

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones de la función pulmonar en los lactantes con
bronquiolitis**

**Valoración de la mecánica pulmonar y espiración parcial
forzada con chaquetilla neumática**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Antonio Martínez Gimeno

Director

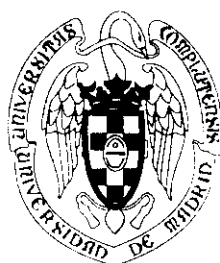
Ángel Nogales Espert

Madrid, 2002

ISBN: 978-84-669-0003-4

© Antonio Martínez Gimeno, 1995

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



Tesis Doctoral

**ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LOS LACTANTES CON
BRONQUIOLITIS**

**Valoración de la mecánica pulmonar y
espiración parcial forzada con chaquetilla neumática**

Antonio Martínez Gimeno

Dirección:
Prof. Dr. D. Ángel Nogales Espert
Catedrático de Pediatría

Madrid, febrero de 1995

DON ENRIQUE CASADO DE FRÍAS, CATEDRÁTICO
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

HACE CONSTAR: que Don Antonio Martínez Gimeno ha realizado bajo la dirección del Profesor Dr. D. Ángel Nogales Espert, miembro de este departamento, el trabajo titulado "ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LOS LACTANTES CON BRONQUIOLITIS. Valoración de la mecánica pulmonar y espiración parcial forzada con chaquetilla neumática".

Dicho estudio se encuentra terminado y puede ser presentado como Tesis Doctoral.

Madrid, 10 de febrero de 1995.

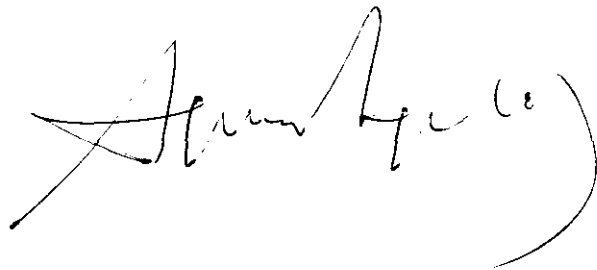


DON ÁNGEL NOGALES ESPERT, CATEDRÁTICO DE
PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

HACE CONSTAR: que Don Antonio Martínez Gimeno ha
realizado bajo su dirección, y para ser presentado como Tesis
Doctoral, el trabajo titulado "ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN
PULMONAR EN LOS LACTANTES CON BRONQUIOLITIS. Valoración
de la mecánica pulmonar y espiración parcial forzada con
chaquetilla neumática"

Dicho estudio se encuentra terminado y reúne, en efecto, las
condiciones requeridas para ser defendido como Tesis Doctoral.

Madrid, 10 de febrero de 1995

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ángel Nogales Espert", with a large, sweeping flourish at the end.

A Victoria y a nuestros hijos
A mis padres, a quienes todo les debo

AGRADECIMIENTOS:

A todos los miembros de la Sección de Neumología y Alergia Infantil por el cariño y apoyo constante que me han brindado durante todos estos años. En especial a Inmaculada, Carmen, Visi y Maite, por la paciencia y solicitud con que me ayudaron con las historias y las citas de los niños. A Gloria García Hernández, Milagros Marín Ferrer y José Ramón Villa Asensi por sus enseñanzas y la confianza que en todo momento me han demostrado. A todos mis compañeros del Máster en Alergia Infantil, en particular a Ángel López-Silvarrey, sin cuya inestimable colaboración no habría podido reclutar los niños sanos que forman parte de esta Tesis.

A las enfermeras y los médicos de la Sección de Lactantes del Hospital Universitario Doce de Octubre, por la colaboración que en todo momento me prestaron.

Y especialmente al Prof. Ángel Nogales Espert, por la confianza y el estímulo que me ha prestado durante todos estos años, que han sido los causantes de que esta Tesis se iniciara, se realizara y que, finalmente, llegara a buen puerto.

