

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 1:
RESPIRATORIO

Tema 1.2:
LABORATORIO DE FUNCIÓN PULMONAR

Dr. P. Schonffeldt





Dentro de los exámenes de función pulmonar los más simples de realizar y más difundidos son la Espirometría y los gases arteriales, sin embargo existen varias otras técnicas que se realizan en nuestro país que aportan información relevante, que no se revisaran en este momento, como lo son el estudio de Volúmenes pulmonares, Difusión del CO , Estudio de shunt, estudio de resistencia de la vía aérea, volúmenes pulmonares medidos por cámara pletismográfica o por gases y Test cardiopulmonar o estudio de consumo de oxígeno.

ESPIROMETRÍA

Por definición es la medición de la espiración, desde tiempos muy antiguos se ha intentado medir la capacidad vital (capacidad de vida de un sujeto) haciéndolo inflar vejigas de animales para medir su espiración máxima, es decir, la suma del volumen de reserva inspiratorio mas el volumen corriente mas el volumen de reserva espiratorio.

De los diversos índices obtenidos en una espiración forzada, la capacidad vital forzada (CVF), el volumen de aire espirado en el primer segundo (VEF1) y la relación que existe entre ambos VEF1/CVF son los valores más usados debido a su buena reproducibilidad, facilidad de medición, y grado de correlación con la etapa de la enfermedad, condición funcional, morbilidad y mortalidad.

Consideraciones Generales

Debe realizarse en una habitación cerrada de 2 x 3 metros puede ser realizado por un profesional o un técnico paramédico, pero siempre el operador debe estar calificado y certificado por un centro especializado.

EQUIPOS

Actualmente, existen dos tipos de espirómetros: de volumen y de flujo.

Los espirómetros de flujo (neumotacómetros) son los más utilizados. Miden el flujo a partir de una resistencia conocida (neumotacómetro tipo Fleish). También se han comercializado espirómetros que utilizan otro tipo de neumotacómetros para medir flujo: turbina, pistón, sensor de temperatura, ultrasonido, etc.

Los equipos mas comúnmente utilizados en Chile son los con sensores de flujo de turbina en la atención primaria y los con sensores tipo Fleish en nivel secundario o terciario.

A todos los tipos de equipos se les debe realizar control de calidad rutinario.

Los espirómetros deben cumplir una serie de requisitos mínimos que han sido establecidos internacionalmente ([Tabla 1](#)).



Tabla 1. Requerimientos mínimos de los espirómetros

Requerimientos	Valores o procedimientos aceptables
Margen de volumen	0,5 a 8 L
Exactitud	5% ó 100 ml
Precisión	3% ó 50 ml
Linealidad	3%
Resolución	25 – 50 ml
Resistencia	<1,5 cm H ₂ O /L /s (entre 0 a 14 L)
Volumen mínimo detectable	30 mL
Tiempo cero	Extrapolación retrógrada
Tiempo de lectura	15 s
Señal de prueba	Jeringa de 3 L

Indicaciones de la espirometría

a) Diagnósticas:

- Evaluación de síntomas o signos relacionados con patología respiratoria.
- Valoración del impacto de enfermedades respiratorias o extra-respiratorias sobre la función pulmonar.
- Detección de individuos con riesgo de deteriorar su función pulmonar (fumadores).
- Evaluación de riesgo quirúrgico.

b) De control

- De enfermedades que afectan la función pulmonar.
- Pacientes expuestos a agentes nocivos para el sistema respiratorio
- Control de reacciones adversas a drogas con toxicidad pulmonar.
- Evaluación de la respuesta frente a intervenciones terapéuticas.
- Control de pacientes con patología respiratoria en programas de rehabilitación.

c) Laborales y de incapacidad:

- Evaluación de los efectos de exposición ambiental u ocupacional
- Evaluación del pronóstico de patologías respiratorias.
- Valoración del estado funcional respiratorio para evaluaciones laborales.
- Valoración del estado funcional respiratorio para evaluaciones de seguros.

d) Epidemiológicas

- Evaluaciones epidemiológicas.
- Derivación de ecuaciones de referencia.
- Investigación clínico-epidemiológica.



Contraindicaciones

a) Relativas: • Falta de comprensión o colaboración con el examen. Dolor torácico sin causa precisada. • Cirugía torácica reciente. • Aneurisma aórtico no complicado. • Aneurisma cerebral no complicado. • Hemoptisis reciente.

b) Absolutas*: • Síndrome coronario agudo o Infarto de miocardio menor a 1 mes. • Neumotórax reciente (1 mes). • Aneurisma aórtico complicado. • Aneurisma cerebral complicado. • Desprendimiento de retina reciente (1 mes). • Síndrome de hipertensión endocraneana.

* Nota: En los casos de contraindicaciones absolutas es factible realizar la maniobra de capacidad vital lenta, previo acuerdo con el médico solicitante del examen.

REALIZACIÓN DEL EXAMEN

Es un examen de esfuerzo por lo tanto el paciente no puede estar en ayunas. • No haber realizado ejercicio vigoroso (al menos 30 minutos antes). • No fumar al menos en la hora previa. • Suspender el tratamiento broncodilatador

- Tiempo de suspensión del broncodilatador según el medicamento usado:
 - b-2 adrenérgicos y anticolinérgicos por vía inhalatoria de acción corta: **8 h**.
 - b-2 adrenérgicos por vía inhalatoria de acción prolongada: **12 h**
 - Anticolinérgicos de acción larga: **24 h**
 - Teofilinas de acción prolongada: **24 h**
- No suspender corticoides.

Técnica

Lavado de manos antes y después de atender a cada paciente.

Ingresar datos de paciente • Nombre completo y RUT. • Tipo y dosis de broncodilatadores usados en las últimas 8 horas. • Fecha de nacimiento y edad. • Sexo. • Peso expresado en kg y medido en una báscula adecuada sin zapatos y con ropa ligera. • Estatura medida sin zapatos con la espalda erguida, la cabeza y la espalda apoyadas en la cinta de medir adherida a la pared. En sujetos con marcada cifoescoliosis u otra deformidad torácica o en pacientes que no puedan ponerse de pie, se puede estimar la talla con la medición de la envergadura (distancia máxima entre el extremo de los dedos medios de ambas manos, con las extremidades superiores extendidas al máximo en cruz).

El paciente debe estar sentado y relajado, 10 minutos antes de la prueba, se debe explicar y demostrar al paciente el examen.

Procedimiento

Capacidad vital forzada: Esta maniobra permite medir volúmenes en el tiempo ([Figura 1](#)).

