

Diagnóstico del asma en lactantes y niños.

Un nuevo enfoque

Omar Mejía Reyes*, Maynor Hugo Sabillón*, Jorge Pineda Pineda†

RESUMEN. El asma es la enfermedad crónica más común en la infancia y cada vez aumenta más su prevalencia a nivel mundial. Actualmente se sabe que puede iniciarse desde la edad de lactante y preescolar. En este grupo etáreo el diagnóstico es más difícil, ya que no se pueden realizar pruebas de función pulmonar, como en el niño mayor lo cual lleva muchas veces al subdiagnóstico. En esta revisión haremos hincapié en los indicios claves para el diagnóstico: sibilancias o “equivalentes a sibilancias”, tos; síntomas que ocurren o empeoran durante la noche o en presencia de desencadenantes; limitación en el flujo espiratorio máximo (FEM) por flujometría; disminución en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Mediante espirometría o pruebas de provocación bronquial con ejercicio o metacolina positivas. Analizaremos además los criterios diagnósticos actuales para lactantes y preescolares. (Asma o eczema en los padres, rinitis alérgica, sibilancias sin relación con resfriado y eosinofilia mayor del 4%). De esta forma proponemos una guía para el pediatra y el médico general que sirva en el diagnóstico precoz del asma en la infancia.

Palabras clave: Asma. Flujo espiratorio. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

ABSTRACT. Asthma, is the most common chronic

disease in childhood and its prevalence is increasing in the world. In the present, we know that it can develop since early infancy and small children. In this group of age the diagnosis is more difficult because we can't do the pulmonary function test, as in older children; and, for that reason, many times there is an underdiagnosis. In this review, we will emphasize in the key points to establish a diagnosis of asthma: wheezing or "wheezings equivalent"; cough, symptoms that occur or are more severe at night or in presence of precipitants; decrease in peak expiratory flow (PEF) or in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) by spirometry, measurements of airway responsiveness to exercise or methacoline. We will also analyze some diagnostic criteria for babies and small children. (Parenteral MD Asthma or eczema; MD allergic rhinitis, wheezing apart from colds, eosinophilia $\geq 4\%$). In this form we propose a guide for the pediatricians and generalist physicians that serve in the early diagnosis of asthma in childhood.

Keywords: Asthma. Expiratory flow. Forced expiratory volume in 1 second.

DEFINICIÓN

Varias definiciones de asma han sido propuestas desde el simposium de la fundación CIBA en 1959 (Ref.1,2) hasta el reporte de la estrategia Global para el tratamiento y prevención del asma del NHLBI (Siglas en inglés del Instituto Nacional de Corazón Sangre y Pulmón) en el 2002) (Ref. 3). Este último panel de expertos estableció

* Neumólogo Pediatra.

† Pediatra. Instituto Nacional del Tórax.

Dirigir correspondencia a: omarmejiareyes@yahoo.es

que la definición de asma debe basarse en características patológicas y en sus consecuencias funcionales: “El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la cual muchos tipos celulares juegan un rol particular, mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En individuos susceptibles, la inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dolor torácico y tos particularmente en la noche y/o temprano de la mañana. Estos síntomas se asocian usualmente con una obstrucción variable de la vía aérea que es al menos parcialmente reversible ya sea espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también causa una hiperreactividad de la vía aérea a una variedad de estímulos.”^{4,5} Esta es la definición mas completa pero aún así es imperfecta ya que algunos pacientes con asma severa muestran pobre reversibilidad.⁶ Por otro lado, algunos lactantes pueden exhibir uno o más de estos estados clínicos y fisiológicos y no entran totalmente en el diagnóstico de asma.

