



Oscilación forzada. Fundamentos y aplicaciones en asma y EPOC

Francisco García Río

*Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ.
Madrid.*

Drugs in Context 2020
Special Edition nº 11

Coordinadores:

Dr. Francisco de Borja García-Cosío
*Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Son Espases.
Palma de Mallorca.*

Dr. Vicente Plaza
*Servicio de Neumología y Alergia.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.*

Oscilación forzada. Fundamentos y aplicaciones en asma y EPOC

Francisco García Ríó

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ.

Madrid.

DRUGS IN CONTEXT 2020

SPECIAL EDITION Nº 11



Esta publicación no puede ser reproducida ni total, ni parcialmente y en ningún formato, ni electrónico, ni mecánico, incluyendo fotocopias, grabación y cualquier sistema, sin el permiso por escrito de Content Ed Net. Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content'Ed Net Communications S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos. Las manifestaciones, afirmaciones u opiniones contenidas en este documento no reflejan necesariamente la opinión de Chiesi. Esta compañía recomienda el uso de sus fármacos de acuerdo a las Fichas Técnicas de los productos aprobadas por las Autoridades Sanitarias. Esto es una revisión parcial de artículos publicados. Los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro del producto. Consulte la ficha técnica.

© 2020 Content Ed Net. Todos los derechos reservados.

Oscilación forzada. Fundamentos y aplicaciones en asma y EPOC

Francisco García Río

Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid

Introducción

A lo largo de las últimas décadas, la oscilación forzada ha adquirido un creciente protagonismo en la evaluación de distintos trastornos respiratorios. Aunque todavía no se ha incorporado de forma sistemática a la práctica clínica cotidiana, constituye un procedimiento de examen de la función respiratoria de creciente interés y potencial aplicabilidad en distintos campos. Teniendo en cuenta esta demanda, este documento pretende revisar sintéticamente los fundamentos y procedimientos de la técnica, así como su aplicación en algunos de los trastornos respiratorios más prevalentes, centrándose fundamentalmente en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Fundamentos básicos

La oscilometría es un procedimiento de exploración funcional respiratoria, basado en la técnica de oscilación forzada (FOT o *forced oscillation technique*) descrita por DuBois y Otis en 1956. Mediante la emisión de ondas de sonido superpuestas a la respiración a volumen corriente de los pacientes, permite evaluar la mecánica pulmonar, determinando tanto la resistencia como la reactancia del sistema respiratorio¹.

Para ello, utiliza un altavoz que genera ondas de sonido armónicas de múltiples frecuencias. Aunque existen notables diferencias entre los equipos, la frecuencia de las ondas suele oscilar entre 5 y 30 Hz, debido a que ondas de mayor frecuencia pueden ser molestas para los pacientes y ondas menores de 5 Hz resultan muy artefactadas por la dinámica de la respiración². En el procedimiento clásico de la FOT, las ondas de sonido se transmiten secuencialmente, pero se ha desarrollado una

variante de la técnica denominada *oscilometría de impulsos* (IOS o *impulse oscillometry*), en la que se emite un impulso fijo, que contiene ondas de sonido de 5 a 30 Hz, del que posteriormente se sustraerán las distintas frecuencias a evaluar mediante procedimientos matemáticos³. Esto ayuda a reducir el tiempo de la prueba y también proporciona una alta resolución de la señal. Sin embargo, la IOS también tiene algunas posibles desventajas, como la inducción de pequeños cambios en la mecánica pulmonar por un impulso más intenso que las suaves ondas sinusoidales de la FOT o la menor resolución temporal de las señales por su naturaleza discontinua.

Las ondas emitidas por el altavoz pasan por la boca del paciente hacia sus pulmones y originan cambios en la presión y flujo aéreo, que son fácilmente registrados mediante un neumotacógrafo y un transductor de presión acoplados a la boquilla por la que respira el sujeto (**figura 1**). Los impulsos generados por el altavoz viajan a través de las vías respiratorias superpuestas a la respiración a volumen corriente normal, tanto por las vías aéreas de mayor calibre como por las pequeñas, con frecuen-

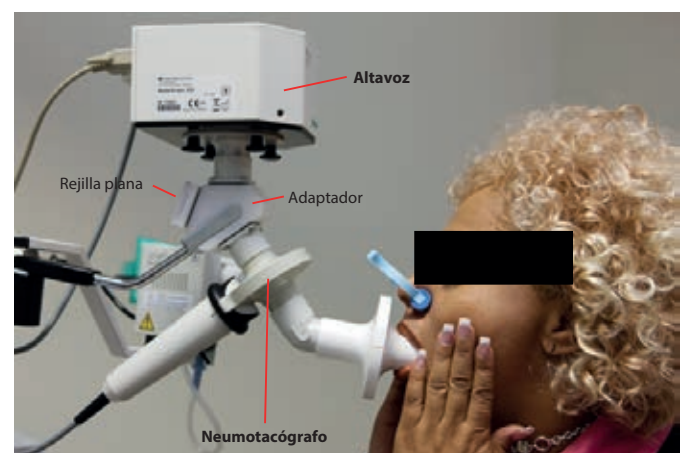


Figura 1. Equipo utilizado para la realización de oscilometría de impulsos.

cias más altas que se reflejan desde las grandes vías respiratorias hacia la boca, y frecuencias más bajas que se mueven más profundamente por el pulmón antes de regresar. Sin entrar en demasiadas complejidades técnicas, las señales resultantes de presión y flujo se separan del patrón respiratorio basal del paciente mediante filtración de señales (técnica de aproximación basal con transformación de Fourier), lo que permite obtener la impedancia respiratoria (figura 2). Esta representa la suma de todas las fuerzas que se oponen a las oscilaciones o

impulsos de presión, y se determina para cada frecuencia mediante la relación entre la diferencia de presión y los cambios generados en el flujo^{1,2}. Como la presión medida en boca se compara con la presión atmosférica, la medida obtenida corresponde a la impedancia del sistema respiratorio (Z_{sr}).

La señal de impedancia respiratoria tiene dos componentes: resistencia y reactancia. El componente resistivo o resistencia del sistema respiratorio (R_{sr}) es la porción de la impedancia en

