

UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS DE FUNCIÓN PULMONAR EN EL NIÑO

UTILITY OF LUNG FUNCTION TESTS IN CHILDREN

Dr. Prof. Luciano E. Busi

Hospital de Trelew, Chubut, Argentina

Comité de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

ABSTRACT

Pulmonary function testing in children includes a large number of methods and aspects. Children constitute a very heterogeneous group of individuals, among which are non-collaborative infants and preschoolers who represent a challenge in the development of new methods that do not require collaboration or coordination. This review attempts to achieve a comprehensive approach to pulmonary function tests in children that allow the physician working in pediatrics to get to know: their pathophysiological bases; the reasons for a request for a pulmonary function test taking into account the underlying pathophysiological process that is suspected; the study procedures; the possible clinical findings and their interpretation; the advantages and limitations of several of the tests. Information related to spirometry is developed more specifically, since it is the most widespread, accessible and widely validated methods.

Keywords: pulmonary function test, respiratory disease, pediatrics, spirometry, obstructive pulmonary disease.

RESUMEN

El estudio de la función pulmonar (FP) en niños abarca un gran número de métodos y aspectos. La edad pediátrica en sí constituye un grupo muy heterogéneo de individuos, entre los que se encuentran los de edades más tempranas que son no colaborativos y que representan un desafío en el desarrollo de nuevos métodos que no requieran colaboración ni coordinación. En esta revisión se describirá un enfoque integral de los estudios de FP más utilizados en niños. Se mencionan sus bases fisiopatológicas; los motivos de un pedido de estudio de FP teniendo en cuenta el proceso fisiopatológico subyacente que se sospecha; los posibles hallazgos clínicos y su interpretación y las ventajas y limitaciones de varios de los test.

Palabras clave: test de función pulmonar, enfermedad respiratoria, pediatría, espirometría, enfermedad pulmonar obstructiva.

INTRODUCCIÓN

El estudio de la FP en niños abarca un gran número de métodos y aspectos. La edad pediátrica en sí constituye un grupo muy heterogéneo de individuos, entre los que se encuentran los de edades más tempranas que son no colaborativos y que representan un desafío en el desarrollo de nuevos métodos que no requieran colaboración ni coordinación. Antes de comenzar una revisión de los mismos señalaré algunas particularidades del sistema respiratorio en este grupo etario:

- Los lactantes son respiradores nasales preferentemente, con una resistencia nasal que representa aproximadamente el 50% de la resistencia total de la vía aérea. Como consecuencia se recomienda esperar por lo menos 3 semanas luego de una infección respiratoria para realizar un test de FP y tener en cuenta que menos porcentaje de material aerosolizado llega al pulmón que en un adulto respirador bucal.
- Los niños presentan una pared torácica altamente

complaciente. Esto produce una tendencia a la baja (en relación a la capacidad pulmonar total) y a la inestabilidad de la capacidad residual funcional (CRF), así como una tendencia al cierre de la pequeña vía aérea durante la respiración corriente o tidal. En los primeros meses de vida los niños regulan el flujo y tiempo espiratorio para mantener la CRF.

- Durante el primer año de vida, el reflejo de Hering-Breuer está fisiológicamente activo durante la respiración tidal.
- El estudio de la FP en los niños más pequeños se hace muchas veces durante el sueño debido a la falta de cooperación de los mismos, requiriendo algún tipo de sedación en ocasiones.
- Los niños preescolares requieren un gran estímulo y mucha paciencia para realizar los test de FP que requieran cooperación. Puede ser de ayuda por ejemplo entregar el tubo de cartón o plástico para espirometría para practicar en casa días previos a la realización del estudio, así como la utilización de juegos o estímulos visuales.

Cualquiera sea el estudio de función pulmonar (EFP) utilizado, es fundamental:

- Tener en claro qué es lo que se busca con el estudio. Para ello se especifican en la tabla 1 los posibles usos de los estudios de función pulmonar en niños (1).
- Tener en cuenta la relevancia, confiabilidad y factibilidad de los diferentes estudios disponibles (figura 1) (2).
- La utilización de valores de referencia adecuados (3), lo cual evita la mala interpretación de los resultados. No todos los test de función pulmonar tienen valores de referencia

Correspondencia:

Dr. Prof. Luciano E. Busi

adecuados para todos los grupos etarios y razas o poblaciones específicas.

