

Utilidad del $VEF_{0,5}$ versus VEF_1 en la interpretación de la espirometría realizada en preescolares asmáticos

MARCELA LINARES P.*, RODOLFO MEYER P.** , PEDRO PABLO COX F.* e ILSE CONTRERAS E.*

Utility of $FEV_{0,5}$ versus FEV_1 in interpreting spirometry in preschool children with asthma

Background: FEV_1 is not easily obtained in preschool children. **Objective:** To evaluate the utility of $FEV_{0,5}$ vs FEV_1 in the spirometry of asthmatic preschool children. **Material and Methods:** spirometry was performed to 39 asthmatic children and 77 controls. Each child performed maneuvers during 15 minutes without nose clip and if required a computer-animation program was used. An acceptable curve was defined as a register with evident peak expiratory flow (PEF) without sudden cessation of air flow at more than 20% of the previously measured PEF. **Results:** 94% and 90% of healthy and asthmatics performed at least two acceptable curves. Median age in healthy children was 4.7 years-old (2.5 to 5.9) and 3.8 years-old (2.3 to 5.2) in asthmatics. FEV_1 was obtained in 51.3% of controls and in 43% of asthmatics. In contrast $FEV_{0,5}$ was obtained in all the children. A significant bronchodilator response was observed in $FEV_{0,5}$ in 49% of asthmatics. **Conclusions:** $FEV_{0,5}$ was more useful than FEV_1 in interpreting spirometry in 3 to 5 years old children with asthma.

Key words: spirometry, preschool children, $FEV_{0,5}$.

Resumen

Introducción: El VEF_1 no siempre puede obtenerse en preescolares. **Objetivo:** Evaluar la utilidad del $VEF_{0,5}$ versus VEF_1 en la espirometría de preescolares asmáticos. **Material y Método:** Se realizó una espirometría a 39 niños asmáticos y 77 controles sanos. Cada niño efectuó todas las curvas posibles en 15 minutos, sin clip nasal y con programas de incentivo según necesidad. Se consideraron aceptables curvas con flujo espiratorio máximo (PEF) evidente y sin finalización brusca en flujos $>$ al 20% del PEF. **Resultados:** Lograron 2 curvas aceptables 94% de los niños sanos y 90% de los asmáticos. La edad promedio fue 4,7 años (2,5-5,9) en sanos y 3,8 años (2,3-5,2) en asmáticos. Se obtuvo VEF_1 en el 51,3% de los sanos y en 43% de los asmáticos. Todos lograron $VEF_{0,5}$. Se observó respuesta broncodilatadora significativa en $VEF_{0,5}$ en el 49% de los asmáticos. **Conclusiones:** El $VEF_{0,5}$ tiene mayor utilidad que el VEF_1 en la interpretación de la espirometría en niños de 3 a 5 años con asma.

Palabras clave: espirometría, preescolar, $VEF_{0,5}$.

Introducción

La correcta interpretación de la espirometría depende del acucioso seguimiento de los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad estandarizados por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y por la Sociedad Respiratoria Europea (ERS), lo que permite minimizar la variabilidad de la prueba^{1,2}.

Se ha observado que las exigencias estableci-

das en estas estandarizaciones son difíciles de alcanzar para niños pequeños, incluso para escolares con experiencia en la realización de espirometría^{3,4}.

En un estudio nacional, recientemente publicado, se encuentra que el 90% de un grupo de preescolares, logran obtener espirometrías reproducibles según la ATS, pero cabe destacar que es un estudio retrospectivo y el 90% de los niños eran mayores de 5 años⁵.

* Pediatra Broncopulmonar. Unidad de gestión clínica del niño. Hospital Padre Hurtado.

** Kinesiólogo. Laboratorio de función pulmonar infantil. Hospital Padre Hurtado.

A pesar de que se han desarrollado varias técnicas que permiten medir la función pulmonar en niños que no colaboran, tienen el inconveniente de requerir equipos muy costosos, o ser de difícil interpretación, por lo que no son masivamente utilizadas en todos los laboratorios. Por otro lado, valores espirométricos en la edad preescolar son los datos que faltan para poder obtener un seguimiento longitudinal de la función pulmonar en las distintas patologías que comienzan en edades tempranas de la vida⁶.

En los últimos 5 años han surgido numerosas publicaciones que demuestran que los preescolares pueden realizar espirometrías reproducibles, cuando se adaptan las exigencias a las condiciones fisiológicas de este grupo etario⁴⁻¹⁴.