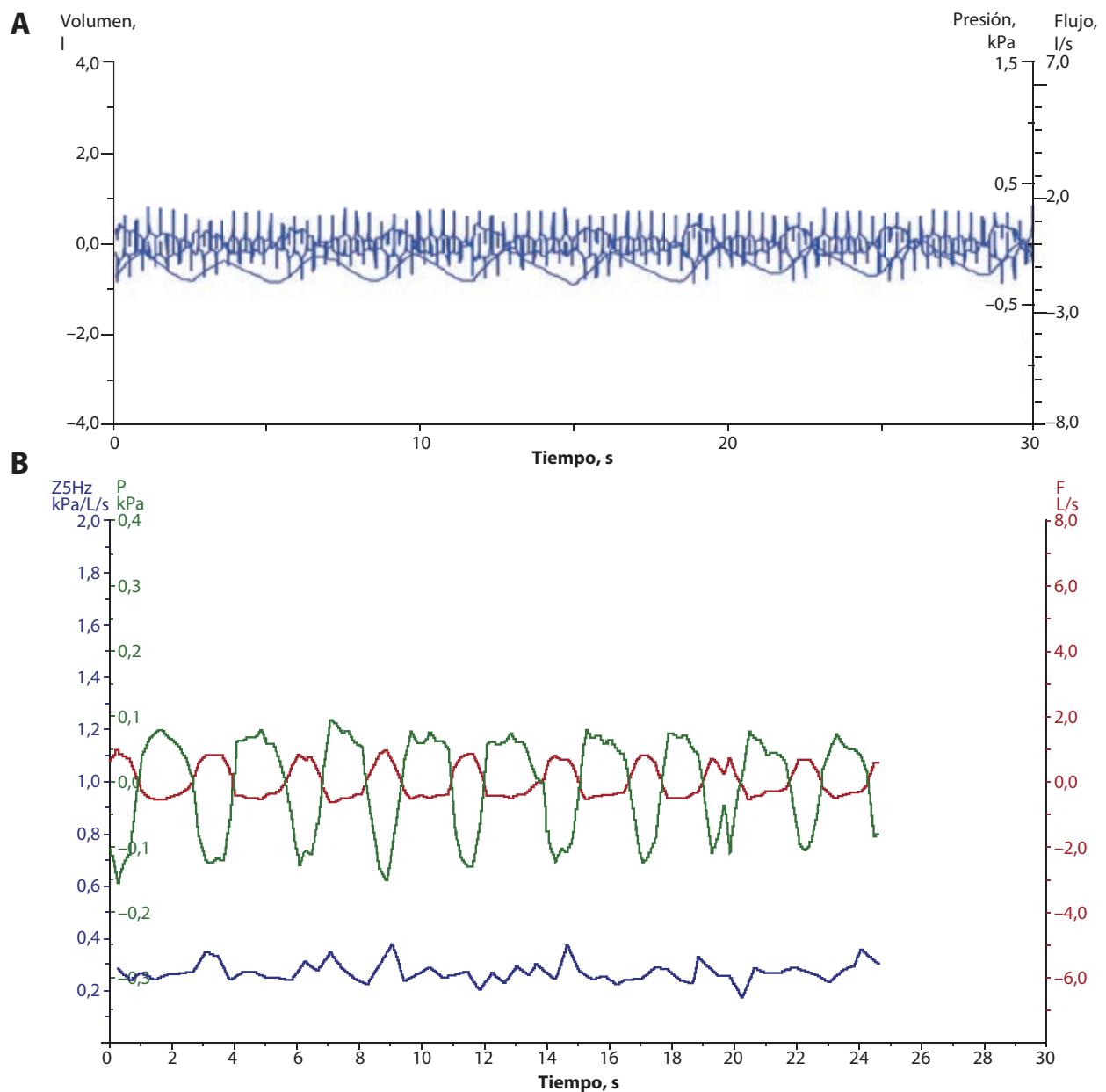


Figura 2. Ejemplo de la adquisición y procesamiento de señales durante un registro de oscilometría de impulsos. A) Señales de presión y flujo originadas por el impulso de ondas de sonidos superpuestas al volumen del patrón respiratorio a volumen corriente. B) Señales de flujo y presión correspondientes a una frecuencia de vibración de 5 Hz con la determinación de la impedancia respiratoria correspondiente (Z_{5Hz}).

la que los cambios de presión están en fase con los cambios de flujo, mientras que el componente reactivo o reactancia del sistema respiratorio (X_{sr}) es la parte de la impedancia en la que los cambios de presión están desfasados con los cambios de flujo. Resulta posible separar ambos componentes mediante procedimientos matemáticos de manejo de señales.

De forma esquemática, se puede considerar que la resistencia proporciona información sobre la función de las vías aéreas conductoras. La reactancia refleja las propiedades capacitivas e inertes de las vías aéreas, es decir, su elasticidad y las fuerzas de masa-inercia del aire en movimiento. Por tanto, la reactancia resulta más dependiente de la porción distal de las vías aéreas, que es donde radica la capacidad de reclutamiento y distensibilidad alveolar para acoger el exceso de aire introducido en los pulmones mediante las ondas de sonido.

Principales parámetros

Los parámetros que deben ser considerados en la interpretación de la oscilometría se obtienen de las curvas de resistencia y reactancia respiratoria a las distintas frecuencias de vibración (**figura 3**).

La *resistencia* medida con la IOS incluye la resistencia de las vías aéreas centrales, vías aéreas periféricas, tejido pulmonar y pared

torácica, aunque la contribución de las dos últimas es prácticamente irrelevante. En general, se suele considerar una medida de resistencia a baja frecuencia de vibración (habitualmente a 5 Hz) y otra a frecuencias más elevadas (generalmente a 20 Hz). La *resistencia a 5 Hz* (R_5) representa la resistencia total de la vía aérea, mientras que la *resistencia a 20 Hz* (R_{20}) es la de las vías aéreas grandes. De estas dos medidas, se puede inferir la resistencia de las vías aéreas pequeñas restando R_5 a R_{20} (R_5-R_{20}).

La resistencia disminuye con la edad y, en sujetos sanos, es independiente de la frecuencia. Este último aspecto resulta relevante para su interpretación. Así, en la obstrucción de las vías aéreas centrales, se produce un incremento de la resistencia a todas las frecuencias (**figura 4B**). Sin embargo, en la disfunción de las pequeñas vías aéreas, aumenta la resistencia a baja frecuencia (R_5), mientras que la resistencia a alta frecuencia (R_{20}) no cambia, lo que se conoce como *fenómeno de dependencia de la frecuencia de la resistencia*. Esta alteración, que se detecta por una elevada R_5-R_{20} , es característica de la enfermedad de las pequeñas vías (**figura 4D**).

Como se ha mencionado, la reactancia del sistema respiratorio tiene dos componentes: la inercia de la columna de aire al movimiento (inertancia) y la capacitancia o elasticidad de los pulmones. La inertancia tiene un valor positivo, y la capacitancia, uno negativo. A bajas frecuencias, la pérdida de presión capacitiva es grande en comparación con la de presión por