- Que la metodología del estudio esté estandarizada entre los diferentes centros (4) para disminuir las diferencias posibles entre los mismos.
- Que los reportes de los estudios sigan las últimas normas redactadas y aceptadas por las diferentes sociedades reconocidas mundialmente (5).

Siempre el pedido del EFP debe estar basado en el proceso fisiopatológico subyacente que se sospecha. En la tabla 2 se muestran ejemplos de la información clínica que puede derivarse de los principales EFP en niños (6). Se han desarrollado y validado diferentes protocolos para referenciar pacientes a un laboratorio de función pulmonar pediátrico, teniendo en cuenta diferentes variables (entre ellos patología y edad) (ver tabla 3).

Se han realizado grandes esfuerzos en términos de evaluar cada uno de los EFP para cada enfermedad en cada grupo etario, no sólo en lo relativo al diagnóstico sino también al seguimiento o monitoreo de pacientes pediátricos con diferentes patologías. En la tabla 4 se muestra un ejemplo de ello, en un documento de la American Thoracic Society (ATS) referido específicamente a niños menores de 6 años (7). Para este grupo etario se han desarrollado un número importante de EFP pero muchos de ellos aún no han sido validados correctamente.

La realización de EFP en pediatría requiere una pericia y empatía especiales, para lo cual el personal debe ser seleccionado y entrenado acorde a ello, con énfasis en la paciencia, la excelente comunicación y la necesidad de verificar la precisión del equipamiento a intervalos frecuentes.

Espirometría

Como puede observarse en la tabla 3, la espirometría sigue siendo el EFP más usado en pediatría para diagnóstico y seguimiento de diversas patologías, así como para la utilización en diferentes situaciones como trasplantes o evaluación prequirúrgica. Como se ha observado en diversos estudios puede ser realizada a partir de los 3 o 4 años de edad (8,9,10), requiriendo muchas veces entrenamiento previo del paciente y repetidas citaciones frente a los fallos en su realización. El procedimiento para su realización y los criterios de aceptabilidad y repetibilidad se resumen en las tablas 5 y 6.

Se recomienda utilizar las ecuaciones de la iniciativa Global Lung Function (GLI) publicadas desde el año 2012(11), en las cuales se definieron las siguientes categorías étnicas: caucásicos, afroamericanos, del nordeste asiático, del sudeste asiático y otros/mixto. Se insta a los diferentes países o regiones a validar las ecuaciones en su población, ya que puede haber diferencias significativas. Por ejemplo, en un estudio que publicamos en el año 2018(8) encontramos más adecuada la ecuación de caucásicos que la de otros/mixto para nuestra población en Argentina.

Hallazgos clínicos e interpretación. Los resultados cualitativos y cuantitativos permiten una primera evaluación de la naturaleza del desorden respiratorio. Si un trastorno obstructivo es encontrado, puede distinguirse además si es de origen intra o extratorácico. La espirometría refleja

mayormente cambios localizados en las vías aéreas centrales, con muy poca representación de las periféricas (12). El VEF_1 (así como el $VEF_{0,75}$) representa mayormente la función de vías aéreas con un diámetro interno mayor a 2mm, mientras que para vías aéreas más pequeñas otros índices como el $FEF_{25-75\%}$ parecen más apropiados(13,14).

La forma de la parte espiratoria de la curva flujo-volumen es cóncava en patologías pulmonares obstructivas (figura 2), mientras que la estenosis traqueal intratorácica provoca un aplanamiento de este parte de la curva. La estenosis extratorácica suele aplanar la parte inspiratoria de la curva y la estenosis fija aplana tanto la parte inspiratoria como espiratoria. En patologías restrictivas suele observarse una disminución general de los valores sin cambios en la forma de la curva (figura 3), pero sin embargo la restricción debe confirmarse con otros métodos que midan capacidad pulmonar total y volumen residual (VR) (por ejemplo pletismografía).

