le dice entonces que inspire y espire tan profundamente como sea posible hasta la capacidad pulmonar total. Tras realizar una inspiración lenta, sostenida, durante 1-2 segundos hasta la inflación total (“¡Toma aire,...! ¡¡Más, más, más...!!”), seguida de una breve pausa (¡Para!,...), se le anima vigorosamente a que sople hacia fuera, primero muy fuerte como si tratara de apagar de golpe todas las velas de una tarta de cumpleaños (“Ahora: ¡¡ sopla, sopla, sopla...!!”), lo más enérgica y largamente posible, (“¡¡ más, más, más...!!”), –al menos durante 4 segundos–, hasta que sea incapaz de sacar más aire (¡aprieta, aprieta, más...!!”). En ese momento se le dice que “coja aire” (¡“chupa hacia dentro”!!!) hasta el punto de máxima inspiración, finalizando entonces la prueba (Figura 4).

Hay que lograr que el comienzo de la maniobra espiratoria forzada sea brusco y que el niño mantenga la espiración hasta alcanzar un flujo prácticamente de “0” (> 25 mL/seg)³.

La maniobra es válida cuando se obtienen **tres registros** con diferencias entre cada una de ellas en la VC, **no mayores del 5%**. Se escoge aquella curva en la que la suma de los valores de la FVC y del FEV₁ sea la mayor (norma ATS), o superponiendo las tres mejores curvas y aceptando los mejores valores (norma ERS).

Por lo general, los niños son capaces de conseguir una adecuada colaboración a partir de los 5 años⁸, aunque entre los 3 y los 5, casi el 30% pueden conseguir realizarla si son bien entrenados⁹. A esas edades tienen



*Al menos durante 4 segundos.

Figura 4. Esquema de la realización de la espirometría.

dificultades para interpretar cómo deben efectuar las maniobras de soplar, usar la máxima fuerza o expeler todo el aire, por eso en ellos es conveniente ensayar previamente la técnica, o utilizar juegos o programas de animación que, a través de la pantalla del ordenador (velas, bolos,...), incentiven y estimulen al niño en su esfuerzo inspiratorio o espiratorio¹⁰. Estos mismos incentivos sin embargo, podrían entorpecer la realización de la maniobra en niños mayores (6-8 años), por lo que no pueden ser rutinariamente recomendados en todos los casos¹¹. Recientemente se han publicado normativas específicas para el grupo de edad preescolar¹².

¿Qué parámetros espirométricos son los de mayor utilidad clínica?

Las dos medidas más importantes a valorar en el espirograma son el FEV_1 y la FVC. Sus valores normales se obtienen de estudios poblacionales y varían en función de la edad, sexo, raza, altura y peso corporal^{3,13}. Se expresan como valores absolutos y como porcentaje de los de referencia. En general, cifras $> 80\%$ del predicho son considerados normales.

La FVC, ya definida anteriormente, es un indicador de la capacidad pulmonar.

El FEV_1 es un parámetro de flujo. Corresponde a la porción de la FVC, que es expulsada durante el primer segundo. Refleja la resistencia de las grandes vías aéreas y se utiliza para valorar el grado de obstrucción y el curso evolutivo de la enfermedad. Se correlaciona con la gravedad de los síntomas y con el pronóstico. Los niños pequeños pueden vaciar completamente sus pulmones en un segundo, por lo que en ellos se podría valorar el volumen espirado en el primer medio segundo ($FEV_{0,5}$).

Estos parámetros se expresan en litros o mL y/o en forma de porcentaje del valor de referencia.

La relación FEV_1/FVC ($\% FEV_1$) expresa el volumen de aire exhalado en el primer segundo respecto al máximo volumen que puede ser expulsado en la maniobra de espiración forzada. Es un parámetro que permite al clínico diferenciar los procesos obstructivos de los restrictivos, ya que un individuo joven y sano es capaz de exhalar más de las 3/4 partes (80%) de su FVC en el primer segundo. Los pacientes con procesos obstructivos tienen un FEV_1 bajo ($< 70\%$) y una relación FEV_1/FVC reducida, mientras que los restrictivos tienen unos valores bajos de FEV_1 y FVC con una relación normal.

Se expresa como porcentaje simple y debe diferenciarse del cociente FEV_1/VC , también llamado *índice de Tiffeneau*. En individuos sanos, ambos porcentajes son similares; sin embargo, en aquellas circunstancias en las que se produce un colapso dinámico de las vías aéreas, la FVC es menor que la VC y ambos cocientes difieren entre sí.

FEF_{25-75} , o flujo espiratorio máximo entre el 25 y 75% de la FVC, se expresa también en L/seg, mL/seg, o como porcentaje del valor de referencia. Refleja generalmente el flujo a través de la pequeña y mediana vía aérea, por lo que su descenso sería expresión de una obstrucción de este sector del árbol bronquial¹⁴. Entre ellos, el **FEF_{50}** es el parámetro de elección ya que muestra menor variabilidad¹⁵.

Todos estos parámetros pueden apreciarse en la curva volumen-tiempo.

En la curva flujo-volumen puede valorarse también el flujo espiratorio máximo, o pico de flujo (**PEF**), que corresponde al flujo máximo conseguido durante la espirometría forzada y se genera antes de la expulsión del 15% de la FVC. Se expresa en L/seg, o como porcentaje del valor de referencia. Puede ser medido con miniespirómetros portátiles pero, al ser un parámetro muy dependiente del esfuerzo máximo del paciente, necesita de un correcto entrenamiento.

Validación de la espirometría

Un aspecto a tener presente antes de comenzar a interpretar la espirometría es la calidad del estudio. Para ello existen unos criterios de aceptación y de reproductibilidad^{1,6,16}:

1. **Forma de la curva apropiada:** libre de artefactos (por tos o cierre precoz de la glotis) y de problemas del propio equipo (fugas).

La tos, durante la espirometría, da lugar a la aparición repentina de espículas agudas en la porción

decreciente de la curva espirométrica. El cierre precoz de la glotis provoca el cese abrupto del flujo durante la espiración, lo que se manifiesta, en la curva F-V, por un corte brusco de la parte final del asa espiratoria.

2. **Esfuerzo satisfactorio** a juicio del técnico, con un inicio correcto, sin indecisiones. Un esfuerzo insuficiente aborta o interrumpe la cumbre del asa espiratoria en la curva flujo-volumen y reduce el PEF.
3. **Espiración sostenida** de al menos 4 segundos –en adultos–, o de 2-3 segundos en niños¹⁷, en la curva flujo-volumen y/o un *plateau* en la curva volumen-tiempo de, al menos, un segundo.
4. **Al menos tres FVC**, con una diferencia no mayor del 5%.

Los criterios de calidad propuestos por la ATS¹ fueron evaluados en 4.000 estudiantes de 9-18 años, a lo largo de 3 años, con espirometrías anuales¹⁸, apreciando que aquellos que referían una historia de asma realizaban la maniobra significativamente mejor que los demás y que la mayoría de los niños y adolescentes estudiados cumplían los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la ATS, un 95% del tiempo de estudio. Estos resultados coinciden con los del estudio EMPECE¹⁹, sobre 3.347 niños de 8-12 años, en el que se concluye que, para mantener la calidad de los tests a lo largo del tiempo, se precisa un estricto control, especialmente en lo que respecta a la actuación del/los técnico/s que manejan al niño. Arets et al.²⁰, en otro trabajo similar valorando, en esta ocasión, la aplicabilidad tanto de los criterios de la ATS como los de la ERS en 446 niños de 5-19 años, demuestran que, aunque la mayoría de las curvas flujo-volumen obtenidas eran útiles para su interpretación, no cumplían los criterios de calidad exigidos por ambas sociedades y que, en los mayores de 8 años, el mínimo tiempo espiratorio forzado debería reducirse a 2 segundos y a 1 segundo en los menores de esa edad, con lo que se garantizaría la realización del máximo esfuerzo espiratorio en más del 90% de los niños.

En cualquier caso, el no cumplimiento de estos criterios podría limitar la fiabilidad de la espirometría si el resultado es anormal. En cambio, si esto ocurre con resultados normales, el test puede ser interpretado como normal.

Un espirograma aceptable no debería ser rechazado sólo porque no puede ser reproducido. Hasta 8 maniobras pueden ser repetidas para intentar cumplir los criterios. A partir de este número, el cansancio pue-

de influir en los resultados, y no está justificado seguir intentándolo. Cuando se quieren evaluar los resultados obtenidos en varias curvas espirométricas de un mismo paciente, debe recogerse el mayor FEV₁ y la mayor FVC, aunque sean de registros distintos. Por el contrario, el FEF₂₅₋₇₅ debería tomarse del mejor trazado espirométrico¹.

Los trazados inadecuados se relacionan frecuentemente con un esfuerzo insuficiente, con el cierre precoz de la glotis o con la existencia de tos; sin embargo, estos artefactos pueden no modificar los valores del FEV₁ y de la FVC.

Interpretación clínica

La espirometría debe interpretarse valorando, no sólo las determinaciones absolutas de los flujos y volúmenes obtenidos, sino la forma y trazado de las curvas espirométricas²¹. Existen estudios poblacionales realizados en niños españoles²²⁻²⁵, europeos²⁶ y americanos²⁷, que pueden ser tomados como patrón de referencia en la población infantil, expresando los resultados de la espirometría como porcentaje de esos valores teóricos. Cifras menores de las establecidas como límite inferior para niños sanos se consideran patológicas y son distintas para los diferentes parámetros evaluados. En un reciente estudio llevado a cabo en EE.UU. sobre 70 niños normales entre 6-18 años de edad, se valoró la diferencia entre las determinaciones medidas y las predichas por diferentes ecuaciones de referencia²⁸ apreciando diferencias entre 7-16% para el FEV₁ y FVC, y entre 1-4% para la globalidad. Por este motivo, no es recomendable extrapolar valores de referencia más allá del rango de edad de los niños testados.

En general, para niños mayores y adultos, los porcentajes de normalidad para la FVC y FEV₁ se sitúan en el 80%, mientras que para el FEF₂₅₋₇₅, en el 60%. En cualquier caso, la comparación evolutiva de los valores absolutos de cada paciente es muy útil y recomendable, siendo en este caso el mejor valor de referencia el del propio paciente¹³.

La forma y tamaño de las curvas proveen una importante información, ya que ciertas patologías tienen curvas con formas características, por lo que es muy importante reconocer los diferentes formatos.

- Una **curva flujo-volumen normal** (Figura 5) tiene un rápido incremento del flujo espiratorio que alcanza enseguida un pico máximo, agudo (PEF), para comenzar entonces a declinar gradualmente hasta

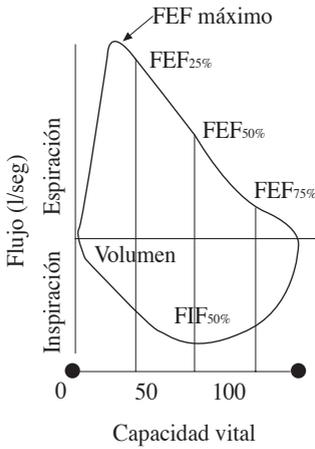


Figura 5. Curva flujo-volumen normal.

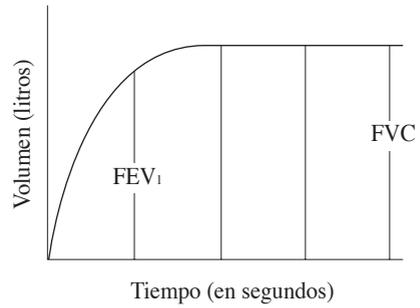


Figura 6. Curva volumen-tiempo normal.

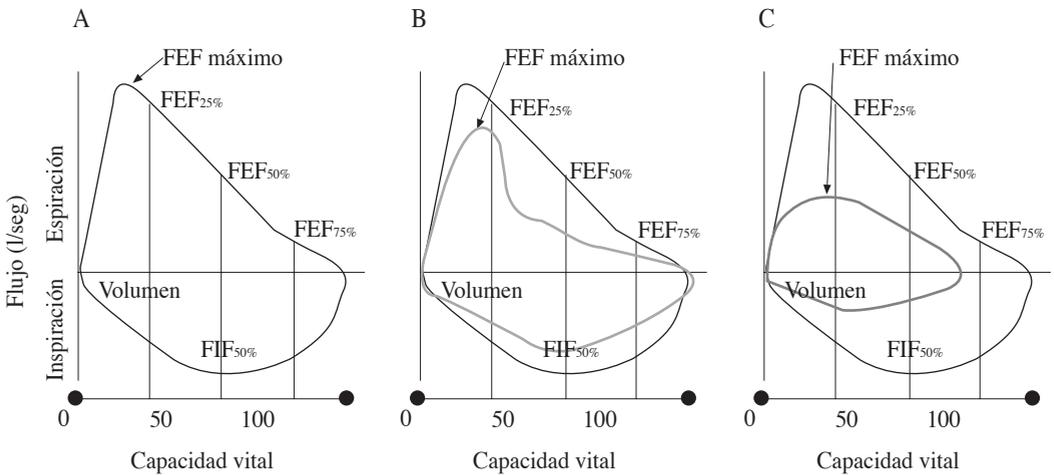


Figura 7. A: curva normal; B: patrón obstructivo; C: patrón restrictivo.

llegar a “0”. Se forma así, en lenguaje “pediátrico”, una montaña alta y empinada, sin redondeces ni nuevas cumbres. Sólo la primera parte de la curva espiratoria (PEF) depende del esfuerzo, pero la porción inspiratoria del lazo es totalmente esfuerzo dependiente. Es un profundo trazado convexo en la porción negativa del eje. El flujo inspiratorio máximo al 50% de la capacidad vital forzada (MIF_{50%}FVC) es mayor que el flujo espiratorio máximo al 50% de la capacidad vital forzada (MEF_{50%}FVC), debido a la compresión dinámica de las vías aéreas, por lo que la relación MEF_{50%}FVC/MIF_{50%}FVC es < 1,0.

- Una curva normal volumen tiempo (Figura 6) tiene una rápida pendiente y accede a un *plateau* tras la exhalación. El máximo volumen alcanzado representa la FVC, mientras que el volumen obtenido tras el primer segundo representa el FEV₁.

Patrones espirométricos

Patrón espirométrico obstructivo (Figura 7)

Confiere a la curva flujo-volumen una forma cóncava o excavada. Se da en aquellas enfermedades en las que se produce una limitación del flujo aéreo, como el

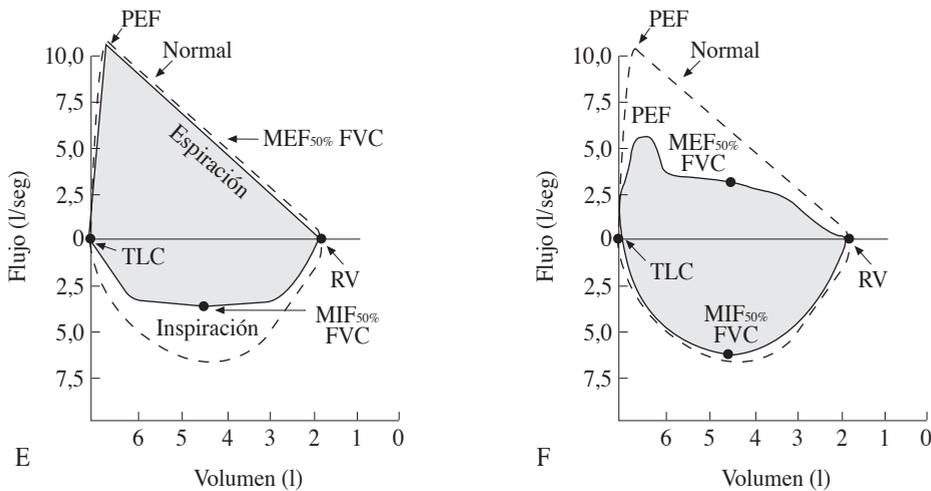


Figura 8. Obstrucciones variables extra (E) e intratorácica (F).

asma. La clave para el diagnóstico y graduación de la obstrucción es el FEV₁. Si es bajo y la relación FEV₁/FVC está disminuida, estamos ante un paciente que presenta una obstrucción bronquial. En los niños, en los que el asma leve es el tipo más frecuente, no siempre vamos a encontrar una reducción del FEV₁, siendo más fácil detectar una reducción de los FEF_{25%-75%}.

A medida que el atrapamiento de aire aumenta, disminuyen todos los flujos cronometrados y también lo hace la FVC, pero el volumen espiratorio forzado sigue siendo relativamente el más bajo.

El grado de gravedad del patrón de obstrucción bronquial se evalúa también a través del FEV₁, siendo leve entre el 70 y 79% del valor calculado como normal, moderado entre el 60 y 69%, moderadamente grave entre el 50 y 59%, grave entre el 34 y 49% y finalmente muy grave por debajo del 34%¹. En el niño esta clasificación no ha sido establecida.

Patrón espirométrico restrictivo (Figura 7)

Aparece en aquellas enfermedades que cursan con disminución del volumen pulmonar (neumopatías intersticiales, distrofias musculares...). La forma de la curva suele ser normal, aunque algo más pequeña. Se sospecha cuando existe una disminución de la FVC y de los flujos forzados, con una relación FEV₁/FVC normal o aumentada (> 75%)¹³. Debe confirmarse con el estudio de los volúmenes pulmonares estáticos, que

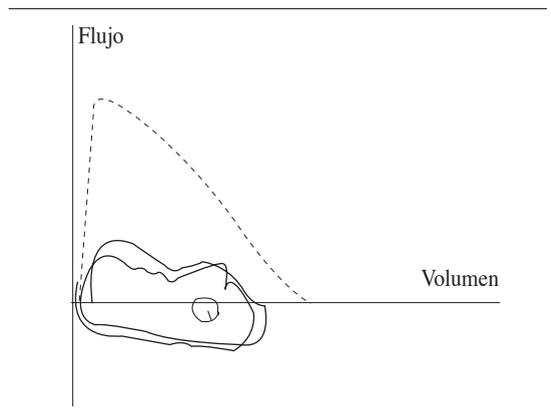


Figura 9. Obstrucción fija intra-extratorácica.

mostrará una disminución de la capacidad pulmonar total (TLC).

Otros trazados espirométricos

Por la forma del trazado en la curva flujo-volumen se pueden sospechar ciertas patologías de las vías aéreas medias, intra o extratorácicas.

- Una **curva inspiratoria aplanada** (Figura 8), con un trazado espiratorio normal, traduce la existencia de una obstrucción variable, extratorácica, que obstaculiza la entrada de aire a los pulmones sin oponerse a la espiración normal. Esto ocurre en la

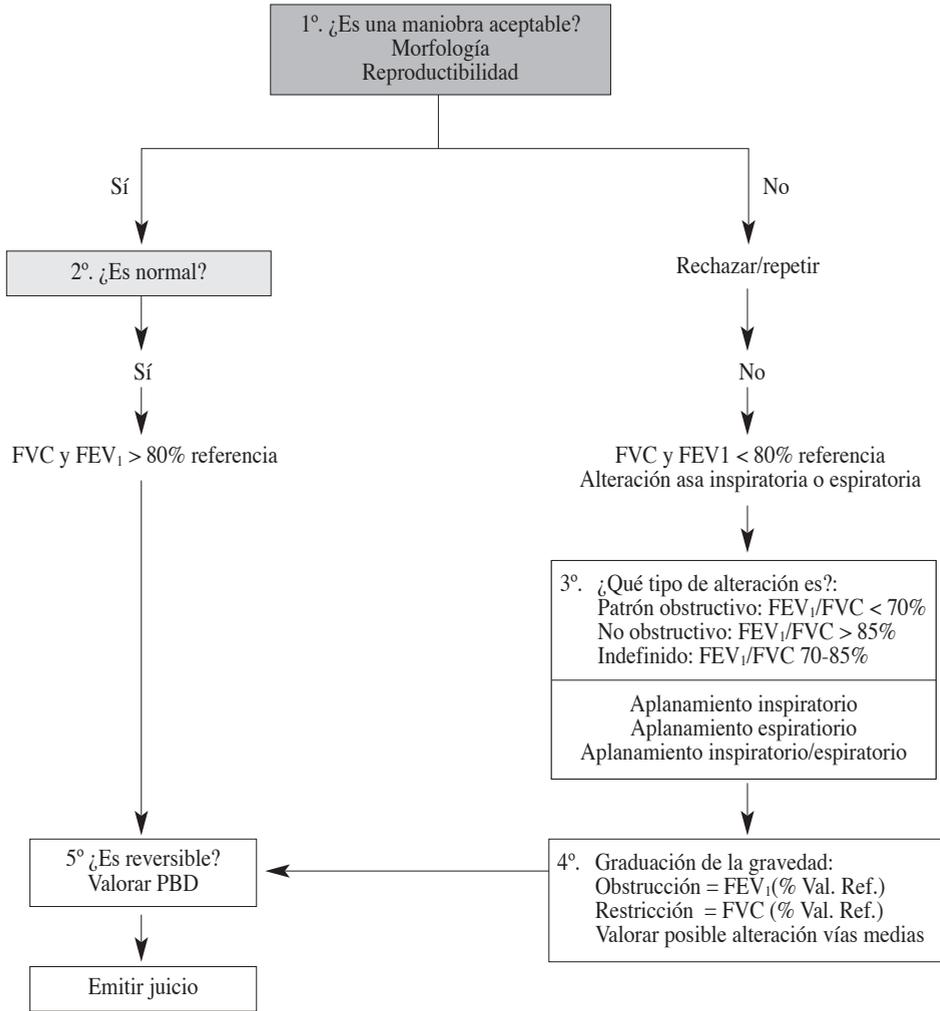


Figura 10. (Modificada de 3). Algoritmo para la interpretación de una espirometría forzada. PBD: prueba bronco-dilatadora (véase capítulo).

laringomalacia o en la parálisis de las cuerdas vocales que provoca oclusión de la vía aérea durante la inspiración, disminuyendo el flujo inspiratorio. El MIF 50%FVC es < MEF 50%FVC.

- Si, por el contrario, el **plateau** se observa sólo en el **asa espiratoria** (Figura 8), la limitación del flujo se ha producido durante la espiración, lo que se debe a una obstrucción, no fija, intratorácica (traqueomalacia, por ejemplo). Ocurre porque, durante la inspiración, la presión negativa intrapleurales ayuda a la tráquea blanda a abrirse, lo que permite una normal entrada de aire pero, durante la espi-

ración forzada, las paredes colapsables se pegan y el flujo cae.

Si lo que observamos es una curva de apariencia rectangular (Figura 9), lo que está ocurriendo es una limitación del flujo, tanto durante la inspiración como durante la espiración, con un MEF = MIF, y esto lo produce una obstrucción fija de la vía aérea media (estenosis traqueal, parálisis bilateral de las cuerdas vocales).

Para facilitar la interpretación de la espirometría forzada, se puede seguir el algoritmo mostrado en la figura 10, modificado del propuesto por Togos³.

Indicaciones de la espirometría forzada^{3,4}

- Detección y evaluación de la disfunción pulmonar.
- Control evolutivo de la enfermedad.
- Monitorización de la respuesta al tratamiento.
- Evaluación preoperatoria en pacientes de riesgo.
- Evaluación de la función pulmonar en trasplantados.
- Estudio del asma e hiperreactividad bronquial. Clasificación de su gravedad.
- Detección de patología respiratoria obstructiva en estadios subclínicos o asintomáticos (descenso de los mesoflujos).
- Detección de la patología respiratoria restrictiva en estadios iniciales, cuando la Rx de tórax es aún normal.
- Detección de alteraciones funcionales o estructurales de las vías aéreas medias, intra o extratorácicas.
- Valoración del impacto respiratorio de enfermedades de otros órganos o sistemas.
- Valorar efectos adversos de fármacos o tóxicos, irritantes ambientales u ocupacionales.
- Estudios epidemiológicos poblacionales.

Bibliografía

1. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
2. Sanchis Aldás J, Casán Clará P, Castillo Gómez J, González Mengado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Normativa para la espirometría forzada. Recomendaciones SEPAR nº 1. Barcelona: Ed. Doyma; 1985. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 132-42.
3. Togores B, Pons S, Agustí AGN. Espirometría: análisis de flujos y volúmenes pulmonares. En: Agustí AGN, (ed.). *Función pulmonar aplicada. Puntos clave*. Barcelona: Ed. Doyma Libros SA; 1995. p. 17-34.
4. Oliva Hernández C, Gómez Pastrana D, Sirvent Gómez J, Asensio de la Cruz O. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte 1. Espirometría y prueba broncodilatadora. *An Pediatr (Barc)*, en prensa.
5. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-61.
6. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, 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.
7. Liñán Cortés S, Cobos Barroso N, Reverté Bover C. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. Tomo 6. Neumología. Madrid (España): Asociación Española de Pediatría (AEP); 2003; p. 251-72.
8. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (3 Pt 1): 619-23.
9. Kozłowska WJ, Aurora P. Spirometry in the pre-school age group. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6(4): 267-72.
10. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children. *Chest* 2005; 128(3): 1146-55.
11. Gracchi V, Boel M, van der Laag J, van der Ent CK. Spirometry in young children: should computer-animation programs be used during testing? *Eur Respir J* 2003; 21(5): 872-5.
12. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, Bush A. London Cystic Fibrosis Collaboration. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(10): 1152-9.
13. Lemen RJ. Pulmonary function testing in the office, clinic, and home. En: Chernick, (ed.). *Disorders of the Respiratory tract in children*. Ed. 5. Philadelphia: WB Saunders Co; 1990. p. 147-54.
14. McFadden ER Jr, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med* 1972; 52(6): 725-37.
15. Bar-Yishay E, Amirav I, Goldberg S. Comparison of maximal midexpiratory flow rate and forced expiratory flow at 50% of vital capacity in children. *Chest* 2003; 123(3): 731-5.
16. Liñán Cortés S, Reverté Bover C, Cobos Barroso N. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG. (eds.). Madrid: Ergon; 2003. p. 151-82.
17. Hilman BC, Allen JL. Clinical applications of pulmonary function testing in children and adolescents. En: Hilman BC (ed.). *Pediatric respiratory disease. Diagnosis and treatment*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 98-107.
18. Enright PL, Linn WS, Avol EL, Margolis HG, Gong H Jr, Peters JM. Quality of spirometry test performance in children and adolescents: experience in a large field study. *Chest* 2000; 118(3): 665-71.
19. Pérez-Padilla R, Regalado-Pineda J, Mendoza L, Rojas R, Torres V et al. EMPECE Study Group. Spirometric variability in a longitudinal study of school-age children. *Chest* 2003; 123(4): 1090-5.
20. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 2001; 18(4): 655-60.
21. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-68.

22. Cobos N, Liñán S. Estudio de la función pulmonar: valores de referencia en niños españoles de 5 a 15 años. *Sandoz, SAE*; 1984. p. 97-106.
23. Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Álvarez Ángel A, Bermúdez Edo JD, Carrasco Moreno JJ, Sáinz Rodríguez R et al. Estandarización de la espirometría forzada. Análisis de la función pulmonar basal (PEF, FEF₂₅₋₇₅, FEF₅₀) en una población infantil de referencia. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 499-506.
24. Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Álvarez Ángel A, Bermúdez Edo JD, Carrasco Moreno JJ, Sáinz Rodríguez R et al. Estudio de la función pulmonar basal (FVC, FEV₁) en una población infantil de referencia. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 507-12.
25. Morato Rodríguez MD, González Pérez-Yarza, Empananza Knorr JL, Pérez Legorburu A, Aguirre Conde A, Delgado Rubio A. Valores espirométricos en niños sanos en un área urbana de la Comunidad Autónoma Vasca. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 17-21.
26. Quanjer PH, Borsboom GJ, Brunekreff B, Zach M, Forche G, Cotes JE et al. Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19(2): 135-42.
27. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15(2): 75-88.
28. Subbarao P, Lebecque P, Corey M, Coates AL. Comparison of spirometric reference values. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(6): 515-22.

Prueba de broncodilatación

J. Korta Murua

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián.

Concepto

La prueba de broncodilatación (PBD) se emplea para estudiar la reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo intrapulmonar. Consiste en la realización de una prueba de función pulmonar basal y la repetición de la misma un tiempo después de la administración de un fármaco broncodilatador. Debe constituir una exploración habitual en el estudio de la función pulmonar cualquiera que sea el ámbito asistencial en el que se realice.

Aunque lo más habitual es realizar la PBD con la maniobra de la espirometría forzada (utilizando el FEV₁ como variable principal, así como FVC), es posible realizarla también con otras pruebas de función pulmonar como son la pletismografía corporal (sRaw, sGaw), la resistencia por oscilación (Rsr y Xsr), la resistencia por impulsos (Rint), la capacidad residual funcional (CRF), el análisis de la curva flujo-volumen (t_{PFET}%t_{Es}) y el flujo espiratorio máximo (FEM).

Para conseguir el efecto broncodilatador que se investiga, se utilizan los fármacos que habitualmente se emplean para aliviar los síntomas en las enfermedades obstructivas pulmonares, como puede ser en el caso del asma. Los broncodilatadores son relajantes del músculo liso bronquial cuando éste está contraído, produciendo una broncodilatación aguda que se puede medir. Sin embargo, cuando no hay actividad contráctil o aumento del tono muscular, los broncodilatadores tienen escasos efectos sobre el mismo, aunque ciertamente son eficaces como protectores ante estímulos broncoconstrictores. No son muy efectivos cuando hay un predominio de actividad inflamatoria en la obstrucción de la pequeña vía aérea.

Los broncodilatadores de elección que se emplean para esta prueba son los β₂-agonistas adrenérgicos de acción corta, tales como salbutamol y terbutalina. Su efecto broncodilatador es evidente a los pocos minu-

tos de su administración, con una duración del efecto variable, entre 6 y 8 horas.

Indicaciones

El estudio de la respuesta broncodilatadora está indicado en los casos de sospecha y/o evidencia de obstrucción al flujo aéreo. También ha de indicarse para valorar el grado de obstrucción (reversibilidad parcial o total) y para estudiar los cambios evolutivos a lo largo del tiempo, ya que la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea puede variar sustancialmente como reflejo de las variaciones en la gravedad de la enfermedad y de la posible exposición del paciente a estímulos broncoconstrictores¹⁻³.

Tiene una enorme utilidad para el diagnóstico de asma y debe realizarse de forma rutinaria en la primera visita, aunque los valores basales de función pulmonar sean normales. De esta forma, es posible obtener los mejores valores espirométricos personales, aunque ello no siempre es así. La mayoría de los niños tienen un asma intermitente o leve por lo que, en muchos casos la PBD será negativa, sin que ello excluya el diagnóstico de asma. En aquellos casos más graves, en los que hay una clara limitación del flujo aéreo, ésta no revierte sólo con un broncodilatador, siendo preciso un ciclo corto de esteroides orales para constatar la reversibilidad, ya sea parcial o total⁴.

Es también una indicación en el seguimiento del paciente, cuando el valor del FEV₁ es menor del 80% respecto al teórico.

La PBD tiene también su indicación en los estudios epidemiológicos y en los ensayos clínicos⁵. Algunos estudios han valorado la respuesta broncodilatadora en niños pequeños y han sido capaces de diferenciar cohortes de niños sanos de asmáticos⁶ e, incluso, objetivar respuestas diferentes en función de determinados factores de riesgo⁷.

Tabla 1. Criterios de aceptabilidad y reproducibilidad**Aceptabilidad**

- El técnico considera que se ha realizado un esfuerzo adecuado por parte del niño-adolescente
- El inicio, trazado y finalización han sido satisfactorios. La curva tiene una morfología apropiada, libre de artefactos, sin tos, sin pérdidas, sin inicio retrasado ni finalización prematura
- No hay fugas a través de la boca o pinza nasal
- Comienzo con un volumen extrapolado menor del 5% de la FVC o inferior a 0,15 L
- En niños, la espiración deberá haber durado al menos 3 segundos, siendo lo ideal 6 ó hasta que la curva volumén-tiempo sea plana
- Fin de maniobra volumen/tiempo correcto al alcanzar la meseta con volúmenes sin cambios o menores de 0,03 L

Reproducibilidad

- Los dos mejores valores de FEV₁ y FVC no difieren entre sí más de 200 mL o de un 5%

Limitaciones

De forma genérica, se puede considerar que la PBD tiene dos tipos de contraindicaciones o, más bien, de limitaciones.

Una de ellas englobaría a aquellas situaciones en las que el esfuerzo físico y/o la administración de β_2 -agonistas adrenérgicos pudiera suponer un agravamiento de la situación del paciente. Tal es el caso de procesos como: neumotórax, enfermedad cardiovascular inestable, cirugía reciente, tirotoxicosis, hipertensión, diabetes mellitus, la administración de aminas simpaticomiméticas, enfermedad intercurrente, que pueda interferir la maniobra, etc.

Otras limitaciones son las derivadas de una inadecuada técnica a la hora de realizar la maniobra espirométrica, bien por imposibilidad real (problemas bucales, hemiparesia facial, intolerancia a la boquilla, etc.) o bien por falta de colaboración.

También hay que tener presente la realización inadecuada de la técnica de inhalación del fármaco como otra limitación posible.

Metodología

Como se ha señalado anteriormente, la prueba de función pulmonar principal para realizar la PBD es la espirometría forzada, que se puede realizar a partir de

los 3 años de edad. Respecto al fármaco a utilizar, aunque existen recomendaciones al respecto⁸, no hay consenso en niños acerca del fármaco, dosis o forma de administración del broncodilatador¹.

Espirometría forzada

Se han de realizar tres maniobras de espiración forzada aceptables, exigiendo los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad correspondientes (Tabla 1)^{9,10}. Estos criterios son distintos en menores de 6 años capaces de hacer espirometrías¹¹. Las variables espirométricas que se emplean son el FEV₁ y la FVC, ya que son las únicas que disponen de una adecuada reproducibilidad¹.

La utilidad de la variable espirométrica FEF_{25-75%} ha sido valorada en algún estudio, pero su gran variabilidad y escasa reproducibilidad desaconsejan su uso^{1,12}.

Técnica inhalatoria

Se recomienda el uso de broncodilatadores de acción corta, como es el salbutamol o la terbutalina, administrados mediante aerosol dosificador presurizado (con cámara espaciadora), mediante dispensadores de polvo seco o aerosoles activados por la inspiración. Todos estos sistemas de administración son correctos, pero se utiliza con más frecuencia la primera opción (además, es más adecuada en caso de obstrucción moderada-grave).

Cuando se utiliza el aerosol dosificado presurizado con cámara espaciadora, en el niño mayor de 5-6 años, la técnica consiste en, partiendo de la capacidad residual funcional, realizar una inspiración lenta y profunda manteniendo un período de apnea de 5 a 10 segundos. En los niños más pequeños, la técnica es diferente: estando el niño tranquilo y relajado, deberá respirar a volumen corriente. En ambos casos, el número de respiraciones dependerá del volumen de la cámara (tipo adulto o tipo pediátrico) y del volumen corriente (10 mL/kg). El número de respiraciones por dosis es igual al cociente entre el volumen de la cámara y el volumen corriente por el peso en kg.

Si se administra terbutalina en polvo seco, obviamente, la técnica es diferente: a partir de una espiración máxima se realiza una inspiración lenta y profunda hasta la capacidad pulmonar total.

Si se utilizan aerosoles activados por inspiración, la técnica consiste en, una vez realizada una espiración

máxima, realizar una inspiración profunda, manteniendo la respiración durante unos segundos; el oír un *click* y observar el cambio de color de la ventana es indicativo de que se ha tomado correctamente la medicación.

Dosis de fármacos

En los niños, las dosis a utilizar pueden ser más elevadas que en el adulto debido a que la fracción pulmonar disponible del fármaco en relación a la dosis dispensada es menor.

Aunque se han utilizado dosis más elevadas^{13,14}, en el caso del sabutamol se recomiendan cuatro dosis de 100 µg separadas cada 30 segundos (total 400 µg)¹, y, en el caso de terbutalina, serían dos dosis de 500 mg.

Existe la posibilidad de responder a un broncodilatador y no a otro¹⁵.

Espirometría forzada (2ª)

Se realizará aplicando los mismos criterios señalados, a los 15-20 minutos de la administración del broncodilatador.

Expresión de los resultados

Tampoco hay consenso claro acerca de cuál es la manera más adecuada para expresar los cambios (incrementos) del FEV₁ y de la FVC. Los tres métodos o índices más utilizados son los siguientes: porcentaje respecto al valor previo, respecto al valor teórico y el cambio en valores absolutos, utilizando de forma generalizada el FEV₁ (Tabla 2).

Aunque inicialmente era más habitual expresar los cambios respecto al valor previo o basal, posteriormente se han reportado las ventajas de utilizar el índice que se relaciona con el valor teórico. Una de ellas es que se evita el sesgo matemático que supone la fórmula (cuanto menor sea el FEV₁ inicial, mayor será la respuesta)¹⁶⁻¹⁸. Otra ventaja es que el expresar la respuesta broncodilatadora según el cambio del FEV₁ en porcentaje respecto al valor teórico no depende de la edad, talla ni del calibre bronquial^{14,19}.

Por otro lado, también es importante valorar los incrementos del la FVC y la VC como expresión de la disminución del volumen residual cuando disminuye la obstrucción en la pequeña vía aérea¹.

No debe valorarse el índice FEV₁/VC ya que ambas variables aumentan post-broncodilatación.

No debe utilizarse el FEF_{25-75%} ya que, como variable dependiente de la FVC, sólo podría valorarse si

Tabla 2. Expresión de los resultados de la PBD

1. Porcentaje <i>respecto al valor previo</i> : $FEV_{1post} - FEV_{1pre} / FEV_{1pre} \times 100$
Test positivo: incremento del FEV ₁ del 12-15%
2. Porcentaje <i>respecto al valor teórico</i> : $FEV_{1post} - FEV_{1pre} / FEV_{1teórico} \times 100$
Test positivo: incremento mínimo del FEV ₁ del 9%
3. $FEV_{1post} - FEV_{1pre}$ Incremento del FEV ₁ en valores absolutos expresado en mL: > 200

ambas FVC pre y postbroncodilatación fueran idénticas, situación irreal en la PBD¹².

Valoración de la respuesta

Si tenemos en cuenta que no existe un consenso universal que determine cuál es el punto de corte para considerar cuándo una respuesta es positiva o tiene significación clínica, y que la respuesta a la medicación broncodilatadora (población sana y en estudios clínicos) presenta una distribución continua y unimodal¹⁶, se pueden hacer las siguientes observaciones:

- Considerar que los valores por encima del percentil 95, en estudios realizados en población sana, son valores anormales. Cuando el incremento se considera sobre el valor teórico, el punto de corte se establece en el 9%. Este punto es muy estable y no es dependiente de las variables edad, sexo y talla²⁰.
- Otra consideración sería el estudio de la variabilidad a corto plazo (espontánea o inducida por placebo) del FEV₁ en pacientes asmáticos. Si la respuesta excede el percentil 95 de la variabilidad espontánea, se considera como PBD positivo. Así, se han obtenido puntos de corte de 178-190 mL y del 8,55% sobre el valor teórico²¹. Además, en niños y adolescentes con asma se han obtenido puntos de corte ligeramente más elevados, 265 mL y 10% respecto al teórico²².

Por tanto, la recomendación actual sería considerar una respuesta broncodilatadora anormal si el índice sobre el valor teórico es igual o superior al 9%, y estimar la prueba como positiva si el incremento es

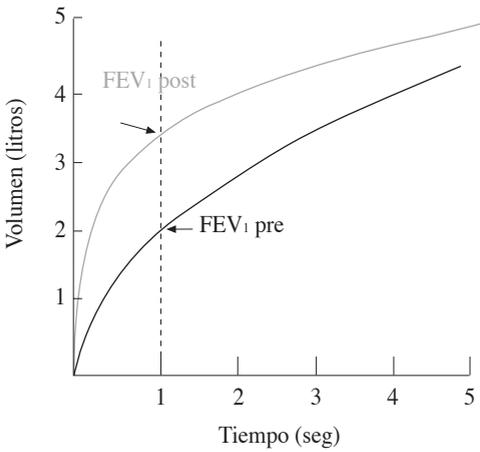


Figura 1. Prueba de broncodilatación: curva volumen-tiempo.

igual o superior al 12% del valor basal y/o de 200 mL en valores absolutos^{1,8}. La expresión gráfica del resultado queda reflejada en las curvas flujo-volumen y volumen-tiempo (Figuras 1 y 2).