Basados en nuestra experiencia en la evaluación de la función pulmonar en niños pequeños, las condiciones del equipo del que disponemos y los datos recientemente publicados en la literatura, diseñamos una estandarización para realizar e interpretar la espirometría en preescolares¹³.

En niños de 2 a 5 años es muy frecuente obtener tiempos espiratorios menores de 1 segundo, por lo que el VEF₁ clásicamente utilizado para interpretar espirometrías en adultos y niños mayores no siempre puede obtenerse en preescolares. El VEF_{0,5} es un parámetro que se logra en todas las espirometrías, incluso en preescolares, ya que es muy difícil de encontrar una curva aceptable con un tiempo espiratorio menor a medio segundo. Hasta el momento no encontramos trabajos en la literatura que determinen el valor del VEF_{0,5} en la interpretación de la espirometría en preescolares.

El objetivo de este trabajo es evaluar la utilidad del VEF_{0,5} versus el VEF₁ en la espirometría con estandarización modificada realizada en preescolares con diagnóstico clínico de asma.

Material y Método

Se realizó una espirometría estandarizada para preescolares a 39 niños asmáticos y a 77 niños sanos seleccionados por encuesta y con consentimiento informado, en el laboratorio de función pulmonar infantil del Hospital Padre Hurtado de la Región Metropolitana de Santiago, Chile.

Se utilizó un equipo Jaeger MasterScreen IOS, Würzburg, Alemania, disponible comercialmente. Este incluye un neumotacógrafo Jaeger tipo Lilly con una adecuación de + 3%, un rango de flujo de + 20 L/s y transductores de flujo y

presión con una linealidad menor al 0,5%. El equipo fue calibrado diariamente con una jeringa de 2 L.

Previo a la espirometría, se realizó medición de peso, talla y examen físico, descartándose los niños con un cuadro respiratorio agudo en el grupo de sanos. Estos últimos realizaron la espirometría en grupos de a 6, comenzando por el menos tímido, en cambio los niños asmáticos fueron citados en forma individual.

Cada niño efectuó todas las curvas espiratorias forzadas posibles en un tiempo máximo de 15 minutos, en posición de pie y sin clip nasal. En el momento del examen se grabaron las 5 curvas visiblemente mejores, definidas como un PEF evidente y de rápido ascenso, espiración sin artefactos ni evidencia de inspiración temprana o cese brusco de la espiración. En algunos casos y según el criterio del operador se utilizaron los programas de animación de las velas y el globo. Todos los exámenes fueron conducidos por la misma persona y ninguno de los niños estudiados había realizado espirometrías previamente. En el análisis posterior de los exámenes se consideraron aceptables las curvas con un PEF evidente y sin finalización brusca en flujos > al 20% del PEF, sin importar el tiempo espiratorio (Figura 1). La reproducibilidad alcanzada para CVF, VEF_{0,5} y VEF₁ fue entre el 5 y el 12%.

La descripción de la encuesta para seleccionar niños sanos y la estandarización para realizar e interpretar la espirometría para preescolares está detalladamente descrita en una publicación anterior¹³.

Los niños asmáticos fueron diagnosticados por un pediatra broncopulmonar, la severidad de los mismos fluctuó entre episódico frecuente a persistente según la clasificación de GINA. Todos ellos estaban utilizando corticoides inhalados al momento de la prueba y se había suspendido el uso de broncodilatadores de acción corta por al menos 6 h y los de acción prolongada por al menos 12 h. Sólo los niños asmáticos realizaron la espirometría pre y post broncodilatador. Este consistió en 2 *puffs* de salbutamol de 100 µg cada uno separados por 3 minutos y aplicados con inhalador de dosis medida y aerocámara adecuada para la edad.

Para cada examen se obtuvieron las curvas de volumen tiempo y flujo-volumen y se tabuló el tiempo espiratorio (TE) real de la curva con mejor CVF, cuidando de descartar el TE falsamente sobreestimado por el *software*. Esto ocurría cuando el niño quitaba su boca de la pieza bucal antes de inspirar nuevamente o cuando el operador no detenía el registro. También se