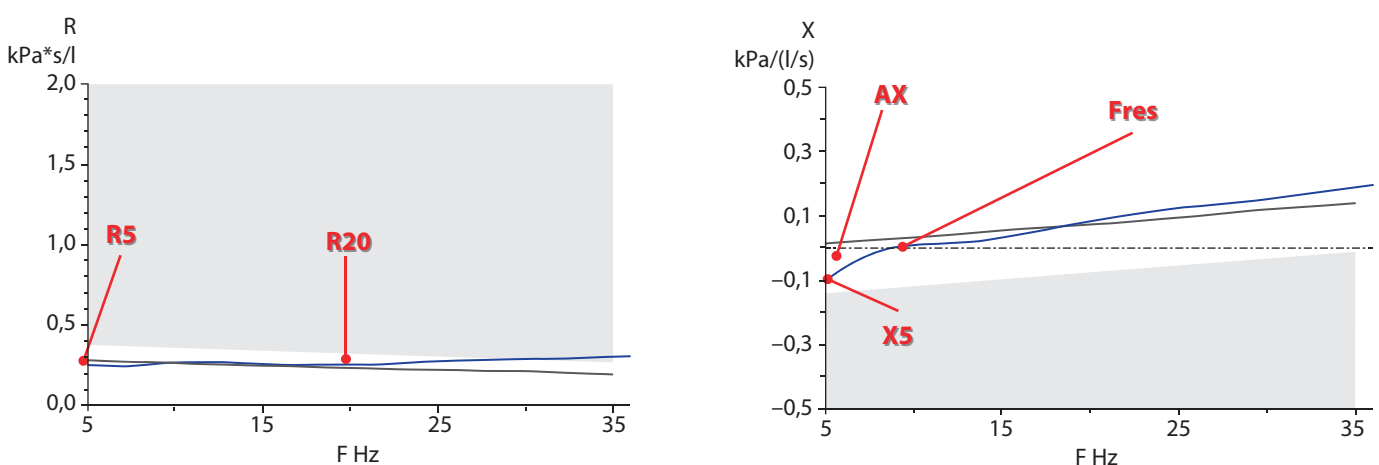


Figura 3. Curvas de resistencia (R) y reactancia (X) del sistema respiratorio con los principales parámetros oscilométricos. Las líneas negras corresponden al valor de referencia y las áreas sombreadas en gris en cada gráfico representan la zona de valores anómalos. R_5 : resistencia a 5 Hz; R_{20} : resistencia a 20 Hz; X_5 : reactancia a 5 Hz; F_{res} : frecuencia de resonancia; AX : área de reactancia.

inercia, mientras que a frecuencias más altas predominan las propiedades de inercia. Por tanto, la *reactancia a 5 Hz (X5)* refleja el efecto combinado de la elasticidad y la inercia del tejido, aunque a esta frecuencia domina el efecto de la elasticidad o distensibilidad pulmonar. Debido a que la capacidad de los pulmones para almacenar energía capacitiva se manifiesta principalmente en las vías aéreas pequeñas, la X5 puede proporcionar información importante sobre las vías aéreas distales. A su vez, también puede encontrarse elevada (ser más negativa) en aquellas situaciones que reducen la elasticidad pulmonar, como la fibrosis o la hiperinsuflación.

Existen otros dos parámetros que también proporcionan información de interés sobre el comportamiento de la curva de reactancia. La frecuencia intermedia a la cual la reactancia total es nula se conoce como *frecuencia de resonancia (Fres)*. Se da cuando las magnitudes de la pérdida de presión capacitiva e inerte son las mismas. Este valor puede ser útil para discriminar entre valores de reactancia de baja frecuencia y alta frecuencia: por debajo de la Fres, las propiedades elásticas del pulmón (representadas por la capacitancia) dominan, mientras que por encima, destaca la inercia. En adultos, la Fres suele situarse entre 7-12 Hz y es ligeramente mayor en los niños. Disminuye con la edad y tiende a elevarse tanto en trastornos restrictivos como obstructivos.

El *área de reactancia (AX)* representa la reactancia total o área bajo la curva desde las frecuencias más bajas (5 Hz) hasta la frecuencia de resonancia. Por tanto, comprende todas las frecuencias medidas por IOS, donde las propiedades elásticas del pulmón (nuevamente representadas por la capacitancia) dominan sobre la inercia. Al igual que sucede con la X5, este valor, además, proporciona información sobre la obstrucción de las vías aéreas periféricas.

Por último, también interesa considerar la *coherencia*, que refleja la repetibilidad de las medidas de impedancia, y se basa en una comparación entre el flujo de aire que ingresa a los pulmones y la onda de presión reflejada desde el sistema respiratorio. Su valor se sitúa entre 0 y 1. Para considerar que un registro es adecuado en adultos, la coherencia debe ser mayor de 0,8 a 5 Hz y superior a 0,9 a 20 Hz⁴. Valores inferiores suelen corresponder a una técnica inadecuada, deglución, cierre de glotis, obstrucción del flujo de aire por la lengua o respiración irregular.

Procedimiento

Para la realización de la IOS, el paciente debe permanecer sentado, respirando a volumen corriente, con la cabeza en posición neutra, una pinza nasal y las mejillas fuertemente presionadas por él u otra persona. Esto último es crítico para minimizar la influencia de la distensibilidad de las mejillas y evitar la derivación de los impulsos aplicados a través de la vía aérea superior. También es importante evitar que cruce las piernas, para no generar un incremento de la presión intratorácica, y realizar las determinaciones de la IOS antes de pruebas que requieran una espiración profunda (espirometría, fracción exhalada de óxido nítrico [FeNO] o capacidad de difusión) o con un suficiente intervalo de tiempo.

Recientemente, se ha publicado una nueva estandarización del procedimiento por parte de la *European Respiratory Society (ERS)*⁵, que actualiza las recomendaciones previas de 2003. Más allá de los aspectos técnicos sobre los procedimientos de verificación y procesamiento de las señales, control de calidad y presentación de los resultados, se recomienda que la adquisición de las medidas se realice en al menos 3 registros de 30 segundos de duración, aunque en niños menores de 12 años la duración de cada registro puede reducirse a 16 segundos. El coeficiente de variación entre los registros debe ser menor del 10% en adultos o del 15% en niños.

Otro aspecto todavía controvertido es la elección de ecuaciones de referencia para la interpretación de la IOS. Aunque aún existe un limitado número de ecuaciones disponibles, la mayoría coinciden en que el sexo y la altura son los principales determinantes de los parámetros oscilométricos, con una contribución menos clara del peso, la edad o el grupo étnico⁶. En cualquier caso, las ecuaciones de Oostveen et al.⁷ parecen las más recomendables actualmente para evaluar a población europea de origen caucásico⁵.

Interpretación

Los principales patrones que se pueden identificar mediante la IOS se resumen de forma muy esquemática en la **figura 4**. Con respecto a la normalidad, definida por la presencia de todos los parámetros oscilométricos en los rangos de la normalidad, la