Hay que tener en cuenta que la relación entre el FEV₁, la respuesta broncodilatadora, la situación clínica y el pronóstico del asma, están muy bien documentadas. Sin embargo, en ocasiones, la mejoría clínica puede ser evidente sin que se objetive un incremento significativo del FEV₁²³.

Respuesta broncodilatadora según otras pruebas de función pulmonar

Aunque la medida de la respuesta broncodilatadora mediante la espirometría forzada es la principal a la hora de valorar determinada patología respiratoria, se dispone de otras pruebas de función pulmonar a través de las cuales es posible determinar la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo intrapulmonar. Cuando se utilizan estas técnicas, la valoración de la respuesta es más difícil, ya que la variabilidad es mayor y los puntos de corte son más complejos de establecer.

Si se utiliza la espirometría forzada mediante compresión rápida toraco-abdominal, el punto de corte está en el 10% para el volumen espiratorio forzado en el primer medio segundo (FEV_{0,5}) y para el 18% del FEF_{25-75%}⁷.

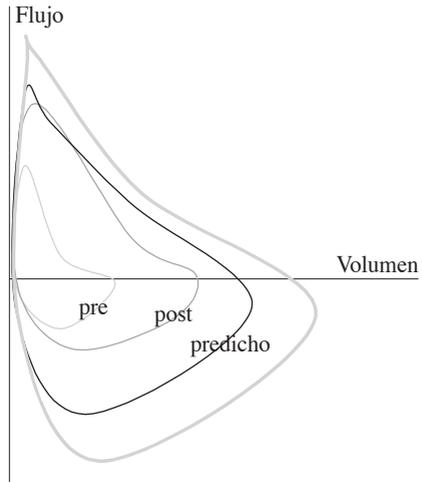


Figura 2. Prueba de broncodilatación: curva flujo-volumen.

Si se utiliza la pletismografía, algunos autores observan que la capacidad discriminativa, utilizando la resistencia (sRaw) como variable para un punto de corte del 25%, tiene una sensibilidad del 66% y una especificidad del 81% con un valor predictivo positivo del test del 84%⁶. La mayoría consideran la conductancia (sGaw) como una variable muy sensible a los cambios de calibre de la vía aérea y establecen un 55% como punto de corte para valorar una respuesta como positiva²², algo superior a lo reportado previamente²⁴.

Si se utiliza el método de oscilometría de impulsos (IOS), algunos autores consideran una caída de la resistencia a 5 Hz (R5) del 40% como punto de corte para demostrar una respuesta broncodilatadora²⁴. Y, al medir la reactancia a la frecuencia de 5 Hz (X5), el punto de corte estaría en un incremento del 42%⁶. Comparando a niños con asma y a niños sanos, otros autores han observado que una respuesta broncodilatadora con caída del 20-25% de la resistencia a 5 Hz es capaz de discriminar a un grupo y a otro de los niños estudiados²⁵.

Si lo que utilizamos es el estudio de las resistencias por interrupción (Rint), la respuesta broncodilatadora se considerará positiva cuando el Rint descendiendo más del 35%. Descensos de ese valor tras un broncodilatador tiene un riesgo relativo de 3 para separar a niños asmáticos de sanos²⁶.

Con relativa frecuencia se utiliza, sobre todo en el ámbito de la Atención Primaria, el flujo espiratorio máximo (FEM) para estudiar la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea. Aunque existe cierta asociación con el FEV₁, es mucho menos sensible que este último por lo que, no disponiendo de un espirómetro, puede utilizarse como método de *screening* para valorar la respuesta broncodilatadora, pero no para el diagnóstico de asma. Se considera que la prueba broncodilatadora, con el FEM, es positiva cuando se evidencia un incremento superior al 15% respecto al mejor valor personal (cuando se conoce) o al del predicho²⁷.

En resumen, la valoración de la respuesta broncodilatadora es algo básico y fundamental a la hora de estudiar cualquier patología respiratoria en el niño. El medir la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo y el grado de la misma nos va a permitir el diagnóstico y, por tanto, la decisión terapéutica adecuada de determinadas enfermedades, como el asma. Sin embargo, puede ocurrir que en determinados pacientes (incluso con asma moderada), al realizar la PBD, no observemos ni limitación al flujo aéreo ni reversibilidad del mismo. Es por ello que, aun siendo la PBD una prueba indispensable en la valoración de cualquier patología respiratoria, la clínica deberá seguir siendo mandataria.

Bibliografía

- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco RO, Crapo F, Burgos R, Casaburi A et al. Interpretative strategies for lung function tests. ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
- Miller MR, Hankinson V, Brusasco RO, Burgos R, Casaburi A, Coates R et al. Standardisation of spirometry. ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
- Calverley PMA, Burge PS, Spence S, Anderson JA, Jones PW for the ISOLDE Study Investigators. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-64.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardisation of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (supl. 16): 15-40.
- Pellicer C. Aportación del test broncodilatador al estudio de la reversibilidad bronquial. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 492-7.
- Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 554-9.
- Goldstein AB, Castile R, Davies SD, Filbrun DA, Flucke RL, McKoy K et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 447-54.
- Sanchís J, Casán P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumo* 1989; 25: 132-42.
- Arets HGM, Brackel HJL, Van der Ert CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 2001; 18: 655-60.
- Navarro Merino M, Romero Pérez MM, Pérez Pérez G, Haro Gómez M. Espirometría forzada. En: V Curso sobre la Función pulmonar en el niño (Principios y Aplicaciones). Madrid: Ergon; 2005. p. 35-42.
- Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G et al. Quality Control for Spirometry in Preschool Children with and without Lung Disease. *Am J Crit Care Med* 2004; 169: 1152-9.
- Batllés Garrido J. Estudio de la función pulmonar en niños asmáticos. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (supl. 1): 19-27.
- Merkus PJ, Rooda HM, van Essen-Zandvliet EE, Duiverman EJ, Quanjer PH, Kerrebijn KF. Assessment of bronchodilatation after spontaneous recovery from a histamine challenge in asthmatic children. *Thorax* 1992; 47: 355-9.
- Waalens HJ, Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EEM, Brand PLP, Gerritsen J, Duiverman EJ et al. Assessment of bronchodilator response in children with asthma. *Eur Respir J* 1993; 6: 645-51.
- Blonshine SB. Pediatric pulmonary function testing. *Respiratory Care Clinics of North America. Pediatric Asthma* 2000; 6: 27-40.
- Brand PLP, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens H, Koeter GH, Dekhuijzen PNR et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429-36.
- Dompeling E, van Schayck CP, Molema J, Akkerman R, Folthering H, van Grunsven PM et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproductibility and dependence of prebronchodilator FEV₁. *Eur Respir J* 1992; 5: 975-81.
- Meslier N, Racineaux JL. Test of reversibility of airflow obstruction. *Eur Respir Rev* 1991; 1: 34-40.
- Pardos Martínez C, Fuentes Fernández-Espinar J, Nerón de la Puerta I, González Pérez-Yarza E. ¿Cuándo se considera positivo el test de broncodilatación? *An Esp Pediatr* 2002; 57: 5-11.
- Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Susissa S. Clinical interpretation of airway response to a

- bronchodilator. Epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 317-20.
21. Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV₁ and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42: 487-90.
 22. Bussamra MH, Cukier A, Stelmach R, Rodrigues JC. Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescent with asthma. *Chest* 2005; 127: 530-5.
 23. González Pérez-Yarza E. Test de broncodilatación. En: V Curso sobre la Función pulmonar en el niño (Principios y Aplicaciones). Majadahonda (Madrid): Ergon; 2005. p. 73-5.
 24. Hellinck J, de Boeck K, Bande-Knops J, van der Poel M, Demedst M. Bronchodilator response in 3-6 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1998; 12: 438-43.
 25. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 317-22.
 26. Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boule M, Alain B et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(6): 640-4.
 27. Oliva Hernández C, Suárez López de Vergara RG, Callejón Callejón A. Flujo espiratorio máximo. En: V Curso sobre la Función pulmonar en el niño (Principios y Aplicaciones). Majadahonda (Madrid): Ergon; 2005. p. 23-34.

Test de esfuerzo

M. Navarro Merino, I. Ledesma Benítez, G. Pérez Pérez, M.M. Romero Pérez
Sección de Neumología Infantil. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

La actividad física constituye una parte muy importante de la vida diaria tanto de niños sanos como de aquellos niños que padecen algún tipo de trastorno crónico. Dicha actividad está relacionada con el crecimiento normal de nuestros niños y aporta indudables beneficios para su salud. Por otro lado, la inactividad física se relaciona con importantes problemas de salud como, por ejemplo, la obesidad. Y es conocido que la obesidad puede contribuir a la severidad y persistencia del asma¹.

El ejercicio físico es uno de los estímulos no farmacológicos que pueden producir broncoconstricción, siendo uno de los estímulos más frecuentes a la hora de provocar exacerbaciones agudas en pacientes asmáticos². Por tanto, la actividad física puede inducir una obstrucción transitoria al flujo de aire en las vías aéreas y es un signo común de hiperreactividad bronquial e inflamación de las vías aéreas³.

Dicha obstrucción de las vías aéreas se denomina indistintamente en la literatura como asma inducida por esfuerzo (AIE) o como broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE), aunque algunos autores⁴ consideran que AIE conlleva la presencia de sintomatología asmática y disminución de la función pulmonar tras la realización de ejercicio, mientras que BIE denota la observación de una disminución en la función pulmonar tras la realización de tests de esfuerzo estandarizados.

La prevalencia global de BIE es muy variable según las series estudiadas, oscilando entre el 45-80% de los niños asmáticos^{2,5,6} y es más frecuente en niños que en adultos ya que habitualmente los niños suelen realizar con mayor frecuencia actividades físicas y deportivas⁴. También se ha observado que la prevalencia de BIE es ligeramente superior en niñas que en niños⁷. En un estudio reciente realizado en adolescentes (edad media, 14 años) se observó que un 7,8% de

ellos presentaban BIE sin antecedentes previos de asma o alergia⁸.

El estudio del BIE va desde la simple observación clínica antes, durante y después de un ejercicio, hasta la utilización de tests de ejercicio estandarizados y medición de la función pulmonar antes y después del ejercicio. En niños, podemos efectuar dos tipos de test para el diagnóstico de BIE o AIE basados en estrictos protocolos de ejecución^{9,10}:

1. Test de esfuerzo mediante carrera libre (*free running test*).
2. Test de esfuerzo incremental mediante bicicleta ergométrica o tapiz rodante.

Se considera que el test de carrera libre provoca BIE con mayor facilidad que la bicicleta, y su efecto es superior al producido por la carrera en tapiz rodante¹⁰.

El test de carrera libre fue propuesto como una herramienta útil de *screening* de asma en estudios epidemiológicos¹¹, pero trabajos recientes demuestran que su utilidad en dichos estudios se encuentra limitada debido a su baja sensibilidad y a su escasa aportación cuando se compara con la historia clínica¹².

Cuando se compara el test de esfuerzo con el resto de pruebas de hiperreactividad bronquial (principalmente, con el test de metacolina y con el test de adenosina) se observa que la especificidad de este test en inducir broncoespasmo sólo en asmáticos es mayor respecto al resto de test de HRB, distinguiendo mejor asma de otras enfermedades respiratorias crónicas^{13,14}, pero su sensibilidad para detectar hiperreactividad bronquial en niños con asma es muy inferior a la que presentan los otros dos tests¹⁵.

En la actualidad el test de ejercicio en niños se realiza en los siguientes casos³:

1. Evaluar el nivel físico en niños, tanto en aquellos sanos como en niños con enfermedades crónicas.
2. Evaluar reacciones adversas al ejercicio (BIE, arritmias, hipoxia, etc.).

3. Valorar los efectos de determinadas actuaciones que influyan en la realización de ejercicio (medicación, entrenamiento físico, trasplantes, cirugía, etc.).

Fisiología de la respuesta normal al ejercicio

Durante el ejercicio, el gasto cardiaco puede aumentar cinco veces como resultado del aumento del volumen sistólico y de la frecuencia cardiaca. Este incremento del flujo sanguíneo no se distribuye de manera uniforme, de forma que los músculos, el corazón y la piel serían los receptores primarios de este incremento del flujo sanguíneo. En el resto de órganos vitales no se producen cambios significativos del flujo sanguíneo. Se origina vasodilatación regional en los músculos, corazón y piel, cuyo efecto neto sería una disminución muy significativa de la resistencia vascular sistémica durante el ejercicio.

Al principio del ejercicio, el aumento del gasto cardiaco se origina por un incremento, tanto del volumen sistólico, como de la frecuencia cardiaca. A medida que se intensifica el ejercicio, otros incrementos del gasto cardiaco sobrevienen de manera casi exclusiva por una frecuencia cardiaca cada vez mayor. De esta forma, el consumo de oxígeno por los músculos que están trabajando se encuentra íntimamente relacionado con la frecuencia cardiaca¹⁶.

Durante el ejercicio deben ser valorados los siguientes parámetros¹⁷:

- **Frecuencia cardiaca:** como hemos indicado previamente, el trabajo realizado durante el ejercicio viene reflejado con la frecuencia cardiaca que va aumentando según el grado de esfuerzo desarrollado. Debido a esto, la frecuencia cardiaca máxima ha sido utilizada clásicamente como indicador del esfuerzo realizado durante el ejercicio. Se calcula utilizando la fórmula $220 - \text{edad}$ en años⁹.
- **Presión sanguínea:** durante el ejercicio se produce un incremento de la presión sistólica, oscilando en adultos entre 160-180.
- **Temperatura:** la temperatura corporal se mantiene estable con un esfuerzo ligero, aumentando cuando éste se hace moderado o intenso. Durante los tests de esfuerzo debemos mantener controlados los parámetros de temperatura y humedad, como indicaremos posteriormente.

- **Ventilación:** con el ejercicio suave, la ventilación minuto se incrementa en función de la carga de trabajo, de la frecuencia cardiaca, de la producción de CO_2 y del consumo de O_2 . Esta relación se irá perdiendo a lo largo del ejercicio, de forma que, con la máxima carga, el consumo de O_2 y la ventilación minuto no aumentan con el aumento de la carga.
- **Umbral anabólico:** se trata del nivel de ejercicio en el cual el metabolismo se hace anaeróbico, representando el ejercicio máximo que puede ser mantenido durante largos períodos.

Fisiopatología del BIE

Existen dos teorías que explican cómo la actividad física puede producir AIE/BIE⁴. Una de ellas relaciona la hiperventilación del ejercicio con la deshidratación de las vías aéreas, mientras la otra se centra en el enfriamiento de las vías aéreas que tiene lugar durante la hiperventilación del ejercicio. De ahí la importancia del control de la humedad y de la temperatura en la realización del test de esfuerzo.

Posteriormente, Gilbert y McFadden¹⁸ señalaron que, no sólo el enfriamiento y la deshidratación de la vía aérea son los principales determinantes del broncoespasmo, sino que también el recalentamiento y la rehidratación posterior al ejercicio son esenciales, ya que darían lugar a edema y estrechamiento de la vía aérea.

Por otro lado, existe suficiente evidencia que soporta la hipótesis de que el BIE se produce también por la liberación de mediadores de la inflamación por parte de los mastocitos y de otras células de la vía aérea, siendo uno de los mediadores más importantes los leucotrienos, cuya liberación por parte de los mastocitos sometidos a cambios de osmolaridad se cree que es uno de los mecanismos más importantes en la patogenia del BIE¹⁹.

Clínica del BIE

Desde el punto de vista clínico, suele establecerse el diagnóstico de sospecha de AIE por la presencia con el ejercicio de tos, dificultad respiratoria, sibilancias, dolor torácico, sensación de picor o escozor dentro del tórax.

Sin embargo, la presencia de sintomatología respiratoria durante el ejercicio no siempre es asma. Recientemente se han publicado dos artículos que fortalecen esta idea.

Por un lado, De Baets et al.⁷ estudiaron la prevalencia de BIE en una población escolar de Bélgica (14.446 niños) mediante la realización de un test de carrera libre, utilizando como medida de referencia el PEF. Y observaron que, ni la presencia de signos y síntomas respiratorios (sibilancias, tos, dolor torácico, disnea, etc.) durante el test de esfuerzo, ni la terminación precoz de dicha prueba, se relacionaban con la positividad de dicho test, eran pobres predictores de EIB y no facilitaban la diferenciación entre niños con AIE y niños con mala condición física.

Por otro lado, Seear et al.²⁰ estudiaron a una serie de 52 niños diagnosticados de AIE mal controlados y remitidos a su consulta para valoración. Tras la realización de una cuidadosa historia clínica y la ejecución de un test de esfuerzo con tapiz rodante, observaron que sólo 8 niños (15,4%) podían ser diagnosticados de AIE, mientras que el resto de niños fueron diagnosticados de disfunción de cuerdas vocales (26,9%), escasa condición física (23,1%), tos crónica (13,5%), y el 21,1% restante no presentaban alteraciones en las pruebas realizadas. Este autor considera que la realización de una historia clínica cuidadosa es fundamental para el diagnóstico de AIE antes de basarlo en cuestionarios de síntomas respiratorios, ya que éstos se ven influidos entre otros aspectos por la exageración de la sintomatología respiratoria por parte de estos pacientes.

Protocolo de realización del test de esfuerzo

Consideraciones previas

Durante la realización del test de esfuerzo debemos tener controlados una serie de parámetros:

- **Temperatura y humedad:** el paciente debe inspirar aire seco en un ambiente tranquilo con una temperatura inferior a 25°, siendo la humedad relativa del ambiente inferior al 50%⁹. Esto es debido a que, si las condiciones de humedad y temperatura son superiores a estos valores, la severidad del BIE se reduce considerablemente⁷. En aquellos pacientes en los cuales la sintomatología respiratoria este asociada con el ejercicio en ambientes fríos, se puede realizar un test de esfuerzo mientras respiran aire más frío⁹.
- **Respiración bucal o nasal:** la respiración nasal permite un mejor acondicionamiento del aire, tanto de la temperatura como de la humedad, por lo

que debe valorarse la realización del ejercicio, evitando dicha respiración y obligando a una respiración bucal por medio de pinzas nasales.

- **Carga de trabajo:** como hemos indicado anteriormente, el trabajo realizado durante el ejercicio viene reflejado con la frecuencia cardiaca. Durante el test de esfuerzo se utiliza como indicador de esfuerzo máximo aquel representado por el 80-90% de la frecuencia cardiaca máxima (FCM) que se calcula con la regla 220 - edad en años. Trabajos recientes indican que, comparando tests de esfuerzo con diferentes cargas de trabajo, aquellos tests con mayor carga de trabajo (alrededor del 95% de la frecuencia cardiaca máxima) mejoran la sensibilidad de la prueba y guardan mayor correlación con la actividad inflamatoria²². Otro parámetro que mide la carga de trabajo es el volumen ventilatorio máximo minuto (VVMM) estimado por la fórmula $FEV_1 \times 35$. Durante el test de esfuerzo se recomienda alcanzar entre el 40-60% del valor predicho de VVMM⁹.
- **Medicación:** en la tabla 1 se muestran aquellos fármacos que pueden afectar a la respuesta bronquial y el intervalo de tiempo mínimo que debe haber entre la toma de la última dosis y la realización del test de esfuerzo. En cuanto a los corticosteroides inhalados u orales, no se recomienda su retirada de forma rutinaria⁹, aunque esto permanece en discusión, ya que su efecto antiinflamatorio puede disminuir la hiperreactividad bronquial²³, por lo que algunos autores atribuyen la presencia de falsos negativos a dicho efecto²⁰. Otros autores, debido a lo expuesto anteriormente, consideran que debería existir un período de 3 meses entre la última dosis de esteroides y la realización del test². Carlsen et al.⁴, por otro lado, consideran que utilizando una carga de trabajo del 95% del valor de FCM, se consigue disminuir la presencia de falsos negativos por la toma de esteroides.
- **Período refractario:** período posterior a la realización del test de esfuerzo, durante el cual disminuye la intensidad del broncoespasmo. Por tanto, se recomienda un intervalo de al menos 4 horas entre la realización de un test de hiperreactividad bronquial y otro⁹, ya que este último podría ser negativo o de menor intensidad. Algunos autores señalan que este período se debe a la liberación de prostaglandinas inhibitoras²¹.

Tabla 1. Fármacos que alteran la respuesta bronquial⁹

Fármacos	Intervalo de tiempo mínimo entre la última dosis y el test
β2 adrenérgicos de acción corta inhalados (salbutamol, terbutalina)	8 h
β2 adrenérgicos de acción media inhalados (ipatropio)	24 h
β2 adrenérgicos de acción prolongada inhalados (salmeterol, formoterol)	48 h
Teofilinas de acción corta	12 h
Teofilinas de acción prolongada	48 h
Cromoglicato sódico	8 h
Nedocromil sódico	48 h
Antihistamínicos	48 h
Antileucotrienos	24 h

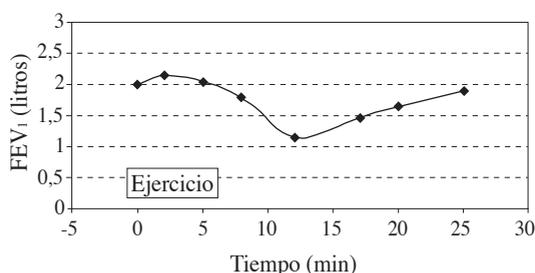


Figura 1. Respuesta típica al ejercicio en un niño asmático. Se observa una ligera mejoría de la función pulmonar durante el ejercicio que se deteriora progresivamente tras la finalización del test. Recuperación casi completa de la función pulmonar tras 25-30 minutos después del ejercicio.

Tras la realización de una espirometría forzada, el test de esfuerzo se iniciará a una velocidad baja para, de forma rápida y progresiva alcanzar, durante los dos primeros minutos, la carga de trabajo máxima (basada en alcanzar el 90-95% de la FCM) que debe ser mantenida en los siguientes 4 minutos. Se recomienda que, en niños menores de 12 años, el tiempo de duración del test sea de 6 minutos mientras que, en niños mayores de 12 años y en adultos, la duración sea de 8 minutos⁹. Tras finalizar el test, se realizarán espirometrías forzadas seriadas a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos posteriores al cese de la prueba. Algunos autores recomiendan la realización de espirometrías forzadas al minuto y a los 3 minutos después del ejercicio ya que se ha observado que BIE severos pueden estar ya presentes al final de la prueba⁹.

Las vías aéreas del paciente durante el ejercicio sufren una pequeña dilatación inicial mejorando sus cifras basales de FEV₁. Posteriormente, a lo largo del ejercicio, se desarrolla la broncoconstricción que alcanza su pico máximo entre los 2 y los 5 minutos tras terminar el test, dependiendo del 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 inhalado (Figura 1).

Por tanto, el principal problema que nos podemos encontrar durante la realización de un test de esfuerzo es la presencia de un broncoespasmo severo, que revierte rápidamente tras la administración de un broncodilatador nebulizado con oxígeno. Debido a esto, es necesaria la presencia de un médico o de un técnico experimentado durante la realización del test, que sepan reconocer los signos y síntomas de dicho broncoespasmo y tratarlo en consecuencia. Los protocolos actuales⁹ recomiendan la estimación de la saturación de O₂ por pulsioximetría durante el transcurso de la prueba y tras ella.

Previo al inicio del test de esfuerzo, se debe comprobar el cumplimiento de una serie de condiciones²⁴:

- Informar previamente al paciente de la prueba que se va a realizar. Deberá llevar ropa y calzado cómodos que le permitan realizar correctamente el esfuerzo requerido.
- Comprobar que existe buena colaboración y que la espirometría es reproducible.
- Corroborar que el paciente no ha realizado ningún esfuerzo físico importante, por lo menos en las últimas 4 horas.

- No haber padecido infección respiratoria en las últimas 3 semanas.
- Ausencia de síntomas clínicos de asma en el momento del inicio de la prueba.
- Exploración cardiorrespiratoria basal dentro de la normalidad.
- Cifras basales del FVC $\geq 80\%$, FEV₁ $\geq 80\%$, MEF 50 $\geq 60\%$, PEF $\geq 70\%$.
- Retirar todos los medicamentos que puedan afectar a la respuesta bronquial (véase Tabla 1).

Las indicaciones y contraindicaciones del test de esfuerzo se encuentran resumidas en la tabla 2.

Test de carrera libre (*free running test*)

Se trata de un método sencillo, que apenas requiere equipamiento y que consiste en la realización de una carrera libre durante 6 minutos respirando aire ambiental. Requiere mantener un estímulo constante sobre el niño para conseguir la calidad del esfuerzo.

Metodología de prueba:

1. Registro de las condiciones ambientales y de las constantes del niño.
2. Realización de espirometría basal.
3. Realización del test de esfuerzo. El inicio de la prueba es suave para ir aumentando progresivamente la carga de trabajo de forma que, al final de los 2 primeros minutos, se consiga el objetivo de carga de trabajo máxima (90-95% de la FCM), que deberá mantenerse durante los 4 minutos restantes. La frecuencia cardiaca debe ser registrada de forma continuada durante la prueba. Se recomienda la utilización de pinzas nasales durante el test.
4. Control físico inmediato tras la finalización de la prueba y realización de espirometrías seriadas inmediatamente después de concluir la prueba y a los 3, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos tras el cese de la misma.
5. Valorar los criterios de positividad.
6. Si el paciente presenta disnea o no recupera su FEV₁ basal a los 30 minutos, se debe administrar salbutamol inhalado controlando la respuesta broncodilatadora posterior por medio de una nueva espirometría forzada.

Tapiz rodante

Se utiliza la siguiente metodología^{9,24}:

1. Registro de las condiciones ambientales y de las constantes del paciente.

Tabla 2. Indicaciones y contraindicaciones del test de esfuerzo^{9,24}

Indicaciones

1. Constatar la presencia y severidad del broncoespasmo inducido por ejercicio
2. Valoración del grado de broncoprotección de un determinado fármaco. Determinación de la dosis útil para prevenir BIE
3. Valoración a largo plazo de la respuesta antiinflamatoria a los corticoides inhalados tras un tratamiento continuado
4. Estudios epidemiológicos de asma
5. Control del nivel físico en deportistas o profesionales de riesgo

Contraindicaciones

1. Cifras basales del FVC $\leq 70\%$, FEV₁ $\leq 70\%$ o del PEF $\leq 60\%$
2. Presencia de arritmias en el ECG
3. Enfermedades cardiovasculares mal controladas

2. Realización de espirometría forzada basal.
3. Inicio de la prueba de esfuerzo. Se recomienda iniciar la prueba a baja velocidad y escasa inclinación para incrementar progresivamente dichas inclinación y velocidad durante los dos primeros minutos, donde se alcanzará la carga de trabajo deseada (90-95% de la FCM). Esto debería corresponder con una inclinación del tapiz de 10° y una velocidad de 5 km/h. Se mantienen la velocidad e inclinación durante los siguientes 4 minutos hasta completar la prueba. Se recomienda la utilización de pinzas nasales durante el test.
4. Paro progresivo en 30 seg.
5. Control físico inmediato tras la finalización de la prueba y realización de espirometrías seriadas inmediatamente después de concluir la prueba y a los 3, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos tras el cese de la misma.
6. Valorar los criterios de positividad.
7. Si el paciente presenta disnea o no recupera su FEV₁ basal a los 30 minutos, se debe administrar salbutamol inhalado, controlando la respuesta broncodilatadora posterior por medio de una nueva espirometría forzada.

Bicicleta ergométrica

Este instrumento permite la comprobación constante y segura de una serie de datos (frecuencia car-

Tabla 3. Ventajas y desventajas entre el tapiz rodante y la bicicleta¹⁷

Bicicleta ergométrica	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> – Permite el control de la carga – Fácil comparación entre pacientes – Más familiar para el paciente – Mejor monitorización 	<ul style="list-style-type: none"> – No utilizable en niños pequeños – Utiliza una carga máxima ligeramente inferior – Mayor tensión a nivel de los músculos de las piernas – Pueden desmayarse al cesar, de forma repentina, el esfuerzo
Tapiz rodante	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> – No necesita ajuste de la masa corporal – Permite una mayor carga máxima – Apropiado para todas las edades – Utilizable en pacientes con defectos físicos 	<ul style="list-style-type: none"> – Mayor dificultad para la monitorización – Peligro de caída

diaca, tensión arterial) en condiciones ergométricas, permitiendo cargas de trabajo de 25 a 900 vatios. La carga de trabajo durante la prueba se ajusta para alcanzar una frecuencia cardiaca que se encuentre entre el 80-90% de la FCM que en esta prueba se calcula con la siguiente ecuación⁹:

Carga de trabajo máxima: $(53,76 \times FVE_1 \text{ medido}) - 11,07$

La metodología de la prueba con la bicicleta ergométrica es la siguiente:

1. Registro de las condiciones ambientales y de las constantes del paciente.
2. Realización de espirometría forzada basal.
3. Inicio de la prueba de esfuerzo: la carga de trabajo se va ajustando durante la prueba de la siguiente forma: 60% durante el primer minuto, 75% en el segundo minuto, 80-90% durante los restantes 4 minutos. Por tanto, durante la realización de la prueba se monitoriza cada minuto la frecuencia cardiaca para conocer si el objetivo de carga de trabajo se está consiguiendo.
4. Control físico inmediato tras la finalización de la prueba y realización de espirometrías seriadas inmediatamente después de concluir la prueba y a los 3, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos tras el cese de la misma.
5. Valorar los criterios de positividad.
6. Si el paciente presenta disnea o no recupera su FEV₁ basal a los 30 minutos, se debe administrar salbutamol inhalado, controlando la respuesta broncodilatadora posterior por medio de una nueva espirometría forzada.

Como hemos indicado anteriormente, se considera que el test de carrera libre provoca BIE con mayor facilidad que la bicicleta ergométrica, y su efecto es superior al producido por la carrera en tapiz rodante¹⁰. De igual forma, se considera que el tapiz rodante es preferible a la bicicleta ya que identifica con mayor sensibilidad a aquellos niños que presentan BIE. Esto se cree que es debido al rápido incremento que se produce en la ventilación minuto como respuesta al test de esfuerzo en tapiz rodante. De todas formas, la estandarización del test de esfuerzo con bicicleta que conlleva el incremento progresivo de la carga de trabajo en los primeros 2 minutos puede ayudar a mejorar la fiabilidad de dicho test⁹. En la tabla 3 se comparan las ventajas y desventajas entre el tapiz rodante y la bicicleta¹⁷.

Interpretación de los resultados obtenidos

El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) es la principal variable que se utiliza para detectar BIE^{3,9,21}. La espirometría forzada debe ser realizada, como ya hemos comentado anteriormente, tanto antes como después de la realización del test. Se recomienda la realización de al menos 2 ó 3 espirometrías por cada intervalo de tiempo, de forma que aquella que presente el valor más elevado de FEV₁ es la que se selecciona como representativa de ese intervalo. Un objetivo que debemos cumplir es que, entre el valor más elevado de FEV₁ y el siguiente, no debe haber una diferencia superior a 0,2 L⁹.

Según los protocolos establecidos en la actualidad^{9,25}, un descenso del FEV₁ del 10% con respecto al

Tabla 4. Causas que pueden inducir un diagnóstico de AIE falso¹⁷

Falsos positivos	Falsos negativos
<ul style="list-style-type: none"> – Obstrucción no asmática de la vía aérea – Disfunción de cuerdas vocales – Estrechamiento traqueal (intra o extratorácica) – Enfermedad oculta pulmonar o cardíaca – Alteraciones del metabolismo muscular – Taquipnea o disnea excesiva 	<ul style="list-style-type: none"> – Insuficiente intensidad del test de esfuerzo – Ventilación baja debida a carga inadecuada – Temperatura elevada del aire inspirado – Fármacos que atenúen la respuesta bronquial (Tabla 1)

basal se considera como una respuesta anormal y diagnóstica de BIE, aunque algunos autores sugieren que una caída del 12 o del 15% del FEV₁ es más segura a la hora de diagnosticar BIE²⁶. Godfrey et al.²⁷ efectuaron una revisión de varios estudios epidemiológicos realizados con test de esfuerzo para hallar el punto de corte de la caída del FEV₁ que pudiera diferenciar, con las mayores sensibilidad y especificidad posibles, niños y adultos jóvenes sanos de aquellos que eran asmáticos. Y señalaron que el punto de corte óptimo en la caída del FEV₁ era del 13%, presentando una sensibilidad del 63% y una especificidad del 94%.

Otra variable utilizada es el flujo espiratorio máximo (FEM), ya que su medición es más fácil de realizar, requiere material más barato, es aceptado por los niños, está disponible en cualquier momento y es fácil de reproducir. En cuanto a su correlación con el FEV₁, existen muchas controversias en la literatura. Malmberg et al.²⁸ compararon la aceptabilidad, reproductibilidad y sensibilidad del FEV₁ y el FEM mediante test de histamina en un grupo de 105 niños asmáticos y concluyeron que el FEV₁ tiene mejor reproductibilidad y mayor sensibilidad que el FEM en la valoración de la obstrucción de la vía aérea. Por otro lado, García de la Rubia et al.²⁹ compararon la validez del FEM con medidor portátil frente FEV₁ realizado mediante espirometría tras la prueba de carrera libre, no encontrando diferencias entre los resultados obtenidos con ambos métodos por lo que concluyeron que, tras una prueba de carrera libre, se puede objetivar la hiperrespuesta bronquial con un medidor del FEM.

Se considera una caída del FEM igual o mayor del 11% sobre su valor basal, registrado con medidor portátil, como diagnóstica de BIE en el niño², aunque otros autores elevan el punto de corte a una caída \geq del 15%⁷.

Algunos autores sostienen la utilidad de las resistencias por interrupción (R_{int}) para la valoración del

BIE. Kannisto et al.³⁰ realizaron un test de esfuerzo (carrera libre de 6 minutos) en 50 niños, con una media de edad de 10,7 años y con sintomatología compatible con asma. Posteriormente midieron la función pulmonar con espirometría forzada, medidor de flujo espiratorio máximo y resistencias por interrupción comparando los resultados obtenidos. Y señalan que los resultados obtenidos por R_{int} son comparables con los obtenidos con el resto de procedimientos, tiene buena repetibilidad y es más sensible que el resto de métodos. Consideran como test positivo un incremento del R_{int} \geq 15% de su valor basal, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 93%.

Por último, hay que indicar que existen varias causas que pueden inducir un diagnóstico de AIE falso (Tabla 4).

Aportación de un nuevo test de esfuerzo: *step test*

El *step test* es un nuevo test de esfuerzo que ha sido propugnado recientemente para el diagnóstico de BIE/AIE debido a que es un test fácil de realizar, rápido, con buena reproductibilidad y de fácil transporte^{31,32}.

En esta prueba el niño, durante tres minutos, sube y baja de una plataforma (*step*) con una altura aproximada de 30 cm y con una frecuencia de 30 ascensos por minuto. Se realizan espirometrías antes y después del ejercicio y se valora la caída que se produce en el FEV₁.

Se ha demostrado que el *step test* es un test con buena reproductibilidad en niños sanos y en pacientes con fibrosis quística^{31,33}, siendo utilizado en personas sanas y en deportistas para evaluar su estado físico.

Este test ha sido fundamentalmente utilizado en pacientes con fibrosis quística, valorando la capacidad de ejercicio en niños con esta patología, la respuesta en la tolerancia al ejercicio tras un ciclo de tratamiento antibiótico intravenoso y se incluye en el estudio de pacientes candidatos a trasplante pulmonar³³.

Tancredi et al.³¹ compararon el *step test* con la prueba del tapiz rodante en 154 niños asmáticos para valorar la presencia de AIE (diagnosticada como caída del FVE1 \geq 15% respecto al previo al test). Y comprobaron que la efectividad del *step test* era inferior a la del tapiz rodante a la hora de detectar AIE (87/154 vs 97/154) pero manteniendo un alto poder diagnóstico, con buenos valores predictivos negativo y positivo. Ellos explican que una de las razones por las que ambos tests difieren, sea la menor duración del *step test*, por lo que los niños mantendrían durante el test una carga de trabajo menor que en el tapiz rodante. Aportan como soluciones el incremento de la duración del test o, en su defecto, aumentar la frecuencia de ascensos por minuto e incluso aumentar la altura de la plataforma relacionándola con la altura del paciente.

Bibliografía

- Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: direction for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 963-8.
- Lazo-Velásquez JC, Recabarren A, Montes H. Evaluation of severity of bronchial asthma through an exercise bronchial challenge. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 457-63.
- Baraldi E, Carraro S. Exercise testing and chronic lung diseases in children. *Paediatr Resp Rev* 2006; 7S: S196-S198.
- Carlsen KH, Carlsen KCL. Exercise-induced asthma. *Paediatr Resp Rev* 2002; 3: 154-60.
- Sano F, Sole D, Nasipitz CK. Prevalence and characteristics of exercise-induced asthma. *Pediatr Allergy Inmunol* 2000; 11: 40-8.
- Lee TH, Anderson SD. Heterogeneity of mechanisms in exercise-induced asthma. *Thorax* 1985; 40: 481-7.
- De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M, van Daele S, De Bilderling G, Masset S et al. Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 301-5.
- Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD, Martin DP, Schoene RB, Sullivan SD et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J Pediatr* 2002; 141: 343-9.
- Guidelines for methacholine exercise challenge testing-1999. American Thoracic Society. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
- Anderson SD, Silverman M, Tai E, Godfrey S. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *BMJ* 1971; 4: 814-5.
- Tsanakas JN, Milner RD, Bannister OM, Boon AW. Free running asthma screening test. *Arch Dis Child* 1988; 63(3): 261-5.
- Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO, Korppi M. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax* 2002; 57: 120-6.
- Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan C, Avital A. Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax* 1991; 46: 488-92.
- Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine and exercise challenges in children with asthma or pediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 511-6.
- Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-Monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 207-14.
- Stephens P, Paridon SM. Exercise testing in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 1569-87.
- Liñán Cortés J. Test de ejercicio. En: I Curso sobre la función pulmonar en el niño (principios y aplicaciones). Madrid: Ergon; 1997. p. 48-51.
- Gilbert IA, McFadden ER. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1992; 90: 699-704.
- O'Byrne PM. Exercise-induced bronchoconstriction: elucidating the roles of leukotrienes and prostaglandins. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 31S-38S.
- Seear M, Wensley D, West N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? *Arch Dis Child* 2005; 90: 898-902.
- Godfrey S. Bronchial hyper-responsiveness in children. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 148-55.
- Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000; 94: 750-5.
- Freezer NJ, Croasdell H, Doull IJ, Holgate ST. Effect of regular inhaled beclomethasone on exercise and methacholine airway responses in school children with recurrent wheeze. *Eur Respir J* 1995; 8: 1488-93.
- Liñán S, Reverté C, Cobos N. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, (eds). *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergon; 2003. p. 151-82.
- ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997; 10: 2662-89.
- Haby M, Anderson S, Peat J, Mellis C, Toelle G, Woolcock A. An exercise protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994; 7: 43-9.
- Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity

- to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999; 14: 659-68.
28. Malmberg LP, Nikander K, Pelkonen AS, Syvänen P, Koljonen T, Haahtela T et al. Acceptability, reproducibility and sensitivity of forced expiratory volumes and peak expiratory flow during bronchial challenge testing in asthmatic children. *Chest* 2001; 120: 1843-9.
 29. García de la Rubia S, Pajarón M, Sánchez-Solís M, Martínez I, Pérez Flores D, Pajarón de Ahumada M. El comportamiento del FEV1 y PFER en el test de carrera libre para la detección del asma inducida por el ejercicio en niños. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 237-40.
 30. Kannisto S, Vanninen E, Remes K, Corp M. Interrupter technique for evaluation of exercise-induced bronchospasm in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 203-7.
 31. Tancredi G, Quattrucci S, Scalercio F, De Castro G, Zicari AM, Bonci E et al. 3-Min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 2004; 23: 569-74.
 32. Feinstein RA, Haims CS, Hemstreet MP, Turner-Henson A, Redden DT, Martin B et al. A simple "step-test" protocol for identifying suspected unrecognized exercise-induced asthma (EIA) in children. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 181-8.
 33. Rogers D, Prasad SA, Doull I. Exercise testing in children with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2003; 96(Supl. 43): 23-9.