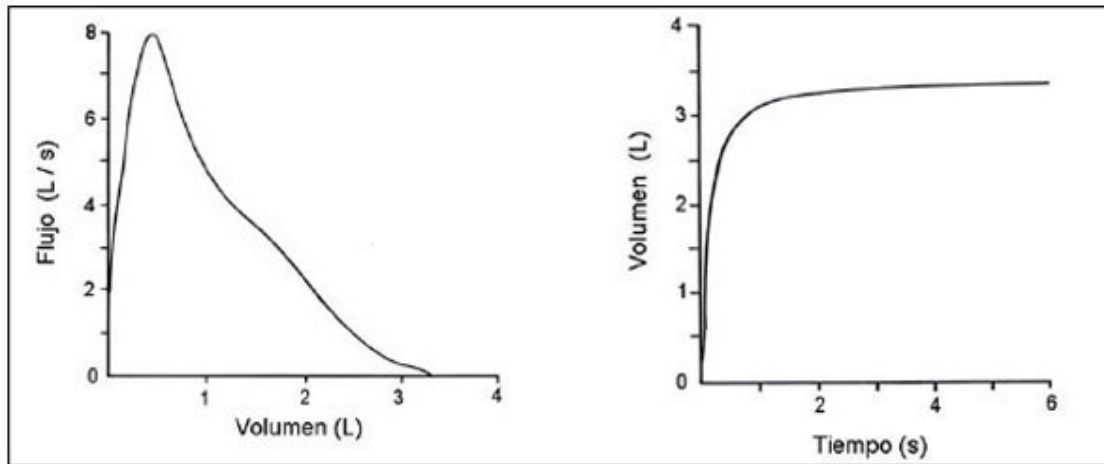


Figura 1. Espirometría aceptable. La curva de la derecha muestra una maniobra de espiración forzada en función del tiempo. La curva de la izquierda es la curva flujo-volumen de la misma maniobra.

Se informará:

- Capacidad vital forzada (CVF),
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1)
- Relación VEF_1 /CVF.

La maniobra forzada tiene 3 fases:

- Inspiración máxima.
- Exhalación a máxima fuerza y velocidad.
- Mantener la exhalación en forma continuada y completa, hasta el final del examen.

Procedimiento:

- Conexión del paciente a la boquilla del espirómetro.
- Oclusión de la nariz con una pinza nasal.
- Respiración a volumen corriente (no más de 5 ciclos).



- Inhalación rápida y completa desde el nivel de fin de espiración tranquila hasta capacidad pulmonar total (CPT).
- Nueva inhalación a la máxima velocidad llegando a CPT (sólo si se requiere analizar la curva Flujo/Volumen).
- Desconexión del sujeto de la boquilla y retiro de la pinza nasal
- Después de una pausa menor de 1 a 2 segundos, iniciar exhalación forzada, con la máxima rapidez, por al menos 6 segundos sin detenerse, hasta alcanzar los criterios de fin de espiración.

Uso de broncodilatador

- Utilizar salbutamol 4 inhalaciones separadas de 100 µg de inhalador presurizado, a través de una cámara de inhalación de 750 cm³, siempre que no existan contraindicaciones para realizarlo. A los 15 minutos después, repetir las maniobras descritas CVF. El uso del inhalador debe ser con aerocámara.

Criterios de Aceptabilidad y Reproducibilidad

La espirometría supondrá siempre un mínimo de tres maniobras satisfactorias, es decir sin tos, cierre de glotis, boquilla ocluida ni evidencias de pérdidas de aire alrededor de la boquilla.

El tiempo espiratorio > 6 segundos en adultos y niños mayores de 10 años con un máximo de 15 segundos en pacientes obstruidos.

Para que las curvas sean reproducibles debe haber una diferencia menor a 150 ml entre las 2 mejores CVF y entre los 2 mejores VEF₁.

Interpretación del informe de espirometría en el laboratorio

Los valores obtenidos del paciente se deben comparar con valores de referencia adecuados a la población que se está analizando. En Chile tenemos tablas nacionales basadas en un conglomerado de mediciones realizadas en chilenos sanos de ambos sexos, con un amplio rango de edad y con una buena representación de los adultos mayores, serán publicadas próximamente por la Sociedad chilena de enfermedades respiratorias Tablas M. Gutiérrez II.

Patrones de alteraciones espirométricas

El siguiente paso en la interpretación de los valores obtenidos en la espirometría, es determinar si ellos se enmarcan en alguno de los cuatro tipos de patrones espirométricos (Tabla 2) que se describen a continuación:



i).- Limitación ventilatoria restrictiva: se caracteriza por una disminución de CVF y por un VEF_1 disminuido proporcionalmente, por lo que la relación VEF_1/CVF está normal o aumentada. Una disminución concomitante del FEF 25-75 no significa necesariamente que exista obstrucción bronquial, ya que la disminución de los flujos espiratorios puede ser secundaria al menor volumen pulmonar.

ii).- Alteración ventilatoria obstructiva con CVF normal: es aquel trastorno en que hay una disminución desproporcionada del VEF_1 en relación a la CVF, por lo que la relación VEF_1/CVF está baja, es decir, menos del percentil 5 del valor predicho. Es necesario destacar que las alteraciones obstructivas clínicamente significativas se caracterizan por disminuciones claras del VEF_1 y/o de la relación VEF_1/CVF y que la medición del FEF 25-75 no agrega información útil para calificar a un paciente como obstructivo.

iii).- Limitación ventilatoria obstructiva con CVF disminuida: se caracteriza por disminución tanto de la relación VEF_1/CVF como de la CVF, esto último aun después de broncodilatadores.

iv).- Alteración ventilatoria obstructiva mínima: se define como una disminución del FEF₂₅₋₇₅ con CVF, VEF_1 y relación VEF_1/CVF normales.

TABLA 2				
CARACTERISTICAS DE LOS CUATRO PRINCIPALES TRASTORNOS ESPIROMETRICOS				
Trastorno espirométrico	CVF	VEF_1	VEF_1/CVF	FEF ₂₅₋₇₅
1. Restricción	↓	↓	N	N ó ↓
2. Obstrucción con CVF normal	N	↓*	↓	↓
3. Obstrucción con CVF disminuida	↓	↓	↓	↓
4. Obstrucción mínima	N	N	N	↓

N = normal; ↓ = disminuido.

