



OPTIMIZANDO EL ABORDAJE DEL ASMA BRONQUIAL

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Optimizando el abordaje del asma bronquial. Manuel Alcántara Villar (coordinador)

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2023. ISBN: 978-84-7303-396-8. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/7376>

CAPÍTULO 2

INTERPRETACIÓN DE LA ESPIROMETRÍA Y SU APLICACIÓN CLÍNICA

ALFONSO MIRANDA PAEZ
Alergólogo Hospital Quirón Salud Málaga

1. Introducción

La espirometría es una prueba diagnóstica consistente en medir los flujos espiratorios y volúmenes de las vías aéreas, es decir del árbol bronquial, con el objetivo de valorar el grado de obstrucción de las misma, siendo la prueba de función pulmonar más utilizada. Dado que el Asma Bronquial (AB) es básicamente una enfermedad pulmonar obstructiva, que se manifiesta por crisis de obstrucción reversible, el diagnóstico de esta enfermedad se basa en demostrar este hecho, además de una historia clínica de crisis de dificultad respiratoria, sibilancias, tos y cierta sensación opresiva torácica, que como bien conocemos hoy día es la manifestación clínica de un complejo proceso inflamatorio protagonizado por células del sistema inmunológico, y donde la genética de cada persona y la exposición al medio ambiente, también juegan un papel crucial.

Es una prueba fundamental no solo en el diagnóstico de la enfermedad, sino también para realizar una evaluación pronóstica de la misma, de hecho, la mayoría de las guías nacionales e internacionales utilizan parámetros de esta prueba para clasificar su gravedad.

Se puede considerar que es el examen complementario con mayor frecuencia solicitado por los clínicos que tratan a los pacientes asmáticos; siendo de primera elección como prueba diagnóstica, como se recomienda en algoritmo diagnóstico del AB en la Guía Española para el Manejo del asma (GEMA).

2. Consideraciones generales a cerca de la espirometría

La realización de una espirometría se ajusta a normativas en las últimas décadas publicadas tanto por parte de la American Thoracic Society (ATS) como de la European Respiratory Society (ERS) (AMERICAM THORACIC SOCIETY 1995, MILLER M.R. 2005). El personal humano ha de tener un mínimo de formación, llevado a cabo en una Unidad o Laboratorio de Función Pulmonar, normalmente personal de enfermería, y debe haber siempre un médico.

La exploración se hace un espirómetro, cuyo fabricante tenga unas garantías (normativas de la ATS y ,o ERS); este más frecuentemente es de circuito abierto, es decir el paciente llena sus pulmones con una inspiración máxima de aire ambiental, hasta su capacidad pulmonar total (TLC, *Total Lung Capacity*), y a continuación conectar a la boca con el tubo del espirómetro, con boquillas desechables para realizar la maniobra espiratoria; en los de circuito cerrado, el paciente se conecta a un tubo del espirómetro y tras varias respiraciones a volumen corriente, hará sendas únicas maniobras de inspiración máxima, seguida de otra de espiración forzada, ambas llegando hasta TLC. Siempre se debe repetir la maniobra al menos un par de veces y seleccionar la mejor. Y debe ser calibrado periódicamente, mediante un émbolo de un volumen concreto de aire, con 3-5 litros, así como sometido a medidas higiénicas de limpieza del aparato y filtros, siguiendo las indicaciones del fabricante.

Hoy día hay espirómetros de reducido tamaño que proporcionan todos los parámetros espirométricos de interés. Que más adelante veremos, como el de la figura de pocos centímetros, que además con un programa adecuado se pueden conectar a una computadora.

Los parámetros que obtenemos, flujos de aire, volúmenes etc...para ser correctamente interpretados han de ser correlacionados con unas tablas de valores teóricos de referencia, para determinadas variables biológicas como talla, peso corporal y sexo, es por ello que se debe disponer de tallímetro y peso. Normalmente

Figura 1. Espirómetro portátil de circuito abierto, de tamaño reducido.



la mayoría de clínicos e investigadores consideran normal el 80% de los teóricos valores.

Antes de la realización de la maniobra el paciente ha de estar en reposo, sin haber realizado actividad física violenta al menos en los últimos 15 minutos, y es deseable que no haya tomado medicación broncodilatadora.