Test de broncoprovocación

S. Liñán Cortés

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Estudio de la hiperrespuesta bronquial

Una de las características fisiopatológicas del asma, aunque no exclusiva de esta enfermedad, es la hiperrespuesta bronquial (HRB). La HRB es la constatación de un incremento anormal de la limitación del flujo aéreo tras la exposición a un estímulo. El término de HRB no debería emplearse como sinónimo de asma ni de atopía, aunque históricamente ambos términos estén ligados. Más del 80% de los pacientes con historia de asma y casi el 100% de los que presentan asma sintomática presentan HRB. La demostración de un grado intenso de HRB sugiere enormemente la existencia de asma, aunque ni su simple demostración ni su ausencia permiten asegurar el diagnóstico. No todos los atópicos o asmáticos presentan HRB, ni todo sujeto con HRB es atópico o asmático¹. Podemos encontrar pruebas de HRB positivas en patologías como: asma, bronquiestasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, rinitis alérgica, sarcoidosis, etc.

El estudio de la HRB debe limitarse al laboratorio de función pulmonar, donde se valora la heterogénea respuesta bronquial ante distintos estímulos.

Su medición se efectúa mediante la práctica de una prueba de provocación, usualmente mediante el método dosis-respuesta, exponiendo al sujeto a dosis crecientes de un estímulo broncoconstrictor mientras se mide un índice de función pulmonar. Como resultado de la prueba se obtiene una curva dosis-respuesta en la que se pueden describir tres características: la posición (que mide la sensibilidad), la pendiente (que mide la reactividad) y la meseta (que mide la respuesta máxima)² (Figura 1).

De acuerdo con ello, debemos emplear la siguiente terminología:

- *Hiperrespuesta bronquial o de las vías aéreas*: es la descripción general del fenómeno.

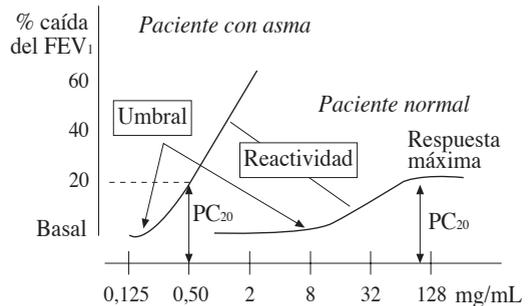


Figura 1. Características de la HRB: dosis umbral (hipersensibilidad), pendiente de la curva (hiperreactividad) y meseta de respuesta máxima.

- *Hipersensibilidad bronquial*: se refiere a una desviación a la izquierda de la curva.
- *Hiperreactividad bronquial*: es el aumento de la pendiente de la curva dosis-respuesta. Este término se usa con frecuencia de modo inadecuado, refiriéndose a todo el fenómeno o a la hipersensibilidad bronquial.
- *Estrechamiento excesivo de las vías aéreas*: se refiere a un aumento en la respuesta máxima, que a menudo conduce a un nivel de meseta no cuantificable. Según la naturaleza del estímulo broncoconstrictor se puede clasificar en específica e inespecífica:
 - La HRB específica es la respuesta de las vías aéreas frente a sustancias sensibilizantes específicas (alergenos). Afecta sólo a un grupo de sujetos sensibilizados a un determinado alérgeno. Su medición se realiza mediante la inhalación del antígeno específico, relacionándose la intensidad de la HRB con la gravedad del asma provocada por dicha sustancia. En este grupo se incluyen los alérgenos ambientales o ocupacionales, la aspirina, ciertos alimentos, etc.

- La HRB inespecífica expresa la tendencia de las vías aéreas a reaccionar ante una serie de estímulos físicos, químicos o farmacológicos. Los estímulos son inespecíficos en el sentido de que afectan a la mayoría de sujetos hiperreactivos e incluso a las personas normales si se utiliza una dosis suficiente del estímulo. La metacolina, la adenosina, el ejercicio, se incluyen en este grupo.

Según su mecanismo de acción, podemos catalogarlos en dos grupos:

- Estímulos directos, que actúan sobre las células efectoras responsables de la broncoconstricción (músculo liso bronquial, endotelio bronquial, células productoras de moco...). Los más conocidos son: metacolina, histamina, carbacol, acetilcolina, prostaglandina D₂ y leucotrienos C₄/D₄/E₄.
- Estímulos indirectos, que actúan sobre células neuronales y células inflamatorias (mastocitos) las cuales, en un segundo paso, estimulan las células efectoras. Los estímulos indirectos incluyen estímulos físicos (ejercicio, soluciones hipo o hiperosmolares, aire frío, hiperventilación, etc.) y estímulos químicos (monofosfato de adenosina, bradiquininas, alérgenos ambientales, etc.)³.

El test directo más utilizado es el test de la metacolina y a él nos vamos a referir principalmente. Comentaremos, asimismo, el test de adenosina.

Este test es muy sensible, y su negatividad casi permite excluir, de manera razonable, el asma como causa de las manifestaciones clínicas que presente en aquel momento el sujeto explorado, pero su positividad tiene un discreto valor predictivo para asma. Por el contrario, se considera que la respuesta positiva a un test indirecto (ejercicio o adenosina) es muy específico de asma.

Mecanismo de acción

El mecanismo de la HRB es desconocido y se supone que la relación entre varios factores de riesgo es la responsable del origen e incremento de la HRB:

- Los estudios en gemelos humanos sugieren una base genética para la HRB, el asma y la alergia⁴. En humanos, se ha demostrado la relación entre la HRB a la metacolina y la presencia de una glicina en el alelo del codón 16⁵, existiendo una estrecha correlación entre la HRB y la IgE, incluso en sujetos sin síntomas de atopia o asma⁶. La prevalencia de HRB en niños no tiene relación con el sexo^{7,8}, aunque disminuye con la edad^{9,10}. El asma mater-

na es un factor de riesgo de HRB en algunos trabajos, aunque no se registra en otros estudios debido, probablemente, a las distintas sensibilidades de los tests empleados (metacolina vs ejercicio).

- Disfunción de la regulación del tono de las vías aéreas: en relación al polimorfismo de los receptores β-adrenérgicos, se ha descrito que el haplotipo (Gly16/Gln27/Th164) puede ser protector del desarrollo de HRB¹¹.
- La HRB y la inflamación bronquial forman parte del fenotipo asmático. Sin embargo, existe una discordancia entre los estudios que evidencian una correlación más o menos significativa entre ambos fenómenos y los estudios que no observan dicha correlación. Se ha demostrado una significativa correlación entre la HRB a la metacolina y la concentración de óxido nítrico exhalado en adolescentes asmáticos¹². Otros autores no evidencian relación entre la HRB a la metacolina con el número de células inflamatorias en esputo o en biopsia bronquial¹³.
- El tono bronquial aumentado, la hipersecreción de moco y el remodelamiento bronquial, originan una disminución del calibre y un aumento exponencial de la resistencia. Múltiples estudios observan una correlación inversa significativa entre la FEV₁ y la HRB. También la FVC y FEV₁/FVC tienen influencia sobre la HRB¹⁴. En Pediatría, el FEF_{25-75%} se ha considerado como la variable con mayor correlación con la HRB¹⁵.
- El músculo liso bronquial gobierna el calibre de las vías aéreas. Su contracción se induce por la activación de la fosfolipasa C con liberación de 1,4,5, trifosfato-inositol y elevación del calcio intracelular. La relajación ocurre tras estimular receptores (como los β₂-adrenérgicos) asociados a la adenilciclase, la cual cataliza el paso de adenosina-trifosfato (ATP) a adenosina-monofosfato-cíclico (AMPC). La sensibilización alérgica y los múltiples potenciadores ambientales de la HRB (contaminación, infecciones víricas, tabaquismo, etc.) inducen cambios en la reactividad del músculo liso, que de este modo juega un papel capital en la HRB¹⁶.
- El epitelio bronquial tiene funciones de barrera, metabólicas y secretoras, que se alteran con las infecciones, tabaquismo, inflamación, etc. Estas agresiones disminuyen la producción de óxido nítrico y de PGE₂ por parte del epitelio bronquial y aumentan la HRB¹⁷.

- La dieta, la exposición muy precoz a animales de granja, infestación por parásitos, asistencia precoz a guarderías y número de infecciones en la primera infancia, tamaño familiar e infecciones tipo hepatitis A, tuberculosis y sarampión, etc., modelarían el equilibrio inmunológico y el desarrollo de patología, encuadrándose en la denominada “hipótesis de la higiene”. Así, en los sujetos predispuestos genéticamente, los condicionantes anteriores, actuando o no actuando durante un período determinado o “ventana”, favorecerían o no la expresión del asma y/o la HRB¹⁸. Estudios de bases de datos, como el *European Community Respiratory Health Survey* (incluye 140.000 sujetos), sugieren que la amplia variabilidad geográfica de la prevalencia de asma depende de factores ambientales¹⁹. Estos resultados tienen una elevada correlación con los datos de prevalencia de asma en niños del estudio ISAAC²⁰.

La maniobra de inspiración profunda (como la realizada en la espirometría forzada) atenúa la respuesta broncoconstrictora frente a metacolina en sujetos normales pero no en asmáticos. Así, se ha comprobado la broncoprotección frente un test de metacolina cuando se realizan controles mediante el FEV₁ (requiere inspiración profunda) pero no durante la sGaw (no requiere inspiración profunda). Estos hechos corroboran la falta de sensibilidad para relajarse de las vías aéreas del asmático ante el incremento de volumen pulmonar. Por lo tanto, cuando se pretende lograr la mayor especificidad del test de provocación (distinguir los asmáticos de los alérgicos sin asma) se aconseja utilizar mediciones de FEV₁; pero, cuando el objetivo es la mayor sensibilidad del test (evaluar si los sujetos alérgicos sin asma tienen mayor HRB que los sujetos normales), la medición de la función pulmonar se debe realizar por pletismografía y cuantificar la sGaw, pues no precisa inspiraciones profundas²¹.

Aplicaciones del estudio de la HRB

1. **Estudios epidemiológicos:** la prevalencia de HRB está aumentando inversamente en relación al descenso de prevalencia de enfermedades respiratorias no alérgicas, y esta podría ser una evidencia inicial del aumento de asma en poblaciones que occidentalizan su sistema de vida, como la antigua Alemania del Este¹⁸. En adultos españoles, se ha demostrado que la HRB es el mayor factor predic-

Tabla 1. Aplicaciones sugeridas del estudio de la hiperrespuesta bronquial

-
1. Estudios epidemiológicos
 2. Diagnóstico. Debe considerarse cuando la prueba broncodilatadora es negativa
 3. Pronóstico. En el preescolar, la HRB está estrechamente relacionada con la persistencia de sibilantes en el adolescente
 4. Valoración de la gravedad del asma. La HRB aumenta con las exacerbaciones y disminuye con el tratamiento antiinflamatorio
 5. Monitorización del tratamiento. El control del asma mejora clínica y funcionalmente cuando se determina la HRB
 6. Estudios sobre efectos ambientales y ocupacionales. Elevada prevalencia de HRB en atletas de élite
 7. Riesgo de asma vital
 8. Evaluación de fármacos para ensayos clínicos
 9. El estudio de la HRB mejora nuestro nivel de comprensión del asma
-

tor de asma, incluso independientemente de la presencia de síntomas (Tabla 1).

2. **Diagnóstico:** el estudio de la HRB debe considerarse cuando el diagnóstico de asma es una posibilidad y la espirometría forzada, realizada antes y después de administrar un broncodilatador, no confirma el diagnóstico. Desde el punto de vista clínico, tiene interés para apoyar el diagnóstico de asma en:

- Pacientes con historia sugestiva de asma que están en fase asintomática y en los que no se ha podido constatar obstrucción reversible al flujo aéreo o variabilidad en el mismo.
- Pacientes con sintomatología atípica o monosintomáticos, como tos crónica, opresión torácica o tos y/o disnea de esfuerzo.

El valor predictivo negativo de la prueba (número de personas normales con una prueba negativa/total de personas con una prueba negativa) es mayor que su valor predictivo positivo (número de asmáticos con una prueba positiva/número total de personas con una prueba positiva). En general, una prueba negativa excluye el diagnóstico de asma en razón de la alta especificidad de la prueba. Sin embargo, si la prueba es positiva, el diagnóstico de asma deberá, además, apoyarse en la evolución clínica y en la respuesta al tratamiento asmático.

3. **Pronóstico:** la HRB en el preescolar está positivamente asociada a la persistencia de sibilantes en el adolescente²². Además, en adolescentes atópicos con asma en remisión clínica, la HRB y la concentración de óxido nítrico exhalado son mayores que en controles normales y menores que en los asmáticos sintomáticos, evidenciando la existencia de inflamación bronquial subclínica como un factor de riesgo de recidiva del asma en edades posteriores²³.
4. **Valoración de la severidad del asma:** la HRB aumenta en las exacerbaciones y disminuye con el tratamiento antiinflamatorio. Es mayor en el asma severa que en el asma leve, y aumenta tras la exposición a un neumoaergeno u otras infecciones víricas. Asimismo, tras el seguimiento de más de 1.000 niños asmáticos, se ha evidenciado que la HRB se correlaciona significativamente con la disminución de la función pulmonar, los síntomas, la valoración clínica subjetiva por los pediatras y con una mayor duración del asma en el tiempo.
5. **Monitorización del tratamiento:** el asma mejora clínica y funcionalmente cuando, al seguimiento clínico y funcional, se añade la determinación de la HRB, y se emplea su evolución para condicionar la dosis de corticoide inhalado. Parámetros como la variabilidad del PEF, la concentración de óxido nítrico exhalado²² y los eosinófilos en esputo, se correlacionan mejor con el test de adenosina que con el test de metacolina. Asimismo, el test de adenosina también refleja mejor la disminución de la inflamación inducida por el tratamiento corticoide²⁴ o por evitar el contacto con neumoaergenos.
6. **Estudios sobre efectos ambientales y ocupacionales:** existe una elevada prevalencia (76%) de HRB en atletas de élite, sobre todo en nadadores y, posiblemente, en relación al prolongado contacto con irritantes, como el cloro y el bromo, que se emplean para esterilizar el agua²⁵.
7. **Riesgo de asma vital:** el porcentaje de caída de la FVC en el nivel de PC₂₀-metacolina tiene una distribución normal en el asma leve, y se correlaciona con el número de prescripciones de corticoide oral por mes. Además en adultos, el cociente entre el porcentaje de caída de la FVC y la PD₂₀-metacolina es un índice de severidad del asma y permite distinguir a los pacientes intubados previamente por asma de riesgo vital²⁶.

8. **Evaluación de fármacos en ensayos clínicos:** para valorar el efecto broncoprotector de nuevos fármacos.
9. **La mayor indicación del estudio de la HRB es mejorar nuestra comprensión sobre el asma.**

Test de metacolina

La metacolina es un derivado sintético de la acetilcolina, pero sin acción nicotínica, y cuyo efecto broncoconstrictor es bloqueado por los agentes anticolinérgicos (atropina y derivados). La metacolina se metaboliza rápidamente por la acetilcolinesterasa. En España, se puede obtener a través de los laboratorios Sigma Aldrich Química y Methapharm Inc.

La metacolina debe administrarse con un nebulizador que genere partículas de 1 a 3,6 μm de diámetro de masa media, y se administran concentraciones crecientes. Pueden utilizarse dos protocolos con resultados casi idénticos que posteriormente describiremos.

Antes de realizar el test se debe informar al paciente y a la familia de la técnica y de la obstrucción bronquial que puede originarse y obtener el consentimiento informado. Además, se verifica la no administración previa de fármacos que pueden alterar los resultados. Los pacientes no deben haber inhalado broncodilatadores de acción corta (salbutamol, terbutalina) en las 8 horas previas a la prueba, de acción intermedia (bromuro de ipratropio en las 24 horas anteriores y de acción prolongada (salmeterol, formoterol) en las 48 horas previas. Tampoco deben tomar café, té, coca-cola o chocolate el día del estudio. Otros medicamentos que deben suspenderse son el cromoglicato sódico (8 horas), el nedocromil (48 horas), los antagonistas de los leucotrienos (24 horas) y los antihistamínicos como la cetirizina (3 días)²⁷.

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 del 75% en un niño sintomático o menor del 70% en un niño asintomático no se debe realizar el test de metacolina.

Son contraindicaciones absolutas para la realización de la prueba de metacolina la presencia de obstrucción grave de las vías aéreas (FEV₁ < 50% del teórico), y la existencia de problemas cardiovasculares (insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial no controlada)²⁷.

La presencia de una obstrucción moderada de la vía aérea ($FEV_1 < 60\%$ del teórico) se considera una contraindicación relativa, aunque este límite no está bien definido. Muchos autores no realizan la prueba si el FEV_1 basal no es superior al 70% y algunos si no es superior al 80%.

Puesto que la metacolina produce broncoconstricción, se debe disponer de oxígeno, un pulsioxímetro y un esfigmomanómetro y de personal y medicación adecuados para tratar el broncoespasmo. Aunque muchos pacientes no experimentan ningún síntoma con la realización de la prueba, los que tienen una respuesta positiva pueden presentar síntomas transitorios, como disnea, opresión torácica, tos y sibilancias, que ceden en pocos minutos. No se conocen reacciones tardías a la metacolina con las dosis usadas habitualmente en la clínica. No se han descrito reacciones adversas graves²⁷.

Por otro lado, es necesario minimizar la exposición de los técnicos que realizan la prueba a la metacolina, mediante la ventilación adecuada de la sala de pruebas funcionales y la posible utilización de filtros espiratorios. La exposición ambiental es menor cuando la prueba se realiza con dosímetro que cuando se utiliza un nebulizador²⁷.

Hemos de recordar que, después de pasar una infección respiratoria vírica, puede haber una hiperrespuesta bronquial transitoria, por lo que al menos deben haber pasado 3 semanas desde la misma.

Protocolos de realización

Existen diferentes protocolos de realización de la prueba con diferentes concentraciones de metacolina y con la utilización de un dosímetro o de un nebulizador. La *American Thoracic Society* (ATS) recomienda la utilización del protocolo de la respiración a volumen corriente durante 2 minutos o del protocolo de las 5 inhalaciones con dosímetro. El protocolo del *European Community Respiratory Health Survey*, diseñado para un estudio epidemiológico multicéntrico europeo, se está empleando cada vez más en la clínica neumológica²⁸.

Aunque con el protocolo de la respiración a volumen corriente se deposita probablemente una mayor cantidad de metacolina debajo de las cuerdas vocales (0,089 mL) que con el método de las 5 inhalaciones con dosímetro (0,032 mL), ambos métodos parecen proporcionar resultados equivalentes, probablemente

debido a un mayor depósito de partículas en los alvéolos y a una ligera pérdida del efecto de la metacolina en el momento de realizar las espirometrías con el primer método.

Protocolo de la respiración a volumen corriente durante 2 minutos

Este protocolo se basa en las recomendaciones de la *Canadian Thoracic Society*²⁹.

En esta técnica el aerosol se genera con un nebulizador de flujo continuo, que el niño inhala respirando a volumen corriente. Se utilizan 3 mL de solución nebulizados durante 2 minutos.

Se preparan 10 soluciones de metacolina en concentración doble una de la otra desde 0,031 mg/mL hasta 16 mg/mL. Con ello resultan, incluyendo la administración del disolvente (opcional), un total de 11 nebulizaciones. Dada la dificultad práctica de utilizar este número elevado de nebulizaciones en los niños, se pueden utilizar protocolos abreviados en los que se pueden saltar las concentraciones inferiores de metacolina en los niños con menos riesgo de presentar una respuesta positiva (por ejemplo, empezando con concentraciones de 1 mg/mL en niños con asma asintomáticos con función pulmonar normal y que no toman medicación antiinflamatoria) o bien cuadruplicando la dosis en lugar de duplicarla, utilizando en este caso concentraciones de metacolina de 0,0625 mg/mL, 0,25 mg/mL, 1 mg/mL, 4 mg/mL y 16 mg/mL. En general, se considera seguro cuadruplicar la dosis si la caída en el FEV_1 con una dosis determinada ha sido menor al 5%.

Las diferentes soluciones de cloruro sódico y de metacolina se administran con un nebulizador tipo *jet*, empleando como fuente de nebulización una botella de aire comprimido trabajando a 15 *psi* de presión (1 barr).

El nebulizador debe proporcionar un diámetro de masa media aerodinámico entre 1 y 3,6 μm , y se debe calibrar para calcular el flujo de aire comprimido necesario para proporcionar un débito de 0,13 mL/min \pm 10%.

El débito del aerosol indica la cantidad de aerosol disponible por unidad de tiempo para ser inhalado. Para calcular el débito del nebulizador se realiza el siguiente procedimiento²⁷:

1. Introducción de 3 mL de suero salino fisiológico en el nebulizador.

Tabla 2. Test de provocación con metacolina. Inhalación del aerosol desde FRC hasta TLC. Parámetros del dosímetro ajustados a un tiempo de inhalación de 1 seg y pausa de 6 seg. Espirometría a los 3 min de cada dosis administrada

Dosis	Concentración diluyente	Protocolo I		Concentración diluyente	Protocolo II		Dosis acumulada mg
		Nº inhalac. corto	Nº inhalac. largo		Nº inhalac. corto	Nº inhalac. largo	
1	0,195	1	-	-	-	-	0,00195
2	0,195	1	2	-	-	-	0,0039
3	0,39	1	-	0,39	2	-	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

2. Pesar el nebulizador usando una balanza de precisión (peso previo).
3. Ajustar el flujo a 7 L/min y nebulizar exactamente durante 2 minutos.
4. Pesar de nuevo el nebulizador (postpeso) y vaciarlo.
5. Repetir los pasos previos para flujos de 8 y 9 L (6, 3, 4, 5 y 6 L/min, en otros modelos de nebulizador).
6. Calcular el débito del nebulizador para cada uno de los flujos, asumiendo que 1 mL de suero fisiológico pesa 1.000 mg.
7. Por interpolación se determina el flujo que produce un débito de 0,13 mL/min.

Protocolo de las 5 inhalaciones con dosímetro

En este protocolo se utiliza un dosímetro que permite administrar una dosis conocida de metacolina y, posteriormente, calcular la dosis acumulada de metacolina a la que se obtiene una respuesta.

El protocolo fue estandarizado inicialmente por los *National Institutes of Health* (NIH), *Institute of Allergic and Infectious Disease*, de Estados Unidos, en 1975, y adoptado en las recomendaciones de la *European Respiratory Society*³⁰. En estas recomendaciones se incluían concentraciones dobles de metacolina para cada 5 inhalaciones, desde 0,031 hasta 32 mg/mL. La ATS ha realizado una adaptación del método, recomendando cuadruplicar las dosis en vez de duplicarlas, con lo que se utilizarían las siguientes concentraciones: 0,0625, 0,25, 1, 4 y 16 mg/mL (dosis opcional, 32 mg/mL, en estudios de investigación y

epidemiológicos). La dosis acumulada final de metacolina con este método es de 1 mg (Tabla 2).

Se deben realizar cinco inspiraciones de cada concentración de metacolina, en un tiempo no superior a 2 minutos.

El procedimiento para la administración de cada dosis nebulizada es el siguiente: el paciente mantiene el nebulizador verticalmente con la pieza bucal en su boca y debe tener unas pinzas en la nariz. Inicialmente respirará de forma normal, a volumen corriente. Al final de una espiración (capacidad residual funcional), debe inhalar lenta y profundamente del nebulizador hasta la capacidad pulmonar total en unos 5 segundos, manteniendo la respiración a capacidad pulmonar total durante otros 5 segundos. Se disparará el dosímetro justo después de iniciada la inspiración. El dosímetro se puede disparar de forma manual o bien de forma automática. En este caso, la sensibilidad del solenoide de apertura se debe ajustar de forma que la salida del aerosol se produzca ligeramente después de iniciada la inspiración. De esta forma, todo el aerosol generado es arrastrado hacia las vías aéreas.

Los nebulizadores utilizados para este método deben proporcionar, según las recomendaciones de la ATS, 0,009 mL (9 µL) ± 10% en cada 0,6 segundos de activación del dosímetro.

El dosímetro Mefar MB3 (MeFar, Brescia, Italia), habitual en nuestro medio, con una presión generada ajustada a 180 KPa y nebulizadores tipo *jet*, cumple con estos requisitos, pudiendo utilizarse otros nebulizadores con características equivalentes.

De acuerdo con las recomendaciones de la ATS, se calibrarán los nebulizadores cada 20 usos con el siguiente procedimiento: se pesará el nebulizador conteniendo 2 mL de suero fisiológico estéril antes y después de realizar 10 inhalaciones por un técnico, simulando la prueba. El débito buscado es de $90 \mu\text{L} \pm 10\%$ ($0,09 \text{ mL} [90 \text{ mg}] \pm 10\%$) para las 10 inhalaciones.

El protocolo de la ECRHS permite la variante de protocolos largo y corto, se preparan soluciones de metacolina a las siguientes concentraciones: 0,195 mg/mL, 0,39 mg/mL, 1,56 mg/mL, 6,25 mg/mL y 12,5 mg/mL. El dosímetro que utilizamos lo ajustamos a los siguientes parámetros: tiempo de inhalación de 1 segundo, tiempo de pausa de 6 segundos, con lo que conseguimos un volumen inhalado de aproximadamente 0,01 mL de la solución.

Realización de la prueba y valoración de la respuesta: espirometría y otros parámetros

El parámetro más utilizado para valorar la respuesta a la metacolina es la determinación del FEV₁ mediante la práctica de una espirometría.

- La primera nebulización se realizará con el diluyente. El valor de FEV₁ obtenido tras la misma se utilizará como referencia, no debiendo ser inferior en más del 10% al valor basal.
- Al acabar cada nebulización, se determina el FEV₁ a los 30 y 90 segundos. En cada determinación se pueden realizar varios intentos (hasta 3 ó 4), para obtener una espirometría de buena calidad. Se considera necesario obtener dos espirometrías reproducibles en las que el FEV₁ no difiera más del 5%. Los intentos sucesivos de espirometrías no deben ocupar más de 3 minutos ya que, para mantener el efecto acumulativo de la metacolina, el intervalo de tiempo entre el inicio de la nebulización de 2 concentraciones sucesivas de metacolina debe ser de alrededor de 5 minutos.
- Se recomienda recoger el mayor valor del FEV₁ de las 2 maniobras aceptables, aunque algunos autores habían recomendado recoger el menor valor de los dos razonando que esto podría evitar el aumento del FEV₁ al ir pasando el efecto de la metacolina. Sin embargo, si todas las maniobras espirométricas se completan en el tiempo recomendado (< 3 minutos), es poco probable que haya pasado el efecto de la metacolina²⁷.

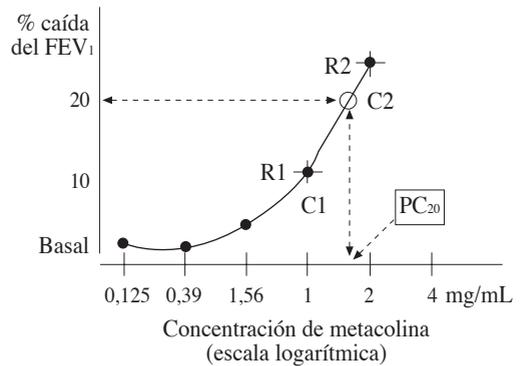


Figura 2. Cálculo de la concentración de metacolina que produce un descenso del 20% del FEV₁.

- Si el FEV₁ no disminuye un 20% o más respecto al valor inicial, se continua el procedimiento de forma sucesiva hasta llegar hasta la máxima concentración. Si no cae con ésta, la prueba se considera negativa. La prueba se interrumpe si, tras alguna de las nebulizaciones, el descenso del FEV₁ es superior al 20%, en cuyo caso se administra salbutamol inhalado (4 *puffs* de 100 microgramos, con cámara espaciadora), y se repite la espirometría 10 minutos después. Hay que confirmar que se alcanza un valor del FEV₁ superior al 90% del valor inicial. Posteriormente se calcula la concentración (o la dosis acumulada) de metacolina, que produce un descenso del 20% o más del FEV₁ (PC₂₀ y PD₂₀) (Figura 2).
- Además del FEV₁, se han utilizado otros parámetros para valorar la respuesta a la metacolina. Así, se ha utilizado la medida de las resistencias de la vía aérea, valoradas mediante pletismografía, oclusión simple³¹ o técnicas de oscilación forzada³². En general se requiere con estas técnicas un aumento de las resistencias superior al 45%, para considerarlas positivas.

En los niños no colaboradores se han empleado técnicas de función pulmonar complejas con necesidad de sedación, como la determinación del flujo máximo a volumen corriente ($V_{\text{max}}\text{FRC}$) mediante el método de la compresión torácica rápida³³.

Con la finalidad de poder realizar la prueba de metacolina en niños no colaboradores sin necesidad de sedar a los niños, se han propuesto dos parámetros: la presión transcutánea de oxígeno y la auscultación

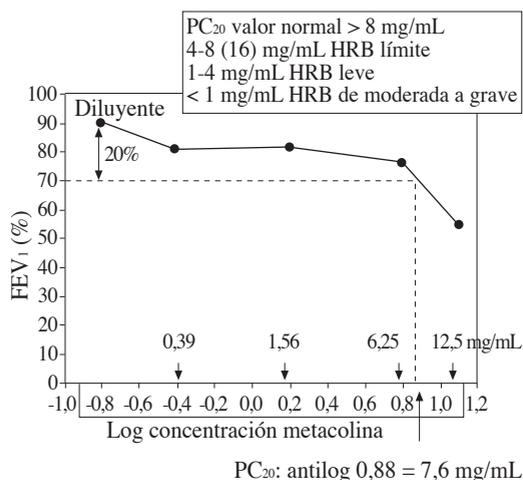


Figura 3. Cálculo de la PC₂₀.

de sibilantes en la tráquea y campos pulmonares³⁴. Este método ha sido recientemente validado en nuestro medio en niños colaboradores por el grupo de Pérez Yarza, y utilizado en nuestro grupo en lactantes y niños menores de 4 años^{35,36}. Con la utilización de este método se denomina PCwheeze la concentración de metacolina en la que se auscultan sibilantes claros en la tráquea y campos pulmonares. También se considera positiva la prueba si se produce un descenso de la saturación de oxígeno superior al 5% de la basal, o si aumenta la frecuencia respiratoria un 50% respecto al valor basal³⁷.

Presentación e interpretación de los resultados

La sensibilidad y reactividad de la prueba se valoran mediante la curva dosis-respuesta que se construye en escala semilogarítmica, teniendo en el eje de las abscisas el logaritmo de la concentración de la dosis inhalada y, en de las ordenadas, el porcentaje de descenso del FEV₁. El valor de la concentración de metacolina que produce un descenso del FEV₁ del 20% (PC₂₀) se calcula mediante la siguiente fórmula (Figura 3):

$$PC_{20} = \text{antilog} \left[\log C1 + \frac{(\log C2 - \log C1) \times (20 - R1)}{(R2 - R1)} \right]$$

C1: concentración de metacolina de la penúltima inhalación; C2: concentración de metacolina de la última inhalación; R1: porcentaje de descenso del FEV₁ con la concentración C1; R2: porcentaje de descenso del FEV₁ con la concentración C2.

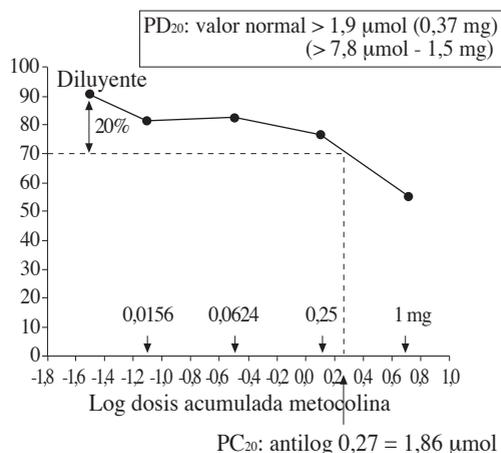


Figura 4. Cálculo de la PD₂₀.

Se utiliza esta misma fórmula usando la última y la penúltima dosis acumulada de metacolina para calcular la dosis acumulada de metacolina que produce una disminución del 20% del FEV₁ (PD₂₀). La PD₂₀ se suele expresar en micromoles de metacolina. Para realizar el cálculo, es necesario conocer que 1 mg de cloruro de metacolina equivale a 5,11 μmol (peso molecular del cloruro de metacolina, 195,69). Por tanto, la fórmula quedaría de la siguiente manera (Figura 4):

$$PD_{20} = \text{antilog} \left[\log D1 + \frac{(\log D2 - \log D1) \times (20 - R1)}{(R2 - R1)} \right] \times 5,11$$

D1: dosis acumulada de metacolina en la penúltima inhalación; D2: dosis acumulada de metacolina en la última inhalación; R1: porcentaje de descenso del FEV₁ con la concentración C1; R2: porcentaje de descenso del FEV₁ con la concentración C2.

La distribución de la hiperrespuesta bronquial en la población es unimodal y no hay un valor de PC₂₀ o de PD₂₀ que separe nítidamente a las personas normales de los pacientes con asma, por lo que escoger un punto que defina un aumento de la hiperrespuesta bronquial es, de alguna forma, arbitrario.

A partir de los estudios epidemiológicos, se suele considerar que es normal una PC₂₀ superior a 8 mg/mL o una PD₂₀ superior a 7,8 μmol.

En caso de positividad, realizamos la reversión de la broncoconstricción, administrando una dosis de salbutamol de 200-400 mcg, finalizando la prueba cuando se confirma un FEV₁ superior al 10% del valor inicial.

Si los resultados se expresan como PD_{20} , ello significa la dosis de metacolina que provoca una disminución del 20%. La hiperrespuesta bronquial es mayor cuanto menor sea la PC_{20} o PD_{20} , es decir, cuanto menor sea la concentración de metacolina que origina la disminución del 20% del FEV_1 .

- La sensibilidad indica la facilidad de la respuesta bronquial, y se cuantifica por la dosis umbral, es decir, la primera dosis de metacolina que induce una respuesta broncoconstrictora.
- La reactividad es el incremento de broncoconstricción que se observa tras el aumento de la dosis de metacolina, y se traduce por una mayor o menor pendiente de la curva dosis de estímulo-respuesta bronquial.
- La respuesta máxima o meseta de respuesta es la que se observa en los sujetos normales en los cuales, a pesar de incrementar la dosis de metacolina, no aumenta la broncoconstricción. Esta respuesta máxima no se observa en el paciente con HRB.

El paciente hiperreactivo se caracteriza por una baja dosis umbral (hipersensibilidad), fuerte pendiente de la curva dosis-respuesta (hiperreactividad) y mínima o inexistente meseta de máxima respuesta, concretándose estas tres características en el desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta.

Los distintos niveles de respuesta, según la normativa de la ATS, son:

$PC_{20} > 16$ mg/mL: respuesta normal.

PC_{20} entre 4 y 16 mg/mL: respuesta límite.

PC_{20} entre 1 y 4 mg/mL: respuesta leve (test positivo).

$PC_{20} < 1$ mg/mL: respuesta moderada-severa.

La mayoría de trabajos presentan el punto de corte en $PC_{20} < 8$ mg/mL. En niños y adultos jóvenes, el punto de corte óptimo de dosis de PD_{20} -metacolina se sitúa en 6,6 μ mol, con sensibilidad del 92% y especificidad del 89%³⁸. En estos estudios se utiliza la técnica de flujo continuo y respiración corriente con un flujo de 0,34 mL min^{-1} y una conversión de $PD_{20} = PC_{20} \times 2,084-0033$.

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 (A_1 , A_{2a} , A_{2b} , A_3), sobre todo al tipo A_{2b} , y origina broncoconstricción dosis-depen-

diente en asmáticos, pero no en voluntarios sanos. En 1983, Cushley et al. 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 recuperación 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 administración de antihistamínicos H_1 potentes inhibe la broncoconstricción inducida por la adenosina y la de montelukast la atenúa.

Los mastocitos sobre los que potencia la liberación de histamina y cisteinil-leucotrienos³⁹ están implicados en esta acción. La administración previa de antihistamínicos y modificadores de los leucotrienos inhibe la reactividad bronquial del asmático frente a la adenosina. También el bromuro de ipratropio, las cromonas y los corticoides inhalados, disminuyen la respuesta a la adenosina.

La adenosina tiene sólo 1/3 ó 1/6 de la potencia broncoconstrictora de la histamina o de la metacolina, respectivamente.

Protocolos de realización de la prueba

La *European Respiratory Society* (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 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 adultos⁴⁰.

Para la realización de la prueba se requiere:

- Los períodos de exclusión de medicamentos antes de la realización de la prueba son algo diferentes de los requeridos para la prueba de la metacolina.

Tabla 2. Protocolo adenosina ERS

Concentración (mg/mL)	Nebulización (mL)	Dosis por nebulización	Inhalaciones	Dosis nebulizada	Dosis acumulada
3,125	0,01	0,03125	5	0,15625	0,156
6,25	0,01	0,0625	5	0,3125	0,468
12,5	0,01	0,125	5	0,625	1,094
25	0,01	0,25	5	1,25	2,344
50	0,01	0,5	5	2,5	4,844
100	0,01	1	5	5	9,844
200	0,01	2	5	10	19,844
400	0,01	4	5	20	39,844

- 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 previas, 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_1 , 3 días antes.
- Los pacientes no deben haber padecido infecciones virales respiratorias en las últimas 6 semanas, ni haber recibido en este período vacunas con virus atenuados ni la vacunación antigripal.

Preparación de las soluciones de adenosina

Se utiliza la sal sódica de adenosina monofosfato (AMP) (Sigma-Aldrich, product n.º. A1752), para la preparación de la solución madre. El preparado en polvo de AMP se mantiene almacenado en frigorífico, con un desecante.

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 (Tabla 3).

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 de 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 PC_{20} o PD_{20} -AMP, es decir, la concentración o la dosis acumulada de AMP que origina una caída del 20% del FEV_1 , siendo ambos conceptos similares, pues una uni-

dad acumulada equivale a una concentración de 1 mg/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.

Indicaciones

- La elevada especificidad del test de adenosina en relación al asma permite distinguir, tanto en adultos como en niños, entre cuadros obstructivos crónicos y asma^{41,42}.
- Marcador indirecto de inflamación bronquial asmática: se ha evidenciado una elevada correlación inversa entre PC₂₀-AMP y los marcadores de inflamación (eosinófilos en esputo y la concentración de óxido nítrico exhalado). La disminución de la inflamación bronquial tras el tratamiento con corticoide inhalado se refleja más sensiblemente con la PC₂₀-AMP que con la PC₂₀-metacolina⁴³. Sin embargo, no se ha observado correlación entre los cambios en los marcadores de la inflamación y otro test de HRB indirecto, como es la provocación con manitol.
- Valoración de la severidad del asma: la literatura no es concluyente a este respecto, mientras unos autores observan mayor sensibilidad de la adenosina que de la metacolina en relación a la severidad del asma⁴⁴, otros afirman que la metacolina discrimina, ligeramente mejor que la adenosina, los distintos niveles de gravedad del asma, y ambos mejor que el test de ejercicio⁴⁵.
- Valoración de la inflamación subclínica en el asma en remisión. Se ha demostrado una significativa correlación inversa entre la PC₂₀-AMP y la concentración de óxido nítrico exhalado en adolescentes en remisión, evidenciando una persistencia de la inflamación y un posible riesgo de reaparición del asma.