* En algunos casos el VEF_1 puede ser normal (ver texto)



Graduación de las alteraciones espirométricas

Una vez establecido el tipo de alteración espirométrica, se debe determinar su intensidad. La graduación de las alteraciones es arbitraria, ya que no hay una correlación exacta entre grado de compromiso espirométrico y el deterioro de la capacidad física. Sin embargo, consideramos altamente conveniente que nuestro país cuente con criterios uniformes para informar este aspecto de la espirometría, por lo tanto recomendamos utilizar la graduación de alteraciones espirométricas resumidas en la Tabla 3. Por lo demás estos criterios son los que actualmente se usan en la gran mayoría de los laboratorios de nuestro país, lo cual demuestra su aceptación desde que fueron propuestos por la SER en 1988. (1,2).

Tabla 3

GRADUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ESPIROMETRICAS

Alteración restrictiva

Leve	CVF < LIN* > 65% *
Moderada	CVF < 65% > 50%
Avanzada	CVF < 50%

Alteración obstructiva

Mínima	FEF ₂₅₋₇₅ < LIN
Leve	VEF ₁ > 65%
Moderada	VEF ₁ < 65% > 50%
Avanzada	VEF ₁ < 50%

Respuesta a broncodilatadores

Para propósitos de la espirometría se interpretará como una respuesta broncodilatadora significativa a un cambio igual o mayor a 12% y 200 ml en el VEF₁ y/o CVF respecto al valor basal, pre-broncodilatador. La estimación del efecto broncodilatador del FEF₂₅₋₇₅ es más compleja y requiere ser calculada a iso-volumen. En estas condiciones el porcentaje de cambio de FEF₂₅₋₇₅ debe ser superior al 30% para ser considerado significativo.

En los casos con obstrucción leve que normalizan su espirometría, sin cambios significativos del VEF₁ o de la CVF se debe informar que se observó normalización de la prueba.



FLUJOMETRÍA

Introducción:

La utilización de la medición del Flujo Espiratorio Máximo (FEM) o Flujo Espiratorio Tope con un equipo diferente al tradicional espirómetro ha sido posible con la creación del Flujómetro de Wright y posteriormente con su versión simplificada, el Flujómetro de Campbell, mejor conocido como “Mini Wright”.

Estos equipos, de menor costo y actualmente de amplia distribución, se utilizan en los enfermos con patologías respiratorias obstructivas, porque las variaciones de sus mediciones son paralelas a las del Volumen Espiratorio Forzado del primer segundo (VEF_1) en la espirometría, que ha sido la evaluación tradicional del diagnóstico y seguimiento de ellas.

Indicaciones:

- Evaluación de patologías con alteraciones respiratorias, principalmente obstructivas.
- Evaluación de la variabilidad circadiana de sus resultados
- Cuantificación de la gravedad de la alteración
- Objetivación de la respuesta a terapias broncodilatadoras o esteroidales
- Evaluación en el tiempo de la patología de base
- Evaluación de la obstrucción bronquial por ejercicio

Técnica:

- 1.- Sujeto en posición de pie.
- 2.- Debe realizar una inspiración máxima.
- 3.- Colocarse la boquilla en la boca.
- 4.- Fijarla bien con los labios.
- 5.- Espirar lo más fuerte y rápido posible, antes de 4 segundos después de haber hecho la inspiración máxima.
 - La maniobra debe repetirse al menos tres veces, permitiendo un tiempo de descanso adecuado entre ellas.
 - Las dos mayores deben tener una diferencia menor a 20 L/min entre ellas. Si no la hay, el sujeto deberá seguir haciendo maniobras de espiración forzada, hasta un máximo de 8.
 - Registrar el valor más alto.
 - Registrar la hora de las mediciones.
 - Recordar que se trata de maniobras dependientes del esfuerzo y que en pacientes nuevos es necesario explicar bien la técnica y entrenarlos antes de efectuar el registro.



Los equipos tienen una vida media útil que es muy dependiente del cuidado que se tenga con ellos, por lo cual se aconseja comparar sus resultados cada 3 meses con controles biológicos (3 personas con FEM conocido, sanas, no fumadoras, de diferentes tallas).

La periodicidad de las mediciones en pacientes obstructivos depende de la gravedad o inestabilidad de su patología. Puede ser diaria y en 3 momentos diferentes (mañana, tarde y noche) o semanal, quincenal o mensual. Lo mínimo aceptable es que el FEM se mida SIEMPRE cuando el paciente asiste a control e idealmente a la misma hora del día.

Evaluación:

Se debe usar siempre el gráfico de valores normales de Gregg y Nunn¹, no sirve extrapolar valores de la espirometría.

Idealmente se debiera tener conocido y registrado el “mejor valor” en los pacientes crónicos, para usarlos como referencia.

1.- FEM igual o superior al 90 % del teórico o mejor valor conocido, se considera como patología estable o controlada.

2.- FEM inferior a dicho valor, manejarlo como patología fuera de control.

3.- FEM inferiores a 150 L/min es signo de gravedad y probable requerimiento de hospitalización, salvo que el mejor valor conocido sea cercano.

$$\text{Variabilidad diaria} = \frac{\text{FEM mayor} - \text{FEM menor}}{\text{FEM mayor}} \cdot 100$$

No debe ser mayor a 20 %, pues reflejaría inestabilidad.

$$\text{Obstrucción por ejercicio} = \frac{\text{FEM mayor} - \text{FEM menor 6 min post ejercicio}}{\text{FEM mayor}} \cdot 100$$

Es positivo si es mayor a 15 %.



GASOMETRÍA ARTERIAL

Es la prueba que más rápida y eficazmente puede informar sobre el estado global de la función primaria del aparato respiratorio, esto es **el aporte de oxígeno al organismo y la eliminación del anhídrido carbónico del mismo**.

Con este examen y su correcta interpretación se toman decisiones médicas inmediatas que pueden poner en juego la vida de un paciente.

Medición fundamentos teóricos

Electrodo de pH

El valor de pH equivale a la concentración de hidrogeniones $[H^+]$ existente en sangre. Expresa numéricamente su mayor o menor grado de acidez. En el individuo sano, oscila entre 7,35 y 7,45. Carece de unidades aunque, matemáticamente, corresponde a $-\log_{10} H^+$. Se cuantifica mediante un electrodo.

Electrodo de PO₂

El valor de la presión parcial de O₂ en sangre (PO₂) corresponde a la presión ejercida por el O₂ que se halla disuelto en el plasma. No debe confundirse con la cantidad que se halla unida a la hemoglobina en combinación química reversible, (Saturación de oxihemoglobina) o a la cantidad total existente o contenido de oxígeno.