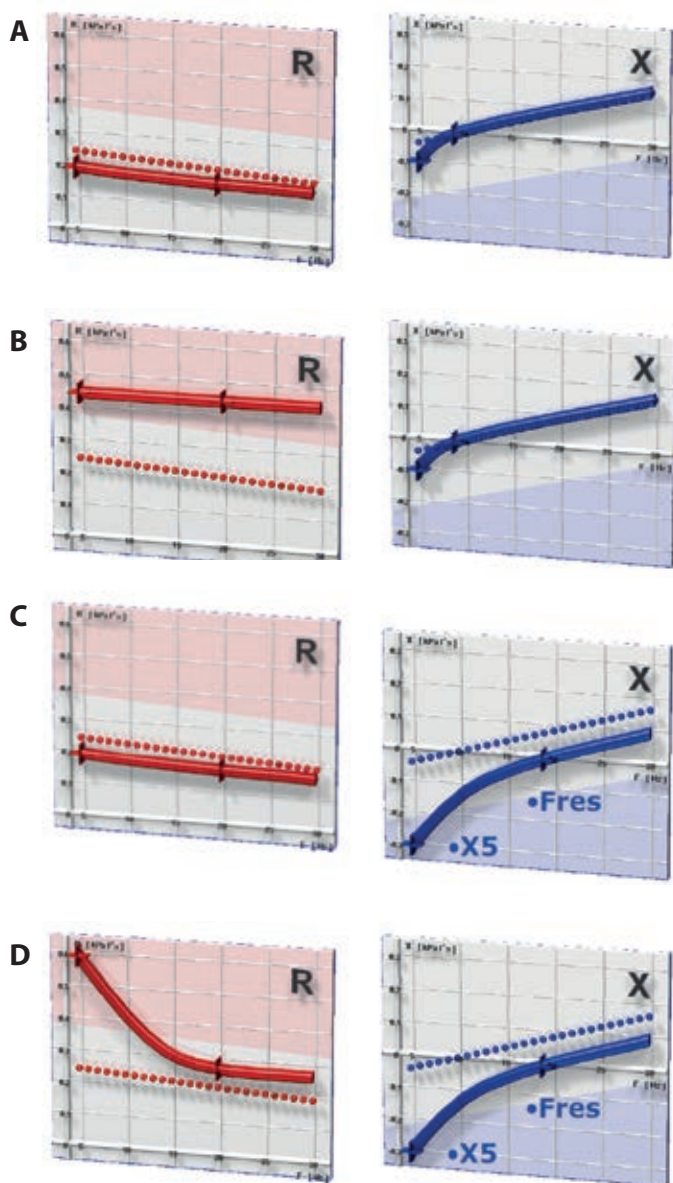


Figura 4. Principales patrones identificados mediante los registros de resistencias (R) y reactancia (X) del sistema respiratorio. (A) Sujeto normal. (B) Obstrucción de vías aéreas de calibre medio-alto. (C) Disminución de la distensibilidad pulmonar. (D) Disfunción de las pequeñas vías aéreas.

obstrucción de vías aéreas de calibre medio-alto se caracteriza por un incremento de R5 y R20, con valores normales de R5-R20 y con una curva de reactancia que puede resultar normal.

Frente a ello, un comportamiento en el rango de referencia de la curva de resistencia con una curva de reactancia desplazada hacia abajo, lo que determinaría un incremento de X5, Fres y AX, es característico de trastornos restrictivos secundarios a una disminución de la distensibilidad pulmonar.

Por último, la disfunción de las pequeñas vías aéreas origina alteraciones tanto en la curva de resistencia como de reactancia. La primera muestra un incremento de R5 y R5-R20, con valores normales de R20, lo que evidencia el fenómeno de dependencia de frecuencia de la resistencia. Además, la curva de reactancia también está desplazada hacia abajo, con un incremento de X5, Fres y AX, como consecuencia de la menor capacidad de reclutamiento alveolar que origina la afectación de las pequeñas vías aéreas.

La oscilometría de impulsos como alternativa a la espirometría

En algunas circunstancias, se ha planteado la utilización de la oscilometría forzada en lugar de la espirometría, debido a que no requiere maniobras de espiración forzada, por lo que puede resultar de utilidad en niños menores de cinco años o en adultos incapaces de realizar una espirometría. Obviamente, también puede considerarse ante algunas contraindicaciones de la espirometría, como la cirugía reciente, fundamentalmente oftálmica, la existencia de neumotórax recurrentes o el broncoespasmo inducido por la espiración forzada.

Como alternativa a la espirometría, se ha propuesto la IOS para el diagnóstico de limitación al flujo aéreo⁴ o para la evaluación tanto de la reversibilidad como de la hiperrespuesta bronquial⁸. Sin embargo, cada vez más evidencias sugieren que la IOS puede tener un papel complementario a la espirometría, en aspectos como la detección de cambios precoces en la mecánica ventilatoria^{9,10}, la relación con síntomas y control de enfermedades respiratorias⁹, o el diagnóstico de disfunción de las pequeñas vías aéreas^{10,11}.

Este enfoque lleva a plantear que, en paralelo con lo sucedido con el óxido nítrico exhalado, el interés clínico de la IOS probablemente no radicará tanto en la sustitución de la espirometría, sino en proporcionar información adicional, que permita una mejor valoración de los pacientes. Hasta el momento, se ha evaluado su utilidad en entidades como asma, EPOC, enfermedad de las pequeñas vías aéreas, neumonitis por hipersensibilidad, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, obstrucción de las vías aéreas centrales, apnea obstructiva del sueño, enfermedades pulmonares intersticiales, enfermedades ocupacionales o

tras la exposición a sustancias irritantes¹. Por la necesaria concreción de esta revisión, a continuación, se comentarán únicamente las tres primeras.

Aplicación de la oscilometría en asma

Con respecto a los controles sanos, los pacientes con asma presentan un incremento de R5, AX y Fres con una X5 más negativa¹²⁻¹⁴. Se ha demostrado que la identificación de este patrón resulta útil para establecer un diagnóstico de asma, tanto en niños de 2-6 años¹⁵ como en adultos¹⁶.

La respuesta de los parámetros oscilométricos a la administración de broncodilatadores ha mostrado una elevada correlación con la espirometría¹², por lo que también se ha propuesto su utilidad para la evaluación de la reversibilidad bronquial. Sin embargo, durante los últimos años se ha mantenido cierta controversia sobre qué parámetros y puntos de corte utilizar^{4,7,9}. Recientemente, la ERS recomienda considerar como puntos de corte de respuesta broncodilatadora, tanto en niños como en adultos, un descenso de la R5 \geq 40% con respecto al valor previo, un incremento de la X5 mayor del 50% o una reducción de la AX superior al 80%⁵. En cualquier caso, se ha descrito que, en pacientes con asma, la IOS tiene una mayor sensibilidad que la espirometría para identificar reversibilidad bronquial¹⁷.

También se ha sugerido la potencial utilidad de la IOS en el análisis de la hiperrespuesta bronquial. En pacientes con asma sometidos a provocación bronquial, se ha comprobado que un descenso de la X5 mayor del 50% se relaciona con una reducción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) superior al 20%^{18,19}. También se ha descrito que un incremento de la R5 o de la R20 puede identificar a pacientes con una respuesta positiva a la provocación bronquial²⁰. Pero, sobre todo, la IOS parece más sensible que la espirometría para identificar hiperrespuesta bronquial, puesto que habitualmente detecta una respuesta broncoconstrictora con una menor dosis del agente broncoconstrictor²¹. Pese a ello, la reciente normativa de la ERS reconoce la utilidad de la IOS en la provocación bronquial, tanto en niños como en adultos, pero destaca la necesidad de generar y validar los puntos de corte a utilizar⁵.

De igual modo, también se ha descrito que la IOS puede resultar útil en la identificación de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE), evitando la realización de maniobras repetidas de espiración forzada, que no siempre son bien toleradas por todos los pacientes. En este sentido, tanto un incremento de la R5 mayor del 27% como un descenso de la X5 superior al 47% alcanzan una sensibilidad del 80-86% para detectar BIE, aunque la especificidad de la X5 es ligeramente superior, lo que determina un área bajo la curva (ROC) de 0,98²².