Bibliografía

1. Cockcroft DW. Airway responsiveness. En: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, (eds.). *Asthma*. Vol II. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.1253-66.
2. Sterk PJ. Bronchial hyperresponsiveness: definition and terminology. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 7-9.
3. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *ATS. Am J Respir Crit Care Med* 1999; 161: 309-29.
4. Clarke JR, Jenkins MA, Hopper JL, Carlin JB, Mayne C, Clayton DG et al. Evidence for genetic associations between asthma, atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2188-93.
5. 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.
6. Sears M, Burrows B, Flannery E, Herbison G, Hewitt C, Holdaway M. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325:1067-71.
7. Busquets RM, Anto JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial hyperresponsiveness to exercise in children aged 13-14 years in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996; 9: 2094-8.
8. Fuertes J, Meiz J, Isanta C, Pardos C, López V, Pérez-Yarza EG. Factores de riesgo de asma, alergia e hiperreactividad bronquial en niños de 6 a 8 años. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 205-12.
9. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD, Silva PA. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 Pt 1): 1302-8.
10. Le Souëf, PN, Sears MR, Sherrill D. The effect of size and age of subject on airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 576-9.
11. Ulbrecht M, Hergeth MT, Wjst M, Heinrich J, Bickbøller H, Wichmann HE et al. Association of β -adrenoreceptor variants with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 469-74.
12. Henriksen AH, Lingaas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J* 2000; 15: 849-55.
13. Crimi E, Spanevello A, Neri M et al. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 4-9.
14. Peat JK, Salome CM, Xuan W. On adjusting measurements of airway responsiveness for lung size and airway calibre. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 870-5.
15. Ownby DR, Peterson EL, Johnson CC. Factors related to methacholine airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1578-83.
16. Rabe KF. The central role of immunoglobulin-E in allergic disease. *Eur Respir Rev* 2001; 11: 147-51.
17. Folkerts G, Nijkamp FP. Airway epithelium: more than just a barrier! *TiPS* 1998; 19: 334-41.
18. Frye C, Heinrich J, Wichmann HE. Increasing prevalence of bronchial hyperresponsiveness in three selected areas in East Germany. *Eur Respir J* 2001; 18: 451-8.
19. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II. Eur Respir J* 2001; 18: 598-611.

20. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Bjorksten B, Burr M et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 2000; 16: 420-6.
21. Brusasco V, Crimi E. Methacholine provocation test for diagnosis of allergic respiratory diseases. *Allergy* 2001; 56: 1114-20.
22. Withers NJ, Low L, Holgate ST, Clough JB. The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 352-7.
23. Van den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE, Hoogsteden HC, de Jongste JC. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (3 Pt 1): 953-7.
24. Van den Berge M, Kerstjens HA, Meijer RJ, De Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC₂₀ of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC₂₀ of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1127-32.
25. Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagné P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1479-84.
26. Lee P, Abisheganaden J, Chee CBE, Wang YT. A new asthma severity index: a predictor of near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 272-7.
27. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
28. Chinn S, Burney P, Jarvis D, Luczynska C. Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) *Eur Respir J* 1997; 10: 2495-501.
29. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Tidal breathing method. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE, (eds.). *Histamine and methacholine inhalation tests: laboratory procedure and standardization*. Lund: Astra Draco AB; 1994.
30. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 53-83.
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. Wilson NM, Bridge P, Phagoo SB, Silverman M. The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur Respir J* 1995; 8: 364-70.
33. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic J. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1382-6.
34. Godfrey S, Uwytyed K, Springer C, Avital A. Is clinical wheezing reliable as the endpoint for bronchial challenges in preschool children? *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 193-200.
35. De Frutos MC, González Pérez-Yarza E, Aldasoro RA, Emparanza Knorr JJ, 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.
36. 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.
37. Springer C, Godfrey S, Picard E, Uwytyed K, Rotschild M, Hananya S. Efficacy and safety of methacholine bronchial challenge performed by auscultation in young asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 857-60.
38. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999; 14: 659-68.
39. Schoor JV, Joos GF, Pauwles. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000; 16: 514-33.
40. Martínez E, Compte L. Prueba de provocación bronquial con adenosina. En: Burgos F, Casán P, (eds.). *Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar II*. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2004. p. 34-43.
41. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 511-6.
42. Polosa R, Holgate ST. Adenosine bronchoprovocation: a promising marker of allergic inflammation in asthma? *Thorax* 1997; 52: 919-23.
43. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Koskela H, Brannan JD, Anderson SD et al. Markers of airway inflammation and airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 444-50.
44. Fowler SJ, 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.
45. Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 207-14.

Pletismografía

J.R. Villa Asensi, E. Almería Gil

Sección de Neumología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción

Aunque, sin duda, la prueba básica de la función pulmonar, tanto en el niño como en el adulto, es la espirometría, existen situaciones en las que se necesita profundizar más y medir los volúmenes que la espirometría no puede medir. Dichos volúmenes son: el volumen residual (RV), la capacidad residual funcional (FRC) y la capacidad pulmonar total (TLC). La pletismografía corporal es un método muy ingenioso que es capaz de medir, de una forma sencilla y exacta, el volumen de aire existente dentro del pulmón en un momento determinado. La palabra pletismografía procede del griego “*plethysmus*”, que significa aumento, y “*graphe*”, que significa escritura, y se utiliza para denominar un sistema que mide cambios de volumen. El pletismógrafo corporal mide cambios de volumen en todo el cuerpo. La técnica de pletismografía actualmente empleada no difiere mucho de la descrita por Arthur B. DuBois en 1956^{1,2}, los principales cambios se refieren a la simplificación en los cálculos que permiten los ordenadores. Esta técnica, no sólo es capaz de medir el volumen de aire existente en el pulmón sino también la resistencia al paso del aire de las vías aéreas.

Volúmenes pulmonares

La capacidad vital (VC) es el volumen pulmonar que se mide más habitualmente con la espirometría. Sin embargo, es un volumen dinámico (la cantidad mayor de aire que se puede inhalar o exhalar desde una posición de máxima espiración o máxima inspiración) y da poca información sobre el volumen absoluto de aire que existe dentro de los pulmones en un momento determinado. La medición de los volúmenes pulmonares absolutos generalmente se realiza a nivel de la capacidad residual funcional (FRC) y, a partir de ese volumen, se calcula el resto. La FRC es el volumen de aire que hay dentro del pulmón cuando termina una espiración a volumen corriente y bajo condiciones

de relajación. Este volumen viene determinado por el punto de balance de las fuerzas elásticas del pulmón (que tienden a colapsarlo) y las fuerzas de la pared torácica, que impiden el colapso; por ello, también se le conoce como volumen de equilibrio elástico. El volumen pulmonar, cuando se realiza una inspiración máxima, se denomina capacidad pulmonar total (TLC). El volumen residual (RV) es el volumen remanente en los pulmones al final de una espiración máxima y suele representar el 25-30% de la TLC³ (Figura 1).

La medida de la FRC se puede realizar por dos métodos: las técnicas de dilución de gases y la pletismografía. Las técnicas de dilución de gases miden el espacio que está comunicado con la vía aérea abierta y que se ventila durante la respiración a volumen corriente: el gas atrapado no se mide. En contraste, con la pletismografía se mide todo el volumen de gas que hay dentro del tórax, esté o no comunicado con el exterior. En personas sanas, ambas medidas son muy similares pero, en enfermos con patología obstructiva importante, como la fibrosis quística, en los que existe un gran atrapamiento de aire, la diferencia puede ser sustancial. En la pletismografía, el volumen de aire que se mide se llama volumen de gas intratorácico (TGV) que cuando la medida se hace a nivel de la FRC, equivale a la misma. Otros métodos menos utilizados para valorar los volúmenes pulmonares son el lavado de nitrógeno y la planimetría a partir de unas radiografías de tórax PA y lateral⁴.

Medición del volumen pulmonar mediante dilución de gases

Se puede realizar mediante 2 técnicas fundamentalmente, el lavado de nitrógeno y la dilución de helio. Esta segunda se usa más habitualmente por requerir un equipo más simple. El método se basa en el equilibrio de los gases en el pulmón, con un volumen conocido de un gas que contiene helio. El gas más habitual-

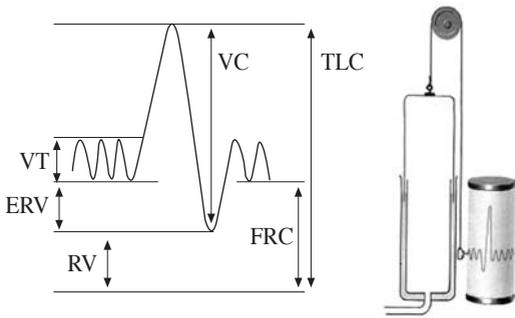


Figura 1. Volúmenes y capacidades pulmonares. VT: volumen corriente; ERV: volumen de reserva espiratorio; RV: volumen residual; VC: capacidad vital; FRC: capacidad residual funcional; TLC: capacidad pulmonar total.

mente utilizado es una mezcla aproximada de 69% de nitrógeno, 21% de oxígeno y 10% de helio, que es un gas inerte y virtualmente insoluble. Se utiliza un espirómetro cerrado (sellado con agua o de pistón) que se llena con la mezcla de gases hasta un volumen prefijado y conocido. El sujeto respira a volumen corriente a través de una boquilla y una válvula, respirando aire ambiente hasta que el patrón respiratorio se estabiliza. En ese momento se abre la válvula y el paciente comienza a respirar la mezcla de gases contenida en el espirómetro; durante los siguientes minutos la concentración de helio disminuye mientras se equilibra su concentración entre el aire de los pulmones y el del espirómetro, y se recoge el valor final de la concentración de helio en el punto de equilibrio. El volumen final (espirómetro más pulmones) se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen final} = V_1 \times C_1 / C_2$$

Donde V_1 es el volumen inicial del espirómetro, C_1 y C_2 , la concentración inicial y final de helio. La FRC se calcula, finalmente, restando el volumen del espirómetro del volumen final.

La medida de la TLC mediante helio en la técnica de la respiración única (durante el test de difusión) infravalora la TLC en los pacientes con obstrucción y esta infravaloración es mayor cuanto mayor es la obstrucción. Existe un método que permite ajustar el volumen alveolar (V_A) obtenido mediante la respiración única según el grado de obstrucción a la TLC obteni-

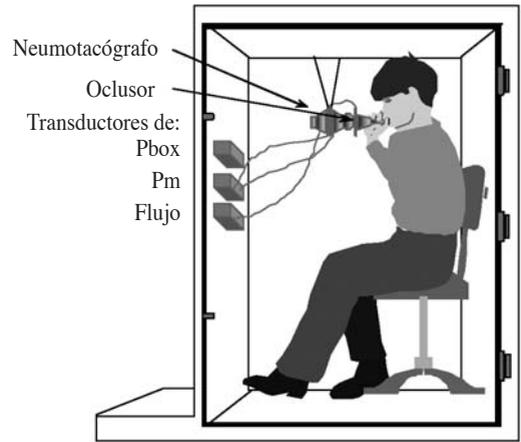


Figura 2. Esquema de un pletismógrafo corporal en el que se puede ver al paciente sentado en la silla con la cabina herméticamente cerrada y respirando a través de un neumotacógrafo que tiene un ocluidor que, cuando se cierra, impide el flujo de aire. Además, tiene 3 sensores de presión: Pbox, que mide los cambios de presión dentro de la cabina; Pm (Pmoth), que mide los cambios de presión en la boca y el sensor de presión diferencial para medir el flujo con el neumotacógrafo.

da mediante el método de la respiración múltiple. En los que tienen una relación $FEV_1/FVC \geq 70\%$ no es necesario realizar ninguna corrección; en los que tienen un relación menor se aplica la siguiente fórmula⁵:

$$(V_A \text{ corregido}) = V_A [0,46 + 0,75 (FEV_1/FVC)]$$

Medición del volumen pulmonar por pletismografía

El pletismógrafo corporal consiste en una caja herméticamente cerrada en la que se introduce el paciente y que tiene un neumotacógrafo para medir los flujos respiratorios generados por el paciente, al que va unido un ocluidor que, cuando se cierra, impide el flujo de aire y unos sensores de presión que miden los cambios de presión dentro del pletismógrafo (Pbox) y los cambios de presión en la boca del paciente (Pmouth) (Figura 2). El sensor de Pbox está situado dentro de la cabina y el sensor de Pmouth está situado entre la boquilla y el ocluidor.

El sujeto, sentado dentro del pletismógrafo, respira a través del neumotacógrafo de forma relajada a

nivel de FRC con la vía aérea abierta; la caja, boca y presión alveolar son atmosféricas. Cuando se cierra el oclisor, el sujeto hace movimientos inspiratorios y espiratorios contra el oclisor. Dado que la vía aérea está cerrada, no existe flujo de aire pero, durante los movimientos inspiratorios, la presión alveolar se vuelve más negativa (subatmosférica). De acuerdo a la ley de Boyle, una reducción de presión del gas dentro de los pulmones se acompaña inevitablemente de un pequeño incremento del volumen pulmonar (pues el producto presión x volumen se mantiene constante). Al estar la cabina herméticamente cerrada y ser de volumen constante, el aumento del volumen pulmonar se traduce en una reducción del volumen del aire de la cabina, lo que provoca un aumento de presión dentro de la misma. Durante los esfuerzos espiratorios contra el oclisor ocurre lo contrario, se produce un aumento de la presión de gas dentro de los pulmones que conduce a una reducción del volumen pulmonar, que se puede medir por la reducción de la presión dentro de la cabina.

Desarrollo matemático

Según la ley de Boyle, a temperatura constante el producto volumen por presión de un gas permanece constante:

$$V_1 \times P_1 = V_2 \times P_2$$

V_1 se refiere al volumen inicial, P_1 , a la presión inicial, V_2 , al volumen final, que también se puede expresar como $(V + \Delta V)$, y P_2 , la presión final, que se expresa como $(P + \Delta P)$.

$$V \times P = (V + \Delta V) \times (P + \Delta P)$$

Desarrollando la ecuación:

$$V \times P = V \times P + V \times \Delta P + \Delta V \times P + \Delta V \times \Delta P$$

Dado que el producto $\Delta V \times \Delta P$ es muy pequeño, para simplificar se desecha, quedando la ecuación reducida a:

$$V \times P = V \times P + V \times \Delta P + \Delta V \times P$$

Despejando:

$$0 = V \times \Delta P + \Delta V \times P$$

$$V = - \Delta V / \Delta P \times P$$

Donde V es el volumen pulmonar en el momento del cierre del oclisor (volumen de gas intratorácico = TGV), que equivale a FRC cuando se hace a este volumen; ΔP son los cambios en la presión alveolar medidos en la boca; ΔV , los cambios en TGV trasladados a cambios de presión de cabina (P_{box}) y P , la presión atmosférica.

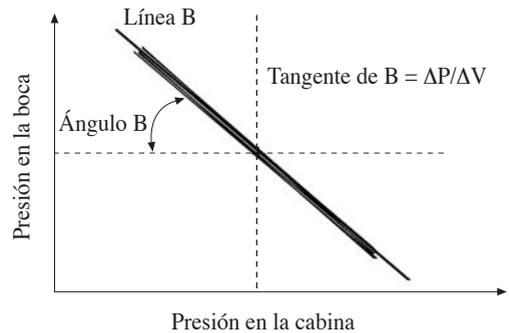


Figura 3. Gráfica obtenida durante la pletismografía con el oclisor cerrado.

Los cambios de presión en la cabina y los cambios de presión en la boca con los distintos movimientos respiratorios se representan en una gráfica en la que se puede trazar una línea (línea B) cuya tangente de la pendiente representa la relación $\Delta V/\Delta P$ (Figura 3).

Aspectos prácticos de la técnica⁶

1. Encender el equipo y darle tiempo para que se caliente.
2. Se prepara el equipo calibrándolo de acuerdo a las instrucciones del fabricante.
3. Se ajusta el equipo para que el paciente pueda sentirse confortablemente en la cabina y alcanzar la boquilla sin tener que flexionar o extender el cuello.
4. Se debe explicar el procedimiento al paciente en detalle, incluyendo que la puerta se va a cerrar, que debe sujetarse las mejillas con ambas manos y que debe ponerse las pinzas nasales.
5. Se cierra la puerta del pletismógrafo y se debe dejar tiempo para que se establezca la temperatura y el paciente se relaje (alrededor de 1 minuto).
6. Se le dice al paciente que se ponga la boquilla y comience a respirar tranquilamente hasta que se estabiliza el nivel de final de la espiración (generalmente, 3-10 respiraciones).
7. Cuando el paciente está cerca de la FRC, se cierra el oclisor al final de una espiración durante 2-3 segundos y se le pide al paciente que haga unas respiraciones rápidas, como de jadeo.
8. Se debe realizar una serie de 3-5 maniobras de jadeo satisfactorias técnicamente (se ve como una

serie de líneas lisas separadas sólo ligeramente) (Figura 3) tras lo que se abre el oclisor y se le dice al paciente que expulse todo el aire hasta RV y que, posteriormente, haga una maniobra de capacidad vital inspiratoria lenta.

9. Para aquellos incapaces de realizar maniobras de jadeo adecuadamente, como los niños pequeños, se puede realizar alternativamente una maniobra inspiratoria rápida contra el oclisor cerrado. En este caso es fundamental que se utilice la ecuación para el cálculo de la TGV completa y no la simplificada⁷ pues la presión que hace el paciente contra el oclisor es mayor y, por tanto, no se puede despreciar el producto $\Delta P \times \Delta V$.
10. Se deben realizar al menos 3 maniobras completas con una diferencia menor del 5% entre ellas y el resultado final se expresa como la media de las determinaciones.

Medición de la resistencia de las vías aéreas mediante pletismografía (Raw)

La resistencia se define como la relación entre el flujo de aire a través de las vías respiratorias y la presión que se necesita ejercer para producir ese flujo. La presión que mueve el aire es la diferencia entre la presión en el alveolo (presión alveolar) y la presión en la boca. Por lo tanto, para poder determinar la resistencia se debe conocer el flujo y la presión alveolar. El flujo es fácil de determinar con un neumotacógrafo en la boca, pero la presión alveolar es compleja de medir.

Los valores de la resistencia dependen mucho de las condiciones fisiológicas en el momento de la medición, lo que hace que la técnica sea menos reproducible que la espirometría. Estas variaciones dependen fundamentalmente de los cambios en el componente resistivo de las vías aéreas. Los incrementos de flujo aumentan de forma desproporcionada la presión debido a la aparición de turbulencias y remolinos durante el flujo del gas. Si es posible, se prefiere medir las resistencias a flujos bajos para minimizar este efecto. La dimensión de la vía aérea intratorácica aumenta según el pulmón aumenta de volumen, por este motivo los pacientes con obstrucción importante aprovechan este efecto respirando a una FRC más elevada. Una ventaja importante de la pletismografía para medir la resistencia de las vías aéreas es que con la misma técnica se mide de forma rutinaria el volumen pulmonar, lo que permite ajustar la medición de la resistencia al

volumen pulmonar en que se ha medido (resistencia específica sRaw).

Existen diferentes métodos para medir la resistencia de las vías aéreas⁸ pero la pletismografía es el único que mide directamente la resistencia de las vías aéreas en humanos y tiene, además, la ventaja añadida de poder medir el volumen pulmonar al mismo tiempo. Su desventaja es que es un método mucho más caro, que ocupa mucho espacio en el laboratorio y es algo más complicado de utilizar.

Principios básicos en la medición de la Raw por pletismografía

El paciente está dentro del pletismógrafo corporal y respira a través de un neumotacógrafo dentro de la caja (se mide el flujo). El movimiento del gas dentro de la caja no produce por sí mismo cambios en el volumen total del gas (pues está en una caja herméticamente cerrada) siempre y cuando no existan cambios de temperatura y, por lo tanto, los cambios en la presión dentro del pletismógrafo (Pbox) durante la respiración se deben a cambios del volumen pulmonar producidos por la compresión y rarefacción del gas alveolar; si el volumen del gas alveolar es conocido, los cambios observados en la presión en la boca pueden calibrarse en términos de cambios de la presión alveolar. Dividiendo los cambios en la presión alveolar por los cambios en el flujo en la boca se obtiene la resistencia de la vía aérea.

$$Raw = \frac{\Delta P_{bo}}{\Delta \dot{V}} \times \frac{\Delta P_{mo}}{\Delta P_{box}} = \frac{\Delta P_{mo}}{\Delta \dot{V}}$$

La técnica tiene algunos problemas. Asumir que la presión en la boca es igual a la presión alveolar durante la oclusión es válido en sujetos normales pero la presión en la boca puede subestimar la presión alveolar en la presencia de obstrucción bronquial por retraso en el equilibrio de las presiones durante la oclusión. Este problema puede reducirse con la maniobra del jadeo contra el oclisor a 1 Hz o menos. La expresión de los resultados como resistencia específica (sRaw = Raw x TGV) o como su inversa, la conductancia específica (sGaw = 1/sRaw), tiene la ventaja de que, si existe una transmisión pobre de la presión alveolar a la boca durante la maniobra de jadeo contra el oclisor cerrado, la TGV se sobreestima en una proporción idéntica en la que la Raw se subestima, por lo que no tendría efecto sobre la sRaw o la sGaw.

La sRaw refleja la dimensión global de las vías aéreas incluyendo la influencia del volumen pulmonar en el calibre de las vías aéreas. Dado que la sRaw es el producto de la Raw y el TGV, no discrimina si una mejoría o un deterioro se produce por uno u otro componente. Sin embargo, una sRaw normal indica que ambos componentes, la Raw y el TGV, son normales. Por tanto, la sRaw es más sensible que la Raw para valorar obstrucción en asmáticos.

Medición de la sRaw en preescolares

La resistencia específica es el producto entre la Raw y el TGV. La resistencia varía de forma importante con el volumen pulmonar al que es medido, disminuyendo según aumenta el volumen pulmonar. La ventaja de la sRaw es que ajusta la resistencia al volumen en que se mide. La sRaw es independiente de la talla y del sexo. Su valor medio es de 1,3 kPa/seg.

En el método original de DuBois en 1956¹, la Raw se calculaba midiendo la sRaw y multiplicándola por el TGV. Como se ha visto previamente la forma tradicional de medir la Raw exige 2 maniobras, una primera para medir la sRaw en la que se mide de forma simultánea el flujo en la boca del paciente y los cambios de volumen pletismográficos durante la respiración a volumen corriente, y un segundo paso en que se mide el TGV con el ocluser cerrado. Este método es complejo en niños pequeños pues les resulta difícil hacer respiraciones contra un ocluser cerrado.

Una simple manipulación algebraica de las fórmulas para el cálculo de la Raw y del TGV permite omitir el segundo paso, permitiendo medir la sRaw de una forma muy sencilla^{9,10}.

$$sRaw = Raw \times TGV$$

Como se vio en el cálculo de la capacidad residual funcional:

$$TGV = \Delta V_{box} / \Delta P_{mo} \times (P_{amb} \times PH_2O)$$

Donde ΔV_{box} es el cambio en el volumen pletismográfico medido por los cambios en la presión de la caja, ΔP_{mo} es el cambio de la presión en la boca durante los esfuerzos respiratorios contra el ocluser, asumiendo que la P_{mo} iguala a la presión alveolar. P_{amb} es la presión ambiental y PH_2O es la presión del vapor de agua a 37 °C.

La Raw se determina por la relación entre los cambios en la presión alveolar, medida como ΔP_{mo} , y los cambios del flujo respiratorio ($Raw = \Delta P_{mo} / \Delta \dot{V}'$). La medida del ΔP_{mo} y del $\Delta \dot{V}'$ no pueden obtenerse

simultáneamente y, por lo tanto, la medida de la Raw requiere un procedimiento en 2 pasos: uno primero que mide simultáneamente $\Delta V_{box} / \Delta \dot{V}'$ y el segundo, que sirve para relacionar los cambios en el volumen pletismográfico (V_{box}) con los cambios en la presión alveolar midiendo, de forma simultánea, $\Delta V_{box} / \Delta P_{mo}$.

Sustituyendo el valor de la TGV en la ecuación de cálculo de la Raw tendremos lo siguiente:

$$sRaw = Raw \times TGV = \frac{\Delta P_{mo}}{\Delta \dot{V}'} \times \frac{\Delta V_{box}}{\Delta P_{mo}} \times (P_{amb} \times PH_2O)$$

Simplificando:

$$sRaw = \frac{\Delta V_{box}}{\Delta \dot{V}'} \times (P_{amb} \times PH_2O)$$

Como se puede ver en la fórmula, es posible obtener la resistencia específica midiendo los cambios en el flujo respiratorio en relación a los cambios en el volumen pletismográfico valorado por los cambios en la presión de la cabina (P_{box}) sin tener que medir simultáneamente el TGV. Por lo tanto, la sRaw se puede calcular a partir de la pendiente de las asas de resistencia midiendo el ángulo que forma la línea que une los puntos de máxima P_{box} durante la inspiración y la espiración^{9,11}.

Hay que corregir el valor medido de la sRaw por la influencia de la resistencia de la malla del neumotacógrafo (Recreen), lo que requiere un valor estimado del TGV:

$$sRaw = sRaw \text{ medida} - \text{Recreen} (TGV \times V_t / 2)$$

Donde V_t es el volumen corriente medido para el paciente y TGV, dado que no se mide, es el valor predicho.

También es necesario corregir la medición por un factor de compensación por el efecto del volumen causado por el volumen del sujeto:

$$(V_{pletis} - V_{sujeto}) / V_{pletis}$$

Donde V_{pletis} es el volumen del pletismógrafo y V_{sujeto} es el volumen del sujeto que se calcula de forma aproximada por el peso calculando que 1 kg = 1 litro.

En niños pequeños se utiliza una mascarilla con pieza bucal que permite que el niño no respire por la nariz y, a la vez, que la mascarilla sujete las mejillas del niño. Es posible realizar la medición con un adulto dentro. En este caso, cuando el niño, respirando por la mascarilla, tiene una respiración estable, el adulto hace una inspiración profunda y luego exhala lenta-

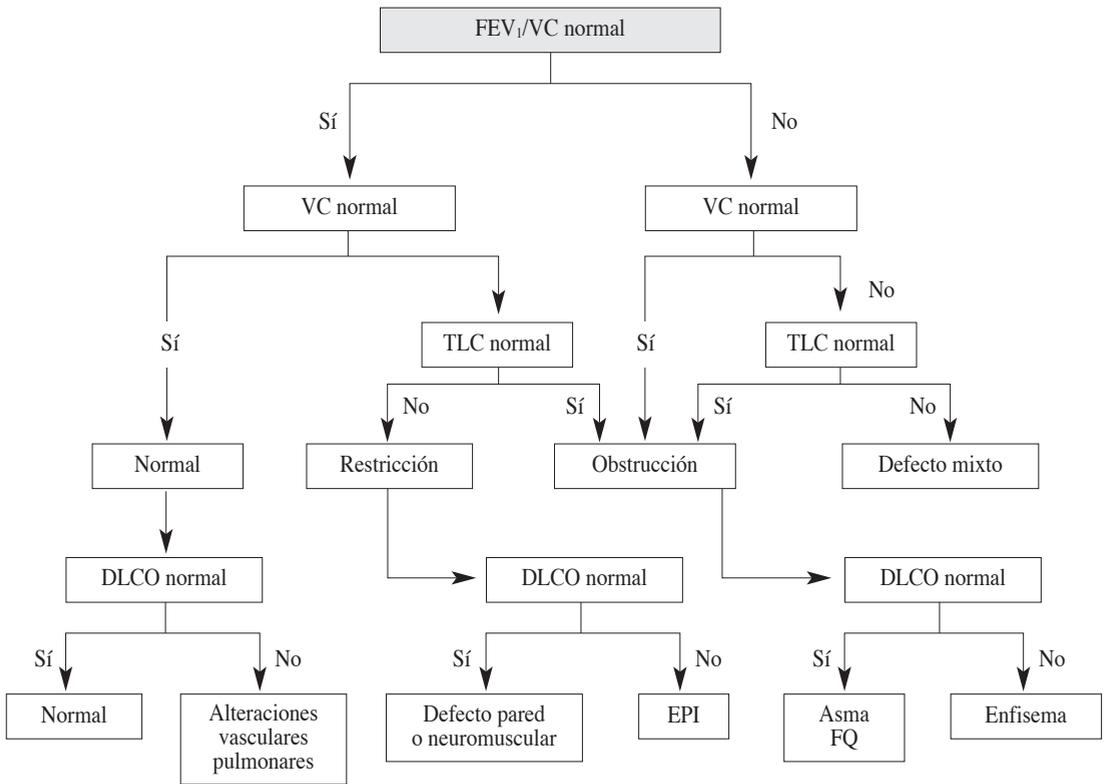


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico de las enfermedades pulmonares basándose en los resultados de la función pulmonar (modificado de Pellegrino R et al²⁷). La decisión de hasta dónde llegar en el algoritmo es, fundamentalmente, clínica. En un paciente con presentación clásica de una patología obstructiva (como el asma) puede ser suficiente con la interpretación de la espirometría.

mente a un flujo constante y durante 15-20 segundos. Se produce una rarefacción inicial por la maniobra respiratoria del adulto pero luego se estabiliza y puede medirse correctamente¹¹.

Utilidad de la medición de los volúmenes pulmonares estáticos

La valoración de los volúmenes estáticos es imprescindible para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades restrictivas pulmonares pero también es útil para evaluar y para entender el mecanismo de algunas enfermedades obstructivas respiratorias crónicas como el asma, fibrosis quística o la enfermedad pulmonar crónica del prematuro. Uno de los parámetros más finos para cuantificar la intensi-

dad de las enfermedades obstructivas es la valoración del atrapamiento aéreo. En la figura 4 se presenta un algoritmo diagnóstico que incluye la pletismografía y el test de difusión para el diagnóstico de las enfermedades pulmonares.

Asma

Para la mayoría de los niños con asma bien controlada, la espirometría es la técnica de elección para la evaluación longitudinal de la función pulmonar. La valoración de los volúmenes pulmonares puede ser interesante en el asma de evolución tórpida pues aporta una medida del grado de distensión del pulmón y del atrapamiento aéreo y su respuesta al tratamiento¹².

La pletismografía es capaz de detectar cambios precoces en las fases iniciales de la enfermedad en las que todavía el FEV₁ y el FVC pueden ser normales y, sin embargo, encontrarse exclusivamente un incremento en el volumen pulmonar, fundamentalmente en la relación RV/TLC^{13,14}. La FRC está aumentada en los niños asmáticos sin tratamiento¹⁵ y en los más sintomáticos. Tras el tratamiento con corticoides inhalados se produce una reducción de la FRC como respuesta al tratamiento¹⁶. También se produce hiperinsuflación durante la prueba de metacolina. Es útil la valoración de la FRC para comprobar el efecto de los broncodilatadores en niños preescolares¹⁷. Un estudio sugiere que la existencia de atrapamiento aéreo valorado por un índice RV/TLC elevado ($\geq 125\%$ del predicho) se asocia significativamente con una prueba de metacolina positiva en pacientes sin signos de obstrucción en la espirometría con un valor predictivo positivo del 62,5% y un valor predictivo negativo del 62,0%¹⁸.

La pletismografía también es útil para medir la resistencia específica de las vías aéreas (sRaw), que es uno de los métodos más sensibles y rigurosos para valorar la función pulmonar en niños pre-escolares. Se ha comprobado que es útil para valorar la respuesta broncodilatadora¹⁹, para estudiar la hiperrespuesta bronquial²⁰ y la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados²¹ en niños preescolares. Es menos útil para establecer un punto de corte entre niños sanos y enfermos²².

Fibrosis quística

Se puede comprobar la existencia de distensión pulmonar en los diferentes estadios de la enfermedad. La relación RV/TLC es un índice muy sensible de enfermedad pulmonar en la FQ. Existe una buena correlación entre la presencia de acropaquías y el incremento del volumen residual²³. En estos pacientes, la técnica de dilución de helio tiende a subestimar los volúmenes pulmonares. La estimación del volumen de aire atrapado basada en la diferencia entre la FRC medida por pletismografía y por dilución de helio se correlaciona bien con el grado de limitación al flujo aéreo, con la hipoxemia diurna y con la hipoxemia nocturna. La pletismografía puede ser útil para valorar el efecto de los broncodilatadores sobre la función pulmonar en niños que presentan un efecto paradójico de los β -adrenérgicos cuando se valora por espirometría forzada²⁴.

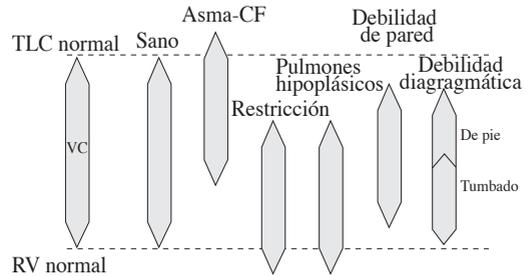


Figura 5. Cambios en los volúmenes pulmonares en diferentes patologías.

Seguimiento de la patología neonatal

Los volúmenes pulmonares estáticos están normales a la edad de 11 años en niños con antecedentes de enfermedad de membrana hialina sin displasia broncopulmonar. Los niños prematuros con displasia broncopulmonar mantienen aumento del RV y de la relación RV/TLC y descenso de la sGaw en la edad escolar²⁵. El aumento de la RV/TLC va mejorando durante la adolescencia y este índice es un parámetro muy útil para valorar la existencia de atrapamiento aéreo en el seguimiento a largo plazo de los niños con displasia broncopulmonar²⁶.

Identificación de síndromes restrictivos

La enfermedad pulmonar restrictiva se define por la reducción de la TLC por debajo del percentil 5 para su valor predicho (o una reducción por debajo del 80% del teórico) con una relación FEV₁/VC normal²⁷. En caso de tener reducción de la TLC con un índice de Tiffenau reducido, se considerará que el patrón es mixto. En muchas ocasiones resulta difícil valorar adecuadamente la existencia de patología restrictiva sólo por espirometría, sobre todo cuando coexiste patología obstructiva. Cuando existe restricción valorada por la disminución de la VC es conveniente diferenciar si su causa es por un síndrome restrictivo verdadero en el que se apreciaría una disminución homogénea de la VC, RV y TLC (como se vería en una fibrosis pulmonar, una neumonectomía o en algunas enfermedades de la pared torácica) o por un síndrome hipodinámico, como se ve en la fase inicial de una miopatía en la que se encuentra una TLC normal con incremento del

RV y una VC baja (Figura 5). Cuando se va produciendo una mayor debilidad muscular, aparece disminución de la TLC, VC y FEV₁. El incremento del RV y de la RV/TLC indica una mayor afectación muscular. Cuando los niños con miopatía presentan deformidades torácicas pueden desarrollar una enfermedad restrictiva verdadera.

Bibliografía

- Dubois AB, Bothelho SY, Comroe JH Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest* 1956; 35(3): 327-35.
- West JB. The birth of clinical body plethysmography: it was a good week. *J Clin Invest* 2004; 114(8): 1043-5.
- Liñán Cortés S. Pletismografía corporal. Estudio de volúmenes y capacidades pulmonares. En: V Curso sobre la Función Pulmonar en el Niño (Principios y Aplicaciones). Madrid: Ergon; 2005. p. 43-50.
- Pratt PC, Klugh GA. A method for the determination of total lung capacity from posteroanterior and lateral chest roentgenograms. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96(3): 548-52.
- Punjabi NM, Shade D, Wise RA. Correction of single-breath helium lung volumes in patients with airflow obstruction. *Chest* 1998; 114(3): 907-18.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 511-22.
- Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur Respir J* 1997; 10(6): 1415-27.
- Villa Asensi JR, González Álvarez MI, Almería Gil E. Resistencias oscilatorias y por interrupción. Difusión pulmonar. En: V Curso sobre la Función Pulmonar en el Niño (Principios y Aplicaciones). Madrid: Ergon; 2005. p. 51-60.
- Dab I, Alexander F. A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatr Res* 1976; 10(12): 998-9.
- Haluszka J, Willim G, Cutrera R, Ronchetti R, Filtcher S. A correction formula for computing specific airway resistance from a single-step measurement. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6(2): 118-21.
- Klug B, Bisgaard H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1599-605.
- Jenkins HA, Cherniack R, Szefer SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003; 124(4): 1318-24.
- Landau LI, Mellis CM, Phelan PD, Bristowe B, McLennan L. Small airways disease in children: no test is best. *Thorax* 1979; 34(2): 217-23.
- Paton JY. A practical approach to the interpretation of lung function testing in children. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1(3): 241-8.
- Greenough A, Loftus BG, Pool J, Price JF. Abnormalities of lung mechanics in young asthmatic children. *Thorax* 1987; 42(7): 500-5.
- Greenough A, Pool J, Gleeson JG, Price JF. Effect of budesonide on pulmonary hyperinflation in young asthmatic children. *Thorax* 1988; 43(11): 937-8.
- Greenough A, Pool J, Price JF. Changes in functional residual capacity in response to bronchodilator therapy among young asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7(1): 8-11.
- Stanbrook MB, Chapman KR, Kesten S. Gas trapping as a predictor of positive methacholine challenge in patients with normal spirometry results. *Chest* 1995; 107(4): 992-5.
- Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4): 554-9.
- Nielsen KG, Bisgaard H. Lung function response to cold air challenge in asthmatic and healthy children of 2-5 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6): 1805-19.
- Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1500-6.
- Marchal F, Schweitzer C. Plethysmography and Gas Dilution Techniques. En: Hammer J, Eber E, (eds.). *Paediatric Function Testing*. Basel: Karger; 2005. p. 103-17.
- Nakamura CT, Ng GY, Paton JY, Keens TG, Witmer JC, Bautista-Bolduc D et al. Correlation between digital clubbing and pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(5): 332-8.
- Hellinckx J, De Boeck K, Demedts M. No paradoxical bronchodilator response with forced oscillation technique in children with cystic fibrosis. *Chest* 1998; 113(1): 55-9.
- Hakulinen AL, Heinonen K, Lansimies E, Kiekara O. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8(4): 226-32.
- Koumbourlis AC, Motoyama EK, Mutich RL, Mallory GB, Walczak SA, Fertal K. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21(1): 28-34.
- Pellegrino R, Vieggi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-68.

Difusión pulmonar

J.R. Villa Asensi, E. Almería Gil

Sección de Neumología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción

La principal función de los pulmones es establecer el intercambio de oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2) entre los tejidos y el aire ambiente. El intercambio gaseoso depende de 3 procesos: ventilación, difusión a través de la membrana alveolo-capilar y perfusión pulmonar.

El proceso de difusión es definido como el flujo de partículas de un área de mayor concentración a un área de menor concentración. La velocidad de transferencia por difusión de cualquier gas a través de una membrana es directamente proporcional a la superficie de la membrana e indirectamente proporcional a su grosor, también depende del peso molecular del gas y su solubilidad en la membrana. El O_2 es algo más liviano que el CO_2 por lo que difunde mejor en medio gaseoso (el aire alveolar); sin embargo, el CO_2 es más soluble en el agua y los tejidos por lo que su velocidad de difusión es 20 veces mayor que la del O_2 . Por este motivo, la difusión de CO_2 hacia el exterior nunca constituye un problema clínico, afectándose siempre más la difusión del oxígeno.

Existen, pues, diversos factores que afectan al transporte de gases a través de la membrana alveolo-capilar:

- El gradiente de presión del gas a través de la membrana.
- Las propiedades (i.e., grosor y área de la superficie) de la membrana.
- Las propiedades del gas (i.e., su tamaño molecular y su solubilidad en los fluidos).
- La relación entre la ventilación y la perfusión de las unidades pulmonares.
- La velocidad de unión con la hemoglobina.

La membrana a través de la cual el oxígeno debe difundir para llegar a reaccionar con la hemoglobina está compuesta por: 1) líquido superficial activo que reviste la pared alveolar; 2) células epiteliales alveolares; 3) membrana basal del endotelio capilar; 4) células

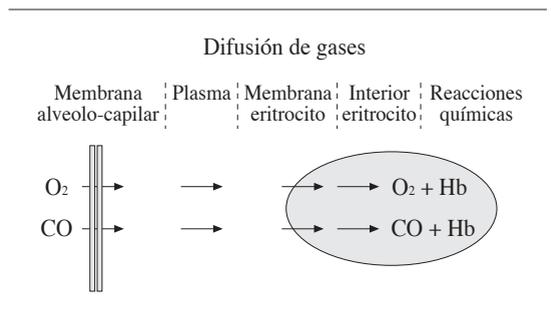


Figura 1. Estructura de la barrera de intercambio gaseoso.

las endoteliales; 5) plasma; y 6) membrana del eritrocito (Figura 1).