Suele expresarse en mmHg o unidades torr, aunque la nomenclatura europea ha optado por el término kilopascal (kPa) del Sistema Internacional de Unidades (SI) (1 torr = 1mmHg = 0,133 kPa; 1kPa = 7,5006 mmHg o torr). En el individuo sano su valor disminuye progresivamente con la edad, pero, respirando aire ambiente y a nivel del mar, siempre debe ser superior a 80 mmHg. Se cuantifica con un electrodo de Clark.

Electrodo de PCO₂

La presión parcial de CO₂ (PCO₂) corresponde a la presión ejercida por el CO₂ libre en plasma. Se expresa en las mismas unidades que la PO₂ (mmHg, torr o kPa). En el individuo sano su valor oscila entre 35 y 45 mmHg y a diferencia de la PO₂ no varía con la edad. Para su cuantificación se emplea el electrodo de Stow-Severinghaus

Saturación de oxihemoglobina

El valor de saturación de oxihemoglobina (SO₂%) corresponde al porcentaje de hemoglobina que se halla unida reversiblemente al O₂. Respirando aire ambiente y a nivel del mar, en un individuo sano, debe ser superior al 90%. La observación clínica de que la sangre arterial y venosa tiene un color diferente constituye la base para la medición espectrofotométrica de la SO₂%



Calibración

Diariamente se debe revisar que el equipo de medición funcione correctamente haciendo que la máquina lea soluciones con valores conocidos.

Obtención de la muestra

Condiciones generales

El paciente debe estar en reposo 10 minutos antes de la punción, esta se debe realizar con el paciente sentado. Siempre se le debe explicar al paciente el procedimiento al que va a ser sometido.

Zona de punción

Al elegir la zona de punción debe tenerse en cuenta la accesibilidad del vaso, para reducir la probabilidad de punción venosa accidental, es preferible elegir arterias que no presenten venas satélites importantes. En general, la *arteria radial* en el túnel carpiano satisface todos estos requisitos y es el sitio de elección, la *arteria humeral* en la fosa antecubital, inmediatamente por dentro del tendón del bíceps. La *arteria femoral* sólo se utilizará en casos excepcionales puesto que, por debajo del ligamento inguinal, no existe circulación colateral que actúe adecuadamente.

Siempre se debe evaluar previamente al examen la circulación arterial colateral (prueba de Allen)

La punción arterial puede provocar espasmo, formación de un trombo intramural o aparición de un hematoma peri-arterial. Cualquiera de estas complicaciones puede implicar isquemia distal. La prueba de Allen constituye un método sencillo y fiable para comprobar circulación colateral a la arteria radial. Se pide al enfermo que abra y cierre vigorosamente el puño tras haber localizado y comprimido la onda de pulso radial y cubital. Tras 5-10 flexiones suele aparecer palidez isquémica palmar. Con la mano del enfermo extendida, se liberará la compresión cubital y se registrará el tiempo necesario para que reaparezca la coloración palmar habitual. En general se considera que la circulación colateral cubital es adecuada si ésta reaparece en menos de 15 segundos.

Técnica de punción arterial

Escoger la zona de punción, limpiarla con alcohol, inyectar subcutáneamente una pequeña cantidad (0,3 ml) de anestésico local, colocar la muñeca del paciente hiperextendida formando un ángulo aproximado de 45° con la aguja, usar agujas de calibre inferior a 20 G., obtener entre 2 y 5 ml. de sangre y comprimir vigorosamente la zona de punción durante 2-3 minutos.

Tapar la jeringa herméticamente.

Condiciones de muestra

La anticoagulación de la muestra sanguínea con heparina sódica es imprescindible.



Sin embargo, una cantidad excesiva de heparina puede alterar los resultados. Solo se debe humedecer la jeringa eliminando el exceso.

Eliminar cualquier burbuja de aire en el interior de la muestra.

Agitar suavemente la muestra para mezclar con la heparina.

Entre la extracción de la muestra y su análisis no deben pasar más de 10 minutos, siempre debe transportarse en agua con hielo para enlentecer el metabolismo eritrocitario evitando la disminución de la PO₂ y el aumento de la PCO₂ (con la consiguiente tendencia a la acidosis), que se producen con el paso del tiempo en condiciones de temperatura ambiental.

Fuentes de error

Existe toda una serie de factores que pueden dar lugar a una medición errónea y en consecuencia, a una interpretación incorrecta de los valores gasométricos. En la tabla I se incluyen las fuentes de error más frecuentes.

TABLA I FUENTES DE ERROR

Punción venosa

Exceso de heparina en la jeringa de extracción

Burbujas en la muestra

Muestra en contacto con el aire (sin tapón)

Tiempo superior a 10-15 min entre la extracción y el análisis de la muestra

Muestra expuesta a calor (no estar conservada en frío)

No agitar suficientemente la muestra

No despreciar el espacio muerto de la muestra

No calibrar con la periodicidad necesaria el equipo

No realizar controles de calidad

No realizar un mantenimiento preventivo

Desconocimiento de la temperatura del paciente

Desconocimiento de la FIO₂

Leucocitosis superior a 50.000 leucocitos/ml



Interpretación

Valores de referencia

Aunque se han publicado decenas de ecuaciones para la predicción de los valores normales en individuos sanos de diferente edad (tabla II), en la práctica clínica diaria se consideran normales, a nivel del mar, todos aquellos valores de PO₂ superiores a 90 mmHg, con cifras de PCO₂ situadas entre 35 y 45 mmHg y de pH entre 7,35 y 7,45. En cuanto al valor del gradiente alveoloarterial de O₂, debe situarse su límite superior en 10-20 mmHg, dependiendo de la edad del individuo.

En la tabla II se incluyen los valores de referencia de PaO₂ y AaPO₂ y en la tabla III los valores normales correspondientes a un sujeto de 25 años de edad, en reposo.

En Santiago, con una Presión Barométrica promedio de 715 mmHg, los valores normales de la PaO₂ son 10 mmHg menores que a nivel del mar, manteniendo lo señalado anteriormente como normalidad de la PaCO₂ y el pH.

En forma práctica, como un elemento “al lado del enfermo”, se ha utilizado la fórmula de la Edad x 0.3 para conocer aproximadamente la diferencia AaPO₂, valor que se resta a la PAO₂, 100 mmHg a nivel del mar o 90 en Santiago, para conocer (también aproximadamente) la PaO₂ teórica del paciente.