En pacientes con asma bronquial, la R5 y la X5 también se relacionan con la gravedad de la enfermedad^{23,24}. De hecho, se ha propuesto que cambios de la X5 durante la respiración a volumen corriente se consideran indicadores del cierre o compresión dinámica de las vías aéreas, que contribuye al atrapamiento aéreo, una característica esencial del asma grave^{25,26}.

La determinación seriada de medidas de la IOS también puede ser útil para la predicción de pérdida de control de la enfermedad, lo que resulta particularmente importante en niños muy pequeños para comunicar sus síntomas o en sujetos con una acusada infrapercepción sintomática. En una cohorte de niños con asma seguida longitudinalmente, se comprobó que aquellos que presentaron mal control tenían mayores valores basales de R5, R5-R20 y AX, sin diferencias en el FEV₁, resultando R5-R20 y AX predictores independientes de mal control del asma²⁷. En niños algo más mayores, la combinación de la medida basal de R5 y FEV₁, así como la respuesta de ambos a la prueba de broncodilatadores, alcanzó una elevada precisión en la identificación precoz de aquellos que experimentaron un deterioro en el control de su enfermedad, por lo que se ha propuesto que la IOS pueda tener un papel adicional a la espirometría en la predicción de mal control²⁸. En adultos, esta asociación también se ha descrito en distintos estudios^{16,29}, aunque resulta de menor magnitud, probablemente porque las pequeñas vías aéreas tienen una mayor contribución al mal control del asma infantil, mientras que en adultos entran en juego otros aspectos, como el remodelado de las vías aéreas.

Aunque menos explorado todavía, la IOS puede tener un papel para el análisis de la variabilidad de la función pulmonar, sobre todo en niños. En niños de 8-12 años con asma y bajo tratamiento convencional, se ha descrito una mayor variabilidad

interdía de la Rsr que en niños no asmáticos. Además, en estos niños, la variabilidad de la Rsr se asoció con la gravedad y el mal control del asma, circunstancia que no se detectó cuando la variabilidad se evaluó mediante el FEV₁ o la reactancia respiratoria³⁰.

Aunque este aspecto se desarrollará en mayor extensión más adelante, la IOS permitiría atribuir un peor control del asma a la presencia de disfunción de las pequeñas vías aéreas, circunstancia que se ha descrito hasta en un 62% de los pacientes con asma³¹, y que se asocia a un peor control por criterios GINA (*Global Initiative for Asthma*) y a un mayor uso de corticosteroides inhalados. La disfunción de las pequeñas vías aéreas resulta particularmente relevante, puesto que se asocia a una mayor frecuencia e intensidad de síntomas nocturnos³¹, así como a una peor respuesta a los broncodilatadores³². De hecho, con modelos computacionales de las vías aéreas, se ha comprobado que la R5-R20 constituye la mejor medida de la disminución del calibre de las pequeñas vías aéreas, y que su reducción impacta tanto en el control del asma como en la calidad de vida de los enfermos³³.

Por último, cabe destacar la eventual aplicación de la IOS en la monitorización e incluso en la predicción de la respuesta al tratamiento de los pacientes con asma. En asmáticos tratados con corticosteroides inhalados, se ha descrito que valores elevados de R5 o AX identifican a aquellos que tendrán una mejor respuesta de la versión acortada del cuestionario de control del asma (ACQ-5) a la adicción de un broncodilatador de acción prolongada frente al incremento de la dosis de corticosteroides^{34,35}. La R5 y X5 también pueden ser predictores del efecto de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica grave. En un estudio retrospectivo realizado en 18 pacientes tratados con mepolizumab, el descenso de eosinófilos y la mejoría del ACT (*Asthma Control Test*) se relacionaron con los cambios de la R5 y X5, sin mantener relación alguna con los parámetros espirométricos, de tal forma que un menor cambio de X5 a los tres meses de iniciado el tratamiento biológico discriminaba a los respondedores a más largo plazo³⁶. Por último, en pacientes con asma grave sometidos a termoplastia bronquial, un valor elevado de la R5 basal se relacionó con una menor mejoría en la calidad de vida a los seis meses³⁷, lo que se ha justificado por representar la contribución de las pequeñas vías aéreas y del tejido pulmonar a la limitación al flujo aéreo, que resulta en trastornos menos reversibles mediante la termoplastia.

Aplicación de la oscilometría en EPOC

Los pacientes con EPOC presentan frecuentemente alteraciones de los parámetros espirométricos, con incremento de la resistencia respiratoria, que caracteriza la limitación al flujo aéreo, o de la reactancia respiratoria, debido a una menor distensibilidad pulmonar secundaria a la presencia de hiperinsuflación. Estas alteraciones son precoces y se han descrito en adultos jóvenes homocigotos PiZZ para el déficit de alfa-1 antitripsina, que todavía no han desarrollado alteraciones en espirometría, capacidad de difusión pulmonar ni atenuación del parénquima pulmonar³⁸. Además, en pacientes con EPOC ya establecida, los parámetros oscilométricos presentan relaciones diferentes con los cambios morfológicos originados por la enfermedad. Mientras que el grosor de la pared bronquial no se relaciona con el FEV₁, sí lo hace con R5, R5-R20, X5, Fres y AX, destacando una estrecha relación entre la X5 y la fibrosis peribronquial, y entre R5-R20 y las alteraciones en la distribución de la ventilación³⁹. Por otra parte, las áreas de baja atenuación del parénquima pulmonar no se asocian con la resistencia del sistema respiratorio, pero sí lo hacen con X5, Fres y AX³⁹.

La IOS también puede resultar de ayuda para evaluar los cambios fisiopatológicos inducidos por la enfermedad. Así, resulta destacado que, en los pacientes con EPOC, se pierda la relación entre la X5 y la capacidad residual funcional (FRC) que se evidencia en sujetos sanos⁴⁰. Por tanto, parece que, además de la distensibilidad pulmonar, otros factores contribuyen a la reactancia del sistema respiratorio de los pacientes con EPOC, como la obstrucción de las pequeñas vías aéreas y su cierre a volúmenes superiores a la FRC, o el desarrollo de limitación al flujo espiratorio durante la respiración a volumen corriente. A su vez, en la EPOC, la X5 alcanza una estrecha relación con índices de atrapamiento aéreo (como el cociente volumen residual/capacidad pulmonar total o el volumen de reserva espiratoria) o de gas comunicante (como el volumen alveolar o cociente volumen alveolar/capacidad pulmonar total). En consecuencia, la reactancia respiratoria de los pacientes con EPOC no solo informa de la distensibilidad pulmonar, sino también del atrapamiento aéreo y de la ventilación efectiva o gas comunicante⁴⁰.