La mayor parte de la superficie de la barrera de intercambio gaseoso se halla formada por simples capas de células escamosas, tanto en la fracción aérea como en la sanguínea. El endotelio capilar está formado por una población celular uniforme. El epitelio está formado por diversos tipos celulares: células epiteliales escamosas (neumocitos tipo I), células secretoras (neumocitos tipo II, que son las productoras del agente tensoactivo) y células en cepillo, cuya función exacta se desconoce y que se localizan en algunas regiones específicas cerca del bronquiolo terminal.

La medición de la difusión, como se realiza en los laboratorios de función pulmonar, da información sobre la transferencia del gas entre el alvéolo y la sangre de los capilares pulmonares y generalmente nos referimos a ella como la capacidad de difusión. Quizás sea preferible el término “factor de transferencia” T_{LCO} , más utilizado en Europa, en vez de “capacidad de difusión”, más utilizado en EE.UU., pues existen otros factores, además de la difusión, que afectan al resultado de este test, como puede ser la reacción química con la hemoglobina¹, pero en la última guía ATS/ERS de

estandarización de la técnica se ha decidido, por razones históricas, dejar el término difusión pulmonar de monóxido de carbono (D_{LCO})².

La D_{LCO} se puede estudiar como 2 conductancias puestas en serie: el componente de difusión molecular (desde el epitelio alveolar hasta el interior del eritrocito), llamada la conductancia de membrana (D_M) y que refleja las propiedades de la membrana alveolo-capilar; y la conductancia reactiva (unión del gas con la hemoglobina). Esta última puede representarse como el producto de la velocidad de la reacción química CO-Hb (θ) y el volumen de Hb en la sangre capilar alveolar (V_c). Como estas conductancias están en serie, se pueden representar con la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{D_{LCO}} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{qVC}$$

Para valorar la integridad funcional del proceso de difusión se debe utilizar un gas que no exista en la sangre venosa, que tenga afinidad por la hemoglobina y que sea soluble en la sangre. El gas universalmente utilizado es el monóxido de carbono (CO) pues este gas tiene una gran afinidad por la Hb (210 veces mayor que el oxígeno), lo que permite utilizar concentraciones muy bajas (0,3%), es soluble en la sangre y su concentración en sangre venosa es insignificante. Aunque este gas puede ser tóxico a concentraciones elevadas, a las concentraciones utilizadas para la prueba es completamente inocuo.

La capacidad de difusión del CO (D_{LCO}) es la cantidad de dicho gas captada por minuto (VCO : mL de CO captado por minuto) en relación con el gradiente de CO a través de la membrana alveolo-capilar (diferencia entre las presiones parciales de CO en el alveolo [PA_{CO}] y en la sangre capilar [PC_{CO}] en mm de Hg).

$$D_{LCO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{PA_{CO} - PC_{CO}} \text{ mL/minuto/mmHg}$$

Técnicas de medición de la difusión

Existen 3 métodos principales para medir la capacidad de difusión del monóxido de carbono (D_{LCO}): a) técnica de reinhalación (*rebreathing*); b) técnica de respiraciones múltiples l estado estable (*steady state*); y c) técnica de la respiración única (*SB: single breath*). El método más utilizado y mejor estandarizado es el último³.

- a. **Método de la reinhalación:** el paciente respira durante 10-15 segundos en una pequeña bolsa que contiene CO y helio. Este método es el que menos se utiliza en la práctica clínica aunque tiene la ventaja de que puede utilizarse en pacientes incapaces de retener la respiración y que puede llevarse a cabo al lado de la cama del enfermo.
- b. **Técnica del estado estable:** consiste en hacer que el paciente inhale una mezcla de monóxido de carbono durante varias respiraciones hasta que la PCO permanezca constante. Como se conoce la concentración inicial de CO y el volumen espirado, midiendo la concentración final de CO mezclado se puede calcular fácilmente la captación de CO. Existen muchas variaciones de esta técnica. Este método es poco utilizado actualmente pero puede ser de utilidad para medir la capacidad de difusión durante el ejercicio y en niños que no pueden colaborar con el de la respiración única.
- c. **El método de la respiración única (D_{LCOsb})** fue inicialmente diseñado por Marie y August Krogh en 1914 para demostrar que el oxígeno no era secretado desde el gas alveolar hacia la sangre capilar. La prueba fue reintroducida en los años 50 para su uso en la clínica. Actualmente es el más empleado en los laboratorios de función pulmonar y es el que se va a explicar más detalladamente.

La medición de D_{LCO} por respiración única consiste en hacer que el paciente exhale el aire hasta el volumen residual y luego efectúe una respiración rápida de más del 90% de la capacidad vital de un gas que contenga CO al 0,3%, helio (He) al 10%, oxígeno al 21% y el nitrógeno en equilibrio. Después de la inhalación rápida del gas, la respiración se retiene aproximadamente durante 10 segundos cerca de la TLC para permitir su difusión y, posteriormente, se hace espirar al paciente rápidamente. Del aire exhalado se descarta la primera parte (entre 0,5 y 1 litro) por corresponder al espacio muerto (aire en el sistema, boca, faringe y bronquios), que no ha sufrido el proceso de difusión y se utiliza la segunda fracción, que se considera representativa del gas que ha estado en el alvéolo (fracción alveolar). En esta segunda fracción se determina la concentración final de CO y He.

Para poder evaluar la captación de CO por minuto se necesita conocer la concentración inicial de CO en el gas alveolar antes de la difusión y la concentración final de CO tras la difusión durante un tiempo

conocido. La concentración final de CO se mide en la fracción alveolar del aire exhalado. Hay que tener en cuenta que la concentración inicial de CO en el gas alveolar no es la misma que la concentración de CO en el gas inspirado que se administra al paciente pues este gas debe diluirse en el aire existente en el pulmón después de la espiración máxima (volumen residual) y en aire del espacio muerto del sistema. Dado que sólo se conoce la concentración del gas que se administra y no la que existe en el espacio alveolar, para calcular esta última se utiliza un gas trazador (generalmente, helio). El helio es un gas inerte que no difunde a través de la membrana alveolo-capilar. Por lo tanto, si se conoce la concentración inicial de helio en el gas que se administra [HeI] y el volumen de gas inspirado (se mide con el espirómetro), la concentración final de helio ([HeE], que se mide en el aire exhalado) dependerá del volumen final, en el que el He se ha disuelto (volumen alveolar + espacio muerto).

Volumen inspirado x [HeI] = Volumen final x [HeE]

Conociendo este volumen final se podrá calcular fácilmente la concentración de CO alveolar inicial FACOI:

FACOI=volumen inspirado x [CO Insp]/volumen final

El uso de helio permite, además, calcular el volumen alveolar (VA), que sería el volumen de aire que existe en el espacio alveolar (el aire que se difunde).

VA=(volumen inspirado-espacio muerto) x [HeI]/[HeE]

El espacio muerto depende, tanto del espacio muerto del sistema (debe ser menor de 100 mL) que conocemos, como del espacio muerto anatómico (2,2 mL/kg de peso). Por supuesto, el VA se calculará en STPD (condiciones estándares de temperatura (0 °C), presión (760 mmHg) y humedad (0 de vapor de agua); por lo tanto, se deberá aplicar el factor de transformación de ATPD (temperatura y presión ambiente) a STPD.

La principal crítica a este método es que mide la difusión en una situación muy poco fisiológica: durante una inspiración máxima y mientras se aguanta la inspiración, lo que no ocurre en la respiración normal a volumen corriente.

Otro de los problemas de la D_{LCO} es que estamos expresando con un solo valor las diferentes propiedades de millones de unidades respiratorias. Normalmente, la difusión de CO es diferente en las zonas basales y apicales del pulmón como resultado del efecto gravitacional sobre la distribución del flujo y volumen sanguíneo.

La D_{LCO} con respiración única depende de la cantidad de tejido pulmonar que realiza el intercambio gaseoso. Por ejemplo, después de una neumonectomía o con la restricción del volumen pulmonar que tiene lugar en enfermedades como la cifoescoliosis, un paciente puede tener una D_{LCO} disminuida sin tener una alteración intrínseca del intercambio gaseoso en el pulmón remanente o limitado. Por este motivo, en estos pacientes es conveniente valorar la capacidad de difusión por unidad de volumen pulmonar KCO (D_{LCO}/VA)⁴.

La complejidad de la técnica hace que tenga una variabilidad interlaboratorio mucho mayor que el resto de las mediciones de función pulmonar. Por ello se han realizado estandarizaciones en los últimos años que han permitido hacer este método más fiable y reproducible. La ERS⁵ publicó su estandarización de la técnica en 1993, la BTS⁶ en 1994 y la ATS⁷ es de 1995. Recientemente se ha publicado una guía consensuada entre la ATS y la ERS².

Aspectos prácticos de la técnica

Preparación del paciente

Se debe pedir a los pacientes que se abstengan de fumar durante 24 horas antes de la prueba. Los pacientes deben evitar el alcohol durante al menos 4 horas antes de la prueba. La prueba debe realizarse por lo menos 2 horas después de comer y sin que el paciente haya hecho ejercicio.

El paciente debe permanecer sentado durante por lo menos 5 minutos antes del test y a lo largo del procedimiento⁸.

Si el paciente requiere O_2 suplementario es preferible suspenderlo por lo menos 5 minutos antes de empezar la prueba. Si no se puede suspender, entonces debemos tenerlo en cuenta a la hora de interpretar los resultados y éstos deben valorarse con precaución.

Equipo

El paciente respira a través de un neumotacógrafo que va a medir el volumen de aire inspirado. Este neumotacógrafo está conectado a una válvula con tres vías que nos permite que el paciente respire inicialmente del ambiente; posteriormente, durante la inspiración forzada, se abre el paso a la bala de gas especial y en la espiración se abre a la bolsa de recogida de la muestra de gas alveolar. Durante los 10 segun-

dos en que el paciente mantiene la respiración es conveniente que exista un ocluser que impida la espiración y, además, un sensor de presión para valorar si el paciente está realizando una maniobra de Valsalva (espiración) o Müller (inspiración) pues estas maniobras modifican el volumen sanguíneo capilar pulmonar, pudiendo alterar los resultados. La maniobra de Valsalva disminuye la D_{LCO} y la maniobra de Müller la aumenta⁹. Por último, necesitaremos unos analizadores de gases que nos permitan conocer la concentración de CO y He espirados. Todo el sistema debe tener un espacio muerto menor de 100 mL.

El sistema debe ser calibrado diariamente siempre que vaya a ser utilizado. Debe calibrarse el neumotacógrafo con una jeringa de calibración de 3 litros (como en los espirómetros normales). Es imprescindible valorar los datos de temperatura, humedad relativa del aire y presión atmosférica para el cálculo de los resultados. Se deben valorar la existencia de escapes diariamente. Los analizadores de gases deben calibrarse antes de cada paciente con un gas de concentración de He y CO bien conocida. Al menos se calibrarán en 2 puntos: 0 y la concentración del gas de calibración¹⁰.

Procedimiento del test

1. Explicar la maniobra de la prueba. Es conveniente realizar primero alguna simulación sin utilización del gas de CO-He.
2. El paciente se pone la boquilla en la boca y la pinza en la nariz y se le indica que respire tranquilamente.
3. Se le dice que exhale lentamente hasta el volumen residual (RV). En pacientes con patología obstructiva importante, el tiempo para espirar hasta RV puede ser muy prolongado; en estos casos, se recomienda que la espiración se limite a 6 segundos.
4. Se le pide al paciente que realice una inspiración rápida hasta TLC:
 - a. El volumen inspiratorio (VI) debe ser de por lo menos el 90% de la mayor CV previa (debe realizarse previamente una espirometría como guía).
 - b. La inspiración debe ser lo suficientemente rápida como para que el 90% del VI se inhale entre 1,5 y 2 segundos en individuos sanos y en menos de 4,0 segundos en pacientes con obstrucción de la vía aérea. Si la inspiración dura 5 segundos, la D_{LCO} se incrementa alrededor de un 13%.

5. El paciente debe aguantar su respiración aproximadamente durante 10 segundos (entre 9 y 11).
 - a. Durante este tiempo no debe realizar esfuerzos espiratorios ni inspiratorios contra el ocluser.
6. Posteriormente debe exhalar rápidamente.
 - a. Se rechaza la primera parte (espacio muerto). Se debe rechazar entre 750 y 1.000 mL. Si el paciente tiene una CV < 2l puede reducirse el volumen descartado a 500 mL.
 - b. El volumen analizado debe ser entre 500 y 1.000 mL y debe ser exhalado en menos de 4 segundos.
7. Se le dice que se quite la pinza nasal y que permanezca sentado.
8. La prueba debe repetirse hasta lograr al menos 2 valores que tengan una variabilidad menor del 10% y menor de 3 mL/min/mmHg. Entre cada prueba deben pasar al menos 4 minutos. En pacientes con obstrucción importante puede ser necesario esperar hasta 10 minutos entre pruebas para que lave completamente los gases. Puede ser útil pedir al paciente que realice inspiraciones profundas para así lavar mejor el gas.
9. Cálculos:

$$D_{LCO} = VA_{STPD} \times \frac{60}{t} \times \frac{1}{PB-47} \times \ln \frac{FA_{CO_0}}{FA_{CO_t}}$$

VA_{STPD} = volumen alveolar a STPD.
60/t = tiempo que se mantiene la inspiración convertido en minutos.
PB-47 = presión barométrica menos la presión de vapor de agua a 37 °C.
 ln = logaritmo natural.
FA_{CO₀} = concentración de CO en el alveolo al inicio de la difusión.
FA_{CO_t} = concentración de CO en el alveolo al final del test.

$$\frac{FA_{CO_0}}{FA_{CO_t}} = \frac{HeE}{HeI} \times \frac{COI}{COE}$$

HeE = concentración de He espirado.
HeI = concentración de He inspirado.
COI = concentración de CO inspirado.
COE = concentración de CO espirado.

Dado que el cálculo de la capacidad de difusión se realiza por unidad de tiempo (mL de CO absorbidos por minuto), es crucial el cálculo exacto del tiempo

que el paciente aguanta la inspiración, que es durante el que se produce la difusión del CO. Existen 2 métodos para este cálculo, el método clásico (método de Ogilvie¹¹) y el método de Jones-Meade¹², que es el actualmente preferido. El método de Ogilvie mide el tiempo desde el inicio de la inspiración hasta el inicio de la toma de gas alveolar. El método de Jones-Meade comienza a contar el tiempo desde el 30% del tiempo de inspiración y termina en el 50% del tiempo de recolección de la muestra de gas alveolar (Figura 2). Se considera que el método clásico de Ogilvie sobrestima la D_{LCO} en los pacientes con velocidades de flujos disminuidas.

En los pacientes obstruidos puede ser preferible realizar el test después del uso de un broncodilatador. Pero hay que tener en cuenta que los broncodilatadores aumentan la frecuencia cardiaca y, por ello, el volumen minuto aumentando con ello la D_{LCO} . Por este motivo se aconseja realizar el test después de 30 minutos de la administración del broncodilatador.

Ajustes

Ajuste para la hemoglobina (Hb)

Los pacientes con anemia tienen una D_{LCO} disminuida pues la captación de CO por los eritrocitos es menor. Por ello se aconseja tener un valor reciente de Hb en todos los pacientes (sobre todo si los valores de D_{LCO} salen bajos). La corrección de Cotes¹³ para Hb permite calcular la D_{LCO} ajustada en los varones adultos con Hb < 14,6 g/dL o en mujeres y niños menores de 15 años con Hb < 13,4 g/dL.

Varones con edad ≥ 15 años:

$$D_{LCO} \text{ ajustada para Hb} = D_{LCO} \text{ medida} \times \frac{(10,22 + \text{Hb})}{(1,7 \times \text{Hb})}$$

Niños < 15 años y mujeres:

$$D_{LCO} \text{ ajustada para Hb} = D_{LCO} \text{ medida} \times \frac{(9,38 + \text{Hb})}{(1,7 \times \text{Hb})}$$

Se aconseja poner en el informe ambos valores, el de la D_{LCO} medida y el de la D_{LCO} ajustada para la Hb.

Ajuste para la carboxihemoglobina (COHb)

En general no es necesario ajustar para el nivel de COHb. Se recomienda que los pacientes no fumen en las 24 horas previas a la prueba. Si realizamos mediciones repetidas de difusión también puede aumentar excesivamente la COHb, por lo que no se aconseja rea-

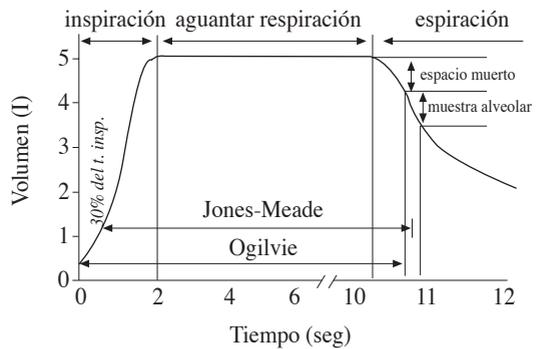


Figura 2. Ilustración gráfica de los métodos de Ogilvie y de Jones-Meade para calcular el tiempo de respiración-sostenida durante la maniobra de D_{LCO} .

lizar más de 5 mediciones seguidas. En caso de desear ajustar el valor, la fórmula es la siguiente¹⁴:

$$D_{LCO} \text{ ajustada para COHb} = D_{LCO} \text{ observada} (1 + \% \text{COHb}/100)$$

Informe de los resultados

El VA para el cálculo de la KCO se debe dar en condiciones de BTPS.

El valor de D_{LCO} será la media de por lo menos dos pruebas aceptables que cumplan el requisito de reproducibilidad (variación menor del 10% y de 3 mL de CO/min/mmHg).

Es necesario dar tanto los valores de D_{LCO} obtenidos como los ajustados para Hb o COHb.

Aplicaciones clínicas

La transferencia de CO puede estar, tanto aumentada como disminuida, en diversos procesos (Tabla 1)¹⁵.

Se produce un aumento de la transferencia de CO en las situaciones en las que existe un aumento del volumen sanguíneo en los capilares pulmonares. Esto ocurre con el ejercicio, en los cortocircuitos izquierda-derecha, insuficiencia cardiaca derecha en la posición supina. También existe un aumento de la D_{LCO} en los pacientes con policitemia y en los pacientes con hemorragia pulmonar. En estos últimos, la D_{LCO} está falsamente elevada porque el CO se une a la hemoglobina de la sangre que está en las vías aéreas y alveolos sin cruzar la membrana alveolo-capilar.

Tabla 1. Procesos asociados con alteraciones en la D_{LCO} **Reducción extrapulmonar del volumen alveolar**

- Reducción del esfuerzo respiratorio o debilidad muscular
- Deformidades torácicas que impiden la insuflación completa del tórax

Situaciones de reducción de la reacción CO-Hb

- Anemia
- Embolia pulmonar
- Cambios en las propiedades de unión de la Hb (carboxihemoglobina, FiO_2 aumentada)

Enfermedades que alteran la membrana alveolo-capilar y la unión CO-Hb reduciendo la D_{LCO}

- Resección pulmonar (puede haber un incremento compensador de la reacción CO-Hb)
- Enfisema
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Edema pulmonar
- Vasculitis pulmonar
- Hipertensión pulmonar

Situaciones que incrementan la reacción CO-Hb y aumentan la D_{LCO}

- Policitemia
- Cortocircuito izquierda-derecha
- Hemorragia pulmonar
- Asma
- Cambios en las propiedades de unión de la Hb (reducción de la FiO_2)
- Maniobra de Müller (reducción de la presión intratorácica)
- Ejercicio
- Posición supina
- Obesidad

En algunos pacientes asmáticos podemos encontrar un aumento de la D_{LCO} debido al aumento del volumen sanguíneo pulmonar, probablemente como resultado de la presión intratorácica negativa que se produce durante la maniobra de inspiración rápida.

Existe una disminución de la D_{LCO} en los pacientes con reducción del volumen alveolar o en los defectos de difusión, ya sea por alteración de la membrana alveolo-capilar o por disminución del volumen de sangre en los capilares pulmonares. En los pacientes con enfisema pulmonar, la D_{LCO} está característicamente disminuida. En esta patología se produce una pérdida de superficie de membrana alveolo-capilar secundaria a la rotura alveolar y aparición de espacios alveolares grandes. En el enfisema encontraremos una

disminución de la D_{LCO} a pesar de existir un aumento de la TLC, en ellos la KCO (D_{LCO}/VA) está claramente disminuida. En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis alérgica extrínseca, esclerodermia, sarcoidosis, asbestosis...) la D_{LCO} está típicamente reducida. En los pacientes con embolia pulmonar o con hipertensión pulmonar primaria, existe una disminución del volumen sanguíneo pulmonar con lo que se reduce la D_{LCO} . En la insuficiencia cardiaca congestiva, la reducción de la D_{LCO} parece ser secundaria al edema intersticial. Otras causas de disminución de la D_{LCO} son la anemia, fallo renal, tabaquismo o uso de marihuana.

En los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva, la interpretación es, a veces, difícil. Generalmente la capacidad de difusión se ajusta al volumen alveolar asumiendo que el volumen y la superficie de la membrana alveolo-capilar son proporcionales. Esto no siempre es cierto, especialmente en niños con deformidades de la caja torácica o con enfermedades neuromusculares en las que los pulmones son esencialmente normales pero que están restringidos debido a la deformidad de la caja o a la debilidad muscular. La presencia de un pulmón de tamaño normal en un tórax pequeño implica una superficie para la difusión relativamente grande por unidad de volumen pulmonar con lo que la prueba dará una D_{LCO} aparentemente normal o incluso supranormal. Lo correcto en estos pacientes es comparar la D_{LCO}/VA del paciente con los valores de referencia referidos a la TLC del paciente (restrictiva) en lugar de a la TLC teórica del paciente¹⁶.

En la fibrosis quística podemos encontrar, tanto elevación, como disminución de la D_{LCO} . Durante las fases iniciales de la enfermedad, el factor de transferencia puede estar aumentado pues la obstrucción bronquial produce un incremento de las oscilaciones de presión pleural y, por lo tanto, un aumento de la cantidad de sangre que llega al pulmón. Cuando la enfermedad evoluciona, se produce una alteración de la microcirculación pulmonar, fundamentalmente cuando existe cor pulmonale, provocando una reducción progresiva del factor de transferencia de CO¹⁷.

Las indicaciones del test de D_{LCO} se expresan en la tabla 2¹⁰. Indudablemente en pediatría éstas son más limitadas que en la neumología de adultos. En la práctica, las principales indicaciones en Pediatría serían las siguientes¹⁸:

Monitorización durante y después de tratamientos que pueden ser tóxicos para los pulmones

La quimioterapia, especialmente si incluye bleomicina (habitualmente utilizada para el tratamiento del linfoma de Hodgkin o de los tumores óseos), puede producir una disminución importante de la D_{LCO} que pasaría desapercibida si no se monitoriza y que podría indicar la necesidad de ajustes en el tratamiento. Se conoce poco sobre la reversibilidad de estos efectos tóxicos en los niños. Existen otros fármacos que también pueden afectar a la capacidad de difusión como metrotexate, nitrofurantoína, azatioprina, penicilamina y ciclofosfamida.

La radiación torácica, actualmente menos utilizada, induce también un daño pulmonar que puede provocar una alteración irreversible de la difusión.

Los tratamientos para enfermedades autoinmunes o reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico, vasculitis, síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Goodpasture, artritis crónica juvenil, dermatomiositis o enfermedad mixta del tejido conectivo, también pueden alterar la difusión pulmonar.

Los tratamientos inmunosupresores utilizados tras el trasplante de órganos se han asociado con enfermedades pulmonares obstructiva y restrictiva.

Diagnóstico y monitorización de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial crónica

La alteración de la capacidad de difusión es uno de los signos iniciales de la enfermedad pulmonar intersticial y un indicador fundamental de la evolución y de la respuesta al tratamiento.

Monitorización de niños con enfermedades que producen sangrado pulmonar

El test de difusión de CO puede ser útil para la monitorización de pacientes con enfermedades que provocan sangrado pulmonar, como la hemosisiderosis pulmonar primaria, el síndrome de Goodpasture o la enfermedad de Wegener. El incremento de la capacidad de difusión puede predecir la recaída o indicar progresión en pacientes que, por otro lado, están asintomáticos. Por otro lado, una hemosisiderosis pulmonar que no responde al tratamiento puede, a la larga, producir una fibrosis pulmonar que se manifestaría como una enfermedad restrictiva y con reducción de la capacidad de difusión.

Tabla 2. Indicaciones de la medición de D_{LCO}

1. Evaluación y seguimiento de las enfermedades que afectan al parénquima pulmonar (las relacionadas con reacciones a fármacos, neumoconiosis o sarcoidosis)
2. Evaluación y seguimiento del enfisema
3. Diferenciación entre la bronquitis crónica, enfisema y asma
4. Valoración de la afectación pulmonar en las enfermedades sistémicas
5. Valoración de enfermedades cardiovasculares
6. Predicción de la desaturación arterial durante el ejercicio en algunos pacientes con enfermedad pulmonar
7. Valoración y cuantificación del grado de invalidez asociado a la fibrosis pulmonar o al enfisema
8. Valoración de los efectos pulmonares de la quimioterapia y de otros agentes que producen alteración pulmonar
9. Valoración de la hemorragia pulmonar
10. Como indicador precoz de algunas infecciones pulmonares que producen neumonitis difusa (Vg: neumonía por *Pneumocystis*)

Bibliografía

1. Wanger J. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. En: Wanger J, (ed.). Pulmonary function testing. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 145-73.
2. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 720-35.
3. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique--1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1): 2185-98.
4. Gibson GJ. Tests of gas exchange function. En: Gibson GJ, (ed.). Clinical tests of respiratory function. Londres: Chapman & Hall Medical; 1996. p. 58-91.
5. Cramer D. Standardization of the measurement of transfer factor. *Eur Respir J* 1993; 6(10): 1577-8.
6. Guidelines for the measurement of respiratory function. Recommendations of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. *Respir Med* 1994; 88(3): 165-94.
7. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique--1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1): 2185-98.
8. Huang YC, Helms MJ, MacIntyre NR. Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions, and during mild exercise. *Chest* 1994; 105(2): 501-8.

9. Cotton DJ, Mink JT, Graham BL. Effect of high negative inspiratory pressure on single breath CO diffusing capacity. *Respir Physiol* 1983; 54(1): 19-29.
10. Wanger J. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) or Transfer factor. En: Wanger J, Crapo RO, Irvin CG, (eds.). *Pulmonary Function Laboratory Management and Procedure Manual*. A project of the American Thoracic Society. American Thoracic Society; 1998.
11. Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CM. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957; 36(1 Part 1): 1-17.
12. Jones RS, Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1961; 46: 131-43.
13. Cotes JE, Dabbs JM, Elwood PC, Hall AM, McDonald A, Saunders MJ. Iron-deficiency anaemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during sub-maximal exercise. *Clin Sci* 1972; 42(3): 325-35.
14. Mohsenifar Z, Tashkin DP. Effect of carboxyhemoglobin on the single breath diffusing capacity: derivation of an empirical correction factor. *Respiration* 1979; 37(4): 185-91.
15. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique-1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1): 2185-98.
16. Stam H, van den BA, Grunberg K, Stijnen T, Tiddens HA, Versprille A. Pulmonary diffusing capacity at reduced alveolar volumes in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21(2): 84-9.
17. Cotton DJ, Graham BL, Mink JT, Habbick BF. Reduction of the single breath CO diffusing capacity in cystic fibrosis. *Chest* 1985; 87(2): 217-22.
18. De Jongste JC, Merkus PJ, Stam H. *Lung Diffusing Capacity*. En: Hammer J, Eber E, (eds.). *Paediatric Pulmonary Function Testing*. Basel: Karger; 2005. p. 157-65.

Función pulmonar en lactantes y niños preescolares

A.M. Teper*, C.D. Kofman**, A.J. Colom**

*Médico. Jefe del Centro Respiratorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

Director de la Carrera de Especialista en Neumonología Pediátrica. Facultad de Medicina dependiente de la Universidad Nacional de Buenos Aires, Argentina, **Médico del Centro Respiratorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

La función pulmonar no puede estimarse en forma sensible mediante la semiología respiratoria. Diversos trabajos de investigación, realizados tanto en adultos y niños mayores como en lactantes, han permitido evidenciar alteraciones de la función pulmonar incluso en ausencia de manifestaciones clínicas. La medición de la función pulmonar en adultos y en niños mayores, método estandarizado y ampliamente utilizado desde la década de 1950, es el examen complementario más sensible y objetivo que permite evaluar el tipo de alteración fisiopatológica. Posibilita conocer la evolución natural de las enfermedades respiratorias, cuantificar la magnitud del cuadro y evaluar la respuesta al tratamiento.

Función pulmonar en lactantes

En los primeros dos años de la vida, el sistema respiratorio sufre cambios extraordinarios en cuanto al crecimiento y desarrollo funcionales¹⁸. Sin embargo, hasta hace poco tiempo nuestros conocimientos acerca de las propiedades mecánicas del pulmón durante este período eran limitados. Asimismo, resultaba dificultoso determinar objetivamente los efectos de las enfermedades respiratorias y la respuesta al tratamiento en los niños pequeños. En los últimos veinte años se han desarrollado nuevos métodos para determinar la función pulmonar en lactantes. Estudios que han utilizado estos métodos han aportado considerable información sobre el crecimiento y el desarrollo normales de los pulmones y las vías aéreas de los lactantes^{32, 34, 36, 38, 50, 51}. El efecto de las agresiones prenatales y postnatales, ya sean biológicas, mecánicas o del medio ambiente, que alteran el proceso normal y causan enfermedad, pueden ahora caracterizarse objetivamente con estas mediciones^{21, 35, 37, 48, 53, 57}. Por ejemplo, las sibilancias son manifestaciones clínicas comunes que presentan los lactantes y los

Tabla 1. Indicaciones para realizar estudios funcionales respiratorios en niños pequeños

- Fibrosis quística
- Enfermedad pulmonar crónica neonatal
- Bronquiolitis obliterante post-infecciosa
- Obstrucción bronquial recurrente que no responde a los tratamientos habituales
- Obstrucción de vías aéreas centrales
- Estudios epidemiológicos y de investigación

niños pequeños con enfermedades respiratorias de tratamiento y pronóstico muy diversos, como bronquiolitis, asma, fibrosis quística, displasia broncopulmonar, etc.^{48, 49}. Los exámenes funcionales respiratorios han permitido determinar los mecanismos fisiopatológicos, la respuesta a los tratamientos y el pronóstico en los niños pequeños que presentan diversas patologías que cursan con obstrucción bronquial^{31, 58, 59}.

Aunque los estudios de la función pulmonar en lactantes y niños pequeños se han implementado en distintos centros del mundo, su aplicación asistencial todavía no está generalizada probablemente debido a que: 1) algunas de las bases fisiológicas en las que se fundan los métodos aún no se comprenden suficientemente; 2) los instrumentos para su medición son complejos y costosos; y 3) los procedimientos son prolongados y requieren la sedación del paciente.

La realización de un estudio funcional respiratorio en lactantes y en niños pequeños tiene indicaciones precisas (Tabla 1).

Condiciones de medición

El lactante, que será evaluado mediante un estudio funcional respiratorio, debe tener un ayuno previo

de 4 horas y ser examinado para descartar situaciones que contraindiquen el procedimiento, como fiebre, presencia de secreciones en la vía aérea superior, etc. El peso y la estatura serán determinados para referir los datos obtenidos a los valores teóricos. Antes del procedimiento se administran 50 a 75 mg/kg de hidrato de cloral por vía oral, para inducir un sueño relajado de aproximadamente 90 a 120 minutos en la mayoría de los casos. Los que tienen obstrucción severa de la vía aérea superior y los que presentan grados de insuficiencia hepática, renal o cardíaca, son pacientes de alto riesgo para recibir esta medicación.

Durante el estudio, el lactante permanece en decúbito dorsal, con la cabeza recta en ligera hiperextensión. Pequeñas rotaciones o flexiones del cuello pueden hacer que los resultados varíen y deben evitarse. La saturación arterial de oxígeno y la frecuencia cardíaca se monitorean en forma continua con un oxímetro de pulso¹⁷.

Métodos

Medición de flujos espiratorios forzados

Como se comprende fácilmente, los niños pequeños no pueden realizar maniobras voluntarias espiratorias máximas forzadas a partir de la capacidad pulmonar total para evaluar el calibre de las vías aéreas periféricas. En los lactantes y los niños pequeños se pueden utilizar diversos métodos con los que se consigue hacerlos exhalar en forma forzada. La técnica de la deflación, la rápida compresión toraco-abdominal a volumen corriente y la variante de esta última con preinsuflación pulmonar son las disponibles en la actualidad. Con ellas se puede diagnosticar la obstrucción bronquial, establecer la magnitud de la misma y determinar la variabilidad que se puede producir luego de la administración de un agente broncodilatador o broncoconstrictor^{24, 43}.

Técnica de la deflación

En 1977, Motoyama et al. desarrollaron la técnica de la “deflación forzada”. En ésta, los pulmones son insuflados con aire a una presión de +40 cm de agua y deflacionados inmediatamente hasta su volumen residual mediante la aplicación de presión negativa sobre la vía aérea, al tiempo que se registra la curva de flujo-volumen resultante. Si bien esta técnica brinda información a partir de una curva forzada máxima, tiene la desventaja de su invasividad, ya que requiere intubación, sedación y relajación muscular profunda del

paciente. Ello limita su uso a pacientes ventilados en cuidados intensivos o en quirófano.

Los flujos respiratorios se registran mediante un neumotacógrafo. Se estudian los flujos máximos obtenidos al 25 y al 10% de la capacidad vital forzada (FVC) a partir del volumen residual y las relaciones entre ellos y la FVC, para evitar los artefactos que produce el tubo endotraqueal a nivel de las porciones más altas de la curva. Con esta técnica, las curvas son altamente reproducibles a menos que segmentos pulmonares se hallen previamente colapsados y luego reclutados mediante la insuflación pulmonar.

Técnica de la rápida compresión toraco-abdominal a volumen corriente (RCTA-VC)

Adler et al.¹, en 1978, y Taussig et al.⁴⁷, en 1982, publicaron en sus trabajos la técnica de la “rápida compresión toraco-abdominal”, que es utilizada para determinar el calibre de las vías aéreas periféricas en los lactantes. Se la ha empleado para describir el crecimiento y el desarrollo normales de las vías aéreas durante la infancia y, a partir de ella, se han elaborado ecuaciones que permiten establecer la magnitud de la obstrucción bronquial mediante un *score* de desvío estándar en función del sexo, la talla y/o la edad^{20,25}. Posibilita así determinar las alteraciones observadas en diferentes entidades clínicas respiratorias y evaluar la respuesta funcional a los tratamientos instituidos.

La técnica consiste en la utilización de un chaleco inflable rodeado por otro inextensible alrededor del tórax y el abdomen del paciente, abarcando desde las axilas hasta el pubis, con los brazos por fuera de los chalecos. Un tanque reservorio de aire conectado al chaleco inflable transmite, al final de la inspiración, la presión necesaria para producir una rápida compresión toraco-abdominal (Figura 1). Durante la exhalación forzada, los flujos espiratorios son registrados por un neumotacógrafo adosado a una máscara facial que cubre herméticamente las fosas nasales y la boca del niño. En tiempo real, se indica en pantalla la curva flujo-volumen resultante. Esta curva presenta un ascenso rápido del flujo espiratorio hasta alcanzar un pico (PEF) para luego descender gradualmente y continuar hasta un punto más allá del establecido como capacidad residual funcional (FRC). El flujo obtenido a nivel de ese punto se denomina V_{FRC}. Para determinar la limitación al flujo aéreo deben aplicarse presiones progresivamente crecientes al chaleco inflable, que oscilan

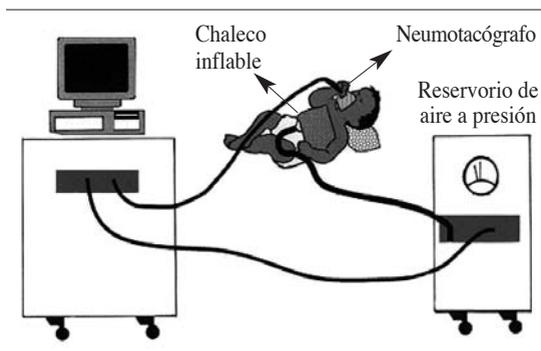


Figura 1. Equipamiento utilizado para la rápida compresión toraco-abdominal a volumen corriente (cálculo del $V_{\max FRC}$).

desde +20 hasta +100 cm de agua. Con la presión aplicada que consigue el mayor valor de V'_{FRC} se determina el flujo máximo a nivel de capacidad residual funcional ($V'_{\max FRC}$), el parámetro que mejor se correlaciona con el calibre de las vías aéreas (Figura 2).

Si bien en los lactantes normales las presiones más elevadas pueden no alcanzar la limitación del flujo aéreo, no sucede lo mismo en los pacientes con obstrucción bronquial, quienes lo hacen con presiones mucho menores. La presencia de caídas bruscas de flujo se atribuye a cierre glótico o faríngeo y pueden corregirse mediante la ubicación correcta del cuello. Deben obtenerse tres curvas aceptables y reproducibles cuyos valores de V'_{FRC} no varíen más del 10% entre sí, para poder comunicar el $V'_{\max FRC}$ resultante como el promedio de los valores. Las curvas obtenidas con este método son parciales ya que no parten desde la capacidad pulmonar total sino del final de la inspiración a volumen corriente.

La ventaja de esta técnica radica en que se trata de un método menos invasivo que la deflación porque no requiere intubación ni sedación profunda.

Técnica de la rápida compresión toraco-abdominal con insuflación previa (RCTA-IP)

En los últimos años se han desarrollado nuevas metodologías para evaluar la función pulmonar, tales como la espiración forzada a partir de volúmenes pulmonares preinsuflados, con la que se pueden obtener curvas máximas en forma no invasiva^{8,52}.

El equipamiento utilizado es similar al de volúmenes corrientes con el agregado de un sistema que permite realizar insuflaciones para llevar al paciente a su

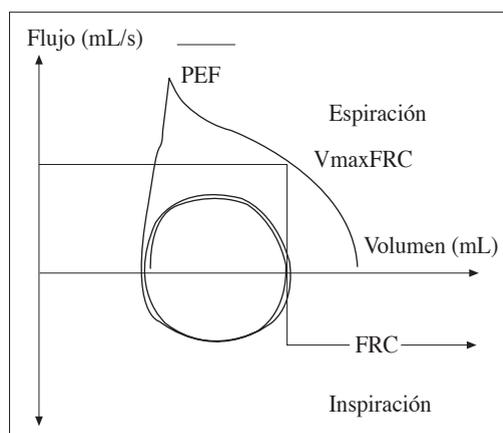


Figura 2. Curva de flujo-volumen parcial forzada obtenida mediante la rápida compresión toraco-abdominal a volumen corriente.

capacidad pulmonar total previo a la compresión toraco-abdominal (Figura 3)⁴.

El sistema de insuflación consta de una fuente externa de aire, válvulas para ocluir la vía aérea en forma automática o un conector en "Y" para insuflación manual y una válvula de seguridad para el control de la presión de insuflación. El tiempo hasta alcanzar la máxima presión del chaleco oscila entre 70 y 100 milisegundos. Dado que existe una pequeña "demora" entre la insuflación y la compresión toraco-abdominal, es usual activar esta última 10 a 100 milisegundos antes de la oclusión de la vía aérea. Se debe tener cuidado en minimizar el período durante el cual la vía aérea se encuentra expuesta a presiones elevadas²⁹.

Una de las principales discrepancias entre los diferentes laboratorios ha sido la aplicación de distintas presiones de insuflación para alcanzar volúmenes pulmonares elevados. Sin embargo, existe consenso en la aplicación de presiones de 30 cm H₂O para lactantes mayores y 20 cm H₂O para recién nacidos y prematuros. El flujo inspiratorio se establece a 1,5 veces el flujo inspiratorio corriente. La presión real a nivel de la boca es monitorizada en tiempo real para que el operador pueda ajustar los flujos y optimizar la presión administrada.