ÍNDICE

Índice	vi
I.- Introducción	1
I.1.- La bronquiolitis del lactante	3
I.1.1.- Concepto	3
I.1.2.- Epidemiología	4
I.1.2.1.- Aspectos generales	4
I.1.2.2.- Virus respiratorio sincitial	5
I.1.2.3.- Otros agentes causales	8
I.1.3.- Etiopatogenia	9
I.1.4.- Anatomía patológica	13
I.1.5.- Fisiopatología	14
I.1.6.- Clínica	15
I.1.7.- Diagnóstico	19
I.1.8.- Tratamiento	21
I.1.9.- Evolución y complicaciones en la fase aguda	28
I.1.10.- Prevención	29
I.1.11.- Evolución a largo plazo	31
I.2.- Pruebas de función pulmonar en el lactante	33
I.2.1.- Técnicas para la medida del volumen pulmonar	34
I.2.1.1.- Pletismografía	36
I.2.1.2.- Método de dilución de helio	40
I.2.1.3.- Técnica de lavado de nitrógeno	44
I.2.1.4.- Valores de referencia para FRC	46
I.2.1.5.- Técnicas de imagen	48
I.2.2.- Técnicas para la medida de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y sus compartimentos	49
I.2.2.1.- Técnicas dinámicas	59
I.2.2.2.- Técnicas estáticas	62
1.- Técnica del espirómetro tarado	62
2.- Técnica de la oclusión espiratoria múltiple de Mortola	63

3.- Técnica de oclusión única teleinspiratoria	64
4.- Pletismografía	66
I.2.2.3.- Valores de referencia	67
I.2.3.- Técnicas para la medida de la función espiratoria	69
I.2.3.1.- Espiración parcial forzada con chaquetilla neumática	69
I.2.3.2.- Aspiración torácica forzada	75
I.2.4.- Otras técnicas	76
I.2.4.1.- Análisis del patrón respiratorio a volumen corriente	76
I.2.4.2.- Pulsioximetría	77
I.2.5.- Pruebas broncodinámicas	78
I.2.5.1.- Técnicas para la medida de la hiperreactividad bronquial	78
I.2.6.- Condiciones generales de realización de las pruebas de función pulmonar	81
I.3.- Pruebas de función pulmonar en la bronquiolitis	84
I.3.1.- El volumen pulmonar	84
I.3.2.- La mecánica pulmonar	84
I.3.3.- La función espiratoria	85
I.3.4.- Pulsioximetría	86
I.3.5.- Hiperreactividad bronquial	86
II.- Objetivos	88
III.- Material y métodos	90
III.1.- Sujetos del estudio	91
III.2.- Pruebas de función pulmonar	94
III.2.1.- Aparataje utilizado	94
III.2.2.- Pruebas realizadas	99
III.2.2.1.- Sedación con hidrato de cloral	99
III.2.2.2.- Técnica de oclusión única teleinspiratoria	99
III.2.2.3.- Espiración parcial forzada con chaquetilla	

neumática	101
III.2.2.4.- Estudio dinámico de la mecánica pulmonar	103
III.3.- Secuencia de estudio y condiciones clínicas de aplicación	105
III.4.- Estudio estadístico	106
III.4.1.- Estudios descriptivos	106
III.4.1.1.- Variables cuantitativas	106
III.4.1.2.- Relación entre variables cuantitativas	106
III.4.1.3.- Variables cualitativas	108
III.4.2.- Comparación de variables	108
III.4.3.- Capacidad de las variables para diferenciar los datos normales de los patológicos	109
IV.- Resultados	110
IV.1.- Descripción del grupo control	111
IV.1.1.- Características demográficas	111
IV.1.2.- Propiedades mecánicas del sistema respiratorio	111
IV.1.2.1.- Distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs})	112
IV.1.2.2.- Resistencia total del sistema respiratorio (R_{rs})	115
IV.1.3.- Espiración parcial forzada con chaquetilla neumática	118
IV.1.3.1.- V_{maxFRC} : Valores absolutos	118
IV.1.3.2.- V_{maxFRC} : valores relativos	120
IV.2.- Descripción del grupo bronquiolitis	123
IV.3.- Comparación del grupo bronquiolitis con el grupo control	124
IV.3.1.- Comparabilidad basal	124
IV.3.2.- Comparación de los valores de función pulmonar entre los grupos bronquiolitis y control	128
IV.3.2.1.- Comparación de la mecánica pulmonar medida con la técnica de oclusión única teleinspiratoria	129
IV.3.2.1.1.- Distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs})	129
IV.3.2.1.2.- Resistencia total del sistema respiratorio	130

