

Evaluación de la medición de las resistencias pulmonares por técnica de interrupción

Assessing the measurement of airway resistance by the interrupter technique

Dra. Yolanda Zuriarrain Reyna^a, Lic. Alejandro López Neyra^a,
Lic. Verónica Sanz Santiago^a, Enf. Esmeralda Almería Gil^a y Lic. José Ramón Villa Asensi^a

RESUMEN

Introducción. Las pruebas de función pulmonar permiten objetivar el grado de obstrucción bronquial en sujetos colaboradores. La medición de las resistencias pulmonares por métodos pasivos es muy útil en sujetos no colaboradores. El objetivo de este estudio fue evaluar la aplicabilidad de la medición de resistencias por interrupción (Rint) en la edad pediátrica, valorando su reproducibilidad, fiabilidad y exactitud en relación con otras técnicas de medición de resistencias.

Material y métodos. Estudio transversal en niños de entre 2 y 18 años, sanos y con patología obstructiva. Se midió la Rint con un aparato portátil y se comparó con las resistencias medidas por oscilometría y pletismografía. Se valoró la reproducibilidad de las mediciones y la influencia de diferentes variables (uso de mascarilla o boquilla, sujeción de mejillas o uso de pinza nasal).

Resultados. De 460 niños (47,6% menores de 7 años) se obtuvieron medidas válidas en el 82,6%. La reproducibilidad fue muy buena (CCI=0,9412; $p < 0,00001$), sin encontrar diferencias entre las medidas obtenidas separadas en el tiempo ($0,75 \pm 0,3$ contra $0,74 \pm 0,28$; $p=0,435$). Ninguno de los factores antes mencionados afectó la reproducibilidad de las medidas. Los valores de resistencia obtenidos por pletismografía y oscilometría fueron superiores a los obtenidos por Rint, con una correlación positiva entre ambos. La correlación con la pletismografía disminuía cuanto mayor era el grado de obstrucción.

Conclusiones. La medición de Rint es factible y reproducible, y se correlaciona bien con las resistencias medidas por oscilometría o pletismografía, por lo que sería de utilidad en los pacientes poco colaboradores. En los pacientes obstruidos, podría infraestimar la resistencia, dificultando su uso para el seguimiento de una patología obstructiva moderada-grave o en las pruebas de provocación bronquial.

Palabras clave: resistencia de la vía aérea, Rint, función pulmonar, estudio de evaluación, edad pediátrica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.495>

INTRODUCCIÓN

La espirometría forzada es la prueba de función pulmonar de

referencia en adultos y niños.¹ Su mayor limitación es que exige la colaboración del paciente, lo que dificulta su aplicación en los niños menores de 6 años. A pesar de ello, existen estándares para su realización en < 5 años² y valores de referencia desde los 3 años de edad.³ Se cuenta con otros métodos que cuantifican, de manera fiable, la resistencia de la vía aérea y que no requieren una colaboración excesiva, como la pletismografía y la oscilometría de impulsos (IOS), pero exigen equipos complejos y no están accesibles en todos los centros.

La medición de la resistencia de la vía aérea por interrupción (Rint) es una técnica sencilla, requiere una mínima colaboración y puede realizarse con un aparato portátil de pequeño tamaño. Existen valores de referencia para Rint en la población infantil, encontrando una correlación inversa con la talla y la edad.⁴⁻⁸ A pesar de ello, su uso no se ha extendido, probablemente porque no fue evaluada en forma suficiente.

En 1927 se propuso estimar la presión alveolar (Palv) realizando una oclusión rápida de las vías aéreas durante el ciclo respiratorio en reposo,⁹ presumiendo que la Palv se igualaría a la presión en la boca (Pmo).¹⁰ En los años setenta se reanudaron los estudios de esta técnica¹¹ y desde entonces han continuado hasta nuestros días,¹² fundamentalmente por los avances técnicos en los interruptores y en el tratamiento de la señal.^{13,14} Existen normas estandarizadas de la *European Respiratory Society* (ERS) y de la *American Thoracic Society* (ATS) para la medición de las propiedades

a. Sección de Neumología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia:
Lic. Alejandro López Neyra:
alopezn@hotmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-12-2012
Aceptado: 21-5-2013