Esta maniobra tiene una serie de volúmenes estáticos que se cuantifican cuando esta se hace de manera lenta, así cuando se inspira todo lo que se puede, lo que se obtiene es la capacidad pulmonar total que ya hemos visto, TLC, que es todo el aire máximo contenido en los pulmones; La capacidad vital(CV) es la máxima cantidad de aire que una persona puede expulsar de los pulmones tras una inhalación máxima; además de todo ese aire tras una espiración máxima (CV), una parte que queda siempre dentro que no se puede expulsar, que es el volumen residual (VR); todo esto se puede apreciar en la Figura 2; varía mucho dependiendo de la edad, talla, sexo y peso, así en varones jóvenes sanos puede ser de 4-5 litros y en mujeres 3-4 litros, y en atletas mucho más; disminuye con el envejecimiento por la disminución de la elasticidad de los pulmones y la caja torácica. Aun siendo una técnica de gran utilidad, tiene sus contraindicaciones, la mayoría de ellas son relativas, donde se ha de valorar beneficio/riesgo dependiendo siempre de cada caso clínico. En la tabla 1 se describen las indicaciones y las contraindicaciones,

apareciendo casi todas como relativas, y como he dicho antes, dependiendo de la circunstancia cualquiera de ellas se podrían convertir en absolutas.

Figura 2. En la figura se observa un ciclo ventilatorio, tanto a volúmenes normales como realizando maniobras máximas de inspiración y espiración: TLC capacidad pulmonar total (terminología anglosajona) .RV es el volumen residual .VC es la capacidad vital Vt volumen corriente, que se inspira o espira en reposo. IC capacidad inspiratoria. ERV Volumen de reserva espiratoria . FRC Capacidad funcional residual. IRV volumen de reserva inspiratoria.

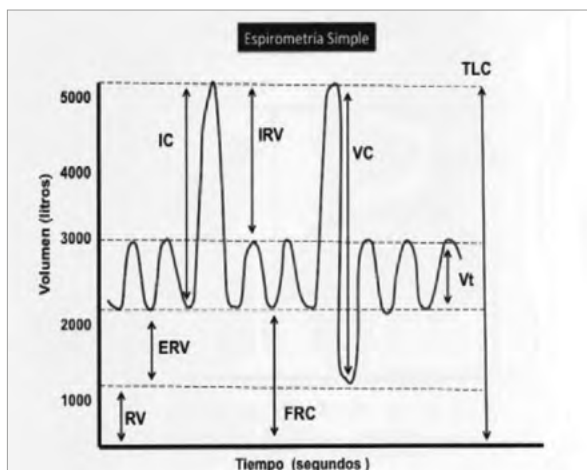


Tabla 1. Indicaciones y Contraindicaciones de las Espirometría. (CORONA-HERNÁNDEZ M.A. 2014).

Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Como prueba diagnóstica • Monitorización, vigilancia y control de las enfermedades pulmonares, en tiempo y respuesta terapéutica • Valoración de la incapacidad laboral en industrias con exposición a contaminantes • Estudios epidemiológicos en Salud Pública • Forma parte de la valoración preanestésica del paciente neumópata, al incluirse los criterios de resecabilidad y operabilidad • Tiene un valor pronóstico en la presentación de las complicaciones respiratorias postoperatorias • Tiene valor pronóstico con la mortalidad tanto para las enfermedades pulmonares como no pulmonares, además de permitirnos realizar estrategias perianestésicas para mejorar la función pulmonar 	<p>Absoluta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negación del paciente <p>Relativa (riesgo/beneficio)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular aguda o descompensada en los últimos tres meses (IAM) • Insuficiencia cardíaca • Enfermedad cerebrovascular • Neumotórax • Riesgo de hemoptisis • Rotura de aneurisma • Cirugía de tórax, abdomen, ojos, oídos en los últimos tres meses • Infección respiratoria en las últimas dos semanas • Tuberculosis pulmonar activa • Embarazo avanzado o complicado

Y podrían añadirse más contraindicaciones relativas, el paciente este traqueostomizado, así como determinadas patologías bucodentales o maxilofaciales...