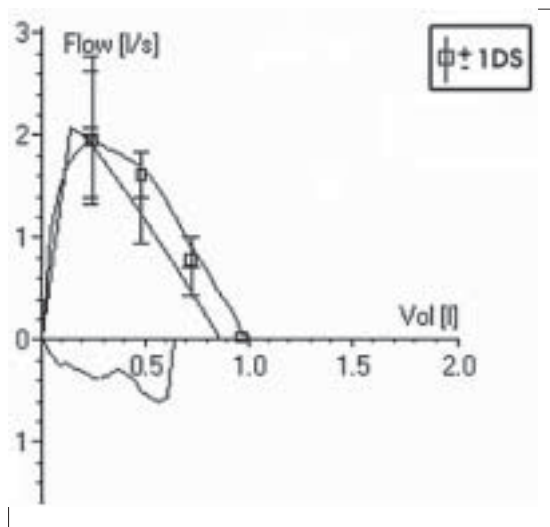


Figura 1. Ejemplo de curva flujo/volumen aceptable: se expresa el flujo en litros por segundo en función del volumen en litros. Está representada la curva construida con valores teóricos y sus desviaciones estándar (DS) en los FEF₂₅, ₅₀ y ₇₅, calculados de la extrapolación de valores de Zapletal¹¹ en niños mayores. La curva inspiratoria realizada por el niño (inferior) tiene un volumen menor que la espiratoria, probablemente por que el niño coloca su boca en la boquilla luego de haber comenzado la inspiración. La curva espiratoria (superior) presenta un PEF claro, no se observan artefactos en la zona descendente, no finaliza en forma brusca y se superpone a las desviaciones estándar de la curva predictiva.

registraron los tres mejores valores de VEF_{0,5} y VEF₁ de cada paciente, para el cálculo de reproducibilidad y del coeficiente de variación. Se descartaron los VEF₁ falsos, obtenidos de una extrapolación calculada por el *software*. Esto se ponía en evidencia cuando el equipo arrojaba un valor de VEF₁, generalmente igual a la CVF y el TE correspondiente a la misma curva era menor de 1 segundo.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, presentadas como porcentajes, promedio y desviación estándar (DS).

Resultados

Se reclutaron 80 niños sanos y 43 asmáticos, de los cuales no quisieron hacer el examen 3 y 4 niños en cada grupo respectivamente. Lograron al menos 2 curvas aceptables en el 94% (72/77) de los niños sanos y el 90% (35/39) de los asmáticos que realizaron la espirometría. Todos los preescolares que participaron del estudio tenían un consentimiento informado firmado por uno de sus padres. Las características epidemiológicas, distribución por rangos etarios y la relación de la talla con la edad y el sexo en ambos grupos están resumidas en las Tablas 1 y 2. La edad promedio fue de 4,7 años (2,5-5,9), 46% hombres en el grupo de sanos y de 3,8 años (2,3-5,2), 60% hombres en el grupo de asmáticos.

Los niños sanos con antecedente familiar de asma de primera línea y los expuestos al humo del tabaco no fueron descartados, ya que en el modelo de regresión multivariada realizado en

Tabla 1. Características de los niños estudiados en ambos grupos

| | Asmáticos | Sanos |
|--|------------------|------------------|
| Promedio de edad en años (rango) | 3,8 (2,3-5,2) | 4,7 (2,5-5,9) |
| % hombres | 60 | 46 |
| Promedio de talla (rango) | 101 (85-115) | 106 (92-120) |
| % expuestos humo del tabaco | 10 | 27,7 |
| % expuestos a estufa de parafina | 25 | 54 |
| % niños con algún antecedente familiar de 1 ^{era} línea de asma | 30 | 8,3 |

Tabla 2. Distribución por rango etario, talla y sexo de los dos grupos estudiados

| | Asma | | Sanos | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Hombres | Mujeres | Hombres | Mujeres |
| % niños de 2 a 3 años | 28,6 | 25,7 | 9,7 | 6,9 |
| % niños de 4 a 5 años | 28,6 | 17,1 | 31,9 | 51,4 |
| Promedio de talla (rango) niños 2-3 años | 98 (87-112) | 98 (87-112) | 99 (93-103) | 96 (93-100) |
| Promedio de talla (rango) niños 4-5 años | 104 (95-115) | 102 (87-112) | 108 (94-120) | 108 (94-120) |

Tabla 3. Características de las variables analizadas en ambos grupos

| | Asmáticos | Sanos |
|--|----------------|---------------|
| VEF ₁ (L) \bar{x} (DS) | 0,96 (0,03) | 1,13 (0,03) |
| VEF _{0,5} (L) \bar{x} (DS) | 0,74 (0,03) | 0,9 (0,03) |
| Coefficiente de variación del VEF ₁ (%) | 4 | 3 |
| Coefficiente de variación del VEF _{0,5} (%) | 3,7 | 4 |
| TE (s) \bar{x} (rango) | 1,07 (0,6-1,5) | 1,3 (0,6-3,9) |
| % niños con TE > 1 s | 43 | 51 |

TE: tiempo espiratorio.

estudios previos, ni el cigarrillo ni el asma en los padres influyeron en la función pulmonar⁸. En un trabajo anterior, realizado para obtener valores de referencia, el 28% de los niños sanos estaban expuestos al humo del tabaco⁷. Por otro lado, si sólo se estudian los niños no expuestos a fumadores, en una población donde el 54% está expuesto, la muestra no sería representativa.