La respuesta broncodilatadora a sustancias como el salbutamol puede ayudar en la distinción de patologías como el asma. Se insta a realizar más estudios en diferentes poblaciones y grupos etarios para definir respuesta broncodilatadora normal y patológica(17).

Ventajas. Es portable y de relativamente bajo costo. Puede realizarse desde los 3 años de edad, con alta reproducibilidad.

Limitaciones. No logra determinar capacidad pulmonar total ni volumen residual. No puede realizarse en menores de 3 años de edad. Para lograr una buena calidad en el estudio, deben repetirse las maniobras, lo cual puede llevar a una alteración del diámetro de las vías aéreas (15).

Pletismografía corporal total (PCT)

Es el método de elección para determinar Raw (resistencia de la vía aérea) y volúmenes pulmonares, en especial aquellos que no puede medir la espirometría como la CPT, VR y CRF. Puede realizarse a partir de los 6 años edad, si bien en lactantes se puede realizar bajo sueño con equipos especializados y en laboratorios de alta complejidad. Comparado con la espirometría, requiere de menor esfuerzo. Sin embargo muchos niños tienen miedo de sentarse en dentro de una caja cerrada y les cuesta seguir las instrucciones. Como método aislado no detecta correctamente los trastornos ventilatorios leves a moderados de la pequeña vía aérea. Se trata de un equipamiento de alto costo.

El parámetro de Raw específica (sRaw) es el producto de la resistencia de la vía aérea por la CRF. Es un parámetro podría ser más sensible que la espirometría para detectar obstrucción de la vía aérea y puede realizarse a edades más tempranas que la PCT (puede obtenerse desde edad preescolar).

Técnicas de oclusión de la vía aérea

Típicamente se realiza la oclusión de la vía aérea durante el pico del flujo espiratorio tidal o espiración media, intentando medir la resistencia del sistema respiratorio pasivo, llamada resistencia por interrupción. Se trata de métodos no invasivos y de fácil realización, pudiendo realizarse desde la edad preescolar. No son generalmente usados en la práctica

clínica usual ya que presenta diversos problemas como por ejemplo ser muy afectado por la resistencia de la vía aérea superior en muchos pacientes (ej. lactantes) y la falta del equipo en la mayoría de los centros.

Técnica de dilución con helio

Es un método relativamente simple que se utiliza principalmente para determinar la CRF. Generalmente acompaña a la DLCO. Se realiza fácilmente en el niño durante la respiración tidal, pero tiene la gran desventaja de no detectar el gas atrapado (atrapamiento aéreo).

Lavado de gas inerte mediante respiraciones múltiples (multiple breath washout)

Permite detectar la falta de homogeneidad de la ventilación y determinar la CRF. Resulta mejor que la espirometría y la PCT para evaluar trastornos de la pequeña vía aérea (16), permitiendo detectar alteraciones en diversas patologías aun antes de que el paciente presente síntomas o signos tomográficos (17). Es de fácil realización, pudiendo realizarse a cualquier edad (18).

Técnica de oscilación forzada y oscilometría de impulso

Determinan los mecanismos del sistema respiratorio midiendo su respuesta a estímulos externos. Se pueden realizar desde edad preescolar por su facilidad, ya que se toman los datos durante la respiración tidal (19). También tienen la ventaja de ser portátiles. Se usan principalmente para enfermedades pulmonares obstructivas, ya sea en etapa aguda o crónica¹⁰. Tienen las desventajas de ser afectados por la compliance de la vía aérea superior y de no ser de utilidad para patología restrictiva (20).

Medición del óxido nítrico (ON) exhalado y nasal

El óxido nítrico exhalado es una medición indirecta de la inflamación de la vía aérea, estudiado principalmente en asma (21). Puede ser utilizado como herramienta para el monitoreo del control y progresión del asma en niños a partir de los 6 años de edad (22), pero presenta la desventaja de ser influenciado por muchas variables como raza, edad y patrón de respiración tidal (23). Se ha demostrado la utilidad de la medición del ON nasal en el screening de discinesia ciliar primaria (24).