Dada la posibilidad de broncoespasmo grave, lo que no es frecuente, se debe disponer de inhaladores para broncodilatación (terbutalina, salbutamol, formoterol...), con cámara para ello y medicación broncodilatadora inyectable (adrenalina, salbutamol); así mismo también estetoscopio, esfigmomanómetro y pulsioxímetro. (OLAGUIBEL, J.M. 2015).

Figura 2. Saturímetro y cámara.



Otra manera de realizar estudio de función pulmonar es la Pletismografía corporal; es una prueba para averiguar cuanto aire hay en los pulmones, tras inhalar profundamente y cuanto queda tras exhalarlo todo lo máximo que se pueda; se realiza en cabinas cerradas similares a las telefónicas; se realizan en laboratorios de Pruebas de Función Pulmonar más sofisticados. Nos mide los volúmenes pulmonares completos y las resistencias al flujo aéreo; muy útil para determinar volumen residual (VR).

3. Algunos aspectos técnicos de interés en la realización de la espirometría

Es recomendable hacer el estudio a temperatura ambiental superior a 17° e inferior a 35° y a presión atmosférica.

Como ya se ha comentado la toma de variables biológicas ha de hacerse al inicio, y hay que tener especial cuidado en la talla, así un error de pocos centímetros puede conllevar porcentajes en los distintos parámetros no reales.

Antes de efectuar la maniobra, el paciente debe estar en reposo y ventilando relajado (a volumen corriente, VT); se le ha de instruir a cerca de la técnica, insistiendo en que se trata de una inspiración máxima no necesariamente rápida y seguida en uno o dos segundos de una espiración sin interrupción alguna, con la mayor velocidad posible y hasta que no quede aire por expulsar, evitando en este caso una finalización brusca, lo que no obtendríamos el volumen de aire máximo que el paciente puede expulsar, es decir una capacidad vital forzada (FVC siglas en terminología anglosajona, *forced vital capacity*) algo inferior a la real.

Una buena maniobra proporciona una curva FV libre de artefactos, uniforme. Una práctica clásica, es el uso de unas pinzas para la nariz en el momento de realizar la maniobra, aunque esto no es fundamental.

Para considerar que una espirometría sea aceptable, esta ha de estar libre de artefactos, es decir tos, esfuerzo inconsistente, fugas en la boquilla y siempre tras varias maniobras, que estas tengan cierto grado de reproductibilidad, es decir no haya gran variación del FEV1, o FVC, menos de 150 mililitros, o de un 5% (según la ATS), pero esto es relativo, sobre todo si el paciente no está clínicamente estable. Siempre elegiremos la mejor.

Los valores absolutos de los diferentes parámetros obtenidos en la exploración, el espirómetro los compara con tablas de valores normales, que se han efectuado con diferentes tallas, y edades en hombres y mujeres. En nuestro medio son de uso habitual los valores de referencia de Roca y colaboradores, con rango de edad de entre 20 y 70 años. (ROCA J. 1986)

4. La espirometría en el paciente asmático

La espirometría nos va a permitir diferenciar diferentes patrones ventilatorios en un paciente.

Al hacer maniobra de espiración forzada obtenemos volúmenes y flujos dinámicos, representados en dos curvas clásicas: curva de volumen tiempo (VT) y curva flujo volumen (FV), que a simple inspección visual nos permiten distinguir si hay patrón obstructivo o restrictivo.

Los parámetros más importantes de la curva VT, que no medirá volúmenes en relación con el tiempo que dure la maniobra espiratoria, son la FVC, que es el volumen máximo que el paciente expulsa en una espiración forzada, y el volumen

Figura 4. Curva flujo volumen
(CORONA-HERNÁNDEZ M.A. 2014).

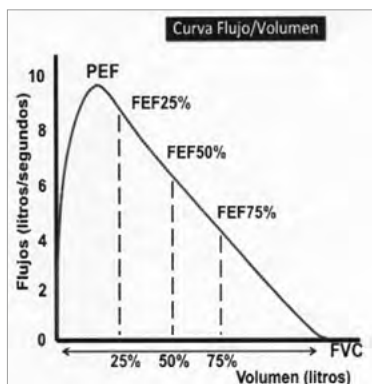
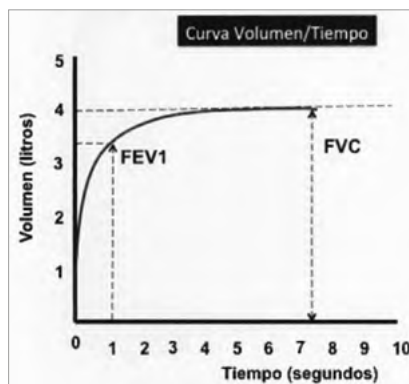