mecánicas del sistema respiratorio mediante las técnicas de oclusión.¹⁵

La hipótesis del presente estudio es que la Rint es aplicable a los niños desde edades incluso más tempranas que la espirometría forzada. La generalización de su uso podría mejorar la evaluación de la patología respiratoria obstructiva en la edad pediátrica.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la aplicabilidad de la Rint en la edad pediátrica, valorando su reproducibilidad, fiabilidad y exactitud en relación con otras técnicas de medición de resistencias. Como objetivo secundario se valoró la posible influencia sobre la medición de Rint de variables como el uso de mascarilla o boquilla, la sujeción o no de las mejillas, y el uso o no de pinza nasal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en población sana y con patología obstructiva respiratoria de entre 2 y 18 años. Los sujetos sanos se reclutaron en un polideportivo municipal (Las Rozas, España), a través de una carta explicativa y un aviso en el tablón de anuncios. Los pacientes con patología obstructiva se reclutaron en las

consultas externas de Neumología Pediátrica. Todos los sujetos, o sus padres o tutores firmaron un consentimiento informado. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación Clínica local.

En el subgrupo de sujetos sanos se excluyeron los que tenían historia de patología cardiorrespiratoria crónica. En todos los casos se excluyeron aquellos con patología respiratoria aguda en las últimas tres semanas. No se excluyeron los sujetos con rinitis o eccema ni los sometidos a tabaquismo pasivo.¹⁶

Para medir la Rint se necesita un neumotacógrafo con un ocluidor que realiza la interrupción del flujo aéreo. En este estudio se empleó un aparato portátil SpiroDYN'R, suministrado por Dyn'R Aix-en-Provence (Francia), al que se incorporó un filtro antibacteriano desechable. La medición se realiza en posición sentada, respirando en reposo a través de una boquilla con la nariz ocluida o bien una mascarilla con pieza bucal.¹⁴ Se deben evitar las fugas en la boca, y sujetar firmemente las mejillas y el suelo o piso de la boca para medir correctamente la Pmo (*Figura 1*). Cuando la respiración se estabiliza, se realiza un cierre rápido y completo del neumotacógrafo, que se mantiene durante 100 milisegundos (msg). El tiempo que tardan en equilibrarse la Palv y la Pmo es aproximadamente 40 msg, aunque puede variar según el grado de obstrucción.¹⁷

Al inicio de la oclusión se produce un aumento rápido de la presión en la boca seguido de oscilaciones marcadas debido a la distensibilidad de la vía aérea superior, que dura unos 30 a 40 msg.¹⁸ Posteriormente hay una segunda fase sin oscilaciones en la que la presión se estabiliza y la señal es más lineal hasta la reapertura de la vía aérea (*Figura 2*). Según el punto en el que se mida la presión, la resistencia calculada será distinta.¹⁹

El método de medición de Rint por extrapolación lineal trasera es el algoritmo más utilizado actualmente.¹⁸ Se mide el flujo espiratorio y la presión en la boca (Pmo) inmediatamente antes del inicio de la interrupción. La presión de interrupción (Pint) será la presión correspondiente al tiempo de interrupción en la extrapolación lineal posterior de la curva de presión (*véase Figura 2*). La Rint se calcula dividiendo la diferencia de presiones (Pint - Pmo) por el flujo inmediatamente anterior a la oclusión. El aparato calcula la Rint durante la espiración según dos métodos de análisis descritos por Phagoo.^{20,21} En este estudio se empleó únicamente la extrapolación lineal trasera.

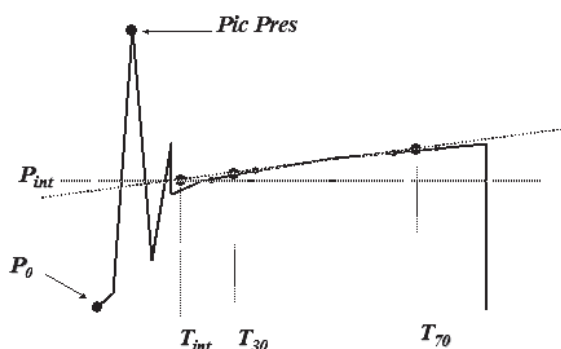
FIGURA 1. Colocación del paciente y el explorador para la medición de la resistencia por interrupción. Obsérvese la posición de las manos del explorador sujetando las mejillas y el suelo o piso de la boca