También existen criterios dispares en el patrón ventilatorio previo a la espiración forzada. El ritmo de insuflación pulmonar dependerá del volumen pulmonar y de la magnitud del flujo adicional mientras que

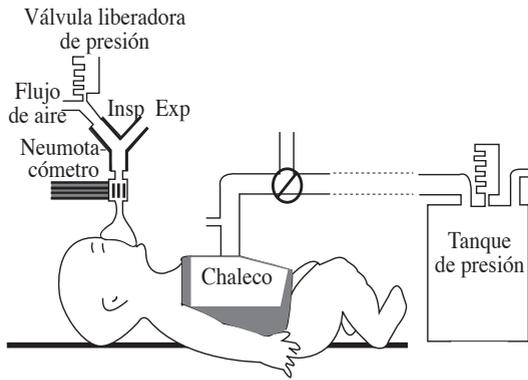


Figura 3. Equipamiento utilizado para la rápida compresión toraco-abdominal con insuflación previa.

el volumen alcanzado para una presión estándar será directamente proporcional a la *compliance* respiratoria del lactante²⁷. En la mayoría de los centros se realizan sucesivas insuflaciones (2 a 5) hasta que se observa una meseta de presión y de volumen.

A partir de la curva forzada máxima volumen/tiempo y flujo/volumen (Figura 4) se obtienen los parámetros funcionales más relevantes: capacidad vital forzada (FVC), flujo medio forzado 25-75 (FEF₂₅₋₇₅) y volumen espiratorio forzado en medio segundo (FEV_{0,5}). Otros parámetros que pueden considerarse son los flujos espiratorios forzados a 50, 75 y 85% de la capacidad vital (FEF₅₀, FEF₇₅ y FEF₈₅) y, en niños muy pequeños, el FEV_{0,4}. El V_{max}FRC no debe ser reportado a partir de una maniobra de RCTA-IP. Los parámetros que se reportan son los obtenidos a partir de la “mejor curva”, y deben obtenerse al menos 2 valores que no difieran en más del 10% entre sí para poder informar el mejor, y no un promedio entre ellos. Los resultados se refieren a los valores teóricos.

Análisis de la respiración a volumen corriente

El análisis de las curvas de respiración corriente es de menor utilidad para la evaluación funcional respiratoria de los lactantes⁴⁴. Existen diversos parámetros que pueden obtenerse a partir de la observación de curvas de flujo-volumen que permitirían establecer patrones obstructivos y restrictivos¹⁰.

La técnica consiste en la medición de los flujos inspiratorios y espiratorios durante la respiración a volumen corriente del paciente, mediante la coloca-

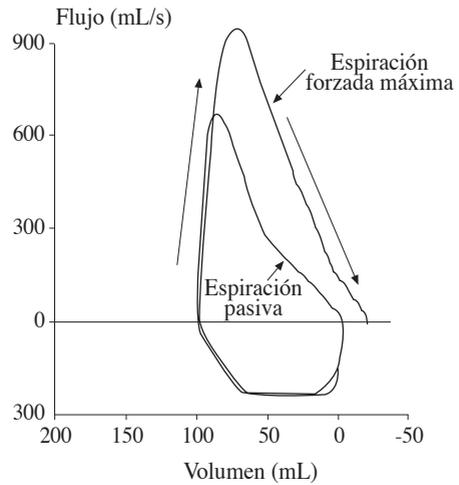


Figura 4. Curva de flujo-volumen máxima forzada obtenida mediante la rápida compresión toraco-abdominal con insuflación previa.

ción de un neumotacógrafo adosado a una máscara facial y permite determinar:

- a. Parámetros que se alteran en trastornos de la retracción elástica pulmonar, como la relación entre el flujo espiratorio máximo y el volumen corriente (PTEF/TV).
- b. Parámetros que se alteran en patologías obstructivas: porcentaje de volumen (%V-PF) y de tiempo hasta alcanzar el PTEF (Tme/Te).

Existen distintos patrones de morfología de las curvas de flujo-volumen corrientes (Figura 5). Diversos estudios epidemiológicos han utilizado estas mediciones por su simplicidad técnica, en comparación con otros métodos. Sin embargo, en las patologías obstructivas no presentan la sensibilidad que ofrecen las curvas forzadas. El valor de los índices obtenidos a partir de estas curvas es motivo de continuo debate.

Medición de la mecánica respiratoria

La mecánica respiratoria puede evaluarse por métodos dinámicos y pasivos². Los dinámicos no alteran el ciclo respiratorio durante la medición, mientras que los pasivos lo interrumpen¹⁹.

La pletismografía corporal y la medición de las curvas de presión-volumen son métodos dinámicos. Su ventaja principal consiste en que son sensibles y específicos para evaluar la mecánica pulmonar. Las curvas

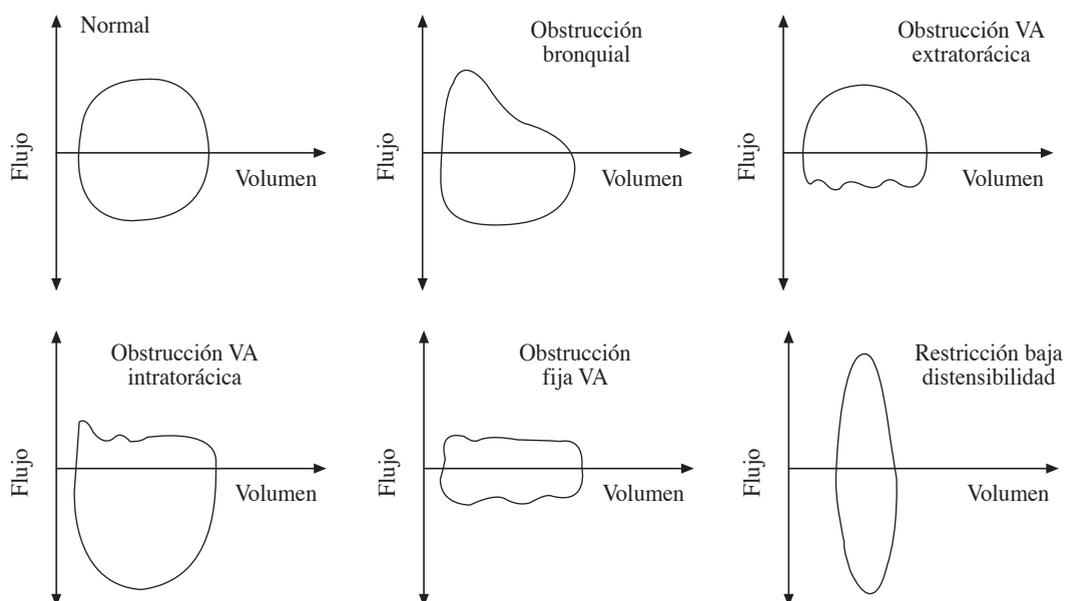


Figura 5. Patrones de curva de flujo-volumen a volumen corriente.

de presión-volumen son especialmente útiles para optimizar la asistencia respiratoria mecánica¹⁵. Sin embargo, son técnicas costosas o invasivas por lo que su uso se limita a centros altamente especializados o a pacientes en asistencia ventilatoria mecánica.

Los métodos pasivos incluyen las técnicas de oclusión simple y de oclusión múltiple⁴⁵. Evalúan los cambios de flujo o de volumen en relación con los cambios de presión a nivel de la boca durante períodos de relajación muscular respiratoria. Ésta se puede provocar por el reflejo de Hering-Breuer, que es inducido mediante la oclusión de la vía aérea al final de la inspiración y constituye la base de numerosas técnicas de oclusión actualmente en uso. Si los músculos respiratorios permanecen relajados durante la espiración posterior a la oclusión, es posible determinar la constante de tiempo del sistema respiratorio a partir de la pendiente de la curva flujo-volumen y luego es factible calcular la distensibilidad (*compliance*) (C_{rs}) y la resistencia (R_{rs}) del sistema respiratorio. Es importante tener en cuenta las limitaciones de estos métodos:

1. Evalúan la mecánica del sistema respiratorio en su totalidad, y no solamente la del pulmón.
2. No es posible asegurar la relajación muscular completa.

3. Distintas condiciones de la vía respiratoria superior, como laringitis, obstrucción nasal, mala postura del cuello o la presencia de secreciones, pueden alterar el resultado de estos parámetros^{14,54}.
4. Si bien en los niños sanos suele alcanzarse un equilibrio completo de presiones durante la oclusión, el sistema respiratorio en diversas condiciones patológicas no es un modelo lineal de compartimento único.
5. Hay gran variabilidad intersujeto e intrasujeto cuando se miden niños sanos o enfermos y, por lo tanto, es difícil establecer valores predictivos.

No obstante, tienen la ventaja de su sencillez, rapidez y no invasividad.

Medición de la capacidad residual funcional (FRC)

La medición de la FRC es importante para interpretar correctamente los parámetros de la mecánica respiratoria y los flujos forzados dependientes del volumen. Para obtenerla, es posible recurrir a dos metodologías: 1) pletismografía corporal; y 2) técnicas de dilución de gases: dilución de helio y *washout* de nitrógeno⁴⁶. Estos métodos evalúan el volumen de gas comunicado con las vías aéreas.

RESUMEN

Las pruebas funcionales respiratorias en los lactantes permiten:

- Determinar el crecimiento y el desarrollo normales del pulmón y las vías aéreas durante los primeros años de la vida.
- Evidenciar los cambios fisiopatológicos de diversas enfermedades respiratorias.
- Cuantificar el grado de las alteraciones.
- Conocer la historia natural de las enfermedades del árbol respiratorio.
- Evaluar los cambios funcionales producidos por los tratamientos.

Función pulmonar en el niño preescolar

Espirometría

Las técnicas de espiración forzada que se realizan en lactantes no son aplicables a niños preescolares. Por otra parte, la medición de las curvas flujo/volumen obtenidas a volumen corriente no mostró ser de utilidad clínica a dicha edad.

Los niños de 3 a 6 años de edad son incapaces de realizar maniobras de capacidad vital forzada aceptables debido a su falta de habilidad para lograr una inspiración y espiración máximas, por su falta de atención y concentración y por la poca capacidad de tolerancia a la frustración. Por estos motivos, las tablas de referencias de espirometrías, como las de Polgar o Knudson, no incluyen valores medidos en niños con una talla menor a 110 cm o menores de 6 años de edad y los valores de referencia para estas tallas son extrapolados de los niños mayores.

Sin embargo, en los últimos años se publicaron los primeros estudios sobre espirometrías en niños sanos de 3 a 6 años de edad^{13,30,56}. La medición de la función pulmonar en estos niños se realizó teniendo en cuenta las siguientes recomendaciones: debe ser realizada por un técnico con experiencia, se deben dedicar varios minutos para explicar de qué se trata el estudio y realizar previamente demostraciones sobre la maniobra a realizar^{13,55,56}.

No existe aún consenso sobre el beneficio de la utilización de un clip nasal para la realización de espirometrías en circuito abierto, dependerá de la experiencia del técnico que realiza el estudio y se podrá evaluar su uso en cada paciente para obtener la mejor maniobra de capacidad vital forzada. Se realizan las maniobras

hasta obtener 3 curvas aceptables. El tiempo que dura el estudio debe ser breve, no mayor a 15 minutos. Se podrán utilizar diferentes programas interactivos con juegos en la pantalla del espirómetro que facilitan la obtención de curvas adecuadas^{55,56}. Si el paciente llora durante el estudio, no se insistirá y se pospondrá para otra oportunidad.

Las maniobras que se consideran inaceptables¹³ son aquellas donde:

- El flujo máximo no puede ser claramente identificado.
- El esfuerzo espiratorio termina en forma abrupta en un punto en que el flujo es menor al 25% del flujo máximo.
- El flujo espiratorio dura menos de 1 segundo.
- El niño realiza una inspiración no mayor a su volumen corriente.
- La variabilidad es muy alta.

Con estos criterios se pueden obtener espirometrías aceptables en más del 80% de los niños estudiados de 3 a 6 años de edad^{13,30,39,55}.

Técnica de la oscilación forzada

Durante las últimas décadas se avanzó en la aplicación clínica del estudio de la función pulmonar por medio de técnica de oscilación forzada (FOT)^{11,16,23,26}, descrita por Arthur Dubois en 1956¹².

El equipamiento necesario para realizar estudios de FOT es accesible y sencillo de utilizar (Figura 6). El procedimiento requiere una mínima colaboración por parte del paciente. El niño se coloca la boquilla y el clip nasal, y respira a volumen corriente durante 17 segundos con las mejillas sujetas por ambas manos. El equipo produce un flujo de aire pulsátil a diferentes frecuencias de oscilación. Según el equipo, se podrán medir las diferentes frecuencias de oscilación en una misma maniobra o se estudiará cada frecuencia en una maniobra individual. De esta forma se mide la resistencia y se calcula a través de un modelo matemático la *compliance*. Esta técnica mide la resistencia de todo el sistema respiratorio, y nos permite inferir si ésta se encuentra aumentada a nivel de la vía aérea central o periférica.

La limitación de la FOT es la dificultad para distinguir entre un patrón obstructivo o restrictivo. La principal ventaja es que, dado que requiere una mínima colaboración, es útil para estudiar a pacientes durante el sueño, en asistencia ventilatoria mecánica y en niños de cualquier edad incapaces de realizar una maniobra de capacidad forzada aceptable⁴⁰. Asimismo,

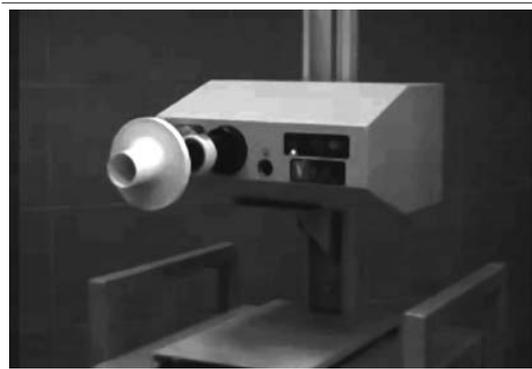


Figura 6. Fotografía del equipo FOT (RO Oscilink, Datalink).

es un método válido para estudiar a pacientes con colapsabilidad de la vía aérea tales como fibrosis quística o enfisema. En estos casos es el método ideal para valorar la respuesta broncodilatadora.

La Sociedad Europea de Medicina Respiratoria (ERS) publicó en el año 2003 la estandarización sobre la metodología y recomendaciones para el uso clínico de la FOT, donde concluye que, en pacientes con desórdenes de tipo obstructivo, la capacidad diagnóstica de la FOT es comparable a la de la espirometría⁴⁰.

Bibliografía

- Adler S, Wohl ME. Flow-volume relationship at low lung volumes in healthy term newborn infants. *Pediatrics* 1978; 61: 636-40.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society, Allen J, Bar-Yishay E, Bryan A et al. Respiratory mechanics in infants. Physiologic evaluation in health and disease. *Eur Respir J* 1993; 6: 279-310.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 474-96.
- ATS/ERS Statement: Raised Volume Forced Expirations in Infants Guidelines for Current Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1463-71.
- Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, le Boule M, Alain B et al. Pulmonary Function Tests in Preschool Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 640-4.
- Brennan S, Hall GL, Horak F, Moeller A, Pitrez PM, Franzmann A et al. Correlation of forced oscillation technique in preschool children with cystic fibrosis with pulmonary inflammation. *Thorax* 2005; 60(2): 159-63.
- Carlo WA, Martin RJ, Bruce EN et al. Alae nasi activation (nasal flaring) decreases nasal resistance in infants. *Pediatrics* 1983; 72: 338-43.
- Castile R, Fiburn D, Flucke R et al. Measurement of full flow-volume curves in sedated infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A37 (abstract).
- Castile R. Novel Techniques for Assessing Infant and Pediatric Lung Function and structure. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S246-S253.
- Clarke J, Aston H, Silverman M. Evaluation of a tidal expiratory flow index in healthy and diseased infants. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 285-90.
- Delacourt C, Lorino H, Fuhrman C, Herve-Guillot M, Reinert P, Harf A et al. Comparison of the forced oscillation technique and the interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(6): 965-72.
- DuBois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1956; 8: 587-94.
- Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman D et al. Spirometric Pulmonary Function in Healthy Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 619-23.
- England SJ, LeSouef PN, Bryan MH et al. The role of the upper airway in airway resistance in infants. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: A255 (abstract).
- Fisher J, Mammel M, Coleman J et al. Identifying lung overdistension during mechanical ventilation by using volume-pressure loops. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 10-4.
- Frey U. Forced oscillation technique in infants and young children. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6(4): 246-54.
- Gaultier C, Fletcher ME, Beardsmore C et al and the ATS/ERS working group on standardization of infant pulmonary function tests. Respiratory function measurement in infants; measurement conditions. *Amer J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2058-64.
- Gaultier CL, Boulé M, Alliaire Y et al. Growth of lung volumes during the first three years of life. *Bull Eur Physiopatol Respir* 1979; 15: 1103-16.
- Gerhardt T, Reifenberg L, Duara S et al. Comparison of dynamic and static measurements of respiratory mechanics in infants. *J Pediatr* 1989; 114: 120-5.
- Hanrahan JP, Tager IB, Castile RG, et al. Pulmonary function measures in healthy infants. Variability and size correction. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1127-35.
- Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR et al. Effect of prenatal smoking on infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A282 (abstract).
- Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 347-55.
- Hellinckx J, Cauberghe M, De Boeck K, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J* 2001; 18(3): 564-70.
- Hiatt P, Eigen H, Yu P et al. Bronchodilator responsiveness in infants and young children with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 119-22.

25. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-Specific Prediction Equations for V_{max}FRC in Infancy. A Multicenter Collaborative Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1084-92.
26. Horan T, Mateus S, Beraldo P, Araujo L, Urschel J, Urmenyi E et al. Forced oscillation technique to evaluate tracheostenosis in patients with neurologic injury. *Chest* 2001; 120(1): 69-73.
27. Hyatt RE, Schilder DP, Fry DL. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J Appl Physiol* 1950; 13: 331-6.
28. Le Souef PN, England SJ, Bryan AC. Total resistance of the respiratory system in preterm infants with and without an endotracheal tube. *J Pediatr* 1984; 104: 108-11.
29. Lum S, Hulskamp G, Hoo AF, Ljungberg H, Stocks J. Effect of Raised Lung Volume Technique on Subsequent Measures of V₀maxFRC in Infants. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 146-54.
30. Marostica P, Weist A, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J et al. Spirometry in 3- to 6-Year-Old Children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 67-71.
31. Martínez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112-7.
32. Masters IB, Seidenberg J, Hudson I et al. Longitudinal study of lung mechanics in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 3-7.
33. McFadden ER, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma: relationships between clinical and physiological manifestations. *N Engl J Med* 1973; 288: 221.
34. Morgan WJ, Geller DE, Tepper RS et al. Partial expiratory flow-volume curves in infants and young children. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 232-43.
35. Morgan WJ, Tepper RS, Wilcox E et al. Shape and moment analysis of tidal expiration in normal and bronchopulmonary dysplasia in infants. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: A215 (abstract).
36. Mortola JP, Satta M. Measurements of respiratory mechanics in the newborn: a simple approach. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 123-30.
37. Motoyama EK, Fort MD, Klesh KW et al. Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 50-7.
38. Motoyama EK. Pulmonary mechanics during early postnatal years. *Pediatr Res* 1977; 11: 220-3.
39. Nystad W, Samuelsen S, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola J. Feasibility of measuring lung function in preschool Children. *Thorax* 2002; 57: 1021-7.
40. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre' z R, Hantos Z, Desager K et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22: 1026-41.
41. Schweitzer C, Moreau-Colson C, Marchal F. Respiratory impedance response to a deep inhalation in asthmatic children with spontaneous airway obstruction. *Eur Respir J* 2002; 19(6): 1020-5.
42. Shim CS, Williams H. Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. *Arch Intern Med* 1983; 143: 890-2.
43. Stick SM, Turner DJ, Le Souef PN. Lung function and bronchial challenges in infants. Repeatability of histamine and comparison with methacholine challenges. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 177-83.
44. Stocks J, Dezateux C, Jackson E et al. Analysis of tidal breathing parameters in infancy: how variable is T_{me}/T_e? *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 1347-54.
45. Stocks J, Nothen U, Sutherland P et al. Improved accuracy of the occlusion technique for assessing total respiratory compliance in infants. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 71-7.
46. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *Eur Respir J* 1995; 8: 492-506.
47. Taussig LM, Landau LI, Godfrey S et al. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1220-7.
48. Tepper RS, Hyatt PW, Eigen H et al. Total respiratory system compliance in asymptomatic infants with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1075-9.
49. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K et al. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986; 109: 1040-6.
50. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K et al. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 513-9.
51. Tepper RS, Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 357-61.
52. Turner DJ, Stick SM, Le Souef KL et al. A new technique to generate and assess forced expiration from raised lung volume in infants. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 1441-50.
53. Vallinis P, Davis GM, Coates AL. Expiratory flow and volume patterns as an index of neonatal lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: A723 (abstract).
54. Vanderghem A, Beardsmore CS, Silverman M. Postural variations in pulmonary resistance and dynamic compliance in neonates. *Crit Care Med* 1982; 11: 424-9.
55. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, Bentur L. The Role of Computer Games in Measuring Spirometry in Healthy and "Asthmatic" Preschool Children. *Chest*. 2005; 128: 1146-55.
56. Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, Heimann G, Blau H. An Interactive Computer-Animated System (SpiroGame) Facilitates Spirometry in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2200-5.
57. Young S, LeSouef PN, Geelhoed GC et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 1168-73.
58. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr* 1999; 134: 730-3.
59. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 587-90.

La hiperrespuesta bronquial en lactantes

A. Moreno Galdó, I. de Mir Messa

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

Se denomina hiperrespuesta bronquial al estrechamiento exagerado de los bronquios ante una gran variedad de estímulos¹.

La hiperrespuesta bronquial es una de las características que acompaña al asma formando parte de la triada diagnóstica de esta enfermedad². Más del 80% de los pacientes con historia de asma y el 98-100% de los que presentan asma sintomática presentan hiperrespuesta bronquial. No obstante, la presencia de hiperrespuesta bronquial no es patognomónica ni exclusiva del asma³. Se puede observar también un grado, en general leve, de hiperrespuesta bronquial en otras patologías respiratorias como: fibrosis quística, bronquiectasias, displasia broncopulmonar, rinitis alérgica, niños atópicos, hermanos de asmáticos e infecciones víricas³.

Se ha comprobado en distintos estudios epidemiológicos que hay también un porcentaje de niños normales asintomáticos que presentan hiperrespuesta bronquial⁴. La respuesta broncoconstrictora de las vías aéreas sigue una distribución normal continua y no hay una delimitación concreta entre la respuesta normal y la hiperrespuesta; la distinción es, de alguna manera, arbitraria y siempre existe una zona gris intermedia³.

Mecanismos de la hiperrespuesta bronquial

Los mecanismos exactos determinantes de la hiperrespuesta bronquial no son bien conocidos. Probablemente pueda deberse a la interacción de varios factores, que pueden variar entre diferentes personas, e incluso en la misma persona en distintos momentos. En los lactantes con bronquitis sibilantes recurrentes se han descrito diferentes fenotipos (sibilantes transitorios, sibilantes persistentes no atópicos, asma atópica)⁵, no estando totalmente aclarada la relación entre cada uno de ellos y la presencia o ausencia de hiperrespuesta bronquial.

En las personas afectas de asma atópica parecen jugar un papel importante la inflamación y el remodelado de los bronquios. Sin embargo, cuando se relaciona la hiperrespuesta bronquial con el grado de inflamación en estudios de lavado broncoalveolar, biopsias o esputo inducido, la relación es débil⁶.

Otros factores que pueden influir en la producción de la hiperrespuesta bronquial son la alteración del tono muscular o disfunción del músculo liso, la disminución del calibre de las vías aéreas, el aumento de la sensibilidad de los nervios sensoriales y factores genéticos o del desarrollo (Figura 1).

La alteración del tono muscular se ha postulado como el mecanismo de la hiperrespuesta bronquial que presentan los lactantes y niños con fenotipo de asma persistente no atópica.

Esta alteración del tono muscular podría ser de origen congénito o de origen adquirido tras una infección vírica, principalmente por virus respiratorio sincitial. Se ha visto que hay un grupo de niños a los que se les hace una prueba de provocación bronquial al mes de edad, antes de haber presentado ninguna bronquitis ni infección vírica, y presentan hiperrespuesta bronquial^{7,8}. Probablemente estos niños tendrían una alteración del diámetro basal de la vía aérea que, unido a un incremento del tono, originaría una respuesta bronquial aumentada. Esta hiperrespuesta no estaría asociada o influenciada por la atopia sino que estaría relacionada con factores constitucionales o genéticos⁹.

La hiperrespuesta bronquial tras las infecciones víricas parece estar presente hasta la adolescencia. En el estudio del *Tucson Birth Cohort Study*, se observó que los niños que habían presentado una bronquitis por virus respiratorio sincitial tenían una hiperrespuesta hasta 4 veces mayor a los 6 años, que luego se iba reduciendo hasta desaparecer a los 13 años¹⁰.

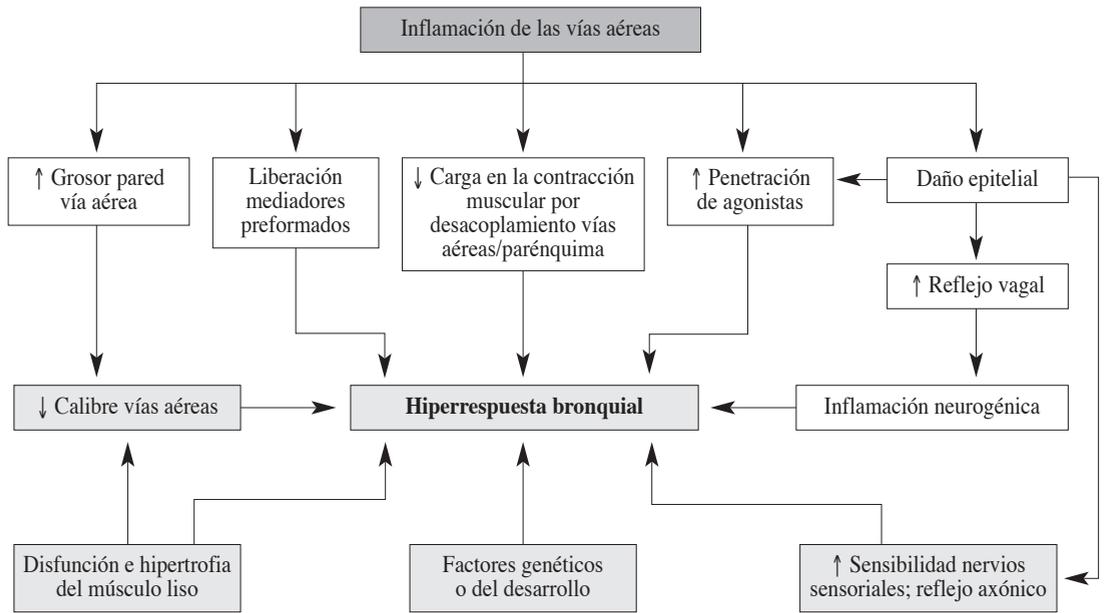


Figura 1. Interacción de diferentes factores patológicos que resultan en un aumento de la respuesta constrictora de las vías aéreas. Modificado de Wilson³⁸.

Otro de los mecanismos que podrían participar en la génesis de la hiperrespuesta bronquial en los lactantes y niños pequeños sería el menor calibre de las vías aéreas. La disminución de calibre de la vía aérea origina un aumento exponencial de la resistencia al paso del aire ya que la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio (flujo laminar), o a la quinta potencia (flujo turbulento).

La respuesta a los estímulos se expresa habitualmente como un porcentaje del valor basal inicial. Una situación basal de calibre disminuido de las vías aéreas determinará un mayor efecto aparente de los estímulos broncoconstrictores, ya que un mismo descenso absoluto se traducirá en un mayor cambio en el porcentaje. En cierto modo, se podría hablar de una “pseudo-hiperrespuesta” bronquial, debida a un artefacto producido por el estrechamiento anatómico de las vías aéreas³. Parece que éste puede ser uno de los mecanismos principales de la hiperrespuesta bronquial en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, en las que existe una correlación importante entre el grado de disminución del FEV₁ y la hiperrespuesta bronquial¹¹.

Este mecanismo podría así explicar en parte la existencia de una mayor hiperrespuesta bronquial en los niños pequeños que en los niños mayores o en los adultos y ser una de las causas de la hiperrespuesta bronquial en los niños pequeños con un calibre disminuido de su vía aérea.

Medición de la hiperrespuesta bronquial

La hiperrespuesta bronquial se mide mediante pruebas de broncoconstricción o provocación bronquial, utilizando estímulos que actúan a través de distintos mecanismos. Se clasifican en estímulos directos, cuando actúan directamente sobre el músculo liso bronquial y, en indirectos, cuando estimulan la liberación de mediadores celulares y o receptores sensoriales nerviosos.

En los lactantes se han utilizado estímulos directos, como la metacolina y la histamina, y estímulos indirectos, como la adenosina.

La metacolina es el estímulo más habitual junto a la histamina, siendo la potencia de ambas, similar¹². La histamina actúa sobre los receptores H1 del mús-

culo liso. Puede producir efectos sistémicos (rubor) y locales (tos), por lo que se tiende a usar menos.

La metacolina estimula los receptores vagales muscarínicos de las vías aéreas provocando un reflejo broncoconstrictor. La acción es inmediata y no provoca respuesta tardía, revirtiéndose su efecto al administrar salbutamol. Se comercializa en forma de polvo (Provocholine®, Metafarm Inc, Brantford, Ontario).

La adenosina es un nucleósido del tipo de las purinas con capacidad para desencadenar varias respuestas celulares importantes en el asma a través de la interacción con receptores específicos para las purinas de la superficie celular¹³. El mecanismo de la broncoconstricción inducida por la adenosina es 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. En niños los estudios del grupo de Godfrey han mostrado que la respuesta a la adenosina podría ser un marcador más sensible y específico del asma bronquial que la respuesta a la metacolina, tanto en niños mayores y adolescentes, como en preescolares. La adenosina distingue el asma de los controles con una sensibilidad y especificidad del 98% y el asma de otras enfermedades obstructivas crónicas pediátricas con una sensibilidad y especificidad del 90%¹⁴.

Protocolo y administración del aerosol

Actualmente se ha elaborado y está pendiente de publicarse una normativa internacional para la realización de pruebas de hiperrespuesta bronquial en niños preescolares¹⁵, de la que se ha publicado un resumen previo¹⁶.

Las recomendaciones generales con respecto al examen físico, seguridad y medicaciones que no se deben tomar antes de la realización de la prueba en adultos y niños mayores son aplicables a los lactantes¹⁷. La función pulmonar debe estar dentro del rango normal del parámetro a medir, la SaO₂ debe ser > 95% y la auscultación respiratoria ser normal¹⁶.

Se puede realizar una inhalación de suero salino al inicio de la prueba, pero con vistas a acortar la prueba no se considera obligatorio. También para acortar la prueba una opción es cuadruplicar la dosis en lugar

de duplicarla. Al final de la prueba se administra generalmente un broncodilatador y se debe comprobar la normalización de la función pulmonar antes de que el niño o niña dejen el laboratorio¹⁶.

El aerosol de la sustancia broncoconstrictora se administra mediante un nebulizador tipo *jet*, respirando el niño a volumen corriente¹⁸. La administración mediante una mascarilla no permite la cuantificación de la cantidad de sustancia que inhalan los niños. Pasada la época de lactante, el flujo inspiratorio de los niños es superior al débito del nebulizador y el aerosol se diluye con la entrada de aire del ambiente. Una vez que esto sucede, la cantidad de sustancia que inhalan los niños es independiente de su edad¹⁹. Esto hace que, proporcionalmente, los lactantes inhalen una mayor cantidad de las sustancias broncoconstrictoras que los niños mayores en relación a su tamaño corporal, lo que cuestiona la comparación del grado de hiperrespuesta bronquial entre niños de diferentes edades y dificulta la realización de estudios longitudinales de hiperrespuesta bronquial²⁰. Para soslayar estos problemas de variabilidad en los niños pequeños, es necesario utilizar un grupo control de similares edad y peso, de forma que la cantidad de sustancia inhalada sea comparable²⁰.

Valoración de la respuesta

La hiperrespuesta bronquial es difícil de estudiar en los lactantes debido a la necesidad de utilizar técnicas complejas de función pulmonar que, habitualmente, requieren para su realización sedar a los niños. Se han utilizado diferentes técnicas tales como la compresión torácica rápida²¹⁻²³, la medición de las resistencias mediante la pletismografía, la oscilometría de impulsos o las resistencias por oclusión²⁴⁻²⁸.

Con la finalidad de poder realizar la prueba de metacolina o adenosina en niños no colaboradores, sin necesidad de sedar a los niños, se han propuesto dos parámetros: la presión transcutánea de oxígeno^{29,30} y la auscultación de sibilantes en tráquea y campos pulmonares³¹⁻³⁴.

Asa flujo-volumen a respiración corriente

Es una técnica que determina el volumen corriente o analiza el asa flujo – volumen durante la respiración normal y reposada, usando una mascarilla y un neumotacógrafo. Su interés radica en que no precisa colaboración ni sedación, y la duración del procedimiento es breve, de 30 segundos a 4 minutos. Sin

embargo, en las pruebas de provocación parece que el índice para determinar la positividad de la prueba sería poco sensible si lo comparamos con el $V_{max}CRF$ o el $FEV_{0,5}$ de la compresión toracoabdominal^{35,36}.

Medición de resistencias

En los lactantes y niños preescolares las resistencias aumentan de forma significativa durante la prueba de broncoprovocación, con respecto a la medición basal.

Se han considerado positivos aumentos del 38% en la $sRaw$ (pletismografía), 35% en la resistencia mecánica del sistema respiratorio (Rrs) medida mediante la oscilometría forzada de impulsos (FOT) y 35-40% en las resistencias por interrupción (Rint), por lo que el grupo de consenso ATS/ERS considera positivo un aumento del 35-40%¹⁶.

No obstante, la progresión de la broncoconstricción puede condicionar fenómenos que disminuyen la validez de las técnicas de medición de las resistencias para valorar la hiperrespuesta bronquial, ya que la obstrucción bronquial puede hacer que no se llegue al equilibrio entre las presiones alveolar y bucal. Así, se ha visto que la medición de la Rint infraestima el grado de broncoconstricción durante una prueba de metacolina, sobre todo en los niños más pequeños³⁷, y se ha observado también poca repetibilidad en las mediciones realizadas utilizando la Rint y la Rrs²⁸.

Compresión toracoabdominal rápida

La medición de la función pulmonar mediante la compresión torácica rápida, especialmente con preinsuflación previa, puede ser tan sensible como el FEV_1 en niños mayores³⁸. El parámetro más sensible con la utilización de esta técnica es el $FEV_{0,5}$ ³⁶.

Presión transcutánea de oxígeno

Se ha visto en varios trabajos que la presión transcutánea de oxígeno ($PtCO_2$) puede reflejar de forma adecuada la respuesta a la metacolina o histamina^{29,36,39}. Es un método no invasivo, aunque tiene el inconveniente de requerir una calibración meticulosa y prolongada (15-20 minutos). Se cree que la disminución de la $PtCO_2$ con la broncoconstricción es debida a la alteración de la relación ventilación-perfusión, reflejando así, sólo de forma indirecta, la función pulmonar durante la prueba de broncoprovocación. Se ha visto que la medición de la HRB mediante la $PtCO_2$ tiene

tan buena repetibilidad como la medición del FEV_1 mediante la espirometría⁴⁰.

En niños asmáticos mayores, una disminución de un 20% de la $PtCO_2$ se relaciona con la broncoconstricción valorada mediante la espirometría. Los estudios en niños preescolares han demostrado una coeficiente de variación intrasujeto pequeño (1,6-3%) y en 2 estudios el descenso medio fue de -33% y de -22%. Por ello se ha propuesto un descenso del 20% respecto al basal como umbral adecuado en niños preescolares¹⁶.

Saturación de oxígeno

La saturación de oxígeno (SaO_2) también disminuye durante la broncoconstricción, pero la magnitud del descenso, comparada con la variabilidad de la medición basal, hace que no sea una variable adecuada utilizada aisladamente para valorar la hiperrespuesta bronquial. De hecho, la utilización de la saturación de oxígeno (SaO_2) proporciona resultados menos fiables que la $PtCO_2$ ²⁹ y no se correlaciona de forma adecuada con las variaciones de la Rrs (FOT) o $sRaw$ en las pruebas de broncoprovocación¹⁶.

Sin embargo, se debe utilizar como una medida adicional de seguridad, especialmente cuando se valora la hiperrespuesta bronquial mediante la auscultación o la medición de resistencias.

Auscultación de sibilancias (PCwheeze)

Este método se ha validado en niños mayores, obteniéndose una buena correlación con los resultados de la provocación bronquial utilizando como variable respuesta el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1 , VEMS)^{32,41,42}. Se denomina PCwheeze a la concentración de la sustancia broncoconstrictora en la que se auscultan claramente sibilantes en tráquea y campos pulmonares. También se considera positiva la prueba si se produce un descenso de la saturación de oxígeno superior al 5% de la basal, o si aumenta la frecuencia respiratoria un 50% respecto al valor basal³³.

Comparación de los métodos

En un estudio reciente, realizado en lactantes sedados, con una media de edad de 6 semanas, los métodos más sensibles para detectar la obstrucción bronquial fueron la $PtCO_2$ y la $FEV_{0,5}$ medida mediante la compresión torácica rápida con insuflación previa,

Tabla 1. Protocolos utilizados para la realización de la prueba de provocación bronquial con metacolina en niños menores de 4 años utilizando la técnica de la auscultación⁵¹

Protocolo American Thoracic Society ¹⁷	Protocolo abreviado Grupo bronquitis de repetición	Protocolo abreviado Grupo Control
Disolvente	Disolvente	Disolvente
0,031 mg/mL		
0,0625 mg/mL	0,0625 mg/mL	
0,125 mg/mL		
0,250 mg/mL	0,250 mg/mL	
0,500 mg/mL		0,500 mg/mL
1 mg/mL	1 mg/mL	1 mg/mL
2 mg/mL	2 mg/mL	2 mg/mL
4 mg/mL	4 mg/mL	4 mg/mL
8 mg/mL	8 mg/mL	8 mg/mL

que fueron superiores a la medición mediante los índices de análisis de la curva de respiración a volumen corriente, y mediante la auscultación. Sin embargo, esta última técnica se vio dificultada por la presencia de la chaquetilla y la posición en decúbito supino de los niños³⁶.

Estudios sobre la presencia de hiperrespuesta bronquial en lactantes

Algunos autores indican que la hiperrespuesta bronquial está presente en los lactantes sanos y normales^{7,43}. Ello implicaría que la hiperrespuesta bronquial sería un marcador poco útil en la infancia.

Prendiville et al.⁴⁴ fueron de los primeros autores en demostrar hiperrespuesta a la histamina en un grupo de lactantes con sibilantes, pero no tenían grupo control para comparar si el nivel de reactividad bronquial difería en ambos grupos. Stick et al.⁴⁵ no encontraron diferencias en función pulmonar ni en reactividad bronquial entre niños con historia de sibilantes y los sanos y Clarke et al.⁴⁶ tampoco encontraron diferencias entre grupos (controles sanos y sibilantes) a los 6 meses de edad.

La hiperrespuesta bronquial detectada en el primer mes de vida, antes de presentar problemas respiratorios, parece predictiva de hiperrespuesta bronquial y asma a los 6 años de edad⁴⁷.

Utilizando el método de la auscultación traqueal, Guirau et al. han encontrado en niños entre 4 y 24 meses de edad con bronquitis de repetición un aumento de la hiperrespuesta bronquial respecto a un grupo control de la misma edad⁴⁸.