Figura 5. Curva Volumen tiempo.



espiratorio forzado en el primer segundo FEV1 (*forced expiratory volum*). La curva FV nos proporciona flujos (litros /segundo) en cada parte de la FVC; cuando se inicia la maniobra, llega un momento en que el flujo es el máximo posible y a partir del cual empieza a ser menor, se le conoce como PEF (pico de espiración forzada, o PF, *peak flow*); y cómo podemos observar en la figura 5, hay una serie de flujos, conforme se va expulsando todo el volumen de FVC. (ROCA J. 1986) En personas de mayor edad se pueden utilizar los valores de Morris y colaboradores. (MORRIS J.F. 1971)

El PF se puede medir con dispositivos sencillos, llamados *Peack-flow meter* (o medidor del pico de flujo) que incluso el paciente puede adquirir en farmacias, y que, aunque solo sirvan para este parámetro de la espirometría, como veremos más adelante tienen su utilidad.

4.1. Interpretación espirométrica de patrón ventilatorio obstructivo

El AB como enfermedad básicamente caracterizada por alteración ventilatoria obstructiva que se define como una disminución desproporcionada del flujo aéreo con respecto a la CV, en consecuencia, el parámetro más indicado para medir un patrón ventilatorio obstructivo es la relación entre FEV1 y FVC; es un índice clásico, también conocido como Índice de Tiffeneau. Este cociente suele acompañarse de FEV1 disminuido, pero no siempre; por otra parte, podemos encontrar

Figura 6. Ilustración sobre la espirometría y el diagnóstico del asma (Neumología Hospital Quiron Salud Cordoba).



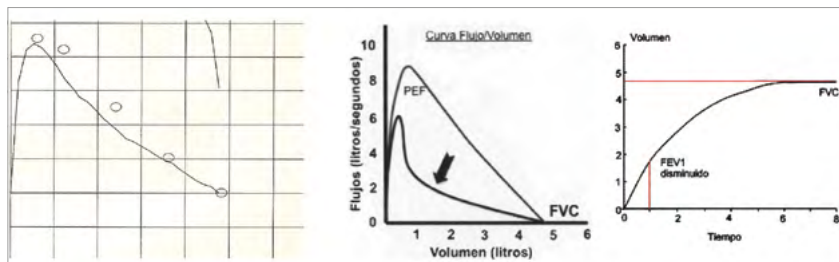
Figura 7. Peak Flow Meter.



valores de FEV1 normales y cociente FEV1/ FVC disminuido sin ser patológicos, como ocurre en determinados deportes, por ejemplo, buceo, donde se desarrolla una gran capacidad vital.

El patrón ventilatorio típico en el asma, se caracteriza por la disminución del flujo aéreo por el aumento de las resistencias al paso del aire, en las vías aéreas; en la curva VT se ve con claridad que el aire tarda más en ser expulsado de los pulmones, lo que se traduce en un desplazamiento de la pendiente de la curva hacia la derecha, tardándose más tiempo en alcanzar la FVC, que puede estar normal; y en la curva Flujo Volumen el descenso del flujo aéreo va siendo más acentuado conforme se va expulsando volumen de aire, de tal manera que la curva tiende a ser menos lineal, adquiriendo forma de concavidad, cuyo perfil será más acentuado cuanto mayor sea la obstrucción.

Figura 8. Curvas VT y FV con obstrucción.



Ya podemos ir concluyendo que además FEV1 (< 80%) y FEV1 / FVC (< 70%) disminuidos, en el asma la morfología de la curva tiene su importancia, con una clara tendencia a la concavidad, siendo muchas veces útil para llegar a su diagnóstico; el porcentaje teórico del FEV1 del paciente suele utilizarse para valorar de una manera más objetiva el grado de severidad de la enfermedad (AMERICAN THORACIC SOCIETY 1991); así el asma se considera grave o muy grave con valores teóricos de FEV1 inferiores al 50% de su valor teórico, y leve siempre que este por encima del 70%, pudiéndose establecer diversos grados, como se aprecia en la figura 11.