Las mediciones se realizaron en el polideportivo (sujetos sanos) y en el laboratorio de función pulmonar de la Sección de Neumología (sujetos con patología respiratoria). Las mediciones fueron realizadas por una misma persona, siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS.¹⁵ Se obtuvieron siete medidas aceptables en cada paciente, tomando la media como valor de Rint. Se consideró aceptable una medición cuando no había fugas alrededor de la pieza bucal o mascarilla, la presión aumentaba rápidamente tras la oclusión y se mantenía una meseta de al menos 1 segundo, no existía flujo a través del neumotacógrafo durante la oclusión, ni incrementos de presión debidos a esfuerzos respiratorios durante la oclusión ni tras ella, y el volumen espirado tras la oclusión era al menos el 80% del volumen de las espiraciones previas. Además, se exigió que la dispersión de las medidas fuera menor o igual al 20%.²²

En un grupo de pacientes se midió la Rint en dos ocasiones separadas en el tiempo para evaluar la reproducibilidad de la medida. Además, se realizaron medidas con boquilla, con pinza nasal y con sujeción de las mejillas, y sin ninguna de ellas, para valorar la posible influencia de esas variables.

FIGURA 2. Curva de presión que se produce durante la interrupción con relación al tiempo para medir la resistencia por interrupción por extrapolación lineal trasera. Se considera tiempo cero (T_0) el momento que coincide con el pico máximo de presión (Pic Pres) y tiempo de interrupción (T_{int}), $T_0 + 15$ msg. La pendiente de la curva de presión se calcula teniendo en cuenta los puntos T_{30} ($T_0 + 30$ msg) y T_{70} ($T_0 + 70$ msg) y las presiones en estos dos puntos (P_{30} y P_{70}), con la fórmula $(P_{70} - P_{30}) / (T_{70} - T_{30})$. La presión de interrupción (P_{int}) será la presión correspondiente al T_{int} en la extrapolación lineal posterior de la curva de presión



Se comparó la medición de Rint con las resistencias medidas por pletismografía e IOS en los sujetos con patología respiratoria, en los que también se realizó una espirometría forzada. Estas pruebas se efectuaron en el laboratorio de función pulmonar, con el sistema *Master Screen* (Jaeger, Alemania), calibrado a diario y cumpliendo los estándares de la ATS/ERS.¹² La medición de Rint e IOS se realizó antes que la espirometría para evitar los posibles cambios en el tono del músculo liso de la vía aérea.²³

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 12.0 (SPSS Inc, Chicago, EE.UU.). Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student para muestras independientes y muestras relacionadas. Para determinar la relación entre variables cuantitativas y la importancia relativa de cada una de ellas se realizó un análisis multivariante mediante una regresión logística binaria. La repetibilidad de mediciones de Rint se valoró mediante el coeficiente de correlación intraclase.²⁴ Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se reclutaron 460 niños de 2 a 18 años, 244 (53%) varones, 219 (47,6%) menores de 7 años y 263 (53,9%) con patología respiratoria obstructiva. Los datos demográficos (media \pm desviación estándar) fueron: edad $8,06 \pm 3,62$ años (rango 2 a 18,5), talla $128 \pm 20,57$ cm (rango 85 a 181) y peso $30,52 \pm 13,47$ kg (rango 10 a 87). Con respecto al grupo de sujetos sanos, el grupo con patología respiratoria tenía mayor edad ($8,52 \pm 3,57$ contra $6,43 \pm 3,45$ años; $p < 0,001$), peso ($33,34 \pm 12,56$ contra $26,65 \pm 13,75$ kg; $p < 0,001$) y talla ($133,75 \pm 18,66$ contra $121,09 \pm 20,87$ cm; $p < 0,001$).

Se consiguieron mediciones aceptables de Rint en 380 niños (82,6%). Los motivos para no aceptar la medida fueron falta de colaboración (5 niños) y dispersión de las medidas $> 20\%$ (75 niños). Los porcentajes específicos de medidas aceptables por grupo etario se muestran en la Tabla 1. El análisis multivariante mostró que los factores que influyen en la validez de la medida son la edad (OR 1,283; IC 1,15 a 1,42; $p < 0,0001$) y estar enfermo (OR 7,818; IC 4 a 15,26; $p < 0,0001$). El sexo no fue un factor determinante de la validez de la prueba ($p = 0,397$). La dispersión de las medidas se correlaciona de manera no lineal con la edad, disminuyendo hasta los 5 años y permaneciendo por debajo del 20% a partir de esa edad.