IV.3.2.2.- Comparación de las curvas de espiración parcial forzada con chaquetilla neumática	131
IV.3.2.3. Alteraciones de la mecánica pulmonar medida por la técnica dinámica	135
IV.4.- Evolución de la función pulmonar a los 2 a 5 meses después de la bronquiolitis	136
IV.4.1.- Técnica de oclusión única teleinspiratoria	137
IV.4.1.1.- Distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs})	137
IV.4.1.2.- Resistencia total del sistema respiratorio (R_{rs}) . .	137
IV.4.2.- Espiración parcial forzada con chaquetilla neumática . . .	138
IV.4.2.1- $V_{\max FRC}$: valores absolutos	138
IV.4.2.2.- $V_{\max FRC}$: porcentaje del valor previsto	138
IV.4.3.- Técnica dinámica	139
IV.5.- Capacidad de las técnicas de función pulmonar para diferenciar entre los niños con bronquiolitis y los sanos	140
V.- Comentario	142
V.1.- Valores normales de función pulmonar en lactantes	143
V.1.2.- Valores normales para la técnica de oclusión única teleinspiratoria	150
V.1.3.- Valores normales para la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática	152
V.2.- Alteraciones de la función pulmonar en la bronquiolitis del lactante	160
V.2.1.- Alteraciones de la mecánica pulmonar en la bronquiolitis .	162
V.2.2.- Alteraciones de la función espiratoria en la bronquiolitis .	163
V.3.- Alteraciones de la función pulmonar de 2 a 5 meses de la bronquiolitis	164
V.3.1.- Alteraciones de la mecánica pulmonar	164
V.3.2.- Alteraciones de la función espiratoria	165
V.4.- Capacidad de las diferentes medidas de la función pulmonar para discriminar entre los niños normales y los niños con bronquiolitis .	166
V.5.- Abordaje de los aspectos problemáticos del estudio	166

V.5.1.- Selección del grupo control	167
V.5.2.- Comparación entre los distintos grupos	169
V.6.- Nuevas perspectivas a partir de este estudio	170
VI.- Conclusiones	171
VII.- Bibliografía	174

I.- INTRODUCCIÓN

I.- INTRODUCCIÓN

El estudio de las pruebas de función pulmonar en las enfermedades respiratorias ha sido esencial para establecer su fisiopatología y conocer más profundamente su naturaleza, mejorar los métodos diagnósticos y establecer nuevos métodos terapéuticos sobre una base racional. Estas pruebas de función pulmonar también han sido útiles para el seguimiento de la evolución y de la respuesta al tratamiento, así como para conocer el crecimiento y desarrollo normal de la función pulmonar y su declinar con la edad. En el campo de la neumología de adultos las pruebas de función pulmonar tienen muchas décadas de existencia y han proporcionado gran parte de los avances en los campos antes citados durante este tiempo.

Sin embargo, el estudio de las alteraciones de las pruebas función pulmonar en las enfermedades respiratorias de los lactantes y niños pequeños no ha sido posible hasta recientemente, debido a la obvia falta de colaboración, más aún, a la resistencia activa de los niños de esta edad para realizar las maniobras respiratorias de las pruebas de función pulmonar clásicas.

No obstante, en los últimos años, se han desarrollado nuevos métodos y aparatos que hacen posible tal medición, incluso en los niños más pequeños. El desarrollo de la microinformática y de la ingeniería médica ha permitido diseñar nuevos sistemas y equipos capaces de medir los aspectos más relevantes de la función respiratoria a la cabecera del enfermo, de manera poco agresiva e incluso ambulatoria.

La presente Tesis Doctoral se basa en la aplicación de estas pruebas objetivas de función pulmonar en lactantes afectos de una de las más frecuentes e importantes enfermedades respiratorias de la lactancia, la bronquiolitis aguda, tanto en fase aguda como en la convalecencia a medio plazo, comparándola con un grupo de niños control.

En esta introducción revisaremos los aspectos teóricos más interesantes de la bronquiolitis, de las pruebas de función pulmonar en los lactantes y de los estudios de función pulmonar existentes en niños con bronquiolitis.

I.1.- LA BRONQUIOLITIS DEL LACTANTE

I.1.1.- Concepto

El término bronquiolitis significa literalmente "inflamación de los bronquiolos". Sin embargo, esta referencia anatomopatológica es poco útil para definir el concepto, dado que no es asequible su comprobación clínica por razones obvias. Se han usado otros nombres para esta misma situación como bronquitis capilar, pero ha tenido mucho menos uso.