Es importante que una variabilidad superior al 20% de las mediciones de PF entre la mañana y la noche durante dos semanas, es diagnóstico de asma (REDEL H. 1995).

Tabla 9. Grados de severidad del asma.

Grado de severidad	FEV₁ % teórico
Leve	> 70
Moderado	60-69
Moderadamente grave	50-59
Grave	35-49
Muy grave	<35

También es importante saber que en el paciente asmático ya evolucionado, padece un proceso de remodelado de la vía aérea (habitualmente conocido como “*remodeling*”) consistente en una pérdida de reversibilidad de la obstrucción, estableciéndose una obstrucción fija al flujo aéreo, que en casos de severidad importante ocasiona destrucción de parénquima pulmonar recordando o asemejándose bastante en un estudio radiológico (TAC, Resonancia), a lo que se observa en los fumadores; esta destrucción de parénquima va asociada a un acelerado declive del FEV1 (SHIMIZU K. 2022). En buena parte esto se debe a aumento de la fibrosis submucosa e hipertrofia de musculatura lisa y como consecuencia trae el atrapamiento aéreo, que se detecta por aumento del volumen residual y esto hace que disminuya la FVC, por lo que a veces la relación FVE1/FVC no esté en muchos pacientes, muy disminuida, detectándose en estadios iniciales de *remodeling*, una caída de los flujos meso espiratorios (Flujos Espiratorios Forzados al 25%, 50% y 75% de la FVC). Una, aunque sea leve disminución de estos flujos en muchas ocasiones es lo primero que pone de manifiesto que el paciente tiene obstrucción de la vía aérea, que afecta a las vías aéreas finas, que hacen referencia a bronquios

muy pequeños, de menos de 2 milímetros de diámetro; hay que hacer incapie en lo frecuente que es ver FEV1 e índice Tiffeneau normales y flujos espiratorios forzados disminuidos.

Las enfermedades de patrón ventilatorio obstructivo habituales son el Asma y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tanto Bronquitis Crónica como Enfisema, o lo que es más frecuente mezcla de ambos; en la infancia la Bronquiolitis Obliterante muchas veces equivale al asma; todas ellas afectan a las vías aéreas periférica fundamentalmente, que incluiría también lo hemos denominado antes vías aéreas fina. Tanto bronquios principales, como tráquea, que podríamos denominar como vías aérea central, pueden verse afectadas de manera obstructiva, por estenosis post intubación, tumores, cuerpos extraños...

4.2. Patrón Espirométrico Restrictivo

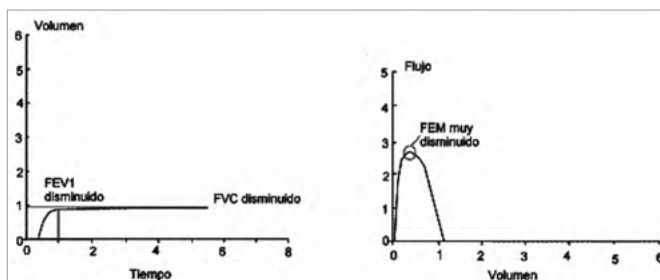
Se considera cuando la TLC esta disminuida por causas distintas a obstrucción de la vía aérea, tales como alteraciones del parénquima pulmonar, como fibrosis, derrame pleural, cirugía (resección de parte un pulmón), deformidades en la caja torácica (escoliosis o cifoescoliosis), o enfermedades que afecten a la musculatura respiratoria (distrofias neuromusculares).

Tabla 3. Enfermedades que causan restricción.