En 208 niños (60 sanos, 148 con asma estable;

media de edad $7,52 \pm 3,39$ años, rango 2 a 17 años) se repitió la medición a los 5 minutos para valorar la reproducibilidad, consiguiendo medidas aceptables en 155 (74,5%) de ellos. No se encontraron diferencias entre los dos valores de Rint ($0,75 \pm 0,3$ contra $0,74 \pm 0,28$; $p=0,435$) ni en la dispersión ($13,07 \pm 4,95\%$ contra $13,47 \pm 5,22\%$; $p=0,298$). La correlación lineal entre las mediciones fue muy elevada ($r=0,891$, $r^2=0,794$; $p < 0,0001$), así como el coeficiente de correlación intraclase (CCI=0,9412; IC 95% 0,9193 a 0,9572; $p < 0,00001$).

En 50 niños con asma estable (media de edad $8,07 \pm 2,44$ años; rango 2 a 13 años) se realizaron tres subgrupos para estudiar la influencia en la medición de la sujeción de las mejillas (35 niños, 30 mediciones aceptables), el uso de boquilla o mascarilla (25 niños, 19 mediciones aceptables)

y el uso de pinza nasal (15 niños, 13 mediciones aceptables). La reproducibilidad de las medidas con los elementos señalados y sin ellos fue excelente, no encontrándose diferencias en las mediciones (Tabla 2), aunque la correlación de la Rint con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) era mejor con boquilla ($r=-0,732$) y sujeción de mejillas ($r=0,691$) que con mascarilla ($r=-0,586$).

En un total de 112 individuos (media de edad $9,57 \pm 3,5$ años; rango 4 a 17 años) con patología respiratoria obstructiva (88 con asma, 22 con fibrosis quística y 9 con otras patologías) y con medidas aceptables de Rint se realizó además una espirometría forzada, una pletismografía y una IOS, consiguiendo mediciones aceptables en 107, 65 y 95 sujetos, respectivamente. Los valores de resistencia obtenidos con cada método fueron

TABLA 1. Número de mediciones de la resistencia por interrupción no aceptables y aceptables por edad

Edad (años)	n	No aceptables	Aceptables	Porcentaje de aceptables
2	17	15	2	11,8
3	32	11	21	65,6
4	42	16	26	61,9
5	72	10	62	86,1
6	56	8	48	85,7
Total < 7	219	60	159	72,6
7	39	3	36	92,3
8	40	8	32	80
9	30	2	28	93,3
10	17	2	15	88,2
11	35	1	34	97,1
12	24	1	23	95,8
13	21	3	18	85,7
14	13	-	13	100
15	10	-	10	100
16	4	-	4	100
17	5	-	5	100
18	3	-	3	100
Total ≥ 7	241	20	221	91,7
Total	460	80	380	82,6

TABLA 2. Comparación de los valores obtenidos en la medición de la resistencia por interrupción (Rint) según la técnica de medición

	Rint Boquilla o mascarilla (n= 25)	Rint Sujeción o no de mejillas (n= 35)	Rint Con y sin pinzas nasales (n= 15)
Mediciones aceptables	19	30	13
Correlación lineal	$r=0,889$	$r=0,875$	$r=0,963$
CCI	0,9408	0,9324	0,9811

* $p < 0,01$ en todos los casos. n: número de mediciones realizadas. CCI: coeficiente de correlación intraclase.

diferentes de los obtenidos mediante Rint, excepto la resistencia efectiva medida por pletismografía (Tabla 3). La correlación entre la Rint y el resto de valores de resistencia fue buena; la mejor fue con los valores de resistencia medidos por IOS (véase Tabla 3).

En 65 niños se valoró la relación de Rint con las resistencias por pletismografía en función del grado de obstrucción. Se encontró una correlación débil ($r^2 = 0,203$; $p < 0,0001$) entre la diferencia de los valores de Rint y las resistencias medidas por pletismografía y el grado de obstrucción expresado como porcentaje con respecto al teórico del FEV₁ (Figura 3), de manera que a menor FEV₁ mayor era la diferencia.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que la medición de Rint es factible en la edad pediátrica. Se ha usado una muestra amplia y representativa de las consultas habituales, con población sana y enferma que abarca un amplio rango de edades.