La bronquiolitis se define fácilmente desde el punto de vista clínico, sindrómico, como un conjunto de síntomas y signos que por aparecer frecuentemente unidos son fácilmente reconocibles por el clínico. Desde este punto de vista clínico, puede obtenerse una buena definición aplicando los siguientes criterios (1) primer episodio agudo de sibilancias, (2) edad inferior a 24 meses, (3) hallazgos físicos acompañantes propios de infección viral, como catarro nasal, tos y fiebre y (4) exclusión de neumonía y atopia¹.

Sin embargo, es curioso que casi un siglo después de su primera acepción, se retome el aspecto inflamatorio de las pequeñas vías del lactante como el paradigma definidor de esta enfermedad, en consonancia con el auge que este mismo aspecto ha tomado en la concepción teórica y terapéutica de otras situaciones obstructivas bronquiales de los niños y adultos, como el asma. Aún así, es conveniente hacer hincapié en la separación que existe entre las concepciones teóricas sobre la naturaleza de una enfermedad, raramente comprobables en la práctica y por lo tanto no aplicables a la clínica individual (en este caso la inflamación bronquiolar) y las definiciones prácticas, operacionales, de tales enfermedades, que tienen un soporte mucho más sólido en la realidad clínica y son por tanto menos mutables por las modas interpretativas.

El aspecto etiológico no sirve para definir esta enfermedad, pues puede estar causada por distintos virus, el principal de los cuales es el virus respiratorio sincitial (VRS), seguido por adenovirus, virus parainfluenza tipos 3 y 1, virus de la gripe y rinovirus. Ocasionalmente se han descrito cuadros similares no producidos por virus, sino por *Mycoplasma pneumoniae*².

La importancia de esta enfermedad es grande por varios motivos. El primero de ellos es su gran frecuencia, como veremos en el apartado de epidemiología. El segundo es el hecho de que además de los problemas que plantea durante la fase aguda, a los lactantes con bronquiolitis no se les terminan los problemas al sanar de esta enfermedad. Diversos estudios han cuantificado lo que la clínica diaria nos muestra, y es que los niños que han pasado una bronquiolitis suelen tener cuadros de disnea y sibilancias recurrentes durante los primeros años de su vida en respuesta a variados estímulos, siendo el principal de ellos las infecciones virales comunes del tracto respiratorio superior.

I.1.2.- Epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico, la multiplicidad causal en la bronquiolitis complica la interpretación de los diversos estudios sobre este tema. Muchos de estos se refieren sólo a la bronquiolitis producida por el virus respiratorio sincitial (VRS), dado que en este caso se puede diagnosticar fácilmente su presencia tanto en la fase aguda como en la de convalecencia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo un 60% aproximadamente de todas las bronquiolitis son producidas por este virus. Por ello en esta exposición de la epidemiología distinguiremos bien qué datos se refieren a la bronquiolitis en general y cuales a la producida por el virus respiratorio sincitial.

I.1.2.1.- Aspectos generales. La incidencia de bronquiolitis en general sigue un claro patrón estacional, con un claro pico invernal de enero a marzo en los países de clima templado del hemisferio norte, aunque puede presentarse a lo largo de todo el año². Afecta a un gran número de lactantes, la mayoría de los cuales sufren una enfermedad leve que transcurre en su domicilio y es controlado ambulatoriamente por su pediatra. Sólo una

pequeña proporción precisa ingreso hospitalario, pero dado que el número original de lactantes al que afecta es grande, se convierte en la primera causa de ingreso en este período de edad (1 a 24 meses) durante los meses de invierno.

Todos los gérmenes que lo producen habitualmente comparten varias características epidemiológicas: producen cuadros catarrales de vías altas banales en los niños mayores y adultos de carácter epidémico invernal, con rinorrea abundante y tos, y son muy contagiosos en el medio hogareño, sobre todo por contacto manual de las secreciones y en menor medida por transporte aéreo de las secreciones (gotas de Pflügge y núcleos goticulares de Wells). De todos los gérmenes capaces de producir cuadros similares en los mayores, sólo algunos son capaces de producir bronquiolitis en los lactantes, principalmente el virus respiratorio sincitial, adenovirus, virus parainfluenzae, influenzae y rinovirus. Así pues, no todos los niños a los que sus padres o hermanos contagian un catarro desarrollarán una bronquiolitis, pero sí todos los que sufren la bronquiolitis han pasado antes por este trance.