○ Rigidez de la piel: Grandes quemados
○ Rigidez de la caja torácica: Cifoescoliosis, Toracoplastia, Espondilitis anquilosante
○ Enfermedades musculares: Miastenia gravis, Polimiositis, Parálisis diafragmática. Distrofias - Werdnig Hoffmann-
○ Enfermedades neurológicas: Síndrome de Guillain-Barré, Poliomieltitis
○ Rigidez pulmonar: Fibrosis pulmonar idiopática, Neumoconiosis, Sarcoidosis
○ Ocupación alveolar: Neumonía, Hemorragia pulmonar, Edema pulmonar
○ Disminución del parénquima pulmonar: Neumectomía, Lobectomía
○ Anormalidades pleurales: Derrame pleural, Fibrosis pleural
○ Poca movilidad toracoabdominal: Ascitis, Dolor torácico

La característica que mayormente define el patrón ventilatorio restrictivo es la disminución de la FVC, obviamente el FEV1 se reducirá de forma proporcional, por lo que el índice Tiffeneau será normal, de tal manera que en una curva VT como FV se aprecia una morfología similar a la curva normal pero por decirlo de laguna manera “en miniatura”, y observaríamos unos parámetros ventilatorios característicos ,es decir FVC y FEV1 por debajo del 80% con FEV1/FVC dentro de lo que consideramos como normal (70%).

Figura 9. Curvas VT y FV restrictivas.



Resaltar por último que una obstrucción severa puede parecerse a un patrón ventilatorio restrictivo, como se comentó antes, a causa de un gran atrapamiento aéreo, denominándose en muchas ocasiones patrones ventilatoria mixtos; en estos casos la TLC es normal, pero a expensas de un VR muy aumentado, y el diagnóstico se hace muy bien gracias a la espirometría.

Tabla 4. Resumen de patrones ventilatorios.

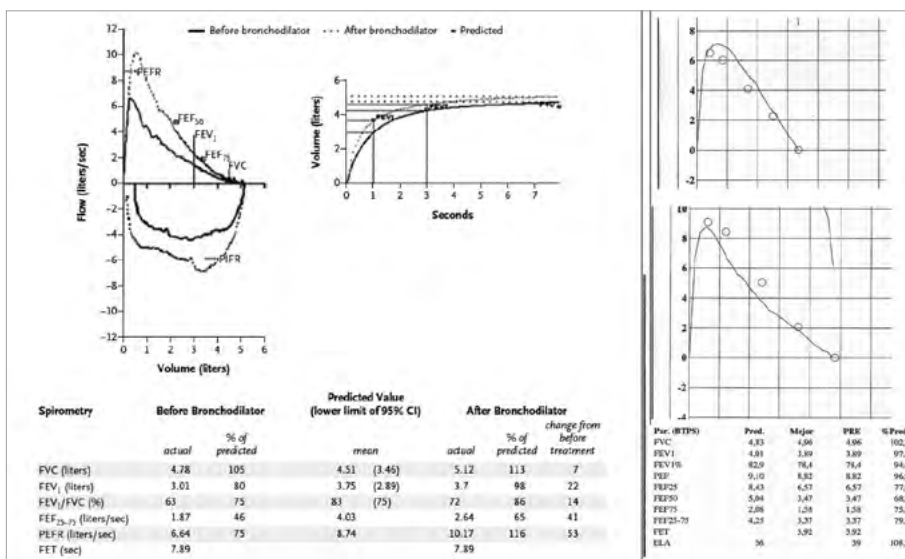
	Obstrutivo	Restrictivo	Mixto
CVF	Normal	↓	↓
VEF ₁	↓	↓	↓
VEF ₁ /CVF	↓	Normal	↓

5. Respuesta broncodilatadora en el asma

Una de las características fundamentales del AB, es su reversibilidad, es decir la variabilidad del patrón ventilatorio y esto se valora mediante la realización de una Prueba o Test de Broncodilatación (TBCD); para ello, tras una espirometría basal, recomendamos al paciente la inhalación de unas dosis de broncodilatador, pudiendo ser suficiente 2 inhalaciones de 100 microgramos de salbutamol mediante dispositivo presurizado con cámara espaciadora, incluso según alguna Guías, hasta 4 inhalaciones sucesivas (GEMA 5.2); también pueden usarse otros beta adrenérgicos de acción rápida a dosis equivalentes; a los 15 -20 minutos se repite la espirometría, considerándose una respuesta broncodilatadora positiva significativa un aumento del FEV1 superior al 12% o 200 ml con respecto al valor basal; también se puede considerar como positivo un aumento del PF superior al 20%.