Medición de la capacidad de difusión

Estima la capacidad de difusión de O₂ y CO₂ de la membrana alvéolo-capilar midiendo la capacidad de difusión del CO (DLCO). Puede ser realizada a partir de los 6-8 años de edad. Puede ser afectada por hemoglobinopatías, anemia o émbolos, ejercicio, obesidad o shunts de izquierda a derecha. Tiene gran utilidad en el estudio de intersticiopatías principalmente (25).

Prueba de ejercicio cardiopulmonar

Es una prueba que se realiza normalmente en centros especializados. Se ha demostrado su utilidad en el seguimiento de cardiopatías, enfermedades pulmonares diversas (como por ejemplo enfermedad pulmonar crónica neonatal) y situaciones pre o post trasplante.

Otros estudios

Existen otros estudios de función pulmonar en pediatría que no detallaré en esta revisión (tomografía por impedancia eléctrica, pletismografía inductiva respiratoria, condensado de aire exhalado, etc.), muchos de los cuales se encuentran en etapa de investigación con utilidad clínica no determinada aun.

CONCLUSIONES

Esta revisión muestra sólo una mirada rápida a los métodos de función pulmonar que pueden utilizarse en niños. Muchos de ellos se utilizan rutinariamente en la práctica clínica, mientras que otros quedan todavía reservados para los ámbitos de investigación. Se requiere de personal altamente entrenado para la realización e interpretación de los estudios, siempre a la luz de la historia clínica completa del paciente. Las principales instituciones y sociedades científicas respiratorias a nivel mundial instan a todos los países y regiones a validar localmente los diferentes métodos de función pulmonar en pediatría, lo cual redundará en una mejoría en el desarrollo de consensos y por lo tanto en el manejo de las diversas patologías.

Declaración de conflicto de intereses

Declaro no poseer ningún conflicto de intereses en el desarrollo de esta revisión.

Agradecimientos

Al Dr. Juan Balinotti, neumonólogo infantil del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tabla 1. Usos de los estudios de función pulmonar en niños.

Establecer anomalías mecánicas pulmonares en niños con síntomas respiratorios
Cuantificar el grado de disfunción pulmonar
Definir la naturaleza de la disfunción pulmonar (obstruiva, restrictiva o mixta)
Ayudar a definir el sitio de obstrucción de la vía aérea (central o periférica)
Diferenciar entre obstrucción de la vía aérea fija o variable, y entre intratorácica o extratorácica
Seguir la evolución de enfermedades respiratorias
Evaluar el efecto de intervenciones terapéuticas y guiar los cambios en la terapia
Detectar el aumento de la reactividad de la vía aérea
Evaluar el riesgo potencial de procedimientos diagnósticos o terapéuticos que requieran anestesia
Monitorear los efectos adversos pulmonares de quimio o radioterapia
Ayudar en la predicción del pronóstico y cuantificar la discapacidad pulmonar
Investigar el efecto de enfermedades agudas y crónicas en el crecimiento pulmonar
Servir como mediciones de resultados en estudios clínicos

Figura 1. Relevancia, confiabilidad y factibilidad de los test de función pulmonar (TFP).