TABLA II

VALORES DE REFERENCIA PARA PaO₂ Y EL GRADIENTE ALVEOLOARTERIAL (AaPO₂)

PaO₂ (mmHg): $104,2 - (0,27 \times \text{años})$

PaO₂ (mmHg): $103,5 - (0,42 \times \text{años})$

AaPO₂ (mmHg): $2,5 + (0,21 \times \text{años})$

TABLA III. VALORES NORMALES

Arterial

PO₂ (mmHg) 90-100

PC O₂ (mmHg) 35-45

pH 7,35-7,45

Oxemia

Los conceptos de hipoxemia e hipercapnia quedan perfectamente delimitados en la definición de insuficiencia respiratoria, situación clínica en la que los valores de la presión parcial de O₂ en sangre



arterial están reducidos (hipoxemia) o los de PaCO_2 están elevados (hipercapnia). La existencia de un valor de PaO_2 inferior a 60 mmHg o de PaCO_2 igual o superior a 50 mmHg (en situación de reposo y a nivel del mar), determinan la Insuficiencia Respiratoria hipoxémica o hipercápnica, respectivamente, de acuerdo a lo señalado por Campbell en 1967.

Si bien en la actualidad no hay datos fiables para determinar cuando una hipoxemia que no llega a ser menor de 60 mmHg es significativa, en la práctica del Laboratorio de Función Pulmonar del I.N.T se considera el límite de 10 % bajo el teórico del paciente. Si no existe un valor bajo éste, se debe observar el valor de la diferencia AaPO_2 , cuyo aumento deber ser mayor al 50 % de su teórico para ser considerada como alterada, situación que suele anteceder a las caídas de la PaO_2 .

Ventilación alveolar

En la evaluación de los gases arteriales un elemento importante es determinar la existencia de Hipo o Hiper Ventilación Alveolar (V_A), que no es un concepto semiológico sino gasométrico, ya que la V_A es inversamente proporcional a la PACO_2 y por lo tanto a la PaCO_2 .

Se dice que un paciente está Hiperventilando si su PaCO_2 es inferior a 35 mmHg y si es superior a 45 mmHg estaría Hipoventilando, con las consecuencias clínicas correspondientes. El grado de severidad de ambas alteraciones es variable, siendo lo fundamental la alcalosis respiratoria que se produce con valores de PaCO_2 bajo 30 mmHg o de acidosis sobre 50.

Equilibrio acido-base (E A-B)

El equilibrio entre los elementos ácidos y alcalinos de la sangre debe ser correctamente evaluado en la interpretación de los GSA, siendo un factor que no se puede determinar adecuadamente por la observación de la oximetría o capnografía, que son más útiles en el seguimiento de la evolución de un paciente después que se ha evaluado inicialmente con los GSA.

El pH de la muestra sirve para determinar si el E A-B está en niveles adecuados o alterados, ya sea hacia la acidosis cuando es inferior a 7.35 o hacia la alcalosis si es superior a 7.45. Sin embargo, un pH en rangos normales puede tener una importante e incluso severa alteración del E A-B que se encuentra compensada.

La acidosis o la alcalosis metabólica se compensan con alcalosis o acidosis respiratoria respectivamente, siendo en general una compensación rápida y que lleva al pH a normalizarse. Las alteraciones respiratorias se compensan lentamente con su contraparte metabólica y habitualmente alcanzan rangos menores de normalización del pH, por lo cual suelen encontrarse solo parcialmente compensadas.

Se dice que las alteraciones del E A-B son Agudas cuando no alcanzan a tener compensación y Crónicas cuando ya existe el fenómeno compensador contrario, aunque sea solo parcial.

El pH sirve para determinar el factor primario de alteración del E A-B, especialmente cuando existe cronicidad o compensación. Si está en valores por sobre 7.40, el factor primario es el trastorno alcalino y si es inferior a ese valor, es la acidosis el trastorno primordial. En lo respiratorio, los valores de PaCO_2 normales (35 a 45 mmHg) determinan los niveles en los cuales al ser traspasados se habla de alcalosis o acidosis y en lo metabólico el nivel de bicarbonato estándar mayor a 30 o menor a 24 mEq



corresponden a trastornos alcalinos o ácidos (también sirven los valores del exceso o déficit de base, BE, en rangos de $+ 0 - 3$ mEq).

Oximetría de pulso

La estimación de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) en forma no invasiva por medio del oxímetro de pulso (SpO₂) o monitor de saturación arterial de oxígeno se ha constituido actualmente en el “quinto signo vital” siendo ampliamente utilizado en servicios de urgencia, pabellón, unidades de cuidados intensivos, consultorios, hospitales, etc. y aplicado en diferentes grupos etarios desde recién nacidos a adultos mayores.

La oximetría de pulso presenta variabilidad en sus mediciones, con los resultados reales de la SaO₂ medida por cooxímetro (gases arteriales), la fiabilidad y exactitud de esta medición y por lo tanto la utilidad clínica, dependerá de la capacitación del profesional para reconocer posibles errores de medición y de la tecnología del oxímetro de pulso utilizado, de esta forma se evitarán resultados falsos negativos y/o falsos positivos que conducirían a tratamiento inapropiado del paciente.

El oxímetro de pulso estima la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) basándose en el principio físico que la hemoglobina (Hb) oxigenada y la Hb desoxigenada tienen diferentes espectros de absorción de la luz, la Hb desoxigenada absorbe más luz en la banda roja (600-750 nm) y la Hb oxigenada absorbe más luz en la banda infrarroja (850-1000 nm). El sensor del oxímetro de pulso tiene 2 foto diodos emisores de luz uno a 660 nm y otro a 940 nm y un foto diodo receptor colocados a través de un lecho capilar pulsátil, esta luz atraviesa los tejidos y es recibida por el foto diodo receptor. La mayoría de la luz es absorbida por tejido conectivo, piel, hueso y sangre venosa, la cantidad de luz absorbida por estos tejidos es constante en el tiempo y no varía con el ciclo cardíaco, sin embargo en el lecho arterial pulsátil, en cada latido hay un aumento de la sangre arterial y por lo tanto un aumento en la absorción de la luz, de acuerdo a la relación entre la absorción pulsátil y basal a las 2 longitudes de onda de luz se calcula la proporción de Hb oxigenada y Hb desoxigenada y se obtiene un valor “R”, este valor se correlaciona con diferentes valores de SaO₂ entre 70 y 100% derivados de curvas de calibración de SaO₂ por co-oximetría (gases arteriales) y valores de “R”.