1.1.2.2.- Virus respiratorio sincitial. Este virus fue descrito por primera vez por MORRIS *et al.* en el chimpancé y denominado agente del catarro del chimpancé (*Chimpanzee coryza agent, CCA*)³. Su primer aislamiento en humanos fue realizado sobre dos lactantes con infección del tracto respiratorio inferior por CHANOCK y FINBERG⁴. Posteriormente BEEN *et al.*⁵ identificaron este virus en 31 de 95 niños con infecciones del tracto respiratorio inferior. Desde entonces este virus ha sido abundantemente reconocido como el principal agente causal de la bronquiolitis.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un virus RNA envuelto de tamaño medio (100 a 300 nm). Pertenece a la familia *Paramixoviridae*, género *Pneumovirus*. El tamaño de su nucleocápside es de unos 14 nm y tiene ésta unas proyecciones en forma de maza sin actividad hemaglutinina ni neuraminidasa, pero que están relacionadas con su adherencia a las células y los fenómenos de fusión celular⁶. Como en el resto de los paramixovirus, su RNA forma una sola molécula no segmentada por lo que es genéticamente bastante estable. Sólo se conocen dos subtipos, denominados A y B, que circulan simultáneamente,

aunque en general suele dominar uno durante una estación en concreto⁷. Sin embargo, el subtipo A parece más común y asociado con enfermedad más grave⁸.

La cadena epidemiológica sería la siguiente: como fuente de infección sólo existe el sujeto enfermo, pues no se han descrito portadores sanos⁹ y tampoco los animales son fuente de infección, a pesar de su primer nombre¹⁰. El virus está presente en las secreciones respiratorias y su mecanismo de transmisión es fundamentalmente directo, sobre todo a través del contacto de las manos con las manos y las manos con los ojos. Los fómites pueden jugar también un papel como intermediarios y también debe considerarse la vía respiratoria, a través de las gotitas de Pflügge y los núcleos goticulares de Wells, aunque parece tener menos importancia¹¹. Es el paramixovirus más sensible a los agentes externos; la congelación, las variaciones de pH y de temperatura lo inactivan rápidamente⁶. Sin embargo, en la naturaleza es capaz de resistir activo sobre superficies durante horas y en las manos media hora o más. Aún así, medidas higiénicas simples como el lavado de manos son utilísimas en la ruptura de la cadena epidemiológica¹⁰.

Finalmente, como sujeto sano y susceptible tenemos a los lactantes (en el caso de la bronquiolitis) y niños mayores y adultos (fundamentalmente catarros de vías altas). La edad más frecuente de aparición de bronquiolitis es entre los 2 y los 12 meses de vida, con un pico a los 6 meses². Aunque puede afectar a recién nacidos a término y prematuros, en el primer mes de vida es infrecuente, y cuando se produce la infección tiende a manifestarse con una clínica inespecífica de carácter sistémico en vez de respiratorio¹². La infección primaria suele producirse antes de los 2 años, a cuya edad el 95% de los niños tiene pruebas serológicas de haber tenido contacto con el VRS. El 100% de los adultos tienen anticuerpos neutralizantes, a pesar de lo cual, la reinfección es frecuente a todas las edades¹³. Sólo el 40% aproximadamente de los lactantes que se infectan con el VRS desarrollan una clínica compatible con bronquiolitis¹⁴, en donde se ha descrito un leve predominio en los varones (1,5/1), sobre todo cuando se analizan series de niños ingresados en hospitales, desconociéndose su causa. Se mantiene que casi todos los sujetos que adquieren la infección desarrollan síntomas, fundamentalmente congestión nasal y tos, que es también lo más frecuente en los lactantes. A esta edad el VRS también puede producir cuadros neumónicos, considerándose que es responsable del 37% de las