Finalmente, es importante señalar que el término cronicidad le confiere un sentido más real a la enfermedad, es decir, el médico debe entender que el paciente sufre este problema por varios años incluso toda la vida.^{7,8}

EPIDEMIOLOGÍA

Generalmente hay consenso que la prevalencia del asma está aumentando a nivel mundial. Según el estudio Internacional más reciente de asma y alergias en niños (ISAAC) la prevalencia global de asma en el mundo es de un 14.3%. En los países de América Latina en donde se ha efectuado la encuesta ISAAC en promedio da una prevalencia de 17%: Costa Rica 23.4%; David, Panamá 16.6%; Montevideo, Uruguay 19%; Lima, Perú 26% (Ref. 9,10,11). En Honduras no contamos actualmente con este tipo de información, pero podemos deducir que puede ser muy similar a la de los países latinoamericanos ya estudiados. La única información que tenemos es de la Secretaria de Salud del año 2000 en el boletín de información estadística de atención hospitalaria la cual reporta un 3.8% de egresos (adultos y niños) por crisis asmáticas en todos los hospitales del país; siendo la quinta causa de todos los egresos hospitalarios.¹² Nosotros creemos que el problema es aún mayor que el reportado sobretudo en la población pediátrica ya que muchos niños asmáticos son catalogados con otros eufemismos llevando a un subdiagnóstico del problema.

Es probable que el aumento de la prevalencia a nivel mundial se deba a la contaminación ambiental, factores genéticos y en los últimos años a un diagnóstico mas correcto.¹²

DIAGNÓSTICO

Una de las dificultades en establecer el diagnóstico de asma en los niños pequeños es la falta de mediciones objetivas disponibles. Esta limitación en Pediatría ha llevado a subdiagnosticar o sobrediagnosticar el problema. La falta en el diagnóstico ha sido atribuida a los siguientes factores:

- Los pacientes o los padres reportan síntomas como “tos” o “ruidos al pecho” en lugar de sibilancias.
- Se hace demasiado énfasis en el rol de las infecciones y consecuentemente se diagnostica como “bronquitis”; “neumonía” o “bronquiolitis a repetición”.
- Resistencia de los pacientes o del médico debido a la connotación de estigma de ser asmático.

En un estudio realizado en adultos asmáticos a quienes se les preguntó cómo se sentían cuando se les diagnosticó la enfermedad, Sibbald encontró que 38% se sentían molestos, 20% se sentía diferente a los demás y 32% se reportó deprimido.¹³⁻¹⁵

La falla en el diagnóstico lleva a un mal tratamiento y consecuentemente a un aumento en la morbilidad.¹³ Por otro lado el asma puede ser sobrediagnosticada especialmente en niños menores de 3 años de edad en quienes las sibilancias pueden ser transitorias o debidas a otras patologías. Así pues, el asma en la infancia existe en un espectro amplio; en un extremo está el niño con asma severa fácilmente reconocible quien silba mas o menos continuamente y en el otro el niño con “asma silente” que nunca silba y que tiene función pulmonar normal y cuya única característica es la tos.^{7,16}

Dilemas y Retos Diagnósticos en Lactantes y Niños Pequeños

Probablemente no hay otra condición pediátrica que cause tanta consternación en el diagnóstico y codificación como lo es el lactante o el preescolar con sibilancias recurrentes.^{17,18} Hay un 30% de incidencia de enfermedad respiratoria silbante en el niño menor de 2 años de edad.

Un 50% de estos niños tendrán sibilancias recurrentes en los primeros 2-3 años de edad inducidas por infecciones virales subsecuentes.^{18,19}

Los términos “bronquitis silbante”, “bronquitis asmática” o “bronquitis asmatiforme” reflejan un intento de definir o describir un subgrupo de niños silbantes con un pronóstico mejor que el que implica asma; probablemente el término enfermedad respiratoria asociada a sibilancias sea una mejor descripción del fenómeno pero no tiene un número de codificación como tal.¹⁹

En un estudio de cohorte de 1200 niños nacidos en Tucson Arizona a quienes se les dió seguimiento por un período de casi 14 años se encontró que estos pacientes se podían clasificar en 3 grupos con características diferentes: Uno de estos grupos eran niños silbantes tempranos transitorios que tenían sibilancias dentro de los primeros 3 años de edad pero ya no a los 6 años. Otro lo constituían los niños que desarrollaron sibilancias después de los 3 años (sibilantes de inicio tardío) era mas probable que tuvieran madres asmáticas y haber tenido rinitis en el primer año de vida. Y el último grupo eran los sibilantes persistentes que tuvieron sibilancias a través de los 6 años del estudio; estos tenían alta incidencia de asma materna, sibilancias frecuentes o muy frecuentes, sibilancias no asociadas a resfriós, eczema e historia de tabaquismo materno. Además a la edad de los 6 años los niveles séricos de IgE fueron mas altos y los test cutáneos fueron mayormente positivos en los niños con sibilancias de inicio tardío o sibilancias persistentes.^{19,20}