Otra manera de valorar la reversibilidad de la obstrucción bronquial es mediante la mejora en el FEV1 o del PF tras un tratamiento con corticosteroides, bien tras 2 semanas vía oral de 40 mgr prednisona o equivalente, tras 2-8 semanas de propionato de fluticasona o equivalente a dosis altas (1500-2000 microgramos/día). (PHILIPS K. 2004)

Figura 10. Test Broncodilatador. En una de las dos gráficas espirométricas se aprecia con claridad la mejoría de los parámetros tras la inhalación del broncodilatador, y en la otra la mejoría es mínima pero la curva cambia notablemente de morfología dejando de ser obstructiva.



Esta prueba es fundamental para el diagnóstico de asma. A nivel práctico la reversibilidad de la obstrucción se aprecia en el cambio notorio en la morfología de la curva VT o FV, sobre todo en pacientes de asma leve, en los cuales observamos una curva FV de morfología obstructiva, y parámetros espirométricos dentro de los porcentajes teóricos normales, y como se produce ese cambio, asemejándose más a curvas normales.

6. Consideraciones de la espirometría en la infancia

La colaboración para realizar una prueba de este tipo en niños de edades inferiores a los 4-6 años es difícil, aunque en 1986 un estudio demostró que un 30% de niños de 3 años son capaces de hacer una espirometría forzada, lo que con posterioridad se ha corroborado. (LE SOUEF P.N. 1986)

Otro método es la **Oscilometría de Impulsos** (OIS), cuyo fundamento es la medida de la relación entre una onda de impulso externa, aplicada sobre la vía respiratoria y el flujo aéreo obtenido; es otra forma de medir resistencia pulmonar, menos exacta que la pletismografía corporal; la onda de impulso externo puede ser generada por un altavoz; las resistencias habituales se miden a 20 Hz, que reflejan las resistencias de las vías aéreas centrales y a 5 Hz, del conjunto de la vía respiratoria (MAROTTA A. 2003).

Hay estudios realizados con adultos donde incluso la OIS es más eficaz para medir la obstrucción de las vías aéreas final, que la espirometría. (MANOHARAN A. 2016)

7. Bibliografía

- 1) AMERICAN THORACIC SOCIETY.(1991). «Lunf function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am Rev Respri Dis*, 144, pp. 1202-1218.
- 2) AMERICAM THORACIC SOCIETY. (1995) «Standardization of spirometry: 1994 update», *Am. J. respire. Crit. Care Med.* 152, pp. 1107-1136.
- 3) CORONA-HERNÁNDEZ M.A, et al. (2014). «La espirometría: Lo que el anesthesiólogo debe saber», *Rev Mex Anest*, 37(Suppl: 1), pp. 321-328.
- 4) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.2. (2022). Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 5) LE SOUEF P.N. (1986). «Spirometric assessment of asthmatic children age two to six years», *Aus NZ J Med*, 16, pp. 625-29
- 6) MANOHARAN A. et al. (2016). «Effects of formoterol or salmeterol on impulse Oscillometry in patients with persistent asthma», *J Allergy Clin Immunol*, 137, pp. 727-33.

- 7) MAROTTA A., et al. (2003). «Impulse oscillometry provides an effective measure of the dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma», *J Allergy Clin Immunol*, 112, pp. 317-22.
- 8) MILLER M.R. et al. (2005) «General considerations for lung function testing», *Eur Respir J.* 26, pp.153-161.
- 9) MORRIS J.F. et al (1971). «Spirometrics standards for healthy nonsmoking adults», *Am Rev Respir Dis*, 103, pp. 57-67.
- 10) Neumología Hospital Quiron Salud Cordoba. Disponible en <https://www.quironsalud.es/cordoba/es/cartera-servicios/neumologia>
- 11) OLAGUIBEL, J.M., et al. (2015) «Exploración funcional pulmonar», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), *Tratado de Alergología (2ª Edición)*, Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 153-163.
- 12) PHILIPS K. et al (2004). «Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide», *Thorax*, 59, pp. 26-30.
- 13) REDDEL H. et al (1995). «Witch index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma?», *Am J Respir Crit Care Med*, pp. 151:1320-5.
- 14) ROCA J. et al (1986) «Spirometric reference values from a Mediterranean population», *Bull Eur Physiopathol Respir.* 22, pp.217-24.
- 15) SHIMIZU K. et al (2022). «Parenchymal destruction in asthma: Fixed air-flow obstruction and lung function trajectory», *J Allergy Clin Immunol*, 149, pp. 934-42.