La correlación entre mediciones de SpO₂ y SaO₂ por co-oximetría en rangos de SaO₂ entre 70-100% es de 0,98; ($p < 0,0001$), esta precisión y exactitud se pierde con SaO₂ menores a 75%, por lo tanto todo paciente con hipoxemia grave SpO₂ $< 75\%$ - 80% debería controlarse con gases arteriales para la medición de SaO₂.

La mayoría de los equipos de oximetría de pulso miden el porcentaje de Hb oxigenada respecto a la suma de Hb oxigenada y Hb desoxigenada, esto se denomina “ saturación funcional”, estos no consideran otras especies de Hb que pueden estar presentes como metahemoglobina y carboxihemoglobina en pacientes sanos, no fumadores la consideración de éstas disminuye en un 2% el valor de SpO₂, esto se denomina “ saturación fraccional” y el único equipo que lo considera son los Ohmeda.

Todos los equipos de oximetría de pulso promedian sus mediciones de SpO₂ en forma variable cada 2 a 15 segundos o cada 4 o 32 latidos.



La medición de SpO₂ es muy sensible al movimiento ya que modifica la señal de absorción basal del componente no pulsátil de la medición y determina mediciones erróneas, es fundamental para la validación de la medición identificar si la SpO₂ fue afectada por un artefacto de movimiento. Todo equipo idealmente debe mostrar la curva pletismográfica de la SpO₂ en pantalla o menos idealmente una señal luminosa proporcional en amplitud a la calidad de la señal, ninguna medición de SpO₂ será confiable si no muestra una onda pletismográfica perfecta.

Existen situaciones donde la oximetría de pulso puede darnos información errónea o imprecisa:

1. Dishemoglobinemia:

a) Inhalación de monóxido de carbono (CO) conduce a altos niveles de carboxihemoglobina la cual tiene un coeficiente de absorción de luz similar a la oxihemoglobina, el oxímetro de pulso sobreestima el valor de SpO₂ mostrando valores de SpO₂ > 90% siendo que la SaO₂ puede ser de 30%. No utilizar oxímetro de pulso en pacientes con sospecha de intoxicación por CO

b) Metahemoglobina tiene un espectro de absorción similar a 660 nm y a 940 nm por lo tanto el oxímetro aumenta proporcionalmente los niveles de oxihemoglobina y deoxihemoglobina llevando a un valor R=1 que se correlaciona con una SpO₂ de 85%. En pacientes con sospecha de altos niveles de metahemoglobinemia (enfermedades congénitas del metabolismo, intoxicación por nitritos, metoclopramida, sulfas, lidocaína, etc.) no se recomienda utilizar oxímetro de pulso.

2. Pinturas o pigmentos: Azul de metileno absorbe luz a 660 nm y aumenta la proporción de deoxihemoglobina disminuyendo el valor de las mediciones de SpO₂. Otros pigmentos como índigo carmín y verde indocyanina también pueden afectar las mediciones de SpO₂. No se ha demostrado que la hiperbilirrubinemia afecte la precisión de la SpO₂.

3. Baja perfusión: Cualquier causa de baja perfusión (hipotermia, hipovolemia, enfermedad vascular periférica, shock, etc.) que disminuya la señal arterial pulsátil interfiere con la medición de SpO₂ y lleva a mediciones erróneas

4. Anemia: habitualmente no interfiere con la medición de SpO₂ mientras la Hb. no sea menor de 5 g/dl.

5. Pulsación venosa: Un aumento de las pulsaciones venosas secundario a falla cardíaca derecha, insuficiencia tricuspídea, aumento de presión por torniquete o manguito de presión por sobre el sitio del sensor de oximetría, etc., interfiere con las mediciones y conduce a SpO₂ falsamente bajas.

6. Misceláneas: Un exceso de luz, "shunt o puente óptico" cuando la luz de alguno de los dos fotodiodos emisores de luz llega directamente al fotodiodo receptor sin atravesar los tejidos, esto ocurre por un desplazamiento inapropiado del sensor, se debe asegurar que los fotodiodos queden exactamente opuestos.

Ocasionalmente se han descrito quemaduras en el sitio del sensor, lesiones cutáneas secundarias a un exceso de presión del sensor sobre la piel al utilizar telas muy ajustadas, para inmovilización por tiempos prolongados, quemaduras y shock eléctrico secundarios a uso de sensores dañados o intercambio de sensores de otros equipos de oximetría.



Realización de la medición

- 1.- Revisar y chequear el equipo de oximetría.
- 2.- Antes de evaluar al paciente probar el funcionamiento adecuado del sensor y del equipo realizando una medición en uno mismo.
- 3.- Seleccionar sitio donde se colocará el sensor para la medición puede ser el lecho ungueal de un dedo de la mano, en recién nacidos y lactantes se puede utilizar el primer orjejo del pie o el dorso de la mano o del pie, en ocasiones en adulto se puede utilizar el lóbulo de la oreja. Se debe asegurar que no exista esmalte de uñas, ni otro elemento que pueda interferir como cremas, pinturas, tinturas, etc. Siempre se debe colocar el fotodiodo emisor de luz (luz roja) hacia el dorso del lecho ungueal y el fotodiodo receptor (no emite luz) en el extremo totalmente opuesto (en línea paralela) hacia el pulpejo del dedo. Cubrir el sensor si existe exceso de luz ambiental.
- 4.- El sitio de medición debe estar bien profundado
- 5.- Evitar artefactos de movimiento.
- 6.- Que la medición se realice a los menos durante 1 minuto.

Pruebas de provocación bronquial

Se entiende por hiperreactividad bronquial a la reacción exagerada de las vías aéreas frente a una amplia variedad de estímulos, ya sean físicos, químicos o inmunológicos y que se manifiestan por obstrucción al flujo aéreo.

Se ha demostrado que el grado de respuesta bronquial, va asociado con la gravedad del asma.

La respuesta broncoconstrictora puede ser provocada por varios estímulos inespecíficos como ejercicio, hiperventilación, frío, inhalación de soluciones hipo e hiperosmolares, metacolina, histamina, manitol o por inhalación de sustancias específicas como productos laborales harinas, pinturas, diluyentes, etc.

La hiperrespuesta bronquial es un fenómeno multifactorial con varios mecanismos favorecedores:

- 1.- Disminución del calibre de la vía aérea.

La resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio, por lo que la disminución del calibre de la vía aérea origina un gran aumento de la resistencia al paso del aire

- 2.- Daño epitelial.

Las alteraciones en las uniones celulares, con cambios en la permeabilidad epitelial, facilitarían la estimulación de receptores.

- 3.- Alteraciones del músculo liso.