El promedio y desviación estándar de las variables analizadas se resumen en la Tabla 3. Se obtuvo VEF₁ en el 51,3% y el 43% de los niños sanos y asmáticos respectivamente. En el grupo de niños asmáticos, el 55% de los que tenían entre 2 a 3 años y el 44% de los de 4 a 5 años presentaron un TE de al menos 1 segundo. Esta diferencia por rango etario, no se pudo evaluar entre los niños sanos, ya que menos de 10% de ellos tenían entre 2 y 3 años (Tabla 2). Todos los niños de ambos grupos lograron VEF_{0,5} con un coeficiente de variación de 4% en el grupo de sanos y 3,7% en los asmáticos (Tabla 3).

La respuesta broncodilatadora fue evaluada en el grupo de niños asmáticos, considerándose una respuesta significativa, a un cambio igual o mayor al 12% del valor basal para VEF₁ y VEF_{0,5}, lo que correspondió a más de 3 veces el coeficiente de variación de estos parámetros. Esta respuesta se encontró en VEF_{0,5} en el 49% del total de los niños asmáticos y en 3 niños de los 16 que lograron al menos 2 valores reproducibles de VEF₁ (8,5% del total de asmáticos). En 11 de los 35 niños asmáticos (31%), se encontró respuesta broncodilatadora mayor al 30% en FEF₂₅₋₇₅. Al evaluar las tres variables juntas en cada paciente, se observa respuesta al salbutamol en 20 de ellos (57%) (Figura 2).

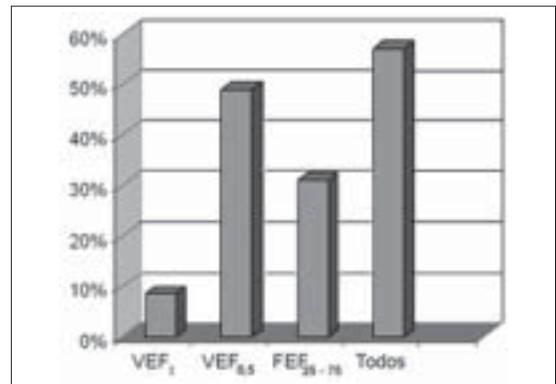


Figura 2. Porcentaje de niños asmáticos con respuesta broncodilatadora significativa en VEF₁, VEF_{0,5}, FEF₂₅₋₇₅ y cuando se tiene en cuenta los tres índices en cada paciente (todas).

Discusión

En los últimos años han surgido numerosas publicaciones que demuestran que los preescolares son capaces de realizar espirometrías aceptables y reproducibles^{4,15}. El porcentaje de éxito aumenta cuando se utilizan programas de incentivo especiales⁹, o cuando se adapta la estandarización a las características fisiológicas de este grupo etario^{7,8,10,11,15}.

Los preescolares más pequeños vacían sus pulmones completamente en un segundo, debido a que tienen un volumen pulmonar pequeño en relación a la vía aérea^{3,14}. Esta característica fisiológica, explica por qué frecuentemente, no son capaces de lograr un tiempo espiratorio mayor a 1 segundo y, por lo tanto, no se puede obtener un valor real de VEF₁. Debido a esto, se recomienda el registro de VEF_{0,5} y VEF_{0,75}, además del VEF₁ cuando es logrado, para la interpretación de la espirometría en preescolares^{14,15}. Nosotros no evaluamos el VEF_{0,75} en este trabajo, ya que no se encuentra disponible en el *software* del equipo utilizado.