Todavía pocos estudios sugieren que la IOS pueda tener algún papel en la identificación y caracterización de subtipos de

pacientes con EPOC. Se ha descrito que R20, Fres y AX permiten discriminar a pacientes con EPOC de asmáticos o enfermos con solapamiento asma-EPOC (ACO) con una especificidad superior al 90%, aunque con una sensibilidad limitada⁴¹. Mediante técnicas más sofisticadas, también se ha comprobado que la diferencia inspiratoria-espírotoria en la X5 obtenida mediante la FOT puede discriminar a pacientes con asma o EPOC⁴². Por último, incluso se ha sugerido la posibilidad de establecer fenotipos de EPOC en función de la oscilometría. De hecho, la clasificación de pacientes en fenotipos normal, con predominio de resistencia, de reactancia o mixto, permite identificar diferencias en las alteraciones morfológicas y funcionales de la enfermedad, así como en la carga sintomática que origina⁴³.

En cualquier caso, parece probable que la principal aplicación clínica de la IOS en la EPOC radique en su utilidad durante el seguimiento de los pacientes. Los parámetros oscilométricos resultan sensibles al impacto de las exacerbaciones, demostrándose que su desarrollo origina un cambio anual de X5 y Fres de mayor magnitud que la caída del FEV₁⁴⁴. Además, la recuperación de la X5 tras una exacerbación se asocia a la mejoría de la presión arterial de oxígeno, de los síntomas y de la calidad de vida de los pacientes⁴⁵. Por otra parte, también se ha comprobado que una mayor alteración de X5, Fres y AX incrementa el riesgo de sufrir exacerbaciones de EPOC⁴⁶. En esta misma línea, el seguimiento retrospectivo de un pequeño grupo de pacientes durante cinco años ha demostrado que la X5 basal se relacionó con el deterioro de la función pulmonar, tanto en pacientes exacerbadores como en los que no lo son⁴⁷.

Hasta el momento, pocos estudios han explorado la utilidad de la IOS para estimar la respuesta al tratamiento de pacientes con EPOC. Sin embargo, se ha descrito que la X5 parece correlacionarse con la mejoría del FEV₁ después de un año de tratamiento broncodilatador⁴⁸. Además, se ha comunicado que R5 y R20 pueden identificar precozmente un beneficio del paso de monoterapia a doble terapia broncodilatadora, antes de que logre inducir cambios en el FEV₁ o en la calidad de vida⁴⁹. Por otra parte, también se ha descrito que los pacientes con mayor reactancia respiratoria experimentan una pérdida más acusada de la tolerancia al ejercicio, evaluada mediante la distancia caminada durante seis minutos, en los tres meses siguientes a la finalización de un programa de rehabilitación respiratoria⁵⁰. Aunque se trate de una aplicación menos frecuente, la oscilometría también puede servir para detectar limitación al flujo espiratorio en pacientes con

EPOC ventilados de forma no invasiva, y por tanto, establecer el nivel mínimo de PEEP (*positive end-expiratory pressure*) necesario para superar la PEEP intrínseca⁵¹.

Para valorar más adecuadamente la aplicabilidad de la oscilometría en el seguimiento de pacientes con EPOC, y sobre todo después de los cambios que la crisis de la COVID-19 (enfermedad del coronavirus) originará en los circuitos asistenciales, resulta interesante considerar su utilidad en el campo de la telemonitorización. Un ensayo clínico que aleatorizó a 312 pacientes con EPOC grave y comorbilidades a telemonitorización, mediante un equipo de IOS domiciliario, o tratamiento habitual durante 9 meses, confirmó la factibilidad de esta modalidad de control domiciliario, obteniendo más del 85% de los registros completos⁵². Aunque el algoritmo de tratamiento empleado no originó diferencias en el tiempo a la primera hospitalización, en la escala del índice de utilidad del cuestionario EuroQoL EQ-5D, en la prescripción de antibióticos o en la tasa de hospitalización, los pacientes telemonitorizados presentaron una reducción del 54% en la recurrencia de las hospitalizaciones⁵², lo que plantea un atractivo horizonte para la aplicación de este procedimiento en el domicilio de los enfermos. Obviamente, ello requerirá una detenida consideración del precio de los equipos, y una precisa selección de los pacientes que generan costes más elevados y en los que, por tanto, la telemonitorización puede resultar más costo-efectiva.

Identificación de la disfunción de las pequeñas vías aéreas

Como ya se ha mencionado, la identificación de un incremento de la R5, con el fenómeno de dependencia de frecuencia de las resistencias respiratorias y un desplazamiento hacia abajo de la curva de reactancia respiratoria, con una X5 más negativa y un incremento de Fres y AX, resulta muy sugestiva de disfunción de las pequeñas vías aéreas (**figura 4**). De hecho, la IOS permite identificar precozmente esta alteración, con mucha más precisión que las pruebas funcionales clásicas y de forma menos cruenta⁵³. Esto determina un nuevo campo de aplicación en distintas entidades.

En sujetos obesos, el incremento de las resistencias del sistema respiratorio resulta independiente de los cambios en los volú-

menes pulmonares y pone de manifiesto alteraciones incipientes en la elastancia dinámica del sistema respiratorio⁵⁴.

El seguimiento de la cohorte de bomberos expuestos a la inhalación masiva de grandes cantidades de polvo como consecuencia del colapso del *World Trade Center* en 2001 ha aportado información de gran interés. En aquellos sujetos que desarrollaron síntomas respiratorios, solo se identificó limitación al flujo aéreo mediante espirometría en el 19% de los casos, mientras que un 67% presentaban alteraciones de las resistencias del sistema respiratorio determinadas mediante oscilometría^{10,54,55}. La importancia de la disfunción de las pequeñas vías en la historia natural de esta alteración se confirmó al verificar que los síntomas se atribuyeron a una alteración de esta porción del árbol respiratorio durante una prueba de provocación bronquial⁵⁶. Además, la presencia de síntomas y la alteración oscilométrica se relacionaron con el daño histológico del parénquima pulmonar de estos sujetos⁵⁷.

No obstante, el mayor interés de la aplicación de la IOS en este campo radica en la identificación de fumadores con disfunción de las pequeñas vías como posible paso previo al desarrollo de EPOC⁵⁸. La información disponible hasta el momento resulta prometedora, pero todavía no permite establecer conclusiones ni recomendaciones definitivas. En una amplia cohorte de sujetos, se ha comprobado que la IOS detecta diferencias entre sujetos no fumadores, fumadores sin limitación al flujo aéreo y fumadores con EPOC⁵⁹. También se ha demostrado que las alteraciones de los parámetros oscilométricos de fumadores sin limitación al flujo aéreo se relacionan con una mayor inflamación de sus vías aéreas distales⁵⁴. Por último, se ha visto que la disfunción de las pequeñas vías aéreas, presente en hasta un 36% de los fumadores sin limitación al flujo aéreo, se asocia a una peor calidad de vida relacionada con la salud, siendo la R5 y la X5 sus principales determinantes independientes⁶⁰. Por tanto, es posible que la IOS constituya un procedimiento de utilidad para la detección precoz de fumadores en riesgo de desarrollar EPOC⁶¹, aunque se necesitan estudios longitudinales para verificar esta atractiva hipótesis.

Conclusión

La oscilometría de impulsos, tanto en la modalidad clásica de FOT como en la más reciente y sencilla IOS, proporciona intere-

sante información sobre distintos aspectos de la mecánica ventilatoria, lo que permite una evaluación integrada de la resistencia de las vías aéreas, de la distensibilidad pulmonar, e incluso de la disfunción de las pequeñas vías aéreas y del atrapamiento aéreo. Esto ha determinado que, a lo largo de los últimos años, adquiera progresiva importancia en la evaluación de un amplio número de enfermedades respiratorias, con particular relevancia en el asma y la EPOC.