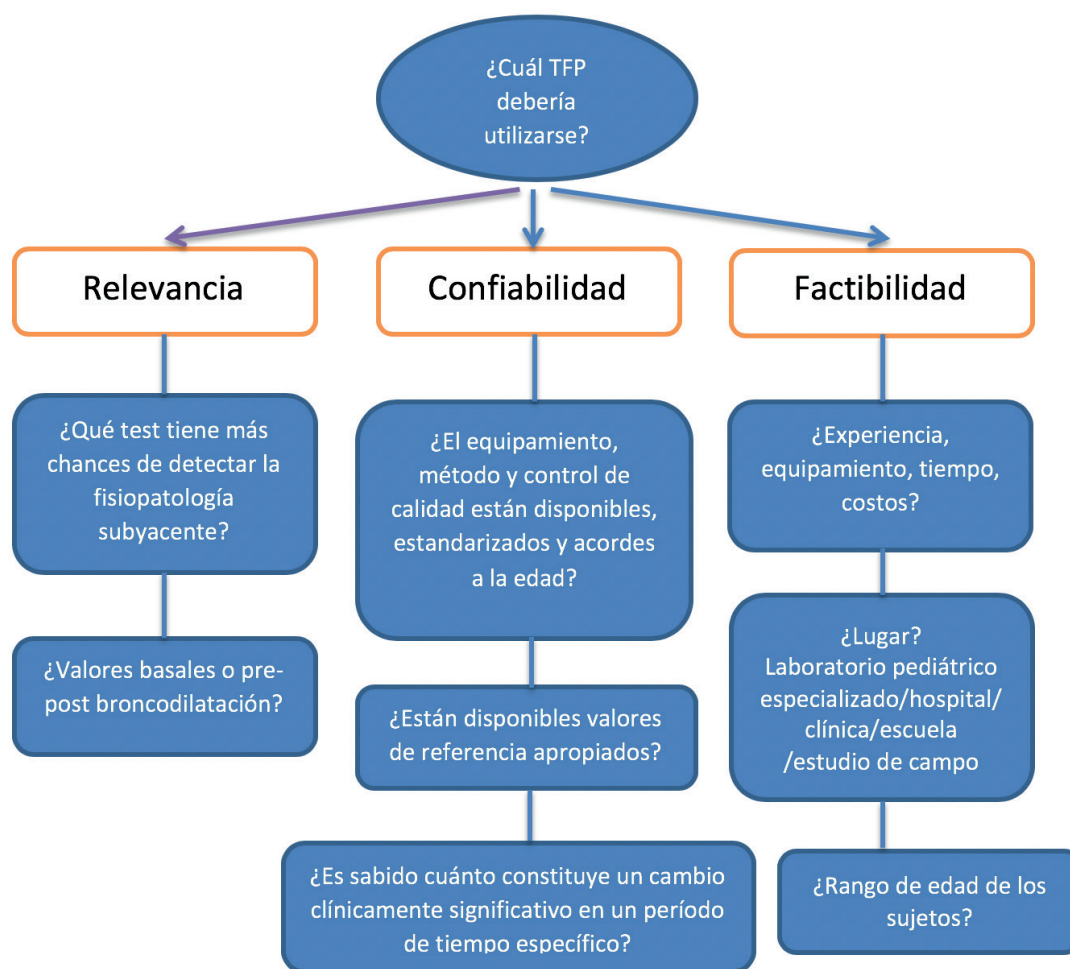


Tabla 2. Ejemplos de información clínica derivada de los estudios de función pulmonar en niños.

Aspecto clínico	Método
Atrapamiento aéreo	Pletismografía corporal total, PIR, técnicas de <i>washout</i> con gas inerte
Obstrucción de la vía aérea, respuesta a estímulos	Espirometría, pletismografía corporal total, técnicas de oclusión de la vía aérea (TOU, TOM), TOF, oscilometría de impulso
Detección de apnea	PIR, TIE
Inflamación, efecto de medicaciones	ON exhalado, condensado de aire exhalado
Ubicación de la obstrucción	TOF, oscilometría de impulso, TIE, espirometría, pletismografía corporal total
Patología pleural	TIE, pletismografía corporal total
Transferencia de gases pulmonares	DLCO
Drive respiratorio, fuerza muscular respiratoria	$P_{0,1}$, medición de P_{imax}
Restricción	Pletismografía corporal total, DLCO
Reversibilidad de la obstrucción, efecto de la medicación	Espirometría, pletismografía corporal total, TOU, TOM, TOF, oscilometría de impulso, TIE
Estadificación de enfermedad, evaluación de riesgo de intervenciones	Espirometría, pletismografía corporal total, ON exhalado
Asincronía tóraco-abdominal, trabajo de la respiración	PIR
Falta de homogeneidad de la ventilación	Técnicas de <i>washout</i> con gas inerte, TIE
Desajuste o falta de concordancia de la ventilación-perfusión	DLCO, TIE

PIR: Pletismografía inductiva respiratoria; TOF: Técnica de oscilación forzada; TOU: técnica de oclusión única; TOM: técnica de oclusión múltiple; TIE: tomografía de impedancia eléctrica; ON: óxido nítrico; DLCO: capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono; P_{imax} : presión inspiratoria máxima; $P_{0,1}$: presión de oclusión.