Más recientemente, los grupos de Mochizuki^{49,50} y Delacourt²¹ constatan también que el grupo de niños con sibilantes presentan mayor reactividad bronquial respecto al grupo control de niños sanos.

Delacourt²¹, en un estudio prospectivo, determina la reactividad bronquial cada 6 meses en niños con sibilantes recurrentes diagnosticados antes de los 2 años. Observó que, 4 años después, persistía la hiperrespuesta bronquial en todos, pero que los niños con sibilantes persistentes tenían PD₁₅ menores que los que ya no presentaban clínica y que esto se observaba ya a los 30 meses. Sin embargo, no pudo encontrar un punto de corte eficaz para diferenciar entre ambos grupos.

En nuestro grupo^{51,52} hemos estudiado la presencia de hiperrespuesta bronquial a la metacolina administrada mediante la técnica de la respiración a volumen corriente desarrollada por Juniper^{53,54}, y el método de la auscultación traqueal modificado³³, en un grupo de lactantes y niños preescolares menores de 4 años de edad. En nuestro estudio comprobamos que este método es aplicable en niños de corta edad ya que todos los niños fueron capaces de realizar la prueba en su totalidad.

Para favorecer la realización de la prueba hemos utilizado un protocolo abreviado tanto en niños sanos, como en niños con bronquitis sibilantes de repetición desarrollado a partir de las recomendaciones de la *American Thoracic Society*¹⁷ (Tabla 1).

Utilizando estos protocolos acortados no hemos tenido ni en el grupo de pacientes ni en el grupo control, ningún caso de crisis grave de broncoconstricción, ni ninguna disminución importante de la SaO₂,

encontrando sólo descensos de la SaO₂ discretos y reversibles espontáneamente o al inhalar β -agonistas al finalizar la prueba. Estos datos de seguridad coinciden con la mayoría de estudios de la literatura. Springer et al.³³ observaron una desaturación máxima del 89% (caída del 9,2%) y Godfrey et al.³¹, una caída máxima del 7,1%.

Hemos comprobado también que el método de auscultación traqueal es eficaz y fiable para detectar la hiperrespuesta bronquial a la metacolina en los niños pequeños. En nuestro estudio hemos encontrado un elevado porcentaje de niños (84%) que presentan respuesta a la metacolina dentro del grupo de pacientes afectos de bronquitis sibilantes. También observamos una respuesta a la metacolina en algunos niños sanos (5/17), pero sólo a concentraciones de 8 mg/mL. De acuerdo con ello, en un 68% de los lactantes y preescolares con bronquitis sibilantes recurrentes encontramos hiperrespuesta bronquial en relación a los niños sanos, con un punto de corte de 6 mg/mL⁵¹.

Bibliografía

- Casán P. Mecanismos y características de la hiperreactividad bronquial en el asma. Avances en asma. Barcelona: Prous; 1999.
- Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casan Clará P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Roselló MA, et al. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Arch Bronconeumol 2003; 39 (Supl. 5): 3-42.
- Cockcroft DW. Airway responsiveness. Asthma. Philadelphia: Lippincot Raven; 1997. p. 1253-66.
- Jansen D. Assymptomatic bronchial hyperresponsiveness and asthma. Respir Med 1997; 91: 121-34.
- Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.
- Ward C, Pais M, Bish R, Reid D, Walters E. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. Thorax 2002; 57: 309-16.
- Tepper RS. Airway reactivity in infants: a positive response to methacholine and metaproterenol. J Appl Physiol 1987; 62: 1155-9.
- Tepper RS, Steffan M. Airway responsiveness in infants: comparison of inhaled and nasally instilled methacholine. Pediatr Pulmonol 1993; 16: 54-8.
- Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M et al. The Relationship Between Infant Airway Function, Childhood Airway Responsiveness and Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 921-7.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999; 354: 541-5.
- Cockcroft DW. Airway hyperresponsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airway disease Chronic bronchitis vs emphysema. Chest 1988; 94: 457.
- Juniper E, Cockcroft DW, Frith P, Dunnet C, Hargreave F. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and metacholine. Thorax 1978; 33: 705-10.
- Joos G, O'Connor B. Indirect airway challenges. Eur Respir J 2003; 21: 1050-68.
- Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1995; 50: 511-6.
- ATS/ERS Consensus Statement. Beydon N, Bisgaard H, Gaultier C, Lombardi E, Silverman M, Sly D, et al. Bronchial responsiveness tests in preschool children: recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2007 (en prensa).
- Beydon N. Assessment of bronchial responsiveness in preschool children. Paediatr Respir Rev 2006; 7 (Supl. 1): S23-S25.
- ATS. Guidelines for Metacholine and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-29.
- Cockcroft DW, Killan D, Mellon J, Hargreave F. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. Clin Allergy 1977; 7: 235-43.
- Collis G, Cole C, LeSouef P. Dilution of nebulised aerosols by air entrainment in children. Lancet 1990; 336: 341-3.
- Le Souef PN. Can measurements of airway responsiveness be standardized in children? Eur Respir J 1993; 6: 1085-7.
- Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, DE Blic J, et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1382-6.
- Stick SM, Turner DJ, LeSouef PN. Lung function and bronchial challenges in infants: repeatability of histamine and comparison with methacholine challenges. Pediatr Pulmonol 1993; 16: 177-83.
- Hall GL, Hantos Z, Wildhaber JH, Petak F, Sly PD. Methacholine responsiveness in infants assessed with low frequency forced oscillation and forced expiration techniques. Thorax 2001; 56: 42-7.
- Springer C, Godfrey S, Vilozni D, Bar-Yishay E, Noviski N, Avital A. Comparison of respiratory inductance plethysmography with thoracoabdominal compression in bronchial challenges in infants and young children. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 665-9.
- Klug B, Bisgaard H. Assessment of bronchial hyperresponsiveness in preschool children: methodological issues. Pediatr Allergy Immunol 1996; 7: 25-7.

26. Rusconi F, Gagliardi L, Aston H, Silverman M. Respiratory inductive plethysmography in the evaluation of lower airway obstruction during methacholine challenge in infants. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 396-402.
27. Benoist MR, Brouard JJ, Rufin P, Delacourt C, Waernessyckle S, Scheinmann P. Ability of new lung function tests to assess methacholine-induced airway obstruction in infants. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 308-16.
28. Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen *versus* whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 290-300.
29. Wilson NM, Phagoo S, Silverman M. Use of tCO_2 tension, arterial oxygen saturation and respiratory resistance to assess the response to inhaled metacholine in asthmatic children and normal adults. *Thorax* 1991; 46: 433-7.
30. Mochizuki H, Ohki Y, Nako Y, Morikawa A. Bronchial reactivity to inhaled methacholine in infants with asthma and age-matched controls. *J Asthma* 1999; 36: 503-9.
31. Godfrey S, Uwyyed 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. Novinski N, Cohen L, Springer C, Avital A, Godfrey S. Bronchial provocation determined by breath sounds compared with lung function. *Arch Dis Child* 1991; 66: 952-5.
33. Springer C, Godfrey S, Picard E et al. Efficacy and safety of methacholine bronchial challenge performed by auscultation in young asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 857-60.
34. Avital A, Bar-Yishay E, Springer C, Godfrey S. Bronchial provocation tests in young children using tracheal auscultation. *J Pediatr* 1988; 112: 591-4.
35. Aston H, Clarke C, Silverman M. Are tidal breathing indices useful in infant bronchial challenge tests? *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 225-30.
36. Loland L, Buchvald F, Halkjaer L, Anhoj J, Hall GL, Persson T et al. Sensitivity of bronchial responsiveness measurements in young infants. *Chest* 2006; 129: 669-75.
37. Phagoo S, Wilson N, Silverman M. Evaluation of the interrupter technique for measuring change in airway resistance in 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 387-95.
38. Wilson NM, Silverman M. Bronchial Responsiveness. En: Silverman M, (ed.). *Childhood asthma and other wheezing disorders*. Londres: Arnold; 2002. p. 144-72.
39. Mochizuki H, Ohki Y, Nako Y, Morikawa A. Transcutaneous oxygen tension measurements during methacholine challenge of prematurity in infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 338-42.
40. Phagoo S, Wilson N, Silverman M. Repeatability of metacholine challenge in asthmatic children measured by change in transcutaneous oxygen tension. *Thorax* 1992; 47: 804-8.
41. Purohit A, Bohadana A, Kopferschmitt-Kubler MC, Mahr L, Linder J, Pauli G. Lung auscultation in airway challenge testing. *Respir Med* 1997; 91: 151-7.
42. De Frutos MC, González Pérez-Yarza E, Aldasoro RA, Emparanza Knorr JJ, 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.
43. Le Souef PN, Geelhoed GC, Turner DJ, Landau LI. Response of normal infants to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 62-6.
44. Prendiville A, Maxwell D, Rose A, Silverman M. Histamine induced airway obstruction in infancy. Changes in oxygenation. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4: 164-8.
45. Stick SM, Arnott J, Turner DJ, Young S, Landau LI, LeSouef PN. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1012-15.
46. Clarke JR, Silverman M, Reese A. Comparison of the squeeze technique and tCO_2 tension for measuring the response to bronchial challenge in normal and wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 244-50.
47. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, LeSouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 37-42.
48. Guirau LM, Sole D, Naspitz CK. Bronchoprovocation with methacholine in children under two years old: a follow-up study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 110-4.
49. Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest* 2001; 119: 685-90.
50. Mochizuki H, Shigeta M, Kato M, Maeda S, Shimizu T, Mirokawa A. Age-related changes in bronchial hyperreactivity to metacholine in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 906-10.
51. De Mir Messa I. Estudio de la hiperrespuesta bronquial a la metacolina y de la inflamación bronquial valorada mediante el óxido nítrico exhalado, en niños menores de cuatro años con bronquitis sibilantes de repetición. Tesis doctoral. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2005.
52. De Mir Messa I, Moreno Galdó A, Cobos Barroso N, Liñán Cortés S, Gartner S, Vizmanos Lamotte G. Estudio de la hiperrespuesta bronquial a la metacolina mediante la auscultación traqueal en niños sanos menores de 4 años. *Arch Bronconeumol* 2007. En prensa.
53. Juniper E, Cockcroft DW, Hargreave F. Histamine and metacholine inhalation tests: tidal breathing method. Laboratory procedure & standardization. Sweden: Astra Draco; 1994. p. 1-34.
54. Cockcroft DW, Marciniuk DD, Hurst TS et al. Methacholine challenge: test-shortening procedures. *Chest* 2001; 120: 1857-60.

Óxido nítrico y función pulmonar

N. Cobos*, C. Reverté**, S. Gartner***

*Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. **Centro Asistencia Primaria Amposta. Tarragona.

***Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

En el asma, las decisiones terapéuticas se toman generalmente en función de la sintomatología y de la función pulmonar. Sin embargo, muchos trabajos han demostrado que los síntomas y el grado de obstrucción bronquial con mucha frecuencia no se correlacionan con el grado y severidad de la inflamación. No es, pues, de extrañar que un método que nos permita cuantificar el grado de inflamación bronquial de nuestros pacientes pueda potencialmente mejorar nuestra acción terapéutica, fundamentalmente en lo concerniente a la indicación y dosis de corticoides inhalados.

Es evidente que el estudio de la función pulmonar y la determinación del óxido nítrico no son excluyentes, solo que medimos aspectos completamente distintos de la enfermedad.

Si tenemos en cuenta que la mayoría de nuestros niños enfermos en fase estable muestran una función pulmonar normal o, en ocasiones, una obstrucción irreversible de sus pequeñas vías aéreas, reflejo posiblemente de un remodelamiento bronquial y, si nos atenemos al hecho, demostrado por diversos trabajos, de que en fases asintomáticas de la enfermedad, incluso en fases que podríamos considerar de remisión con control absoluto, las biopsias bronquiales siguen mostrando signos de inflamación asmática persistente; se confirma, una vez más, la disociación que con frecuencia existe entre ambos hechos, obstrucción bronquial e inflamación bronquial.

La inflamación bronquial asmática es una red de interacciones entre diversas células inflamatorias (mastocitos, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos T...) que generan un mar de histamina, proteínas catiónicas, citocinas, leucotrienos, óxido nítrico y especies reactivas del oxígeno. Este microambiente es capaz de dañar los lípidos de membrana, proteínas y DNA de las células de las vías aéreas. Los ciclos de lesión-

reparación-remodelamiento condicionarán el futuro de la vía aérea asmática.

En todos los pacientes asmáticos debería estudiarse el grado de inflamación existente en su vía aérea. La valoración de la inflamación de modo no cruento puede realizarse mediante el estudio bioquímico y celular del esputo espontáneo o inducido, o mediante el estudio en el aire exhalado de una serie de gases o sustancias que intervienen en el proceso inflamatorio o derivan del mismo. Entre los elementos exhalados con posibilidad de ser estudiados destacan el óxido nítrico, el monóxido de carbono, el peróxido de hidrógeno y el pH y 8-isoprostanos.

En esta última década se han publicado multitud de estudios sobre el óxido nítrico (ON) y su papel en la fisiopatología respiratoria. Múltiples publicaciones demuestran una significativa correlación entre el ON exhalado (ONE) y la inflamación bronquial, la hiperrespuesta bronquial (HRB), el asma de ejercicio, estrés oxidativo, etc. Estos hechos se han observado en adultos y en niños^{1,2}.

Paralelamente, se han descrito anomalías en la producción del ON mediante la cuantificación del ONE en otras enfermedades. Así, los valores de ONE en la discinesia ciliar, hipertensión pulmonar e infección por virus de inmunodeficiencia humana, son inferiores al grupo control, mientras que se detectan valores elevados de ONE en las exacerbaciones de la enfermedad obstructiva crónica, bronquiectasias, infecciones víricas del tracto respiratorio inferior, lupus eritematoso sistémico, cirrosis hepática, alveolitis fibrosante, sarcoidosis y en la fase inicial de la bronquiolitis obliterante post-transplante pulmonar. Por otra parte, en la fibrosis quística, la mayoría de autores comunican valores de ONE menores o similares a los controles.

El aumento de producción y de concentración del ON en el árbol bronquial del asmático es un hecho evi-

dente en toda la literatura publicada. Sin embargo, los estudios han ido evidenciando una importante variabilidad en los valores, tanto de sujetos normales, como de asmáticos, debido a la falta de una técnica estandarizada. Por este motivo, la *European Respiratory Society* (ERS) publicó las primeras recomendaciones en 1997³ y la *American Thoracic Society* (ATS) y la ERS han realizado conjuntamente una serie de cambios en dichas recomendaciones y las han publicado recientemente⁴.

Ambas recomendaciones insisten en los dos factores principales que influyen en la metodología de la medición del ONE: la posibilidad de contaminación de las lecturas por el ON del aire ambiental o de origen nasal, y la variabilidad originada por los distintos flujos del aire exhalado.

Síntesis del ON

Las vías aéreas superiores producen gran cantidad de ON, observándose la máxima concentración en la mucosa de los senos paranasales, 3.000 ppb, mientras que las determinaciones en las vías aéreas mediante broncoscopia o de pacientes traqueotomizados han evidenciado concentraciones de ON del orden de 5 ppb.

El ON se mide con exactitud mediante el principio de quimioluminiscencia. Se trata en la reacción del ON con el ozono generando NO_2 en una cámara serorefrigerada, emitiendo esta reacción fotoquímica una luz en el rango del infrarrojo que es detectada por un tubo fotomultiplicador con una respuesta lineal.

Los mamíferos sintetizan el ON mediante la enzima óxido nítrico sintasa (ONS), que convierte el aminoácido L-arginina en L-citrulina y ON. Se conocen tres isoformas de ONS, según su actividad, localización celular y clonaje molecular. Así, se describen dos isoformas constitutivas (c-ONS), que son calcio-dependientes y producen pequeñas cantidades –fisiológicas– de ON en respuesta a agonistas que aumentan el Ca^{2+} intracelular. Se conocen con el nombre de neuronal (n-ONS o tipo I) y endotelial (e-ONS o tipo III). La neuronal se identifica en células nerviosas y músculo esquelético, y la endotelial, en vasos sanguíneos y plaquetas. Ambas formas constitutivas también se localizan en el epitelio de la vía aérea, y producen ON en niveles de picomoles. Por otra parte, una forma inducible o calcio-independiente (i-ONS o tipo II) se expresa *in vivo* en células epiteliales bronquiales tanto de controles como de asmáticos y aumenta su actividad durante ciertos procesos inflamatorios. La i-ONS tam-

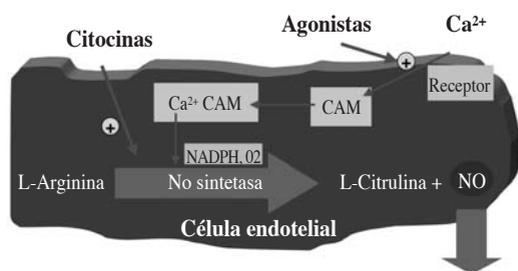


Figura 1. Síntesis celular del ON.

bién se expresa *in vitro* tras estimulación con citocinas, endotoxinas y lipopolisacáridos. La i-ONS produce grandes cantidades de ON, del orden de nanomoles, y es bloqueada por los corticoides, mientras que estos fármacos no afectan a las isoformas constitutivas (Figura 1). También se ha descrito una ONS presente en los senos paranasales de humanos, que se expresa constitutivamente pero es Ca^{2+} independiente y no es inhibible por los glucocorticoides.

Funciones del ON endógeno

- **Broncodilatador:** el ON relaja la musculatura lisa bronquial a través del c-GMP, siendo la broncodilatación mayor en las vías aéreas traqueobronquiales que en las pequeñas vías aéreas. Sin embargo, los estudios en humanos son desalentadores pues, al estudiar la reversibilidad de la broncoconstricción inducida por metacolina a través de la administración de ON inhalado, sólo se ha logrado un débil aumento del FEV_1 .
- **Vasodilatador:** se ha demostrado que la concentración de ON a nivel bronquial varía con relación a la FiO_2 , de modo que la producción de ON disminuye en la hipoxia y se mantiene en la norma e hiperoxia. El ON producido en el epitelio broncoalveolar difunde libremente hacia el músculo liso de la vasculatura pulmonar activando la enzima guanilciclase y produciendo c-GMP, la cual activa los canales de Ca^{++} , originándose relajación y, en consecuencia, vasodilatación, mejorando la relación ventilación-perfusión.
- **Neurotransmisor:** el ON es un neurotransmisor del sistema no adrenérgico, no colinérgico (NANC),

siendo éste el único sistema neural broncodilatador. El ON induce una respuesta inhibitoria (i-NANC) y, por tanto, broncodilatación. La activación del sistema e-NANC (excitación de las fibras "c") induce broncoconstricción, vasodilatación, edema y secreción de moco. Dicha activación se produce mediante neurokinina A y sustancia P, taquikinas, que inducen la liberación de citocinas, y el aumento de acetilcolina.

- **Antimicrobiano:** el aumento de la producción de ON se asocia a un aumento de resistencia del huésped, mientras que el bloqueo de la síntesis de ON aumenta la replicación del agente infeccioso en los macrófagos infectados. El ON parece tener particular importancia en los sistemas de defensa contra patógenos intracelulares y puede actuar originando daño mediante la desaminación del ADN, inhibiendo enzimas, oxidando proteínas o peroxidando los lípidos de las membranas de estos organismos.
- **Modulador de la diferenciación celular:** altas concentraciones locales de ON favorecen la inhibición de la diferenciación de las células CD4+ T helper (Th) en Th-1 (productoras de IL-2 e IFN- γ) y el aumento de Th-2 (secretoras de IL-4, IL-5 e IL-10, que favorecen la producción de IgE, adhesión y acúmulo de eosinófilos). Es decir que, inmunológicamente, el aumento de la producción local de ON favorece y perpetúa un patrón celular y de mediadores de inflamación similar al encontrado en asmáticos tanto atópicos como no atópicos, por lo que la inhibición de la actividad de la i-ONS podría resultar en una inhibición de la inflamación eosinofílica en el asma. Sabemos, por otra parte, que los corticoides son efectivos en inhibir la actividad de la i-ONS, y que también son efectivos en controlar el asma y suprimir la inflamación de la vía aérea. Amplificador de la inflamación de la vía aérea: favorece el aumento del edema, de la exudación plasmática y del despegamiento epitelial bronquial. Recientemente, se ha detectado una correlación entre el aumento del ONE y un incremento del 8-epi-isoprostanof2alfa, producto que es un marcador de la peroxidación lipídica y vasoconstrictor pulmonar importante, habiéndose sugerido que esta sustancia sería un marcador del índice de estrés oxidativo en el asma⁵.

Tabla 1. Terminología

ONE	Óxido nítrico exhalado
FENO	Concentración de ONE en unidades ppb (ppb = <i>part per billion</i> = 10^{-9} , y equivalente a nanolitros de ON por litro de aire = nL/L)
FENO _{0,05}	Concentración de ONE cuantificado con un flujo de exhalación de 0,05 litros/seg
VNO = NO <i>output</i>	Cantidad de ONE por unidad de tiempo = producto de la FENO (ppb o nL/L) y flujo espiratorio (L/min) corregido a BTPS. VNO = [NO] x flujo aire exhalado nL/min = nL/L x L/min
Medición <i>online</i>	Medición de FENO en tiempo real
Medición <i>offline</i>	Medición de FENO desde un reservorio conteniendo del aire exhalado y cuyo análisis se puede demorar

Factores que pueden influenciar en la determinación de la concentración de ONE (FENO)

La nomenclatura y los símbolos empleados en las distintas publicaciones⁶ vienen representados en la Tabla 1.

Factores generales

- **Procedencia del ON:** la formación de ON es mucho mayor en la vía aérea superior que en la inferior. El ON de la pared gástrica no contamina la determinación.
- **Contaminación nasal:** es la mayor fuente de contaminación en la determinación de la FENO. Mediante técnicas adecuadas es posible evitarla.
- **ON ambiental:** el ON ambiental puede llegar a concentraciones de varios cientos de ppb, mientras que en el aire exhalado puede llegar a ser tan bajo como 1 ppb. El empleo de aire libre de ON deberá considerarse casi imprescindible cuando se empleen las técnicas *offline*.
- **Flujo espiratorio:** en los primeros estudios sobre ONE se evidenció la relación inversa, aunque no proporcional, entre flujo y FENO. Existe un aumento de 35 veces la FENO cuando se disminuye el flujo desde 1.550 a 4,2 mL^{s-1}. Inicialmente, la ERS aconsejó el uso de un flujo de 250 mL^{s-1}. Posteriormente, en el reciente con-

sensu de la ATS/ERS⁴ se ha aconsejado el uso de un flujo de 50 mL^{s-1}, debido a que con este menor flujo se obtienen valores de FENO mayores, los cuales se alejan del límite inferior de detección de los equipos, y permiten obtener una mejor meseta de registro debido a un razonable mayor tiempo de exhalación.

- **Apnea:** la apnea origina acúmulo de ON procedente de la cavidad nasal y es responsable del denominado pico inicial en los registros *online*.
- **Metodología:**
 - **Registros *online*:**
 - Exhalación simple (*single breath*).
 - Exhalación lenta contra resistencia a flujo constante (*single breath exhalation*).
 - Volumen corriente (*tidal breathing*).
 - Compresión torácica mecánica.
 - **Registros *offline*.**
 - Reservorio: una o varias exhalaciones.

En los primeros estudios se realizaba una exhalación simple y directa en el analizador de ON (*single breath online*), sin control de flujo ni de presión. Con este sistema se publicaron multitud de trabajos citados, aún actualmente, como válidos, y que valoraban únicamente el pico de ONE, cuando hoy sabemos que este valor es muy variable, representa y depende de la contaminación nasal y del tiempo de apnea previo a la exhalación y, por tanto, con alta variabilidad.

Otros autores, debido al empleo de equipos con respuesta lenta y elevadas necesidades volumétricas de aire, iniciaron sus estudios recogiendo la muestra de aire de una o varias exhalaciones en un reservorio, determinando el valor de la FENO de la mezcla. Otros, mediante registros *online*, respirando a volumen corriente aire exento de ON y exhalando contra una pequeña resistencia espiratoria, determinaban el valor del ONE cuando éste llegaba a una meseta después de respirar de 2 a 5 minutos⁶⁻⁷.

Los estudios de K. Alving (Instituto Karolinska, de Estocolmo) y de PJ Barnes (*National Heart and Lung Institute Imperial College*, de Londres) desembocaron en la publicación, entre 1996 y 1997, de varios artículos y fue a finales de 1997 cuando aparecen las primeras recomendaciones de la ERS, en las que se insiste en el empleo de la técnica de exhalación lenta contra resistencia, a flujo constante (ELCR-FC) y registro *online*, mediante la monitorización del flujo y presión y el empleo de sistemas de *bio-feedback* para esti-

mular al paciente a realizar correctamente la maniobra, obteniéndose con esta técnica una elevada reproducibilidad.

Nuestro grupo inició su experiencia en la determinación de la FENO empleando la ELCR-FC en niños normales, asmáticos y con fibrosis quística en 1997.

Finalmente, los grupos del *Nemours Children's Clinic* –Universidad de Florida– y del *National Jewish Medical and Research Center*, de Denver, publican entre 1998-99 varios artículos en los que disminuyen los flujos de exhalación con la técnica de ELCR-FC y estandarizan la técnica del reservorio mediante el control del flujo⁸⁻⁹.

De las distintas técnicas de medición, se pueden obtener 3 valores según la técnica utilizada:

1. La FENO *offline*: FE_{NO} en la mezcla de todo el volumen exhalado desde la capacidad vital cuando se utiliza la técnica del reservorio.
2. El valor del “ápice o pico” de la FENO que corresponde a FENO del aire de la primera parte de la exhalación y que presenta la mayor contaminación por aire nasal al utilizar la exhalación simple o la ELCR-FC.
3. FENO *online*: valor de la FENO en la meseta o zona estable de lectura de ON, que representa el aire de origen bronquial, puesto que la lectura se realiza en la parte final de la exhalación y que no presenta contaminación por aire nasal al utilizar la técnica de ELCR-FC.

Factores del paciente

- **Edad y sexo:** no existen evidencias de que la edad, sexo, peso o talla afecten a la FENO.
- **Maniobras respiratorias:** la repetición controlada de la técnica de exhalación no afecta al valor de la FENO, pero es aconsejable un tiempo de 30 seg de respiración a volumen corriente antes de repetir un test. El tiempo de exhalación debería ser de 6 a 15 segundos, para obtener un registro con una meseta de 3 segundos y con el gradiente no mayor del 10%.

El estudio de la FENO puede alterarse por la realización previa de una espirometría, aunque de modo transitorio y discreto. La lectura de la FENO obtenida con maniobras desde la capacidad residual funcional (CRF) son un 20% menores que las realizadas desde la capacidad pulmonar total (CPT). Deben frunciarse bien los labios sobre el extremo

proximal de las tubuladuras para evitar fugas que condicionen un aumento de flujo espiratorio real y una disminución del la FENO.

- **Calibre vía aérea:** aunque los primeros artículos indicaban la no variabilidad de la FENO con la broncodilatación o broncoconstricción, recientemente algunos autores han evidenciado que el valor de la FENO puede variar en relación al calibre de la vía aérea. Estudios efectuados en asmáticos adultos demuestran que, tras la broncoconstricción inducida con suero hipertónico y adenosina, disminuye la FENO y objetivan correlación entre este efecto y la disminución del FEV₁.

El grupo de Kharitonov¹⁰, empleando la técnica de ELCR-FC, objetiva en adultos que la FENO no varía por el empleo de β 2-agonistas de acción corta o larga.

- **Ritmo circadiano:** en nuestra experiencia hemos evidenciado una variabilidad del 12% (1 a 2 ppb) en los valores de la FENO, al estudiar un grupo de 11 niños normales a las 9 y 18 horas (datos no publicados). Desconocemos la existencia de otros estudios, salvo el aumento nocturno de la FENO en el asma nocturna.
- **Infección:** las infecciones víricas del tracto respiratorio superior e inferior originan un aumento de la FENO, aunque se desconoce el efecto protector o deletéreo de este hecho. El mismo aumento de la FENO se ha descrito en relación a la tuberculosis, y la disminución, tras el tratamiento específico.

Exposición alérgica: existe un aumento de la FENO en la fase retardada de la provocación específica y tras la exposición natural a antígenos ambientales.

Tabaco: los fumadores habituales tienen una FENO menor que los controles, debido al efecto *feed-back* negativo originado por alta concentración de ON inhalado del propio tabaco. Pero, tras la exposición aguda, se induce un aumento transitorio de la FENO y cuya duración es de menos de 10 minutos.

- **Otros factores:** el ejercicio disminuye la FENO. La determinación de la FENO se realizará con un mínimo de una hora de reposo relativo. También disminuye por efecto de corticoides sistémicos e inhalados, así como por montelukast. Al parecer, el nedocromil sódico no afecta a la FENO y no

conocemos publicaciones en relación a otros antiinflamatorios de uso clínico habitual.

Recomendaciones para la medición *online* del ONE

Como la FENO es flujo dependiente, deben registrarse continuamente los valores de FENO y flujo-presión en boca.

- **Técnica de exhalación *online*:** emplear la ELCR-FC. Tras la inhalación por boca de aire ambiente hasta la CPT, se inserta la pieza bucal del equipo y se exhala inmediatamente a flujo y presión constante y predeterminada. No utilizar pinza nasal, evitar la apnea preexhalación y, en el caso de niveles ambientales elevados de ON, puede utilizarse aire libre de ON (< 5 ppb) para inhalar, aunque esto complica el equipamiento y no se ha demostrado que el ON ambiental influya con la técnica de ELCR-FC en los registros de la FENO. Se aconseja inhalar hasta CPT por ser una técnica familiar para los pacientes que realizan espirometrías forzadas, permite un mayor tiempo de exhalación y es un punto constante del ciclo respiratorio.

Por integración de presión frente a una resistencia fija se determina el flujo al instante. La aplicación de una resistencia a la libre exhalación eleva el velo del paladar y evita la mezcla del aire broncoalveolar con el aire nasal. Este procedimiento ha sido validado con registros continuos de CO₂ nasal y estudios de insuflación nasal de argón.

Para facilitar la obtención de un flujo y presión constantes se emplea un *biofeed-back* mediante un registro monitorizado y una serie de estímulos visuales, de movimiento o de sonido, que se activan cuando se logra y mantiene el flujo y presión preestablecidos.

- **Registro *online*:** el registro *online* consta de dos partes: una inicial o “pico”, que corresponde al lavado del ON del aire del espacio muerto anatómico y que presenta gran contaminación por aire nasal. La segunda fase o “meseta” es el registro estable de ON y que traduce la FENO a nivel broncoalveolar (Figuras 2 y 3). Es aconsejable obtener una meseta de unos 3 segundos de duración y, aunque puede tener una ligera pendiente se aconseja que tenga una diferencia de lecturas entre los extremos menor del 10% y sin picos entre dichos extremos.

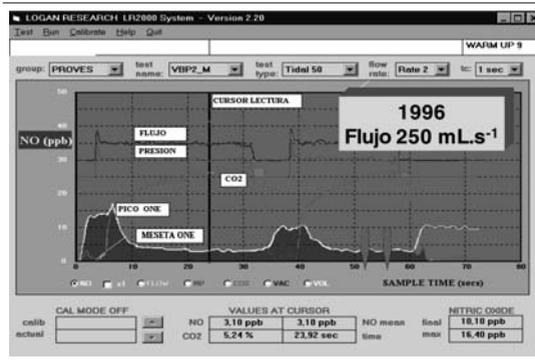


Figura 2. Gráfica de una determinación de ONE normal.

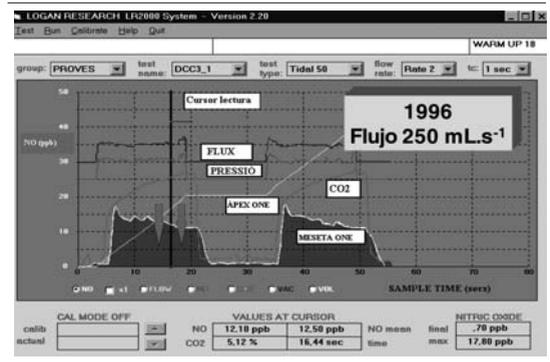


Figura 3. Determinación de ONE en un niño asmático.

Se registran 3 lecturas de mesetas con una diferencia entre ellas menor del 10% o de 1 ppb si la lectura es menor de 5 ppb. El FENO será la media de las 3 lecturas.

Flujo espiratorio recomendado: las recomendaciones iniciales de la ERS publicadas en 1997 eran $0,250 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ para flujo y 50 cm de H_2O para presión. Dado que la FENO aumenta considerablemente con la disminución del flujo espiratorio debido al aumento del tiempo de difusión, el empleo de flujos menores de $0,1 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ ha permitido discriminar mejor entre asmáticos y normales, al mismo tiempo que permite una prolongación del tiempo de exhalación y un mejor registro de meseta aunque, por otra parte, el menor flujo origina que se precise más tiempo para obtener una meseta y puede ocasionar fatiga en enfermos con cierto grado de obstrucción bronquial. En la actualidad, la ATS recomienda un flujo de $0,05 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ (BTPS) con una tolerancia de $\pm 10\%$ y una presión de 5-20 cm H_2O .

En los niños, es preciso asegurar un reposo previo, un ambiente tranquilo y que el niño inhale ON con menos de 5 ppb, aunque con la técnica de ELCR y lecturas en la meseta los valores de ON ambiente no influyen significativamente en la FENO.

En nuestra experiencia, el 90% de los niños mayores de 6 años utilizando las recomendaciones iniciales de la ERS, es decir, flujos de $0,250 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ y presiones de 50 cm H_2O , se obtienen mesetas con una variabilidad menor de 1-2 ppb.

En 1997, nuestro grupo estudió a 37 niños control, 21 niños con asma intermitente y 15 niños con asma persistente tratados con corticoides inhalados. El valor

medio de la FENO en los controles fue de 3,1 ppb (rango: 1-6), de 8,3 ppb (1,7-29,3) en el grupo con asma intermitente y de 7,7 ppb (2-18,3) en el grupo con asma tratado con corticoides inhalados, siendo las diferencias significativas entre los controles y los dos grupos de asmáticos ($p = 0,0001$). No se evidenció correlación significativa entre edad y valor medio de la FENO, ni diferencias entre sexos en ningún grupo. Tampoco se observó correlación entre la FENO y la función pulmonar¹⁰.

Para los niños que no logran realizar el test como se ha descrito previamente para adultos, las recomendaciones de la ATS son: mantener el flujo de $50 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$ y presión entre 5 y 20 cm H_2O pero disminuir el tiempo de meseta a 2 seg y el tiempo de exhalación a 4 seg.

Los equipos deben calibrarse a diario mediante auto-cero de ON (con un filtro absorbente de ON) y un gas certificado entre 100 y 500 ppb.

Esta técnica tiene mayor reproducibilidad que los parámetros clásicos de monitorización del asma (FEV_1 , PC_{20} o eosinófilos en esputo)¹¹, no siendo significativa la variabilidad diurna o entre días. El valor de la FENO a registrar es la media de 3 lecturas consecutivas y técnicamente correctas. Los valores normales de la FENO con registros *online* y flujo de $250 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$ ($\text{FENO}_{0,25}$ = el subíndice indica el flujo en litros) se sitúan entre 1 y 6 ppb¹⁰, y con el flujo de $50 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$ ($\text{FENO}_{0,05}$) entre 5 y 30 ppb⁸.

Recomendaciones para la medición *offline* del ONE

Consiste en la recogida de aire exhalado en un reservorio y la posterior determinación de la FENO de dicho

aire. Existen diferencias en el valor absoluto de la FENO entre los distintos artículos, aunque los cambios relativos en relación a la enfermedad o normalidad son similares a los comunicados mediante registros *online*.

Procedimiento para obtención de muestras *offline*

El aire de una exhalación contra resistencia de 5 a 20 cm H₂O se recoge en un reservorio de *tedlar* o *mylar* y se analiza antes de las 12 horas siguientes. Es recomendable inhalar previamente aire exento de ON, no realizar apnea, descartar los 150 mL primeros para evitar la contaminación nasal y emplear un flujo de 0,35 L/seg \pm 10%. Los restrictores dinámicos de flujo permiten mejorar la reproducibilidad del método.

Probablemente debido a diferencias metodológicas, existe discusión sobre si los valores de la FENO *online* y *offline* empleando idénticos flujos se correlacionan por lo que, actualmente, se considera que no deben ser intercambiables⁸.

Debido a la contaminación, en algunas ciudades se registran valores elevados de ON ambiental que inducen contaminación en las muestras de reservorio. Para evitarlo, previamente a la exhalación en el reservorio, se deben realizar varias inhalaciones de aire libre de ON o bien inhalar a través de un filtro eliminador de ON ambiental. También se evitará la apnea entre la última inspiración y la recogida de muestra.

Se aconseja un flujo de 0,350 L^s-1 que, en un adulto, representa que en unos 20 seg de exhalación consume su capacidad vital.

Para evitar la contaminación por el ON nasal se pueden emplear dos métodos: el primero es la succión continua por cánulas nasales y el segundo, la exhalación contra resistencia. El primero precisa de equipamiento de vacío y es muy molesto para el paciente, mientras que el segundo no evita toda la contaminación del espacio muerto de la vía aérea superior –aire de boca y tráquea–. Existe controversia en la literatura sobre el uso de pinzas nasales con el método del reservorio. Los materiales del reservorio deben ser de *tedlar* o *mylar*, que son materiales inertes al ON. Se pueden recoger varias muestras y promediar.

Creemos que los sistemas *offline* no deberían utilizarse para adoptar decisiones clínicas o terapéuticas en la clínica diaria y únicamente como investigación, hasta que se consolide un método altamente reproducible y fácilmente realizable.

Pacientes no cooperadores

En lactantes y niños no colaboradores, se pueden emplear varias técnicas: 1) el registro continuo de ON durante la exhalación forzada con compresión toraco-abdominal previa sedación generada para el estudio del flujo espiratorio máximo en la capacidad residual funcional; 2) mediante una mascarilla con tabique nasal se recoge aire exhalado a volumen corriente en una bolsa inerte al ON; y 3) registro continuo de la FENO durante la respiración a volumen corriente.

FENO - asma - atopia - inflamación bronquial asmática (IBA)

En general, el asma y la sensibilización a alérgenos perennes son los factores determinantes del aumento de la FENO. Los asmáticos presentan una FENO mayor que los controles y, en particular, la presencia de atopia en el asma parece asociarse al aumento de la FENO^{12,13}.

En la rinitis alérgica, la FENO es significativamente mayor que en los controles sanos, sobre todo en la rinitis con HRB. Además, la FENO, tanto en el asma como en la rinitis sin asma, aumenta tras la provocación con alérgenos ambientales o ocupacionales y tras la exposición natural a neuroalérgenos, pero disminuye con la evitación de los mismos. Esto sugiere que el aumento de la FENO es la traducción de una respuesta inflamatoria frente al alérgeno (clínica o subclínica) pero no de la broncoconstricción generada por la provocación, ya que la FENO disminuye en el broncoespasmo inducido con metacolina o por ejercicio¹⁴.

Varios estudios concluyen que, en los atópicos, sus valores de FENO son normales si nunca han presentado clínica de rinitis o asma. En el asma leve, la FENO y los eosinófilos en esputo disminuyen en igual medida tras el tratamiento con GCI y aumentan tras la retirada de los mismos. Asimismo, es significativa la correlación entre la FENO y el número de eosinófilos activados en la biopsia bronquial en niños con asma difícil¹⁵.

La FENO se correlaciona significativamente con los marcadores de control de asma como síntomas recientes, consumo de broncodilatadores, intensidad de la disnea y grado de reversibilidad pero, como demuestra un estudio realizado en 1.000 escolares de 13-14 años, los síntomas de asma, valorados mediante un cuestionario ISSAC, se correlacionaron con la FENO pero no con la función pulmonar¹⁶.

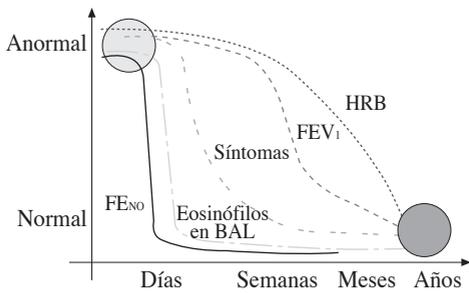


Figura 3. Tiempo de respuesta tras el tratamiento antiinflamatorio.