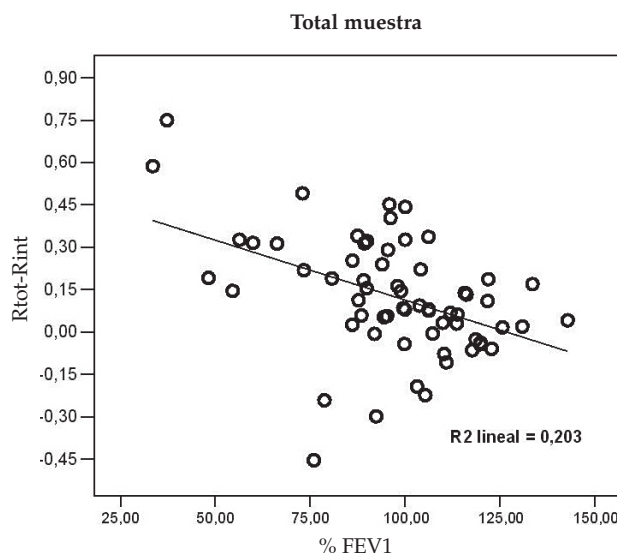
Muchos estudios publicados se han realizado con muestras pequeñas (< 30 pacientes),^{14,20,21} aunque existen algunos trabajos con poblaciones más numerosas.⁴⁻⁷ Además, la mayoría de las publicaciones incluyeron a niños menores de 7 años. El gran número de niños incorporados en este estudio (460), tanto sanos como enfermos, unido a la amplitud del rango de edad (2 a 18 años) hace que las observaciones obtenidas sean

TABLA 3. Diferencias y correlaciones de la técnica de interrupción con el resto de las medidas de resistencia u obstrucción

		Diferencias con Rint		Correlación lineal (r)	
Técnica de interrupción	Rint	0,68 ± 0,31 kPaL ⁻¹ s	N/A	N/A	N/A
Oscilometría de impulsos	Z5 (n= 95)	0,88 ± 0,33 kPaL ⁻¹ s	$p < 0,0001$	0,761	$p < 0,0001$
	R5 (n= 95)	0,83 ± 0,31 kPaL ⁻¹ s	$p < 0,0001$	0,749	$p < 0,0001$
	R20 (n= 95)	0,57 ± 0,16 kPaL ⁻¹ s	$p < 0,0001$	0,652	$p < 0,0001$
Espirometría forzada	FEV ₁ (n= 107)	1,82 ± 0,67 L	N/A	-0,677	$p < 0,0001$
	MMEF (n = 107)	1,86 ± 0,88 L/s	N/A	0,433	$p < 0,0001$
	FEV ₁ /FVC	86,68 ± 11,35%	N/A	0,322	$p < 0,003$
Pletismografía	Rtot (n= 65)	0,72 ± 0,27 kPaL ⁻¹ s	$p < 0,0001$	0,73	$p < 0,0001$
	Reff (n= 65)	0,64 ± 0,25 kPaL ⁻¹ s	$p = 0,215$	0,657	$p < 0,0001$

n: número de mediciones válidas en 112 pacientes; Rint: resistencia medida por interrupción; kPa: kilopascal; L: litro; s: segundo; Z5: impedancia a 5 Hz; R5 y R20: resistencia a 5 Hz y 20 Hz; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; MMEF: flujo espiratorio entre el 25-75% de la capacidad vital forzada; Rtot: resistencia total; Reff: resistencia efectiva; N/A: no aplicable.

FIGURA 3. Correlación entre la diferencia de las resistencias medidas por pletismografía y la resistencia medida por interrupción (Rtot-Rint) y el grado de obstrucción (expresado como porcentaje con respecto al teórico del volumen espiratorio forzado en el primer segundo -FEV1-)



representativas de la práctica clínica habitual. Aunque la medición de Rint es sencilla, se debe tener en cuenta que las realizó un único operador, lo que podría suponer una limitación a la hora de generalizar los resultados.