Recientemente Castro Rodríguez y Fernando Martínez encontraron que niños sibilantes frecuentes durante los primeros 3 años de vida, mas al menos un criterio de riesgo mayor (historia de asma o eczema en los padres); 2 ó 3 criterios de riesgo menores (eosinofilia, sibilancias no asociada a resfriós y rinitis alérgica) el riesgo de tener asma era 4.3 a 9.8 veces más que si no se tenía esos factores de riesgo.²¹

Además los niños que tenían cualquier sibilancia durante los primeros 3 años de vida más la misma combinación de factores de riesgo ya descritos tenían 2.6 a 5.5 veces más posibilidad de tener asma entre los 6 y 13 años que los niños sin esos criterios de riesgo. En cuanto a los niños con sibilancias recurrentes que no tenían ningún factor de riesgo, más del 95% nunca desarrollaron asma activa.^{21,22}

Otros autores enfatizan que esta diferenciación es artificial y de hecho la mayoría de los niños asmáticos fueron diagnosticados como bronquitis silbante en la vida temprana, además se ha sugerido que las enfermedades del tracto respiratorio inferior en la infancia temprana son un factor de riesgo para enfermedad crónica del adulto lo cual implica la necesidad de identificar y tratar agresivamente estos niños para prevenir o disminuir la posibilidad de un pronóstico no deseado.

Para el clínico que maneja los lactantes sibilantes recurrentes la discusión es más académica. En términos prácticos el lactante con 3 ó más episodios de sibilancias independientemente del desencadenante debe ser considerado como asmático provisto de que no exista otra explicación etiológica.

Una pronta y apropiada terapia, educación y estrategias de prevención serán entonces mas benéficas y llevaran a un mejor pronóstico a largo plazo.^{20,23}

INDICIOS CLAVES PARA DIAGNOSTICAR ASMA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES :

- a. Sibilancias: Sonidos con Silbidos de tono alto al espirar (un examen de tórax normal no excluye el diagnóstico).
- b. Historia de cualquiera de los siguientes antecedentes:
 - Tos que empeora particularmente en la noche
 - Sibilancias recurrentes
 - Dificultad respiratoria recurrente
 - Opresión en el pecho recurrente
- c. Los Síntomas ocurren o empeoran por la noche, despertando al paciente
- d. Los Síntomas ocurren o empeoran en presencia de:
 - Ejercicio
 - Infecciones Virales
 - Animales con pelaje (perros, gatos, conejos etc.)
 - Ácaros domésticos del polvo(en colchones, almohadas, muebles, alfombras)
 - Humo (tabaco, leña carbón, vegetación, llantas etc)
 - Polen
 - Cambios de temperatura
 - Expresiones emocionales fuertes (llanto, risa)
 - Impresiones emocionales fuertes (estrés)
 - Sustancias químicas inhaladas o ingeridas como alimentos o bebidas (aerosoles, pintura, colorantes, preservantes etc).

- e. Limitación en el flujo aéreo variable y reversible; utilizando un medidor de flujo (FEM: Flujo espiratorio máximo) o mediante espirometría (VEF1: Volumen espiratorio forzado primer segundo) Aplicable únicamente en niños mayores de 5 años.³

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR COMO AYUDA EN EL DIAGNÓSTICO DE ASMA BRONQUIAL EN PEDIATRÍA

Las pruebas de función pulmonar contribuyen al diagnóstico de la patología respiratoria determinando el tipo de disfunción fisiológica, ejemplo: obstrucción, restricción, hiperreactividad bronquial y variabilidad de la vía aérea.