FE_{No} y otros marcadores de inflamación asmática

Los marcadores de la IBA representan diferentes aspectos de la enfermedad y la correlación entre ellos puede ser variable por tener tiempos de respuestas distintos frente a los inductores y al tratamiento antiinflamatorio. Así, la FE_{No} es el primer marcador en aumentar durante la exacerbación, y tiene una respuesta muy rápida (días) tras el tratamiento con GCI, seguida de los eosinófilos bronquiales. Mientras que la función pulmonar y la HRB pueden tardar semanas o meses en normalizarse¹⁷ (Figura 4).

- **Función pulmonar.** La mayoría de autores no evidencian correlación entre la FE_{No} y los parámetros espirométricos¹⁸⁻¹⁹, aunque en algún trabajo se indica la existencia de una correlación significativa entre la FE_{No} y el FEV₁ basal. Sin embargo, en escolares asmáticos, la intensidad de la broncoconstricción inducida por el esfuerzo²⁰ y el porcentaje de aumento del FEV₁ tras broncodilatación¹⁹ se correlacionan con la FE_{No} basal. Por tanto, es probable que la información aportada por la función pulmonar y la FE_{No} no sean equivalentes pero sí complementarias.
- **HRB.** La FE_{No} se correlacionó con la HRB en asmáticos atópicos de 8 a 14 años, y ambos eran significativamente mayores en los chicos con los síntomas más recientes²¹. Un excelente trabajo de Prieto²² sugiere que la FE_{No} tiene correlación con la HRB en los asmáticos sin tratamiento antiinflamatorio, mayor si se estudia mediante adenosina o ejercicio^{20,23} que con estímulos directos, y perdiéndose la correlación tras el tratamiento con GCI.

- **Eosinófilos y FE_{No}.** Se ha observado una buena correlación entre la FE_{No} y los eosinófilos en esputo, tanto en asmáticos sin tratamiento¹ como en la exacerbación inducida por la retirada de los GCI, e incluso en atópicos y no atópicos remitidos para estudio por sospecha de asma²⁴. En niños con asma difícil y tras administrar prednisona durante 14 días, la mayor correlación entre la FE_{No} y los eosinófilos en la biopsia bronquial post-tratamiento, se observó en aquellos cuyos síntomas eran más persistentes¹⁵.

Relación entre la FE_{No} y el tratamiento antiinflamatorio

La percepción de los síntomas no refleja la IBA existente, y controlar dicha IBA puede reducir el riesgo y la gravedad de futuras exacerbaciones y de remodelamiento.

- **Tratamiento con corticoides:** la respuesta de la FE_{No} a los GCI es dosis dependiente. La FE_{No} inicia el descenso a partir de las 6 horas de tratamiento con budesonida nebulizada, con una caída del 50% tras 5 días de tratamiento con corticoides sistémicos.
- **Otros antiinflamatorios:** la FE_{No} disminuyó un 20% en niños asmáticos tras dos semanas de tratamiento con montelukast. Además, tras añadir montelukast a asmáticos que recibían GCI, se observó una mayor disminución de la FE_{No}, sugiriendo un efecto antiinflamatorio aditivo²⁵. Recientemente, en lactantes atópicos con sibilantes recurrentes y en preescolares asmáticos atópicos, se ha observado que montelukast respecto al placebo mejoró la clínica y la función pulmonar, y disminuyó la FE_{No} de manera significativa^{26,27}. Sin embargo, las cromonas no reducen la FE_{No} en los asmáticos.

Aplicaciones prácticas de la determinación de la FE_{No} en el asma

Diagnóstico

Los niños con sibilancias recurrentes presentan un aumento significativamente mayor de la FE_{No} durante las exacerbaciones que los lactantes sanos y los lactantes con el primer episodio de sibilantes²⁸. En las intercrisis, los niños con sibilancias recurrentes tienen una FE_{No} mayor que los controles²⁹.

Tabla 2. Patologías y factores que modifican la FENO

Aumentan la FENO	Disminuyen la FENO
<ul style="list-style-type: none"> - Asma - Exposición a neuroalergenos - Polución - Apnea - Broncodilatadores (transitorios) - Bronquiectasias (normales o elevadas) - Bronquitis crónica (normal o elevada) - Infección vírica respiratoria - Tuberculosis pulmonar - Rinitis alérgica - Bronquiolitis post-trasplante - Alveolitis fibrosante - Sarcoidosis pulmonar - Enfermedad de Crohn - Colitis ulcerosa - Dieta rica en nitritos 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis quística - Disfunción de cilios inmóviles - Hipertensión arterial pulmonar - Neumonía - Inducción del esputo - Broncoconstricción - Espirometría forzada (transitoria) - Tabaquismo - Alcohol - Cafeína - Menstruación - Nebulización agua destilada

En adultos, la FENO discrimina claramente entre asmáticos y controles, sin que el flujo exhalado ni la técnica *online* u *offline* altere esta capacidad de discriminación. La FENO_{0,2} > 16 ppb tiene una especificidad del 90% y un valor predictivo positivo del 93% para diagnóstico de asma, basada ésta en la reversibilidad y en la HRB constatadas³⁰.

La FENO y los eosinófilos en esputo tienen una sensibilidad del 88% y una especificidad del 86% mayores que la variabilidad del PEF y de la espirometría tras una tanda de corticoides³¹. Además, en un grupo de 95 adultos, una FENO_{0,25} > 7 ppb diferenció a asmáticos de no asmáticos con un 82,5% de sensibilidad y un 88,9% de especificidad, similares a los valores de provocación con ejercicio, metacolina y adenosina³².

La discinesia ciliar primaria imita el asma, pero una FENO baja y un ON nasal < 187 ppb identifican a estos pacientes respecto a otras causas de bronquiectasias con una especificidad del 98% y un valor predictivo positivo del 92%³³. También en la fibrosis quística se detectan cifras bajas de FENO y de ON nasal³⁴. Otros imitadores del asma donde la FENO contribuye al diagnóstico diferencial son la disfunción de cuerdas vocales³⁵, el reflujo gastroesofágico y la tos crónica (Tabla 2).

Monitorizar el tratamiento antiinflamatorio

El aumento de la FENO en registros seriados sugiere un riesgo de exacerbación o una dosis insuficiente de GCI, ya sea por prescripción, mal cumplimiento o

mala técnica. Por ello, algunos autores han añadido la determinación de la FENO a su práctica diaria y, tras diagnosticar asma, inician una tanda corta de corticoides orales para controlar los síntomas rápidamente y obtener una FENO que catalogan de valor de estabilidad o diana³⁶ propio de este paciente, de modo que el aumento posterior de la FENO condiciona, junto a la clínica, una actitud terapéutica más intensa. Así, al comparar el seguimiento durante un año de 97 asmáticos tratados con fluticasona, ajustando la dosis según las recomendaciones clásicas o dependiendo de la FENO, se observó que el grupo FENO utilizó significativamente menos fluticasona (270 µg menos), tuvo un 45% menos de exacerbaciones (no significativo: 0,5 vs 0,9 por año) y no hubo diferencias en la función pulmonar, ni en el consumo de prednisona ni en los eosinófilos en esputo³⁷. En niños, cuando se ajustó la dosis de GCI según la FENO, disminuyeron las exacerbaciones y la HRB sin necesidad de un consumo mayor de GCI respecto al grupo control³⁸.

Detectar precozmente la inflamación tras retirar los antiinflamatorios y predecir las exacerbaciones

Tras retirar los GCI, existe el riesgo de una exacerbación. En un grupo de 78 sujetos con asma leve-moderada, se monitorizaron los síntomas, la FEV₁, la FENO, los eosinófilos en esputo y la HRB mediante suero hipertónico salino, durante 6 semanas tras sus-

penden los GCI. Sesenta pacientes tuvieron una exacerbación pero en el control previo, había aumentado la FENO, que mostró un valor predictivo positivo del 88%. Otros autores han confirmado que el aumento de la FENO y de los eosinófilos en esputo, tras retirar los GCI, son predictivos de pérdida de control del asma y de deterioro funcional^{39,40}.

Recientemente, a 40 niños con asma estable se les redujo la dosis de GCI, y el 38% sufrieron una exacerbación. Se observó que un 3% de eosinófilos en esputo o una FENO_{0,05} > 22 ppb previos a la reducción de GCI fueron predictores de exacerbación y hubiesen evitado el 72% y el 78% de las exacerbaciones, respectivamente. Sin embargo, estos puntos de corte no hubiesen permitido un 21% y un 39% de las reducciones de GCI bien toleradas⁴¹.

La idea de “asma en remisión” existe y es cierta, pero la cuestión es si, en pacientes asintomáticos con aumento de la FENO y/o de la HRB, un tratamiento continuado con GCI podría generar un mayor porcentaje de pacientes en remisión. En niños en remisión clínica de su asma, un valor de la FENO_{0,05} > 49 ppb a las 4 semanas de suspender los GCI tiene un 71% de sensibilidad y un 93% de especificidad para predecir la recaída^{42,43}.

Predictor de la respuesta inicial a los CI

La FENO_{0,25} > 10 ppb y la eosinofilia > 4% tienen un valor predictivo positivo del 83% y 68%, respectivamente, para que se produzca una mejoría del FEV₁ > 15% tras la administración de prednisolona. Otros autores, empleando una FENO_{0,05} en un grupo de 52 pacientes entre 12 y 75 años con síntomas de asma de 6 semanas de evolución, observaron que un punto de corte de 47 ppb fue mejor predictor de respuesta a la fluticasona inhalada que las variables clásicas (registros de PEF, PC₂₀ metacolina y la respuesta broncodilatadora) determinadas en la fase inicial del estudio⁴⁴.

Estudios epidemiológicos

El aumento de la FENO no es patognomónico de asma pero permitiría estudios de despistaje de asma y/o atopia en las escuelas. Así, en una muestra randomizada de 450 escolares asintomáticos, la FENO, junto al protocolo ISAAC en fase II, permitieron constatar que en el grupo de atópicos existe una significativa correlación entre la FENO y sibilantes recientes, HRB y eosinofilia periférica, pero no entre la FENO y la función pulmonar⁴⁵. En otro estudio en niños de 3 a 7 años, la FENO

mostró un mayor poder predictivo (92% de especificidad y 86% de sensibilidad) que la función pulmonar para discriminar entre probable asma y controles sanos⁴⁶.

La FENO aumenta tras la exposición laboral al ozono y a la tricloramina de las piscinas cubiertas⁴⁷, y ambas moléculas alteran la permeabilidad epitelial bronquial valorada por el aumento de neumoproteínas en suero (CC16 y proteínas asociadas al surfactante).

¿Por qué añadir la FENO a la monitorización del asma?

La técnica óptima para monitorizar el asma debería cumplir las características reseñadas en la tabla 2 y, por tanto, los registros seriados de la FENO se acercan a este concepto. Todos los métodos para monitorizar el asma, su gravedad y la respuesta al tratamiento, tienen puntos débiles, pues la clínica es subjetiva y el porcentaje de malos perceptores es elevado, el *peak-flow* es un parámetro esfuerzo-dependiente y sus registros tienen mal cumplimiento y son, frecuentemente, falsificados por el paciente; la valoración de la HRB consume tiempo y recursos y es molesta, el estudio invasivo de la IBA no puede ni debe aplicarse a la práctica diaria, y la disponibilidad del equipo es factor limitante en la determinación seriada de la FENO.

Con la evidencia disponible se puede sugerir que las determinaciones seriadas de la FENO reflejan el control del asma^{12,48,49}. Así, la estandarización de las técnicas y la disponibilidad de equipos portátiles podrían convertir la FENO en una herramienta rápida, útil y rutinaria en la monitorización del asma que, combinada con los registros de síntomas y función pulmonar, facilitarían la intervención precoz, optimizar el cumplimiento y mantener el asma bajo control.

La determinación de la FENO a diferentes flujos puede permitir valorar separadamente la inflamación alveolar de la bronquial.

ONE: hasta dónde hemos llegado

La determinación de la FENO es sencilla, no invasiva y de resultado inmediato.

Los valores normales se sitúan entre 5 y 30 ppb, empleando un flujo exhalado de 50 mL^{s-1}.

La FENO está elevada en el asma y se correlaciona con los marcadores de IBA y con la actividad de la enfermedad.

La FENO disminuye tras el tratamiento antiinflamatorio.

El registro seriado de la FENO es un complemento a la valoración clínica y funcional que permite detectar el incumplimiento terapéutico, ayudar a predecir las exacerbaciones, la respuesta al tratamiento con GCI y la posibilidad de recidiva.

La determinación de la FENO en estudios epidemiológicos permite distinguir asmáticos y atópicos de normales.

La FENO ha demostrado ser superior a los tests clásicos recomendados en las guías para el diagnóstico del asma.

La FENO es una excelente herramienta en el diagnóstico diferencial de los imitadores del asma.

La determinación de la FENO a diferentes flujos puede permitir valorar separadamente la inflamación alveolar de la bronquial.

La ATS y la ERS han publicado las recomendaciones para estandarizar la determinación de la FENO.

Bibliografía

- Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacoline responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-5.
- Baraldi E, Carra S, Darío C, Azzolin N, Ongaro R, Marcer G et al. Effect of natural grass pollen exposure on exhaled NO in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 262-6.
- Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; 10: 1683-93.
- ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the online and offline measurement of exhaled respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-30.
- Montuschi P, Corradi M, Ciabattoni G, Nigthingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 216-20.
- Slutsky AS, Drazen JM. Recommendations for standardized procedures for online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-17.
- Baraldi E, Azzolin NM, Cracco A, Zacchello F. Reference values of exhaled nitric oxide for healthy children 6-15 years old. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 54-8.
- Kissoon N, Duckworth L, Blake K, Murphy S, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: Techniques and interpretation. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 282-96.
- Silkoff PE, Stevens A, Park J, Bucher-Bartelson B, Martin RJ. A method for the standardized offline collection of exhaled nitric oxide. *Chest* 1999; 116: 754-9.
- Cobos N, Reverté C, Gartner S, Liñán S. Óxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 241-7.
- Kharitonov S, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes P. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21: 433-8.
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000; 16: 781-92.
- Olin A, Alving K, Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 221-6.
- Terada A, Fujisawa T, Togashi K, Miyazaki T, Katsumata H, Astuta J et al. Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1877-84.
- Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1376-81.
- Nordvall SL, Stephens P, Foucard T, Alving K. Exhaled nitric oxide (ENO) levels in relation to data obtained with the ISAAC questionnaire in school children. *Sydney: XVII International Congress of Allergology and Clinical Immunology*; 2000. p. 392.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21.
- Cobos Barroso N, Reverté Bover C, Gartner S, Liñán Cortés S, Quintó Domech L. Óxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 241-7.
- Colón-Semidey AJ, Marshik P, Crowley M, Katz R, Kelly HW. Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 385-92.
- Scollo M, Zanconato S, Ongaro R, Zaramella C, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1047-50.
- Leuppi JD, Downs SH, Downie SR, Marks GB, Salome CM. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax* 2002; 57: 518-23.
- Prieto L. Determinación de las concentraciones de óxido nítrico exhalado en el asma. Aspectos técnicos y utilidad clínica. *Alergol Inmunol Clin* 2002; 17: 72-87.

23. ElHalawani S, Ly N, Mahon R, Amundson D. Exhaled nitric oxide as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2003; 124: 639-43.
24. Malmberg LP, Turpeinen H, Ryttilä P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy* 2005; 60: 464-8.
25. Ghio L, Zanconato S, Rampón O, Piovan V, Pasquale MF, Baraldi E. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002; 20: 630-4.
26. Straub D, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber J. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest* 2005; 127: 509-14.
27. Straub D, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 289-94.
28. Baraldi E, Darío C, Ongaro R, Scollo M, Azzolin NM, Panza N et al. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1284-8.
29. Mir I, Moreno A, Cobos N, Liñán S, Gartner S, Vizmanos G et al. Estudio de la inflamación bronquial mediante la determinación del óxido nítrico exhalado en niños menores de 4 años afectados de bronquitis de repetición. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 29-30.
30. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123: 751-6.
31. Smith A, Cowan J, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P et al. Diagnosing Asthma: Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 473-8.
32. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60: 383-8.
33. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Csiszer E, Cole PJ, Kharitonov SA et al. Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2003; 58: 68-72.
34. Gartner S, Cobos N, Reverté C, Liñán S. Óxido nítrico exhalado en pacientes con fibrosis quística. Libro de actas del IV Congreso Nacional de Fibrosis Quística; 1998. p. 91.
35. Peters EJ, Hatley TK, Crater S, Phillips CD, Platts-Mills TA, Borish L. Sinus computed tomography scan and markers of inflammation in vocal cord dysfunction and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 316-22.
36. Kharitonov S, Barnes P. Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1(3): 191-9.
37. Smith A, Cowan J, Brassett K, Herbison G, Taylor D. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-73.
38. Pijnenburg M, Bakker E, Hop W, De Jongste J. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 831-6.
39. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 64-72.
40. Deykin A, Lazarus S, Fahy J, Wechsler M, Boushey H, Chinchilli V et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 720-7.
41. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1077-82.
42. Van den Toorn L, Prins J, de Jongste J, Leman K, Mulder PG, Hoogsteden HC et al. Benefit from anti-inflammatory treatment during clinical remission of atopic asthma. *Respir Med* 2005; 99: 779-87.
43. Pijnenburg M, Hofhuis W, Hop W, De Jongste J. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60: 215-8.
44. Smith AD, Cowan J, Brassett K, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 453-9.
45. Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003; 58: 242-5.
46. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58: 494-9.
47. Bernard A, Carbonnelle S, Nickmilder M, de Burbure C. Non-invasive biomarkers of pulmonary damage and inflammation: Application to children exposed to ozone and trichloramine. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206: 185-90.
48. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukkani N et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 645-50.
49. Kharitonov SA, Barnes PJ. Does exhaled nitric oxide reflect asthma control? Yes, it does! *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 727-8.

Procedimiento, dificultades y errores más frecuentes en la espirometría y sus aplicaciones

A. Aldasoro Ruiz

DUE Unidad de Neumología Infantil. Hospital Donostia. San Sebastián.

Introducción

La espirometría es una prueba básica para el estudio de la función pulmonar tanto en niños como en adultos, pero tenemos que considerar que, para poder realizarla con garantías, es imprescindible la colaboración del paciente.

Aunque *a priori* es una prueba de fácil realización, existen una serie de factores que han de tenerse en cuenta y que los que trabajamos y realizamos función pulmonar debemos conocer cómo son las normativas, las características del aparataje, las recomendaciones sobre el control de calidad, la capacitación del técnico que las realiza y, por supuesto, la correcta interpretación de los resultados. Solamente si observamos con rigor todos y cada uno de los factores anteriormente citados obtendremos unas pruebas fiables y de calidad.

Espirometría forzada

El espirómetro que vamos a utilizar debe reunir unas especificaciones mínimas que están recogidas en las distintas normativas (ATS, ERS, SEPAR)¹⁻⁴.

Primeramente se deben introducir los parámetros ambientales (T^a , presión atmosférica y humedad relativa) y proceder a la calibración del aparato con jeringa de 3 litros. Si vamos a utilizar filtros antibacterianos, debemos calibrar el mismo con el filtro instalado, por si modifica la calibración.

Debemos tener en cuenta **siempre** los valores de referencia que vamos a utilizar.

El personal que va a realizar la espirometría debe estar formado en el procedimiento, motivado y entrenado en el trato con niños para conseguir su máxima colaboración.

Sin entrar en el capítulo del estudio de los parámetros de la espirometría ni en el de las recomendacio-

nes que todos debemos conocer, vamos a ir directamente al procedimiento de la prueba.

- 1º. Debemos informar al niño y acompañantes de la prueba que vamos a realizar con el fin de conseguir una buena colaboración del paciente. Se debe evitar la administración de broncodilatadores en las 6-12 horas previas a la realización de la prueba, incluyendo montelukast.
- 2º. Además de la fecha de nacimiento, obtener medidas antropométricas del niño, peso y talla, puesto que en niños los flujos espiratorios máximos se correlacionan en mayor medida con estos valores que con la edad⁵.
- 3º. Adiestramiento previo, dependiendo de la edad y su capacidad de aprendizaje.
- 4º. Posición sentado y con pinza nasal. En niños pequeños está aceptado que puedan realizar la prueba de pie y sin pinza⁶.
- 5º. Le indicaremos que muerda la boquilla (ésta debe ser indeformable) y ajuste bien los labios a la misma.
- 6º. Deberá hacer una inspiración máxima, aguantar el aire y, posteriormente, realizar una espiración fuerte, rápida y mantenida hasta que eche todo el aire (evitar que se incline hacia delante). Debemos estimular al niño mediante palabras y gestos para que, tanto la inspiración como la espiración, sean máximas.
- 7º. Se realizarán un mínimo de tres pruebas satisfactorias y un máximo de ocho.
- 8º. La mejor prueba será aquella en la que la suma del valor FVC y FEV₁ sea mayor.
- 9º. Registrar las incidencias que ocurran durante la prueba: tos, maniobra de Vasalva, falta de colaboración, etc.
- 10º. Se considerarán espirometrías normales aquellas cuyos valores de FVC y FEV₁ y el índice FEV₁/FVC $\geq 80\%$ del valor teórico y curva no obstructiva.

Dificultades y errores más frecuentes

Relacionados con el aparataje

- La calibración diaria del aparataje es garantía de calidad en la espirometría. En ocasiones, cuando se realiza un gran número de exploraciones y, sobre todo, cuando hay cambios en las condiciones atmosféricas (T^a ambiente), debemos volver a calibrar el espirómetro, puesto que los valores medidos pueden ser erróneos.
- Cuando observemos valores que en principio no se ajustan a la aparente situación del niño, revisar las conexiones por si existiesen fugas en el equipo.
- Cuidado con las boquillas, si no son indeformables al morderlas van a disminuir el calibre de las mismas y se va a alterar el resultado de la prueba.
- **Importantísimo** conocer los valores de referencia que estamos utilizando; cuando en el mismo equipo se realicen pruebas a adultos ocurre que los valores de referencia que están introducidos pueden no ser válidos para niños.
- Cuidado con las maniobras mal realizadas, siempre hay que borrarlas del equipo porque pueden dar lugar a informes erróneos.

Relacionados con el técnico

- La falta de entrenamiento, conocimientos y motivación del técnico impiden observar los errores y obtener maniobras correctas.
- **Una prueba mal realizada puede ser capaz de inducir a errores.**
- En ocasiones el tiempo y dedicación son insuficientes para conseguir buenas maniobras.

Relacionados con el niño

- La primera y más habitual dificultad va a ser la edad del paciente: en los más pequeños por dificultades en la comprensión y aprendizaje y, en ocasiones, en los adolescentes por su falta de colaboración.
- El mantenimiento de la espiración durante al menos tres segundos. Los niños más pequeños tienen volúmenes pulmonares menores pero proporcionalmente vías aéreas más grandes por lo que pueden completar la espiración en un tiempo mucho menor, incluso un segundo. Actualmente algunos espirómetros disponen de juegos de animación que nos van a ayudar, tanto en el aprendizaje, como en la colaboración y consecución de buenas maniobras.

Relacionados con las maniobras

- Las maniobras deben ser visualizadas *online* para que el técnico pueda valorar las curvas y desechar las que sean incorrectas.
- Se debe tener mucho cuidado con el manejo del neumotacómetro, puede producir derivas del cero y sobreestimar o subestimar resultados.
- La curva debe tener un comienzo rápido, con buen pico espiratorio, sin interrupciones y de finalización lenta. En ocasiones los niños dudan en el comienzo rápido de la espiración y el volumen extrapolado es alto.
- El FEF_{25-75} es dependiente del esfuerzo y de la calidad de la espirometría por lo que es un valor de controvertida valoración.
- El PEF es muy dependiente del esfuerzo y nos puede servir para valorar el grado de participación del paciente.
- La diferencia de los valores obtenidos de FVC y FEV_1 de las dos mejores curvas no debe ser mayor del 10% del valor absoluto o 100 mL.
- Se deben incluir en el informe todas las incidencias surgidas en la realización de las maniobras: tos, cierre de glotis, finalización brusca, etc.
- Se debe considerar la mejor curva aquella cuya suma $FVC + FEV_1$ sea mayor y se informarán los mejores valores obtenidos de FVC y FEV_1 aunque sean de distintas maniobras, por ello es importantísimo la valoración *online* de la prueba y el borrado de las maniobras no correctas.
- En ocasiones la espirometría puede producir broncoespasmo debido al esfuerzo realizado por lo que los flujos van a ir descendiendo a medida que se realiza la prueba y no obtenemos medidas reproducibles.

Aplicaciones de la espirometría

Existe otro tipo de pruebas de función pulmonar basadas en la espirometría, muy utilizadas para el diagnóstico y valoración del paciente neumológico como son el test de broncodilatación, el test de esfuerzo y las pruebas de broncoprovocación.

Test de broncodilatación

El objetivo de esta prueba es constatar la existencia de obstrucción bronquial y la reversibilidad de la misma. Consiste en realizar una espirometría basal y repetir la misma tras la administración de un broncodilatador.

Procedimiento

- Realizar una espirometría basal.
- Administrar cuatro dosis de salbutamol inhalado 0,1 mg/dosis (0,4 mg) con cámara espaciadora.
- El niño deberá permanecer en reposo durante 20 minutos.
- Repetir la espirometría tras 20 minutos de administración del broncodilatador.
- Cuantificar la respuesta broncodilatadora. La mejora se expresa en incremento del FEV₁ con respecto al valor teórico:

$$\frac{\text{FEV}_1 \text{ postbroncodilatación} - \text{FEV}_1 \text{ prebroncodilatación}}{\text{FEV}_1 \text{ teórico}} \times 100$$

- Evaluar la respuesta broncodilatadora: se considerará positiva cuando el incremento porcentual sobre el valor teórico sea superior al 9%; si el cálculo lo realizamos en relación al valor basal, el aumento deberá ser $\geq 12\%$ y, con respecto al valor FEF₂₅₋₇₅, éste debe ser $\geq 35\%$, siempre y cuando tenga la misma FVC. Esta prueba, aunque de fácil realización, también es susceptible de dificultades y errores.
- En ocasiones los niños están aburridos y les cuesta colaborar. Debemos evitar realizar algún tipo de técnica que pueda resultar agresiva o dolorosa antes de la realización de la misma.
- Nos encontraremos con niños que no conozcan la técnica inhalatoria o no la realicen correctamente; es muy importante realizarla bien e insistir en ello para conseguir un buen depósito pulmonar.
- En adultos la dosis de broncodilatador a administrar es de 0,2 mg de salbutamol, pero debemos tener en cuenta que la fracción pulmonar disponible del broncodilatador con relación a la dosis dispensada en niños es mucho menor, motivo de utilizar dosis más elevadas.
- Anteriormente se cuantificaba la respuesta broncodilatadora en relación al FEV₁ basal, siendo la misma más dependiente del grado de obstrucción que si lo referimos al teórico.
- En ocasiones también se valora la respuesta broncodilatadora en relación al FEF₂₅₋₇₅ pero ésta debe ser considerada con cautela y sólo en isovolumen.

Prueba de esfuerzo. Prueba de carrera libre

Es una prueba de provocación que se utiliza en el diagnóstico de broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE). Esta prueba se basa en medir la caída de los

valores espirométricos tras someter al niño a un esfuerzo físico intenso y continuado.

Procedimiento

- Informar al niño y padres de la prueba que vamos a realizar. Indicarles que debe acudir con ropa cómoda, sin tomar broncodilatadores durante las 12 horas anteriores a la prueba y sin haber realizado esfuerzos físicos previamente.
- Realizaremos una exploración basal para constatar ausencia de síntomas, exploración cardiológico (TA y FC) y una espirometría para verificar que sus valores están en rangos de normalidad (FEV₁ $\geq 80\%$).
- Prueba de carrera libre durante 6 minutos, siempre mejor respirando aire frío y con pinza nasal para que la respiración sea bucal.
- Realizar esfuerzo máximo. Debe alcanzar una frecuencia cardiaca del 80% del ritmo máximo que se calcula como 210-edad del niño y es generalmente aceptado 175/lpm.
- Finalización brusca del ejercicio.
- Realización de espirometrías seriadas cada 5 minutos hasta el minuto 30, descansando en los intermedios.
- La máxima broncoconstricción suele aparecer en los primeros 10 minutos tras la finalización del esfuerzo.
- Se considera que el test de esfuerzo es positivo cuando el descenso porcentual del FEV₁ con respecto al teórico es superior al 12%⁷.
- Si durante la prueba el niño comienza con tos persistente, sibilantes, sensación de ahogo y/o dolor torácico, se debe suspender la misma.
- Cuando la prueba se considere positiva, administrar broncodilatadores para revertir a situación de normalidad.

Aunque es una prueba fácil de realizar, también en este caso vamos a encontrarnos con dificultades, tanto de realización, como de valoración.

- Falta o poca colaboración de algunos de los niños y, sobre todo, adolescentes; animarles y motivarles para conseguir un esfuerzo máximo es indispensable para un buen diagnóstico.
- Realizar la carrera libre en una zona discreta y lejos de miradas ajenas puesto que, sobre todo los adolescentes, pueden sentirse avergonzados y no colaborar lo suficiente.

- En ocasiones relacionan cansancio físico y dificultad para respirar.
- Observar la manera de correr nos puede ayudar mucho a la hora de valorar el esfuerzo realizado.
- Podemos encontrarnos con pacientes poco colaboradores en la realización de la espirometría; tener en cuenta el valor del PEF puesto que éste es esfuerzo-dependiente.

Pruebas de broncoprovocación

La hiperrespuesta bronquial, aumento del grado de obstrucción de las vías aéreas ante distintos estímulos, es una de las características del asma. Su medición se efectúa mediante pruebas de provocación, exponiendo al sujeto a dosis crecientes de una sustancia broncoconstrictora y midiendo la función pulmonar. Existen distintas sustancias y/o agentes broncoconstrictores que se utilizan en este tipo de pruebas, pero quizás la más utilizada en nuestro ámbito sea la metacolina.

Aunque están estandarizados distintos protocolos⁸ para realizar este tipo de pruebas, como son los que utilizan la técnica de respiración corriente y los que utilizan dosímetro, podemos indicar que, aun siendo diferentes, los resultados obtenidos con ambas son muy similares.

Procedimiento

- Puesto que la metacolina es una sustancia broncoconstrictora, debemos disponer de oxígeno, pulsioxímetro, esfigmomanómetro y personal y medicación adecuados para tratar el broncoespasmo.
- Debemos explicar al niño y a sus padres el procedimiento y obtener el consentimiento informado. Indicar al paciente que no debe tomar broncodilatadores al menos 12 horas antes de la realización de la prueba, incluyendo montelukast.
- Las diluciones de la solución ya preparada y bien rotulada deben conservarse en el frigorífico y se deben sacar 30 minutos antes del comienzo para que esté a temperatura ambiente.
- Minimizar la exposición del técnico a la metacolina, mediante ventilación adecuada de la sala e incluso utilizando filtros espiratorios.

- Medir y registrar la FC, FR, saturación de oxígeno.
- Se considera contraindicación absoluta para la realización de la prueba un FEV₁ inferior al 65%.
- Se realiza una primera inhalación con diluyente. El valor del FEV₁ obtenido tras esta primera inhalación se utilizará como referencia para calcular el FEV₁ diana, que será aquel que indique la caída del 20% sobre el valor basal.
- Continuaremos con las inhalaciones tal como estén especificadas en nuestro protocolo y realizaremos espirometrías seriadas.
- Siempre que se produzca un descenso del FEV₁ > 10% o el paciente presente síntomas, administrar salbutamol inhalado y repetir la espirometría a los 10 minutos para verificar la reversión de la broncoconstricción.
- La prueba se interrumpe si tras alguna de las nebulizaciones se alcanza el FEV₁ diana en cuyo caso se administrarán 4 dosis de salbutamol (0,1 mg/dosis) con cámara espaciadora. Repetiremos la espirometría a los 10 minutos de administrar el broncodilatador, confirmando que alcanza un valor de FEV₁ ≥ 90% del valor inicial.
- Posteriormente se calcula la dosis o concentración de metacolina (PD₂₀ o PC₂₀) que ha producido el descenso del 20% FEV₁.
Este tipo de pruebas son algo más complejas de realizar y necesitan de un alto nivel de conocimiento, colaboración y control.
- No comenzar con la prueba si previamente la colaboración del paciente no ha sido satisfactoria.
- Es de obligado cumplimiento comprobar de forma rutinaria el débito nebulizador que utilizamos y el tamaño de las partículas que se obtienen.
- Al acabar cada nebulización, debemos conseguir dos espirometrías reproducibles en las que el FEV₁ no difiera más del 5%. Se recomienda recoger el mayor valor.
- Algunos pacientes pueden presentar síntomas transitorios como disnea, opresión torácica, tos y sibilancias, que ceden en pocos minutos. No se han descrito reacciones adversas tardías a las dosis habitualmente utilizadas.

Mantenimiento de los equipos de función pulmonar.

Control de calidad

A. Aldasoro Ruiz

DUE Unidad de Neumología Infantil. Hospital Donostia. San Sebastián.

Las distintas sociedades de patología respiratoria han dictado normativas y/o recomendaciones para realizar, de forma estandarizada, las pruebas de función pulmonar. No obstante, aunque las conozcamos, esto no presupone que son observadas con rigor.

El control de calidad es la comprobación o vigilancia regular del cumplimiento de las normativas o recomendaciones en la realización de las distintas pruebas de función respiratoria y una herramienta necesaria para asegurar que se cumplen con rigor.

La inspección de los equipos, el control de calidad y la calibración son indispensables en un buen laboratorio de función pulmonar. Los mínimos requerimientos necesarios son¹:

- 1ª. Mantenimiento del diario de calibración.
- 2º. Documentación de reparaciones y otras alteraciones del equipo.
- 3º. Registro de los datos del *software* y *hardware* y/o sus cambios.
- 4º. Si el equipo es cambiado de ubicación, los procedimientos de calibrado y control de calidad deberán repetirse antes de comenzar a utilizarlo y realizar las pruebas.

Control de calidad del equipo

1. Calibración diaria del equipo y siempre que existan cambios de temperatura, con jeringa de 3 litros. Control de fugas.
2. Comprobar la linealidad del equipo en flujo y volumen, inyectando el volumen de una jeringa de tres litros con diferentes flujos. Se considera aceptable que, a distintos flujos, el volumen se mantiene constante. Es recomendable realizarlo una vez a la semana.
3. Aunque los equipos actuales son sistemas computarizados donde el tiempo se registra con seguridad,

en los espirómetros mecánicos puede ser necesario chequear trimestralmente la escala de tiempo.

4. Cuando existan cambios en el *software*, registro de fecha de instalación y realización de test utilizando individuos control.

La utilización de una libreta de mantenimiento en la que registraremos las calibraciones diarias, quincenales y/o mensuales, nos ayudarán a evidenciar errores acumulados que, con el tiempo, pueden pasar desapercibidos e incluso darnos información de cuándo y qué tipo de comportamiento inadecuado sufre el aparataje.

Además, deberá existir en el laboratorio un manual de manejo, redactado por el personal, que incluirá las instrucciones de uso recomendadas por el fabricante, las formas de uso del propio laboratorio, así como el plan de control de calidad, las indicaciones y los valores de referencia que se utilizan.

Limpieza y control de la infección

La inoculación externa de agentes patógenos en faringe y vías aéreas a través de aerosoles contaminados producidos por los equipos de función pulmonar y terapia respiratoria puede ser la responsable, aunque en pequeña medida, de infecciones respiratorias⁵.

El mantenimiento y limpieza del aparataje se realizará según las instrucciones proporcionadas por el fabricante, teniendo especial cuidado en el lavado cuidadoso de las partes más expuestas, como son los tubos, conexiones y boquillas.

Dentro de los equipos utilizados en el estudio de función pulmonar, vamos a analizar aquellos que únicamente conectan las vías aéreas del paciente con el equipo y los que permitan administrar algún tipo de aerosol en las mismas.

- Siempre antes y después de realizar la prueba, lavado de manos. El uso de guantes es obligatorio en

el manejo y mantenimiento de equipos de función pulmonar siempre que se manejen o manipulen secreciones u objetos contaminados.

- Los aparatos de función respiratoria deben lavarse externamente con agua y jabón y siempre cumpliendo los cuidados específicos del fabricante.
- Boquillas. Considerados objetos de riesgo de transmisión semicrítica requieren desinfección de alto nivel. Pueden ser de un solo uso y desechables o reutilizables. Estas últimas deben someterse a lavado con agua y jabón para posterior esterilización con óxido de etileno. Si esto no fuera posible, se pueden someter a alta desinfección utilizando solución de glutaraldehído al 2%.
- Pinzas de oclusión nasal. Aunque es recomendable que sean de un solo uso (por lo menos, las almohadillas o esponjas) al estar en contacto con piel intacta se recomienda lavado y desinfección de bajo nivel.

Espirómetro

- Circuitos, conexiones y válvulas. Deben lavarse con agua y detergente y esterilizarlos en óxido de etileno al menos una vez por semana o desinfección de alto nivel utilizando glutaraldehído al 2%.
- Neumotacómetro. Estos elementos mantienen la temperatura necesaria para evitar la condensación de agua y evitan así que no se produzca crecimiento bacteriano. Alguna de las piezas, como son los tamices, deben cambiarse cada jornada laboral y cuando haya depósito de sustancias en el mismo. Lavado con agua y detergente (siguiendo las instrucciones del fabricante) y alta desinfección con glutaraldehído al 2%.
- Filtros antibacterianos y antivíricos. Puesto que no existen evidencias de transmisión infecciosa tras la realización de pruebas de función pulmonar, parece que no es obligatorio el uso de este tipo de filtros si toman las precauciones y cumplen las normas anteriores en lo que respecta al mantenimiento de los equipos. No obstante, se deben utilizar siempre ante la sospecha de infección tuberculosa, VIH y en pacientes afectados de fibrosis quística.

Cámaras espaciadoras

Son elementos plásticos que constan de boquilla, en ocasiones, mascarilla, válvulas y cámara propiamente dicha. Se sitúan entre la boca del paciente y el

cartucho presurizado del aerosol. Para su limpieza debemos considerar si el uso es exclusivo del propio paciente o reciclable para uso de varios pacientes en el hospital. En este caso deberá desmontarse la cámara, boquillas, mascarillas y válvulas, lavarse con agua y detergente y, posteriormente, esterilización o desinfección.

Nebulizadores

Aparatos utilizados para la realización de pruebas de broncoprovocación en laboratorios de función pulmonar. Al igual que las boquillas, están en contacto con membranas mucosas (boca) por lo que existe un riesgo medio de infección. Recomendaríamos que siempre que se utilicen:

- Separar todos los elementos: boquillas, depósitos, tubuladuras...
- Limpieza con agua caliente y detergente.
- Esterilizar las partes que estén en contacto directo con el paciente o realizar alta desinfección.

Bibliografía

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
2. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
3. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-61.
4. Casán P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J, Sanchos J. Normativa para la espirometrías forzada. Recomendaciones SEPAR (1). Barcelona: Ediciones Doyma; 1985. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 132-42.
5. Torres A, Burgos F, Casán J, Marín J, Pi-Sunyer T. Control microbiológico de los equipos de función y terapia respiratoria (1995). Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Ed. Doyma; 1998.
6. Villa JR, González MI, Villalobos E. Espirometría en el niño entre 3 y 6 años. *Avances en neumología pediátrica* Madrid: Ergon; 2006. p. 211-22.
7. Garmendia A. Estudio de la hiperrespuesta bronquial en el niño colaborador. Libro ponencias III Curso sobre función pulmonar en el niño. Madrid: Ergon; 2001. p. 55-9.
8. Moreno A. Pruebas de broncoprovocación con estímulos directos o indirectos: metacolina y adenosina. Libro ponencias V Curso sobre función pulmonar en el niño. Madrid: Ergon; 2005. p. 83-90.