Tabla 3. Protocolos más usuales para referir pacientes pediátricos a un laboratorio de función pulmonar.

Grupo de pacientes		SpO2	MBW	FeNO	Espir	Plet	DLCO	TE3m	TC6m	MIP/MEP
Asma				√	√ BDR					
Fibrosis quística	RA	√	√ (3-8 años de edad)		√	√				
	Consultorio externo				√					
Trasplante pulmonar	Pre	√			√	√		√	√	
	Post	√	√ a los 6 meses	√	√					
	Post: RA	√	√	√	√	√		√	√	
Pre trasplante cardíaco					√				√	
Trasplante médula ósea	Pre		√ (3-8 años de edad)		√	√	√			
	Post: RA		√ (3-8 años de edad)		√	√	√			
	Post: consultorio externo				√		√			
Oncología					√		√			
Prequirúrgico		√			√					
Medicina metabólica					√					
Reumatología					√		√			
Neuromuscular					√ (sentado y supino)					√

RA: revisión anual; BDR: respuesta broncodilatadora; SpO2: saturación de oxígeno por saturometría; MBW: técnica de multiple breath washout; FeNO: óxido nítrico exhalado; Espir: espirometría; Plet: pletismografía; DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; TE3m: test escalonado de 3 minutos, TC6m: test de caminata de 6 minutos; MIP: máxima presión inspiratoria; MEP: máxima presión espiratoria.

Tabla 4. Test de función pulmonar para monitoreo de diferentes patologías en niños menores de 6 años.

	RVRTC de lactante	Pletis de lactante	Espiro preescolar	sRaw preescolar	Rint preescolar	FOT preescolar	MBW
Equipamiento comercial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Procedimiento operativo estandarizado	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Es seguro?	Sí*	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Es factible?	Sí*	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Valores de referencia adecuados	No†	No†	Sí‡	No	Sí‡	Sí‡	Sí‡
Variabilidad intra-test intra-sujeto medida	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Discrimina población enferma de sanos	No	No	No	No	No	No	Si
Útil en FQ	Sí	si	Sí§	si	No	Conflictivo	Sí
Útil en DBP	Sí	Sí	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Probablemente no
Útil en Sibilancias recurrentes	Sí	No	Sí¶	Desconocido	Sí¶	Desconocido	Probablemente
Evidencia de utilidad clínica	No evaluada	No evaluada	Escasa	No evaluada	No evaluada	No evaluada	No evaluada

RVRTC: técnica de rápida compresión tóraco-abdominal a volúmenes elevados; Pletis: pletismografía; Espiro: espirometría; sRaw: resistencia específica de la vía aérea; Rint: técnica de resistencia por interrupción; FOT: técnica de oscilación forzada; MBW: técnica de multiple breath washout; FQ: fibrosis quística; DBP: displasia broncopulmonar.

*: en laboratorios experimentados luego de intenso entrenamiento.

†: valores de referencia no validados para ningún equipo comercial

‡: no existe para todos los grupos raciales

§: Importante superposición entre pacientes con fibrosis quística y sanos; MBW discrimina mejor en preescolares

¶: la respuesta broncodilatadora discrimina mejor que los valores basales

Tabla 5. Procedimiento de la maniobra de CVF†.