La mayoría de las pruebas de función pulmonar que se utilizan habitualmente en el adulto pueden ser realizadas en niños mayores de cinco años, ya que a esta edad es cuando generalmente se alcanza el nivel de comprensión y coordinación necesarios para efectuarlas. Para obtener un rendimiento básico es necesario reunir algunas condiciones especiales: ambiente adecuado, personal habituado y entrenado en trabajar con niños y entrenamiento previo del paciente.²⁴

Para los fines de este artículo revisaremos la flujometría, espirometría y pruebas de provocación bronquial: test de ejercicio y metacolina en el diagnóstico de asma bronquial en niños mayores de cinco años.

A. FLUJOMETRIA

Esta prueba se hace con el flujómetro, aparato portátil, barato y que se puede usar en cualquier lugar (casa, trabajo, clínica, hospital), fácil de usar y con resultados confiables.

Está indicado en todos aquellos niños que tienen síntomas sugerentes de asma y con examen físico normal. El parámetro que se mide es el FEM (Flujo Espiratorio Máximo) y lo que se investiga es respuesta broncodilatadora (reversibilidad) de la vía aérea y se efectúa de la siguiente manera:

- FEM basal o pre broncodilatador.
- Nebulización de B2 de acción corta (salbutamol), ya sea inhalado, dos puff, o nebulizado (0.15 mg/kg peso).

- Quince minutos después, se hace un nuevo FEM (post broncodilatador).
- Se hace el siguiente cálculo:

$$\frac{\text{FEM post broncodilatador} - \text{FEM pre broncodilatador}}{\text{FEM pre broncodilatador}} \times 100$$
- Si el resultado es mayor de un 15%, esto indica que hay reversibilidad de la vía aérea y se considera positivo. (Talleres Internet. sitio web: www.respirar.org. Taller medidor del FEM Marzo 2002).

B. ESPIROMETRÍA

Es una prueba que mide volúmenes y flujos pulmonares, a través del registro de una espiración forzada a partir de una inspiración máxima, que permite medir los siguientes índices:

- CVF: Capacidad vital forzada.
- VEF1 : Volumen espiratorio forzado primer segundo.
- Relación CVF/VEF1
- Flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la curva.

Para el diagnóstico de asma el más importante es el VEF1 que, igual que con el FEM lo que se investiga es la respuesta broncodilatadora de la vía aérea y está indicado en todos aquellos niños que tienen síntomas sugerentes de asma con examen físico normal.²⁴

El procedimiento se efectúa de la siguiente manera:

- VEF1 Basal: Pre broncodilatador.
- Nebulización o inhalación con B₂ de acción corta (salbutamol).
- Quince minutos después: VEF₁ post broncodilatador.
- Se hace el siguiente cálculo:

$$\frac{\text{VEF}_1 \text{ post broncodilatador} - \text{VEF}_1 \text{ pre broncodilatador}}{\text{VEF}_1 \text{ pre broncodilatador}} \times 100$$
- Si el resultado es mayor que un 12% se considera que hay reversibilidad de la vía aérea, siendo un resultado positivo.^{3,25}

C. PRUEBA DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL CON EJERCICIO.

Es una prueba de provocación bronquial no farmacológica, que mide la respuesta de la vía aérea ante un ejercicio de intensidad y características establecidas. Distintos trabajos publicados le dan una sensibilidad promedio del

56% y una especificidad del 93% (Ref. 24). Durante el ejercicio, la persona tiende a respirar por la boca, permitiendo que el aire frío y seco llegue a la vía respiratoria inferior, sin pasar por el efecto entibiador y humidificante de la nariz, todo ello produce alteraciones en la osmolaridad de la vía aérea, lo cual es captado por los receptores de los mastocitos, provocando su degranulación con la siguiente liberación de varios mediadores, provocando broncoconstricción.²⁶ El paciente debe hacer un ejercicio lo suficientemente enérgico hasta obtener un aumento de su frecuencia cardíaca en un 80% a 90% del valor predicho máximo para la edad correspondiente.