Según lo sugerido en la literatura, consideramos aceptables a las espirometrías que no finalizaran bruscamente en flujos mayores a un 20% del PEF, sin definir un tiempo espiratorio exigido ni la presencia de *plateau*, ya que es una característica muy difícil de lograr en los preescolares, sobre todo en los menores de 4 años^{7,12,14}. Observamos que aproximadamente la mitad de los preescolares de ambos grupos lograron exhalar durante 1 segundo. Los niños sanos mostraron un TE directamente proporcional con la edad, de tal forma que el 37,5% de los menores de 5 años y el 71,8% de los mayo-

res de esta edad pudieron mantener la espiración durante más de 1 segundo. Este hallazgo tiene semejanza con lo publicado en estudios anteriores^{3,12,14,15}. En un trabajo nacional recientemente publicado, se observó que el 90% de los preescolares lograron al menos 2 maniobras con un TE mayor de 1 segundo y 78% sobre 3 segundos. Esta diferencia con nuestro estudio, probablemente se deba a que en el trabajo de Hernández y colaboradores la mayoría de los niños tenían entre 5 y 6 años y uno de los criterios para considerar a la espirometría como aceptable fue un TE de al menos 3 segundos⁵. En cambio, en el presente estudio, la mayoría de los niños tienen entre 3 y 5 años y no se estableció un TE mínimo como criterio de aceptabilidad de las curvas. Incluso, menos niños asmáticos que sanos lograron un TE mayor a 1 segundo, lo que puede explicarse por que los asmáticos tuvieron un promedio de edad un año menor que los sanos.

A pesar de que en algunos casos se puede obtener VEF₁, su valor en el preescolar más pequeño es discutible, ya que estos niños tienen un tamaño de la vía aérea proporcionalmente mayor al del volumen pulmonar y vacían este volumen rápidamente, por lo que la relación VEF₁/CVF es normalmente sobre el 90%, con lo que se puede subestimar la presencia de patología obstructiva¹⁴.

A pesar de que el diagnóstico de asma en niños es fundamentalmente clínico, objetivar una respuesta significativa al broncodilatador permite ratificar el diagnóstico. Incluso, hay algunos interesantes estudios que determinan que la respuesta broncodilatadora en el preescolar sería un predictor de la función pulmonar en el adolescente y adulto asmático y estaría relacionado con una mejor respuesta a corticoides²⁰. El VEF₁ es uno de los parámetros más comúnmente utilizados para definir el informe de la espirometría y evaluar la respuesta broncodilatadora, debido a que es en gran medida independiente del esfuerzo y tiene baja variabilidad¹⁹. La utilidad del FEF₂₅₋₇₅ es limitada por su alta variabilidad y por ser dependiente del volumen, por lo que sólo se puede considerar en la respuesta al broncodilatador cuando la CVF es la misma en ambos tiempos del examen y el porcentaje de cambio está por encima del 30% del basal¹⁷. A pesar de estas observaciones, en nuestro estudio, el FEF₂₅₋₇₅ fue de gran utilidad para evaluar respuesta broncodilatadora.

Hay trabajos que proponen considerar en la interpretación de la espirometría, no sólo la respuesta broncodilatadora al cambio del VEF₁, si

no también correlacionarlo con los cambios producidos en los flujos espiratorios y forma de la curva flujo/volumen²¹. En nuestro estudio comprobamos que la respuesta significativa al broncodilatador en el grupo de asmáticos se obtuvo en el 8,5%, 49% y 31% de los niños al interpretar el VEF₁, VEF_{0,5} y FEF₂₅₋₇₅ separadamente. Al evaluar la respuesta en los 3 parámetros simultáneamente en cada niño, en un 57% de ellos fue significativa.

Podemos observar la baja utilidad del VEF₁ por sí sólo en la interpretación de la espirometría en este grupo de asmáticos, ya que se obtuvo VEF₁ en la mitad de los niños y en sólo 3 de ellos se objetivó respuesta al broncodilatador en este parámetro. La importancia de utilizar el VEF_{0,5} en la interpretación de curvas espiratorias forzadas ha sido demostrado en otros estudios realizados en lactantes, donde la obtención de VEF₁ es también dificultosa¹⁸.

La respuesta broncodilatadora en VEF₁, expresada como el porcentaje de cambio con relación al valor basal, oscila en los distintos trabajos entre un 10 y 15%; incrementos menores al 8% están dentro de la variabilidad de la medición^{17,21}. Nosotros consideramos como significativo un cambio mayor a 3 veces el coeficiente de variación lo que implica una respuesta que no obedece a la variabilidad de la prueba y coincide con lo recomendado en la literatura^{17,18}. El coeficiente de variación en nuestro estudio del VEF₁ y del VEF_{0,5} de ambos grupos, es semejante al encontrado en adultos y coincide con los valores de otros trabajos en preescolares⁷.