Lavado de manos (o limpieza con producto adecuado)
Preparación del paciente Desinfectante para manos del paciente Confirmar datos del paciente (sexo, edad, etc.) Medir peso y talla Preguntar por actividades recientes, medicación y contraindicaciones; anotar síntomas existentes
Instrucciones y demostración del test Posición de la pieza bucal y clip nasal Postura correcta con cabeza ligeramente elevada Inspiración rápida hasta llenar completamente Espirar con esfuerzo máximo hasta vaciar completamente Inspirar con máximo esfuerzo hasta llenar completamente Confirmar que el paciente comprendió y está dispuesto a realizar el estudio
Realizar la maniobra Indicar al paciente a que tome la posición correcta Colocar clip nasal Inspirar completamente y rápidamente con una pausa ≤ 2 segundos a nivel de capacidad pulmonar total (CPT) Espirar con máximo esfuerzo hasta que no pueda ser expelido más aire Inspirar con máximo esfuerzo hasta llenar completamente‡ Repetir las instrucciones según necesidad, estimulando vigorosamente Repetir hasta llegar a un mínimo de 3 maniobras, con un máximo que varía según la edad* Chequear la repetibilidad del VEF1 y la CVF

*el número máximo de maniobras puede variar desde 8 de niños mayores hasta 15 en preescolares.

†se pueden requerir más pasos en enfermedades específicas con énfasis en control de infecciones

‡se requieren eliminar pasos para espirometrías de espiración exclusiva

Tabla 6. Criterios de aceptabilidad, usabilidad y repetibilidad para VEF1 y CVF.

Lavado de manos (o limpieza con producto adecuado)	Requerido para aceptabilidad		Requerido para usabilidad	
	VEF ₁	CVF	VEF ₁	CVF
VE ≤5% de CVF o 100ml	sí	sí	sí	sí
Sin evidencia de configuración de flujo cero defectuosa	sí	sí	sí	sí
Sin tos en el primer segundo de espiración*	sí	no	sí	no
Sin cierre glótico en el primer segundo de espiración*	sí	sí	sí	sí
Sin cierre glótico después de 1 segundo de espiración	no	sí	no	no
Debe lograr uno de estos 3 indicadores de fin de espiración forzada: 1.- Plateau espiratorio (≤0,025 L en el últimos segundo de espiración) 2.- Tiempo espiratorio ≥15 seg 3.- CVF dentro de la tolerancia de repetibilidad de o mayor que la CVF observada previamente	no	sí	no	no
Sin evidencia de obstrucción de pieza bucal o espirómetro	sí	sí	no	no
Sin evidencia de fuga o escape de aire	sí	sí	no	no
Si la máxima inspiración luego del final de la espiración forzada es mayor que la CVF, entonces la CVIF-CVF debe ser ≤0,1 L o 5% de la CVF, lo que sea mayor ‡	sí	sí	no	no
Criterios de repetibilidad (en valores de FEV1 y CVF aceptables)				
Edad >6 años: la diferencia entre las dos mayores CVF debe ser ≤150ml y la diferencia entre los dos mayores FEV1 debe ser ≤150ml				
Edad ≤6 años: la diferencia entre las dos mayores CVF debe ser ≤100ml o 10% del mayor valor, el que sea mayor, y la diferencia entre los dos mayores FEV1 debe ser ≤150ml o 10% del mayor valor, el que sea mayor				

VE: volumen extrapolado; L: litros; CVF: capacidad vital inspiratoria forzada

*en niños de 6 años de edad o menores, deben tener al menos 0,75 segundos de espiración sin cierre glótico ni tos, para determinar FEV_{0,75}

‡A pesar de que la realización de la maniobra de máxima inspiración forzada es fuertemente recomendada, su ausencia no imposibilita que una maniobra sea aceptable, a no ser que se esté investigando específicamente una obstrucción extratorácica.

Figura 2. Curva flujo-volumen espirométrica con perfil obstructivo. En sombreado, curva normal. En verde, mejor curva obtenida por el paciente. Obsérvese que la curva del paciente presenta concavidad.