Las indicaciones para para el test de ejercicio son:

- Niños con cuadro clínico sugerente de asma con examen físico, flujometría y espirometría normal.
- Niños que se sospecha asma inducida por ejercicio.
- Niños con tos crónica.

El procedimiento se realiza de la siguiente manera:

- El ejercicio se hace en una bicicleta estacionaria o en una cinta sinfín (caminadora) durante seis minutos.
- Antes de iniciar el ejercicio se hace un VEF₁ o FEM (basal), si este es mayor a un 80% en relación a un predicho y si no tiene ninguna infección respiratoria se puede realizar la prueba.
- Durante el ejercicio, se mide el VEF₁ o FEM al primer minuto, al tercero y al quinto y luego a los cinco y diez minutos post ejercicio.
- Si se observa que el niño está muy obstruido durante la realización de la prueba, se debe adelantar la medición.
- Se hace el siguiente cálculo:

$$\% \text{ de caída del VEF}_1 \text{ o FEM} = \frac{\text{Valor basal} - \text{valor menor}}{\text{Valor basal}} \times 100$$

Si el porcentaje de caída es mayor al 15% se considera que hay bronco constricción y el test se considera positivo.^{3,26}

D. PRUEBA DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL CON METACOLINA

Es una prueba de provocación bronquial inespecífica mediante una sustancia (metacolina), que produce broncoconstricción. La metacolina es un agonista colinérgico que se une a los receptores de acetilcolina del músculo liso de la vía aérea, provocando broncoconstricción a dosis

creciente.²⁴ La prueba tiene una sensibilidad entre el 80% y el 86% y especificidad entre el 60% y el 68%, ya que hay otras condiciones además del asma que pueden dar positiva la prueba, como: fibrosis quística, displasia broncopulmonar, daño pulmonar crónico post viral.

Las indicaciones de metacolina son las siguientes:

- Niños con clínica sugerente de asma, flujometría, espirometría y test de ejercicio normal.
- Niños con tos crónica después de haber excluido otras patologías.
- Para evaluar la severidad del asma.
- Para evaluar respuesta al tratamiento.

El procedimiento se efectúa de la siguiente manera:

- VEF₁ basal. Si éste es menor a un 80% en relación al VEF₁ teórico, contraindica la realización de la prueba.
- Se realiza una primera nebulización con solución salina normal durante dos minutos y tres minutos post nebulización se repite el VEF₁.
- Sucesivamente se inician las nebulizaciones con metacolina a concentraciones bajas y luego se va doblando la dosis hasta la concentración máxima que es de 8 mg.
- La prueba se termina y se considera positiva cuando se obtiene una caída del VEF₁ mayor del 20% (PC₂₀) en relación al VEF₁ post nebulización con solución salina normal.
- Se clasifica de la siguiente manera.²⁷
 - * Hiperreactividad bronquial severa PC₂₀ < 0.25 mg/ml de metacolina.
 - * Hiperreactividad bronquial moderada = PC₂₀ de 0.25 – 2 mg/ml de metacolina.
 - * Hiperreactividad bronquial leve = PC₂₀ > de 2 – 8 mg/ml de metacolina.
 - * Reactividad normal = PC₂₀ > 8 mg/ml de metacolina.

CONCLUSIÓN

En el niño con edad mental mayor de cinco años en quien pueda realizarse flujometría, espirometría, pruebas de provocación bronquial con ejercicio o Metacolina, el diagnóstico de asma es relativamente fácil y mas objetivo sin embargo en lactantes y preescolares en quienes no se puede realizar pruebas de función pulmonar y que presentan tres o más episodios de sibilancias, y por lo menos

uno de los siguientes criterios de riesgo mayores: asma en los padres o eczema diagnosticado por médico; dos o mas criterios menores en el paciente: rinitis alérgica, sibilancias sin relación con resfriados, eosinofilia mayor de 4%, deben considerarse asmáticos mientras no se demuestre lo contrario.