Pueden ser previas o favorecer con su mayor hipertrofia e hiperplasia la bronco constricción colaborando, asimismo, las posibles alteraciones bioquímicas del propio músculo1.



4.- Alteraciones del sistema nervioso autónomo.

Se manifiestan por un desequilibrio entre los sistemas alfa, betaadrenérgico y colinérgico.

Indicaciones

Diagnóstico de pacientes con historia clínica sugerente de asma y cuya espirometría basal y post broncodilatador sea normal.

Evaluación de la eficacia de medidas preventivas y de tratamiento en diversas enfermedades: asma, EPOC, etc.

Estudio de atopia y neumonitis por hipersensibilidad.

Estimación de la hiperactividad bronquial en diversas enfermedades como tras infección respiratoria, sarcoidosis, fibrosis quística, enfermedades del tejido conectivo, hipersensibilidad secundaria al tabaco y otros irritantes (Ozono-SO₂, polivinilo, dimetiletanol amina).

Estudios epidemiológicos de agentes laborales y polucionantes, valoración médico-laboral de personal expuesto a TDI (disocianato de tolueno), pino rojo, etcétera.

Contraindicaciones

Absolutas

- Presencia de obstrucción bronquial (FEV₁ < 70% del valor referencia).
- Infarto de miocardio reciente (< 1 mes) o angor inestable.
- Accidente cerebro vascular reciente (< 1 mes).
- Hipersensibilidad a la histamina o fármacos colinomiméticos (cuando se empleen dichos fármacos).
- Arritmia cardíaca descompensada

Relativas

- Cuadro agudo respiratorio menor a 1 mes.
- Embarazo.



Complicaciones

Habitualmente son muy raras, las mayores bronco constricciones se observan en niños y en pacientes con clínica previa, y en ambos casos suele obtenerse una recuperación rápida con broncodilatadores en aerosol.

Factores que alteran la dinámica bronquial

Estos factores deben ser evitados para que el examen sea válido

Humo de tabaco (2 horas sin fumar)

No usar Betaadrenérgicos inhalados

Acción rápida y corta 12 horas

Acción prolongada 24 horas

Bromuro de ipatropio 12 horas

Teofilinas (vía oral) De acción corta 24 horas

De acción prolongada 48 horas

Antihistamínicos H1 72 horas

Terfenadina, ceterizina, loratadina 5 días

Técnica Test de provocación bronquial con metacolina

Medir VEF 1 basal

Nebulizar con solución fisiológica 3 cc.

Repetir medición del VEF 1

A continuación se iniciará la inhalación del fármaco comenzando por la concentración más baja y posterior a lo cual se repetirá medición del VEF1.

Cuando exista una caída del VEF1 del 20% se debe dar por concluido el Test, pues ya se logra demostrar que existe una hiperreactividad bronquial

Siempre al terminar el examen se debe nebulizar a todo paciente con un broncodilatador, haya o no sufrido obstrucción bronquial.



Test de ejercicio en el asma inducida por ejercicio.

Se utiliza preferentemente en niños o en sospecha de asma inducida por ejercicio.

Test Cutáneos

Los Test Cutáneos (TC) son exámenes que se realizan in vivo para evaluar reacciones de hipersensibilidad. Los TC de Hipersensibilidad Inmediata o tipo I (mediada por IgE específica) incluyen el Prick Test y el Test Intradérmico y se basan en exponer al paciente a una pequeña cantidad de alérgeno por vía percutánea o intradérmica.

Los TC de Hipersensibilidad Retardada o Tipo IV (mediada por células) corresponden a los Patch Test que consiste en el contacto oclusivo de la sustancia en estudio con la superficie de la piel

PRICK TEST

El Test Cutáneo de hipersensibilidad inmediata o Prick Test (PT) es el principal método utilizado para el diagnóstico de alergia en la práctica clínica, para establecer alergia a aeroalérgenos.

Ventajas:

- Simple y rápido
- Bajo costo
- Poco doloroso
- Alta especificidad
- Muy bajo riesgo de reacción anafiláctica
- Resultado inmediato

El examen debe realizarse utilizando alérgenos relevantes en el área geográfica donde vive el sujeto. El ideal es utilizar extractos alérgnicos estandarizados e incluir la procedencia de estos en la hoja de informe ya que hay variabilidad entre las preparaciones de alérgenos entre diferentes proveedores.

Existe una amplia variedad de alérgenos comerciales disponibles para PT. Habitualmente se prueban entre 30-40 aeroalérgenos. En pacientes con síntomas perennes el PT debe incluir polvo de habitación, ácaros, caspas de animales y hongos; en pacientes con síntomas estacionales debe estudiarse sensibilización a pólenes de pastos, malezas y árboles. En niños se prueban sólo unos pocos alérgenos seleccionados ya que generalmente están sensibilizados a una menor variedad de alérgenos; en niños pequeños ciertos alimentos pueden ser alérgenos importantes como huevo, maní, leche y soya

Para realizar el examen se coloca una gota de los diferentes extractos alérgnicos glicerizados (50% glicerol) sobre la cara interna del antebrazo. La capa superficial de la piel se estira con una lanceta de 1mm de manera que sólo una pequeña cantidad del alérgeno se introduce en la piel (5 ul) por lo que el riesgo de reacción anafiláctica es muy bajo.



Siempre debe utilizarse un control negativo que es el diluyente o solución coca y un control positivo que es histamina 10 mg/ml. El control negativo evalúa la presencia de dermatografismo y reacción al trauma de la piel. El control positivo evalúa la reactividad de la piel y el uso de medicamentos que puedan afectar la reacción como antihistamínicos o algunos antidepresivos.

Los pacientes que reciben antihistamínicos deben suspender estos medicamentos antes del examen.

El TC también puede ser afectado por antidepresivos tricíclicos si se han tomado en las dos semanas previas y por cimetidina o famotidina en las últimas 24 horas. El resultado del PT no se afecta por esteroides sistémicos.

La lectura del examen se efectúa a los 15 minutos; si la pápula es de forma irregular debe hacerse un promedio del diámetro mayor y menor. Se considera una reacción positiva una pápula o edema mayor o igual a 3 mm, si el control negativo es positivo debe restarse este valor a todas las reacciones.

El resultado del PT debe informarse en mm. Una reacción positiva es inmunológicamente específica y es una medida de la IgE fija a mastocitos; el resultado también depende de la sensibilidad tisular a los mediadores. Es importante considerar el tamaño de la reacción ya que existe una relación entre reactividad y alergia clínica.