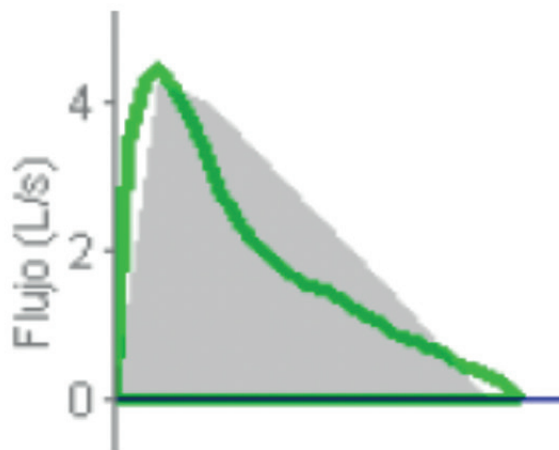
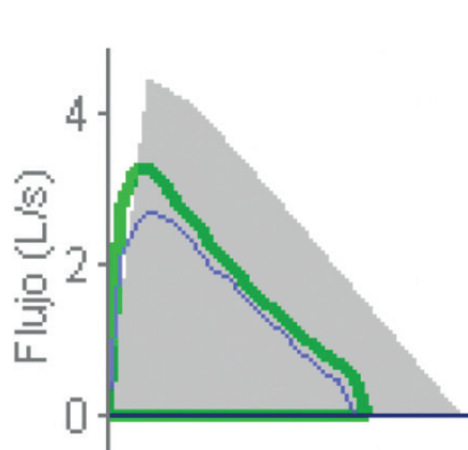


Figura 3. Curva flujo-volumen espirométrica con perfil restrictivo. En sombreado, curva normal. En verde, mejor curva obtenida por el paciente. Obsérvese que la curva del paciente presenta forma normal pero con menores valores.



REFERENCIAS

1. Castile RG et al. Pulmonary function testing in children. En: Wilmott RW et al. *Kendig and Chernick's Disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia, USA: Elsevier; 2012. p. 211-260.
2. Stocks J, Kirkby J, Lum S. How to avoid misinterpreting lung function tests in children: a few practical tips. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(2):170-80.
3. Coates AL. Using reference values to interpret pulmonary function tests. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(3):206-7.
4. Paton J, Beardsmore C, Laverty A, King C, Oliver C, Young D et al. Discrepancies between pediatric laboratories in pulmonary function results from healthy children. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(6):588-96.
5. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK et al; ATS Committee on Proficiency Standards for Pulmonary Function Laboratories. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-1472.
6. Vogt B, Falkenberg C, Weiler N, Frerichs I. Pulmonary function testing in children and infants. *Physiol Meas*. 2014;35(3):R59-90.
7. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, Beydon N, Calogero C et al; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Working Group on Infant and Preschool Lung Function Testing. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):S1-S11.
8. Busi LE, Sly PD. Validation of the GLI-2012 spirometry reference equations in Argentinian children. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(2):204-208.
9. Santos N, Almeida I, Couto M, Morais-Almeida M, Borrego LM. Feasibility of routine respiratory function testing in preschool children. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):38-41.
10. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P et al; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-45.
11. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH et al; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
12. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88.
13. 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.
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. Milanese M, Mondino C, Tosca M, Canonica GW, Brusasco V. Modulation of airway caliber by deep inhalation in children. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(4):1259-64.
16. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J et al; London Cystic Fibrosis Collaboration. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):249-56.
17. Rosenfeld M, Farrell PM, Kloster M, Swanson JO, Vu T, Brumback L et al. Association of lung function, chest radiographs and clinical features in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1545-52.
18. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2003;22(6):972-9.
19. Sly PD, Hayden MJ, Peták F, Hantos Z. Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(1):161-6.
20. Oostveen E, Dom S, Desager K, Hagendorens M, De Backer W, Weyler J. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur Respir J*. 2010;35(4):865-72.
21. Buchvald F, Hermansen MN, Nielsen KG, Bisgaard H. Exhaled nitric oxide predicts exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic school children. *Chest*. 2005;128(4):1964-7.
22. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):738-43.
23. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30.
24. Dalrymple RA, Kenia P. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: a guideline review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2019;104(5):265-269.
25. Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, Deterding R, Langston C, Fan LL et al. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(11):1098-107.