No obstante, también es necesario destacar que la oscilometría presenta algunas limitaciones. Aunque no resulta dependiente del esfuerzo, como sucede con la espirometría, requiere un mínimo grado de colaboración por parte de los pacientes. Pese a haber realizado importantes avances en su sistematización, todavía quedan aspectos por definir relacionados con su interpretación y con la disponibilidad de valores de referencia universales. Por último, el grado de accesibilidad a esta técnica todavía es limitado, por lo que requiere un esfuerzo adicional para su incorporación a la práctica clínica rutinaria. En cualquier caso, la evidencia disponible parece justificar su consideración de forma complementaria a la espirometría en muchas enfermedades respiratorias o para la detección precoz de alteraciones subclínicas en sujetos de riesgo.

Bibliografía

- [1] Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse Oscillometry: Interpretation and Practical Applications. *Chest*. 2014;146(3):841-7.
- [2] Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The Forced Oscillation Technique in Clinical Practice: Methodology, Recommendations and Future Developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-41.
- [3] Komarow H, Myles I, Uzzaman A, Metcalfe D. Impulse Oscillometry in the Evaluation of Diseases of the Airways in Children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(3):191-9.
- [4] Marotta A, Klinnert M, Price M, Larsen G, Liu A. 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(2):317-22.
- [5] King G, Bates J, Berger K, Calverley P, de Melo P, Dellacà R, et al. Technical Standards for Respiratory Oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753.
- [6] Kalchier-Dekel O, Hines S. Forty Years of Reference Values for Respiratory System Impedance in Adults: 1977-2017. *Respir Med*. 2018;136:37-47.
- [7] Oostveen E, Boda K, van der Grinten C, James A, Young S, Nieland H, et al. Respiratory Impedance in Healthy Subjects: Baseline Values and Bronchodilator Response. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1513-23.

- [8] Morgan W, Stern D, Sherrill D, Guerra S, Holberg C, Guilbert T, et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-Up Through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-8.
- [9] Komarow H, Skinner J, Young M, Gaskins D, Nelson C, Gergen P, et al. A Study of the Use of Impulse Oscillometry in the Evaluation of Children With Asthma: Analysis of Lung Parameters, Order Effect, and Utility Compared With Spirometry. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(1):18-26.
- [10] Oppenheimer B, Goldring R, Herberg M, Hofer I, Reyfman P, Liautaud S, et al. Distal Airway Function in Symptomatic Subjects With Normal Spirometry Following World Trade Center Dust Exposure. *Chest*. 2007;132(4):1275-82.
- [11] Shi Y, Aledia A, Tatavoosian A, Vijayalakshmi S, Galant S, George S. Relating Small Airways to Asthma Control by Using Impulse Oscillometry in Children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):671-8.
- [12] Nielsen K, 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.
- [13] Qi G, Zhou Z, Gu W, Xi F, Wu H, Yang W, et al. Detection of the Airway Obstruction Stage in Asthma Using Impulse Oscillometry System. *J Asthma*. 2013;50(1):45-51.
- [14] Kim H, Shin Y, Jung D, Jee H, Park H, Han M. Resistance and Reactance in Oscillation Lung Function Reflect Basal Lung Function and Bronchial Hyperresponsiveness Respectively. *Respirology*. 2009;14(7):1035-41.
- [15] Starczewska-Dymek L, Bozek A, Mielnik M. The Sensitivity and Specificity of the Forced Oscillation Technique in the Diagnosis of Bronchoconstriction in Children. *J Asthma*. 2019;56:1-6.
- [16] Heijkenskjöld Rentzhog C, Janson C, Berglund L, Borres M, Nordvall L, Alving K, et al. Overall and Peripheral Lung Function Assessment by Spirometry and Forced Oscillation Technique in Relation to Asthma Diagnosis and Control. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(12):1546-54.
- [17] Cottee A, Seccombe L, Thamrin C, King G, Peters M, Farah C. Bronchodilator Response Assessed by the Forced Oscillation Technique Identifies Poor Asthma Control With Greater Sensitivity Than Spirometry. *Chest*. 2020. doi: 10.1016/j.chest.2019.12.035.
- [18] Bailly C, Crenesse D, Albertini M. Evaluation of Impulse Oscillometry During Bronchial Challenge Testing in Children. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(12):1209-14.
- [19] Bisgaard H, Klug B. Lung Function Measurement in Awake Young Children. *Eur Respir J*. 1995;8(12):2067-75.
- [20] Vink G, Arets H, van der Laag J, van der Ent C. Impulse Oscillometry: A Measure for Airway Obstruction. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(3):214-9.
- [21] Schulze J, Smith H, Fuchs J, Herrmann E, Dressler M, Rose M, et al. Methacholine Challenge in Young Children as Evaluated by Spirometry and Impulse Oscillometry. *Respir Med*. 2012;106(5):627-34.
- [22] Seccombe L, Peters M, Buddle L, Farah C. Exercise-Induced Bronchoconstriction Identified Using the Forced Oscillation Technique. *Front Physiol*. 2019;10:1411.
- [23] Shirai T, Mori K, Mikamo M, Shishido Y, Akita T, Morita S, et al. Respiratory Mechanics and Peripheral Airway Inflammation and Dysfunction in Asthma. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(5):521-6.
- [24] Cavalcanti J, Lopes A, Jansen J, Melo P. Detection of Changes in Respiratory Mechanics Due to Increasing Degrees of Airway Obstruction in Asthma by the Forced Oscillation Technique. *Respir Med*. 2006;100(12):2207-19.
- [25] Kelly V, Sands S, Harris R, Venegas J, Brown N, Stuart-Andrews C, et al. Respiratory System Reactance Is an Independent Determinant of Asthma Control. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(9):1360-9.
- [26] Nilsen K, Thien F, Thamrin C, Ellis M, Prisk G, King G, et al. Early Onset of Airway Derecruitment Assessed Using the Forced Oscillation Technique in Subjects With Asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2019;126(5):1399-408.
- [27] Shi Y, Aledia A, Galant S, George S. Peripheral Airway Impairment Measured by Oscillometry Predicts Loss of Asthma Control in Children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):718-23.
- [28] Kreetapirom P, Kiewngam P, Jotikasthira W, Kamchaisatian W, Benjaponpitak S, Manuyakorn W. Forced Oscillation Technique as a Predictor for Loss of Control in Asthmatic Children. *Asia Pac Allergy*. 2020;10(1):e3.
- [29] Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Relationship Between Small Airway Function and Health Status, Dyspnea and Disease Control in Asthma. *Respiration*. 2010;80(2):120-6.
- [30] Robinson P, Brown N, Turner M, Van Asperen P, Selvadurai H, King G. Increased Day-To-Day Variability of Forced Oscillatory Resistance in Poorly Controlled or Persistent Pediatric Asthma. *Chest*. 2014;146(4):974-81.
- [31] Cottini M, Licini A, Lombardi C, Berti A. Clinical Characterization and Predictors of IOS-Defined Small-Airway Dysfunction in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):997-1004.
- [32] Bhatawadekar S, Leary D, de Lange V, Peters U, Fulton S, Hernandez P, et al. Reactance and Elastance as Measures of Small Airways Response to Bronchodilator in Asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2019;127(6):1772-81.
- [33] Foy B, Soares M, Bordas R, Richardson M, Bell A, Singapur A, et al. Lung Computational Models and the Role of the Small Airways in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):982-91.
- [34] Rabinovitch N, Mauger D, Reisdorph N, Covar R, Malka J, Lemanske R, et al. Predictors of Asthma Control and Lung Function Responsiveness to Step 3 Therapy in Children With Uncontrolled Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):350-6.
- [35] Tang F, Rutting S, Farrow C, Tonga K, Watts J, Dame-Carrol J, et al. Ventilation Heterogeneity and Oscillometry Predict Asthma Control Improvement Following Step-Up Inhaled Therapy in Uncontrolled Asthma. *Respirology*. 2020. doi: 10.1111/resp.13772.
- [36] Antonicelli L, Tontini C, Marchionni A, Lucchetti B, Garritani M, Bilò M. Forced Oscillation Technique as Method to Document and Monitor the Efficacy of Mepolizumab in Treating Severe Eosinophilic Asthma. *Allergy*. 2020;75(2):433-6.
- [37] Goorsenberg A, d'Hooghe J, Slats A, van den Aardweg J, Annema J, Bonta P. Resistance of the Respiratory System Measured With Forced Oscillation Technique (FOT) Correlates With Bronchial Thermoplasty Response. *Respir Res*. 2020;21(1):52.
- [38] Mostafavi B, Diaz S, Piitulainen E, Stoel B, Wollmer P, Tanash H. Lung Function and CT Lung Densitometry in 37- To 39-year-old Individuals With alpha-1-antitrypsin Deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3689-98.
- [39] Karayama M, Inui N, Mori K, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, et al. Respiratory Impedance Is Correlated With Morphological Changes in the Lungs on Three-Dimensional CT in Patients With COPD. *Sci Rep*. 2017;7:41709.