El porcentaje global de mediciones aceptables fue del 82,6% (72,6% en < 7 años y 91,7% en > 7 años), intermedio entre los porcentajes publicados (64% a 95%).^{4,5,25,26} El porcentaje de medidas aceptables en menores de 4 años obtenido es sensiblemente inferior al publicado por otros autores.^{4,25} Una explicación es que estos autores no detallan las condiciones de aceptación empleadas para las mediciones. En este estudio se consideraron no aceptables las mediciones si la dispersión era mayor del 20%, lo que explicaría que se hayan obtenido menos valores aceptables y un CCI más alto que el publicado por estos autores. Como la dispersión se estabiliza a partir de los 5 años, se obtienen más medidas aceptables a partir de esta edad. A pesar de que, teóricamente, no es necesaria la colaboración del paciente para medir la Rint, la realidad es que puede ser difícil obtener mediciones aceptables en los pacientes cuya colaboración es muy escasa.²⁷

En cuanto a los factores que podrían influir en las mediciones, no se ha encontrado influencia significativa del sexo en la validez de la medición, y sí del diagnóstico y de la edad. Estos hallazgos son lógicos y coincidentes con trabajos previos, ya que los niños enfermos están más acostumbrados a realizar pruebas de función pulmonar.

En este estudio se han realizado siete mediciones en cada paciente, obteniendo el valor medio y la dispersión de estas, dado que realizar más mediciones no ha demostrado disminuir el coeficiente de variación.²⁸ Algunos autores prefieren utilizar la mediana en vez de la media,^{29,30} si bien no hay consenso acerca de si es mejor expresar los resultados como media o mediana o, incluso, combinar ambos valores.⁷

Existen pocos trabajos que hayan estudiado la reproducibilidad a corto plazo en muestras grandes^{25,31} como en este estudio (208 niños, 155 mediciones aceptables). Algunos trabajos sí han evaluado la reproducibilidad a corto plazo y la variabilidad en el tiempo, aunque con muestras pequeñas.^{4,5,32} Al igual que otros trabajos previos,^{4,6,17-19,21,28} no hay diferencias significativas entre las medidas, lo que indica que la fiabilidad de la técnica es adecuada, similar a la de otras técnicas de medición de resistencias.²⁶

En un estudio previo³³ se encontraron diferencias pequeñas entre las mediciones con

boquilla y mascarilla, por lo que se prefirió el uso de mascarilla. Esta medida no mejoró la reproducibilidad e insumió más tiempo en cada medida. En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre ambas mediciones, por lo que no parece que existan datos suficientes para elegir entre uno u otro método. Tampoco se encontraron diferencias entre el uso o no de pinza nasal o la sujeción o no de las mejillas durante la prueba. Los datos de estudios previos son contradictorios: algunos trabajos han encontrado diferencias entre la sujeción o no de las mejillas,³⁴ mientras que otros no hallaron tales diferencias.⁵ Como la correlación lineal y el CCI encontrados entre la Rint y el FEV₁ son algo mejores cuando se emplea boquilla y sujeción de mejillas, parece preferible realizar de este modo las mediciones siempre que sea posible. Estos resultados tienen la limitación de que el tamaño de los grupos estudiados ha sido pequeño. Serían necesarios estudios con muestras más grandes para evaluar la necesidad de todas estas medidas.

Los valores de correlación lineal entre la Rint y otras medidas de obstrucción muestran que es una técnica útil, que obtiene resultados similares a los de otras pruebas de función pulmonar más extendidas. Estos valores son similares a los obtenidos en otros estudios.^{13,18} Los valores de resistencia obtenidos no son exactamente iguales, por lo que la comparación directa entre la Rint y otras medidas de resistencia de la vía aérea no es recomendable.

Una de las posibles limitaciones de la Rint es que en los pacientes obstruidos el tiempo de interrupción podría ser insuficiente para igualar la P_{mo} y la P_{alv}, por lo que la resistencia finalmente medida sería menor que la real. En este estudio la diferencia entre la Rint y la resistencia medida por pletismografía se incrementó en los pacientes obstruidos, existiendo una correlación lineal entre el aumento de esta diferencia y la disminución del FEV₁. Estos resultados son similares a los publicados por otros autores.^{4,17}