El dilema diagnóstico lo constituyen aquellos niños sibilantes recurrentes que no tienen estos criterios de riesgo ya que la mayoría dejarán de presentar sibilancias después de los 3 ó 4 años de edad, pero una parte de ellos puede desarrollar asma. De allí que para efectos prácticos, estos niños deben considerarse asmáticos siempre y cuando se haya investigado y descartado otras explicaciones etiológicas. En estos pacientes los beneficios de una adecuada educación, prevención y terapia superan los riesgos que pueda con llevar un tratamiento inadecuado del asma.

REFERENCIAS

1. Ciba Guest Symposium. 1959. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286-299.
2. American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards. Definitions and Classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762.
3. National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report Chapter 5. Diagnosis and Classification. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. 2002; 68-80.
4. Bousquet J, Jeffery P, Busse W, *et al.* ASTHMA. From bronchoconstriction to Airway remodeling. *American Journal Respiratory and critical care Medicine* 2000; 161: 1720-1745.
5. Skoner DP. Outcome Measure in Childhood Asthma. *Pediatrics* 2002; 109: 393-8.
6. Chanez PA, Vignola IE, DL P Jeffery. Corticosteroids reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1529-1534.
7. Tinkelman David, M.D. Conner Brenda. Diagnosis and management of asthma in the young child. *Journal of Asthma* 1994; 31: 419-429.
8. Salas Jorge. Curso de Actualización abierto y a distancia de asma; Módulo 1 Primera edición. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México D.F, 1996, p. 9-15.
9. Vargas A. M, Sienra M J, Diaz Mejia, G Olvera Castillo R, De leon Gonzales M. Aspectos Epidemiológicos del asma Infantil en México. *Gac Med Mex* 1996; 132: 255-265.
10. Warner J. Asthma treatment in children and adolescents. *Eur Respir Rev* 1997; 7 (40): 15-18.
11. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Eur Resp J* 1998; 12: 315-350.
12. Secretaría de Salud Pública de Honduras. Boletín de Información Estadística de atención Hospitalaria año 2000.
13. Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO. In search of childhood asthma. *Thorax*. 2002; 57(2): 120-126.
14. Kemp JP. Comprehensive Asthma Management: Guideline for clinicians. *Journal of Asthma* 1998; 35: 601-620.
15. Martínez FD, Wrigt AL, Taussing LM, Holberg CG, Halonen Morgan WG. Asthma and Wheezing during the first six years of life. *New England. Journal Med* 1995 ; 332: 133-138.
16. Taussing LM, Wrigt AL, Harrison HR, Morgan WJ, The Tucson Childrens Respiratory Society. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1219-1231.
17. Dodge R Martinez FD, Cline FD, *et al.* Early Childhood Respiratory Symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 48-54.
18. Sporik R, Ingram JM, Price WS, Honsinger RW. Platts-Mill Association of asthma with serum Ig E And skin Test reactivity to allergens among children living in high altitude. *Am J. Respir Crit Med* 1995; 151: 1388-1392.
19. Hopp Russell J. Recurrent Wheezing in infants and young children: A perspective. *Journal of Asthma* 1999; 36 (7): 547-553.
20. Brugman SM, Larsen G. Asthma in infants and small children. *Clinics in chest Medicine* 1995; 16 (4): 637- 653.
21. Castro Rodríguez JA, Holberg C, Wright AL, Martínez F. A clinical index to define Risk of Asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-06.
22. Martínez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Resp J* 1998; 27 Suppl S 3- 8.
23. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, *et al.* Rhinovirus infect in the lower airways. *J infect Dis* 2000; 181: 1875 - 84.
24. Linares M, Díaz A, Escobar A. Pruebas de Función pulmonar en el niño. *Revista Chilena de Pediatría* 2000; 71 (3): 228-242.
25. Kemp JP. Clinician's Manual on Pediatric Asthma. Primera edición. Science Press Ltd. 2002: 21- 25.
26. Sterk Peter J. Bronchoprovocation Testing. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; Vol. 19: 317-324.
27. Goldstein M, Veza B, Dunskey E. Comparisons of Peak Diurnal Espiratory Flow Variation, Postbronchodilator FEV1 Responses, and Methacholine Inhalation Challenges in the Evaluation of Suspected Asthma. *Chest* 2001; 119: 301-315.