- [40] Milne S, Jetmalani K, Chapman D, Duncan J, Farah C, Thamrin C, et al. Respiratory System Reactance Reflects Communicating Lung Volume in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Appl Physiol* (1985). 2019;126(5):1223-31.
- [41] Shirai T, Hirai K, Gon Y, Maruoka S, Mizumura K, Hikichi M, et al. Forced Oscillation Technique May Identify asthma-COPD Overlap. *Allergol Int*. 2019;68(3):385-7.
- [42] Kamada T, Kaneko M, Tomioka H. Comparison of Respiratory System Impedance in Asthma and COPD: A Prospective Observational Study. *Respirology*. 2018;23(5):478-84.
- [43] Matsuo Y, Ogawa E, Seto-Yukimura R, Ryuji Y, Kinose D, Yamaguchi M, et al. Novel Respiratory Impedance-Based Phenotypes Reflect Different Pathophysiologies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2971-7.
- [44] Kamada T, Kaneko M, Tomioka H. Impact of Exacerbations on Respiratory System Impedance Measured by a Forced Oscillation Technique in COPD: A Prospective Observational Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:509-16.
- [45] Johnson M, Birch M, Carter R, Kinsella J, Stevenson R. Measurement of Physiological Recovery From Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Within-Breath Forced Oscillometry. *Thorax*. 2007;62(4):299-306.
- [46] Yamagami H, Tanaka A, Kishino Y, Mikuni H, Kawahara T, Ohta S, et al. Association Between Respiratory Impedance Measured by Forced Oscillation Technique and Exacerbations in Patients With COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;13:79-89.
- [47] Akita T, Shirai T, Akamatsu T, Saigusa M, Yamamoto A, Shishido Y, et al. Long-term Change in Reactance by Forced Oscillation Technique Correlates With FEV₁ Decline in Moderate COPD Patients. *Eur Respir J*. 2017;49(4):1601534.
- [48] Kolsum U, Borrill Z, Roy K, Starkey C, Vestbo J, Houghton C, et al. Impulse Oscillometry in COPD: Identification of Measurements Related to Airway Obstruction, Airway Conductance and Lung Volumes. *Respir Med*. 2009;103(1):136-43.
- [49] Matsushima S, Inui N, Yasui H, Kono M, Nakamura Y, Toyoshima M, et al. Indacaterol and Tiotropium Combination Therapy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;30:11-5.
- [50] Zimmermann S, Thamrin C, Chan A, Bertolin A, Chapman D, King G. Relationships Between Forced Oscillatory Impedance and 6-minute Walk Distance After Pulmonary Rehabilitation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:157-66.
- [51] Zannin E, Chakrabarti B, Govoni L, Pompilio P, Romano R, Calverley P, et al. Detection of Expiratory Flow Limitation by Forced Oscillations During Noninvasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):1063-5.
- [52] Walker P, Pompilio P, Zanaboni P, Bergmo T, Prikk K, Malinovschi A, et al. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):620-8.
- [53] Brusasco V, Barisione G, Crimi E. Pulmonary Physiology: Future Directions for Lung Function Testing in COPD. *Respirology*. 2015;20(2):209-18.
- [54] Berger K. Small Airway Disease Syndromes. Piercing the Quiet Zone. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(Suppl 1):S26-9.
- [55] Herbert R, Moline J, Skloot G, Metzger K, Baron S, Luft B, et al. The World Trade Center Disaster and the Health of Workers: Five-Year Assessment of a Unique Medical Screening Program. *Environ Health Perspect*. 2006;114(12):1853-8.
- [56] Berger K, Kalish S, Shao Y, Marmor M, Kazeros A, Oppenheimer B, et al. Isolated Small Airway Reactivity During Bronchoprovocation as a Mechanism for Respiratory Symptoms in WTC Dust-Exposed Community Members. *Am J Ind Med*. 2016;59(9):767-76.
- [57] Caplan-Shaw C, Yee H, Rogers L, Abraham J, Parsia S, Naidich D, et al. Lung Pathologic Findings in a Local Residential and Working Community Exposed to World Trade Center Dust, Gas, and Fumes. *J Occup Environ Med*. 2011;53(9):981-91.
- [58] McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567-75.
- [59] Crim C, Celli B, Edwards L, Wouters E, Coxson H, Tal-Singer R, et al. Respiratory System Impedance With Impulse Oscillometry in Healthy and COPD Subjects: ECLIPSE Baseline Results. *Respir Med*. 2011;105(7):1069-78.
- [60] García-Quero C, Carreras J, Martínez-Cerón E, Casitas R, Galera R, Utrilla C, et al. Small Airway Dysfunction Impairs Quality of Life Among Smokers With No Airflow Limitation. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(1):9-17.
- [61] García-Quero C, García-Río F. Smoking-Induced Small Airway Dysfunction. An Early Marker of Future Copd? *Arch Bronconeumol*. 2020. doi: 10.1016/j.arbres.2020.02.006.

Con el patrocinio de