La prevalencia de PT positivos es mayor en adultos jóvenes, aproximadamente 25%; con una prevalencia de síntomas de 10-15%. Un test cutáneo positivo en pacientes asintomáticos revela alergia latente (sin síntomas, sin eosinofilia) o alergia subclínica (sin síntomas, con eosinofilia). Un test cutáneo positivo en un paciente con síntomas alérgicos revela importancia clínica; la correlación es buena con aeroalergenos pero pobre con alimentos.

TEST INTRADÉRMICO

El test intradérmico (TI) es en realidad un test intracutáneo; es más sensible que el prick test y puede usarse cuando éste es negativo (en general los test intradérmicos sólo se utilizan cuando no se dispone de extractos alérgicos potentes para PT). Ambos exámenes otorgan información complementaria.

En la práctica el PT se utiliza antes que el TI ya que es más fácil de realizar, más barato y menos doloroso, el riesgo de anafilaxis es menor, es más específico, la ocurrencia de reacciones irritantes es baja y los extractos utilizados son más estables. Además el resultado del PT se correlaciona mejor con la historia clínica que el TI.

En este examen aproximadamente 0,02 ml de un extracto acuoso en una jeringa de tuberculina se inyecta superficialmente en la piel del antebrazo produciendo una pápula de 3 mm.



La lectura de las reacciones inmediatas se hace a los 15 minutos.

Dependiendo del diámetro del eritema la reacción se informa gradualmente de negativa a positiva 4 cruces:

- - negativa
- 1+ eritema sin edema
- 2+ edema $< \text{ó} = 2$ mm
- 3+ edema $< \text{ó} = 3$ mm
- 4+ edema $< \text{ó} = 4$ mm o con pseudopápula

Es indispensable utilizar siempre controles negativos y positivos para poder interpretar los resultados.

Existe una amplia variedad de alérgenos comerciales disponibles para TI. Este examen puede ser especialmente útil en la evaluación de agentes responsables de anafilaxis como penicilina o veneno de insectos, pero como puede dar resultados falsos positivos es indispensable que sea realizado e interpretado por alergólogos especialistas.

PATCH TEST

El Patch test (PT) es una importante herramienta en el diagnóstico de Dermatitis de Contacto Alérgica y Dermatitis de Contacto Ocupacional, También se ha reportado que puede ser de utilidad en la evaluación de pacientes con historia de alergia a medicamentos.

Tanto la Dermatitis de Contacto Alérgica como la Dermatitis de Contacto Ocupacional son situaciones clínicas muy comunes que se deben en su mayoría al contacto con sustancias irritantes del ambiente que causan inflamación de la piel y en un tercio de los pacientes a una reacción Hipersensibilidad tipo IV o mediado por células.

Es fundamental realizar una acuciosa historia clínica detallando elementos de uso personal como tipo de vestuario, uso de joyas, perfumes, hobbies etc. y un examen físico completo evaluando tipo y localización de las lesiones. También es importante indagar sobre el tipo de trabajo que se realiza y la posibilidad de contacto con sustancias de riesgo así como el uso de protección personal ya que el diagnóstico de una Dermatitis de Contacto Ocupacional tiene implicancias médico legales.

Los diferentes alérgenos se depositan en telas adhesivas provistas de cámaras de aluminio que posteriormente se aplican en la mitad superior de la espalda del paciente, sobre la piel sana, limpia y seca para permitir una mejor adherencia y oclusión de los parches.

Al cabo de 48 horas de contacto se retiran las telas. La primera lectura se efectúa después de 30 minutos, las siguientes a las 72 y 96 horas y se informan según el siguiente criterio



- - Ausencia de reacción.
- ? Reacción dudosa. Sólo eritema discreto.
- + Reacción débil. Eritema e infiltración discreta.
- ++ Reacción fuerte. Eritema, infiltrado, pápulas y vesículas.
- +++ Reacción muy fuerte. Eritema intenso, infiltración, vesículas coalescentes que forman una bula.
- IR Reacción irritativa.

REFERENCIAS

Referencias espirometría

- 1.- Manual de procedimientos SER Ver. Chil. Enf. Respir. 2007;23: 31-42 www.serchile.cl
- 2.- Moreno R, Oyarzún M. Recomendaciones sobre informe espirométrico. Primera parte. Enf Respir Cir Tórax 1988;3: 97-103.
- 3.- Moreno R, Oyarzún M Recomendaciones sobre informe espirométrico. Segunda parte. Enf Respir Cir Tórax 1988;4: 138-149.
- 4.- M.R. Miller, R. Crapo, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi and J. Wanger. "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING": General Considerations for lung function testing. Eur Respir J 2005; 26: 153–161.
- 5.- P. Casan, F. Burgos, J.A. Barberà, J. Giner. Espirometría Manual SEPAR de Procedimientos. Módulo 3. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar: 2002. SEPAR. ISBN Obra completa: 84-7989-152-1 ISBN Módulo 3: 84-7989-155-6.
- 6.- Gibson GJ Spirometry: then and now Breathe 2005;1:207 – 216.

Referencias Flujometría

- 1.- Gregg I, Nunn AJ. BMJ 1989; 298: 1068-70
- 2.- Sepúlveda R. El flujómetro de Wright. Una herramienta indispensable en la práctica ambulatoria. Rev Chil Enf Respir 2004; 20: 80-84.



Referencia Gasometria

- 1.- Gardner RM, Clausen JL, Epler G, Hankinson JL, Penumutt S, Plummer AL. Pulmonary function laboratory personnel qualifications. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 623-62
- 2.- Separ Normativa gasometria arterial, www.separ.es
- 3.- Manual de gases arteriales Instituto nacional del tórax www.torax.cl

Referencia test de provocación bronquial

- 1.- Recomendaciones SEPAR test de provocación bronquial www.separ.es
- 2.- Norma procedimiento laboratorio de función pulmonar Instituto Nacional del Tórax www.torax.cl

Referencia test cutaneos

- 1.- Diagnosis of allergy. In Essential Allergy. Mygind, Dahl, Pedersen, Thestrup-Pedersen Editors. Second edition 1996. Blackwell Science Ltd. Oxford London.
- 2.- Darsow, Ring. Atopic eczema, allergy and the atopia patch test. ACI International 2002; 14:170-173.
- 3.- The Trolab guide to patch test. Editor Gronau. Herinal Kurt Hemmann 1987.
- 4.- Dolowitz. Nasal Allergy. In Allergy: Immunology and medical treatment. Johnson, Spencer Editors. 1980 Symposia Specialists, Inc. Miami FL.