La conclusión fundamental de este estudio es que la medida de Rint con un aparato portátil es factible y reproducible en los niños mayores de 3 años, con valores bastante similares a la medición con pletismografía o IOS, aunque en pacientes obstruidos podría infraestimar la resistencia. La aparición reciente de valores de referencia adecuados a nuestra población hace posible que se pueda utilizar la Rint como medida inicial en los pacientes en quienes se sospecha una patología obstructiva y no es posible realizar correctamente una espirometría forzada. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
2. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
3. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:547-52.
4. Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WC, de Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1350-5.
5. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, Novembre E, et al. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001;56:691-5.
6. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age. *Eur Respir J* 2002;20:907-11.
7. Merkus PJ, Stocks J, Beydon N, Lombardi E, et al. Reference ranges for interrupter resistance technique: the Asthma UK Initiative. *Eur Respir J* 2010;36:157-63.
8. Li AM, Lam HS, So HK, Leung M, et al. Interrupter respiratory resistance in healthy Chinese preschool children. *Chest* 2009;136:554-60.
9. Neergaard K, Wirtz K. Die Messung der Strömung swiderstande in den Atemwegen des Menschen, insbesondere bei Asthma und Emphysema. *Z Klim Med* 1927;105:51-82.
10. Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. American Thoracic Society / European Respiratory Society. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:474-96.
11. Jackson AC, Milhorn HT Jr., Norman JR. A reevaluation of the interrupter technique for airway resistance measurement. *J Appl Physiol* 1974;36:264-8.
12. Carter ER. It is time to consider standardizing the interrupter technique. *Eur Respir J* 1997;10:1428-9.
13. Chowieńczyk PJ, Lawson CP, Lane S, Johnson R, et al. A flow interruption device for measurement of airway resistance. *Eur Respir J* 1991;4:623-8.
14. Phagoo SB, Watson RA, Silverman M, Pride NB. Comparison of four methods of assessing airflow resistance before and after induced airway narrowing in normal subjects. *J Appl Physiol* 1995;79:518-25.
15. Gappa M, Colin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. *Eur Respir J* 2001;17:141-8.
16. Dezateux C, Wade A, Schmalisch G, Landau L. Maximizing effective research in infant respiratory function. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, editors. *Infant respiratory function testing*. New York: Wiley-Liss; 1996. Págs.521-50.
17. Oswald-Mammosser M, Charloux A, Donato L, Albrecht C, et al. Interrupter technique versus plethysmography for measurement of respiratory resistance in children with asthma or cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:213-20.
18. Carter ER, Stecenko AA, Pollock BH, Jaeger MJ. Evaluation of the interrupter technique for the use of assessing airway obstruction in children. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:211-7.
19. Pao CS, Healy MJ, McKenzie SA. Airway resistance by the interrupter technique: which algorithm for measuring pressure? *Pediatr Pulmonol* 2004;37:31-6.
20. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Eur Respir J* 1996;9:1374-80.
21. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of the interrupter technique for measuring change in airway resistance in 5-year-old asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:387-95.
22. Beydon N, Trang-Pham H, Bernard A, Gaultier C. Measurements of resistance by the interrupter technique and of transcutaneous partial pressure of oxygen in young children during methacholine challenge. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:238-46.
23. Gayraud P, Orehek J, Grimaud C, Charpin J. Bronchoconstrictor effects of a deep inspiration in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:433-9.
24. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin (Barc)* 1998;110:142-5.
25. Bridge PD, Ranganathan S, McKenzie SA. Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting. *Eur Respir J* 1999;13:792-6.
26. Klug B, Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:322-31.
27. Adams AM, Olden C, Wertheim D, Ives A, et al. Measurement and repeatability of interrupter resistance in unsedated newborn infants. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1168-73.
28. Boukari R, Trang-Pham H, Bernard A, Grossi Y, Gaultier C. Variability of respiratory resistance measurements by the interruption technique in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A380.
29. Mele L, Sly PD, Calogero C, Bernardini R, et al. Assessment and validation of bronchodilation using the interrupter technique in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:633-8.
30. Bridge PD, McKenzie SA. Airway resistance measured by the interrupter technique: expiration or inspiration, mean or median? *Eur Respir J* 2001;17:495-8.
31. Chan EY, Bridge PD, Dundas I, Pao CS, Healy MJ, McKenzie SA. Repeatability of airway resistance measurements made using the interrupter technique. *Thorax* 2003;58:344-7.
32. Beelen RM, Smit HA, van Strien RT, Koopman LP, et al. Short and long term variability of the interrupter technique under field and standardised conditions in 3-6 year old children. *Thorax* 2003;58:761-4.
33. Child F, Clayton S, Davies S, Fryer AA, et al. How should airways resistance be measured in young children: mask or mouthpiece? *Eur Respir J* 2001;17:1244-9.
34. Hadjikoumi I, Hassan A, Milner AD. Effects of respiratory timing and cheek support on resistance measurements, before and after bronchodilation in asthmatic children using the interrupter technique. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:495-501.