La limitación más importante de nuestro estudio radica en la falta de evaluación de la respuesta al salbutamol en niños sanos, por lo que no pudimos evaluar la significancia de la respuesta broncodilatadora en asmáticos comparada con los niños sanos. De todas formas, en estudios anteriores en niños pequeños sanos, se ha observado una respuesta al broncodilatador de 4,3% para VEF_{0,5} y 11% para FEF₂₅₋₇₅, lo que dista mucho de lo considerado como significativo en los niños asmáticos aquí estudiados¹⁸.

Concluimos que el VEF_{0,5} tiene mayor utilidad que el VEF₁ en la interpretación de la espirometría de los preescolares, sobretodo los menores de 5 años, debido a que un gran porcentaje de ellos no es capaz de lograr un TE mayor de 1 segundo, es un parámetro altamente reproducible y manifiesta respuesta broncodilatadora significativa más frecuentemente que el VEF₁ en los asmáticos de nuestro estudio. Por lo que se sugiere la incorporación de VEF_{0,5} en la interpretación de la espirometría del preescolar.

Bibliografía

- 1.- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
- 2.- QUANJER P H, TAMMELING G J, COTES J E, PEDERSEN O F, PESLIN R, YERNAULT J C. 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 Suppl* 1993; 16: 5-40.
- 3.- ARETS H G, BRACKEL H J, VAN DER ENT C K. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 2001; 18: 655-66.
- 4.- KANENGISER S, DOZOR A J. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 144-9.
- 5.- HERNÁNDEZ J, SÁNCHEZ I, ARANDA D, CAMPOS E, HOLMGREN N L, BERTRAND P, et al. Utilidad de la espirometría en preescolares de 4 a 5 años. *Rev Chil Enf Respir* 2006; 22: 31-6.
- 6.- MAROSTICA P J, WEIST A D, 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.
- 7.- EIGEN H, BIELER H, GRANT D, CHRISTOPH K, TERRILL D, HEILMAN D K, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 619-23.
- 8.- NYSTAD W, SAMUELSEN S O, NAFSTAD P, EDVARDBSEN E, STENSRUD T, JAAKKOLA J J. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax* 2002; 57: 1021-7.
- 9.- 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.
- 10.- JONES M H, DAVIS S D, GRANT D, CHRISTOPH K, KISLING J, TEPPER R S. Forced expiratory maneuvers in very young children. Assessment of flow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 791-5.
- 11.- ZAPLETAL A, CHALUPOVA J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 200-7.
- 12.- CRENESSE D, BERLIOZ M, BOURRIER T, ALBERTINI M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 56-61.
- 13.- LINARES M, CONTRERAS I, COX P P, BURGOS P, LARA J, MEYER R. Evaluación del rendimiento de la espirometría en preescolares sanos con estandarización adaptada a este grupo etario. *Rev Chil Enf Respir* 2006; 22: 155-63.
- 14.- AURORA P, STOCKS J, OLIVER C, SAUNDERS C, CASTLE R, CHAZIPARASIDIS G, et al. Quality control for spirometry in pre-school children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1152-9.
- 15.- NÈVE V, EDMÉ J L, DEVOS P, DESCHILDRE A, THUMERELLE C, SANTOS C, et al. Spirometry in 3- 5 year- old children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 735-43.
- 16.- RANGANATHAN S, HOO A F, LUM S Y, GOETZ I, CASTLE R A, MADGE S L, STOCKS J. Exploring the relationship between forced maximal flow at functional residual capacity and parameters of forced expiration from raised lung volumen in healthy infants. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 419-28.
- 17.- PELLEGRINO R, VIEGI G, BRUSASCO V, CRAPO R O, BURGOS F, CASABURI R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
- 18.- GOLDSTEIN A B, CASTILE R G, DAVIS S D, FILBRUN D A, FLUCKE R L, MCCOY K S, et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 447-54.
- 19.- BUSAMRA M H, CUKIER A, STELMACH R, RODRÍGUEZ J C. Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescents with asthma. *Chest* 2005; 127: 530- 5.
- 20.- TANTISIRA K G, FUHLBRIGGE A L, TONASCIA J, VAN NATTA M, ZEIGER R S, STRUNK R C, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1264-71.
- 21.- MONGE M, CEA I, RAMÍREZ M, CAUSSADE S, ÁLVAREZ C, SÁNCHEZ I. Comparación entre el porcentaje de respuesta del VEF₁ al broncodilatador, con respecto a otros índices espirométricos, en pacientes pediátricos. *Rev Chil Enf Respir* 2001; 17: 19-24.