neumonías de los lactantes que precisan ingreso¹³. El hecho de que sólo los lactantes desarrollen bronquiolitis se puede interpretar por factores anatómicos diferenciales con respecto a los adultos y niños mayores. Sin embargo, esto no parece ser el único factor, puesto que no todos los lactantes infectados desarrollan bronquiolitis. Como veremos más tarde, los fenómenos patogénicos que origina el VRS para dar lugar a una bronquiolitis son complejos y distan mucho de estar claros (véase la página 10). De cualquier manera, el virus respiratorio sincitial, produzca el cuadro clínico que produzca, sigue presente en las secreciones respiratorias en cantidades altas durante una media de 9 días en niños de menos de un año, a pesar de la mejoría clínica¹⁵. En el caso de niños con inmunodeficiencias sigue presente en las secreciones durante meses a pesar de haber curado clínicamente la infección¹⁶.

Tras la recuperación de la infección el sujeto desarrolla una respuesta inmumológica frente al virus respiratorio sincitial. Sin embargo, tal respuesta no es protectora y es perfectamente conocido el hecho de que la reinfección es muy frecuente en la siguiente epidemia. En el estudio de HENDERSON *et al.*¹⁷ en lactantes y niños pequeños que acudían a una guardería, la tasa de infección durante el primer año fue del 98%, la del segundo 75% y la del tercero 65%, y sólo en este tercer año (o sea, la tercera infección consecutiva del niño) parecía haber una disminución de la intensidad de los síntomas. Estos estudios demuestran que los sujetos susceptibles de infectarse por el virus VRS son prácticamente toda la población y que las manifestaciones clínicas que se deriven de la infección dependen de complejos factores de la relación virus huésped. También ponen en entredicho la extendida opinión de que sólo puede pasarse una bronquiolitis en la vida, y que el resto de los episodios de sibilancias asociadas a infección respiratoria son genuinos cuadros de asma.

La infección por VRS discurre en epidemias cíclicas durante los meses de octubre a junio (en los países templados del hemisferio norte) que duran aproximadamente 5 meses y que siguen un ciclo típico alternando intervalos libres cortos (7 a 12 meses) y largos (13 a 16 meses)^{14,18}. En nuestro país suelen aparecer las epidemias entre los meses de enero y abril⁹. Durante estas epidemias, todas las edades se ven afectadas aunque de forma diferente. La menor tasa de infección la tienen los adultos, con un 17%¹⁹ y la mayor los

niños que van a guardería, con un 98%¹⁷ (son datos de infección con VRS, no de desarrollo de bronquiolitis). El 60% de los lactantes se infectan antes de su primer cumpleaños, aunque no todos desarrollan bronquiolitis. Los que la desarrollan, suelen hacerlo con un cuadro leve que puede ser tratado en casa y se estima que sólo uno de cada 50 niños con bronquiolitis VRS precisan ingreso hospitalario, de los cuales, un 3 a 7% evolucionarán a un fracaso respiratorio agudo que precise asistencia ventilatoria mecánica y un 1% morirán¹. Aunque estas cifras son estimativas y pueden variar de un lugar a otro, sí sabemos claramente que esta enfermedad es con mucho la primera causa de ingreso de lactantes en el invierno. En los Estados Unidos de América se calcula que se producen unos 91.000 ingresos anuales por infección por VRS (bronquiolitis y neumonía) con unos costes aproximados de 300 millones de dólares²⁰.

En el medio hospitalario el virus VRS es especialmente contagioso. Durante una epidemia, se estima que el 45% de los lactantes hospitalizados por otro motivo durante una semana adquieren la infección, y el 100% de los hospitalizados durante un mes²¹. El personal sanitario también tiene un importante riesgo y se estima que casi la mitad de los que cuidan de los niños infectados con este virus se contagiarán²¹. Estudios posteriores han demostrado que las medidas simples de protección son útiles para reducir esta infección nosocomial. En particular, el lavado de manos y la asignación permanente del mismo personal a cada niño infectado son útiles para reducir la tasa de infección de los lactantes ingresados por otro motivo, pero no disminuye la tasa de infección del personal que los atiende²². El uso de batas y guantes desechables también disminuye notablemente la tasa de infección nosocomial²³.

Otros factores que producen un aumento de la incidencia de la infección por VRS en general, y por lo tanto de la incidencia de bronquiolitis, son el bajo nivel social y el hacinamiento. También se ha descrito una mayor frecuencia y precocidad de aparición en el medio urbano frente al rural²⁴, y en los niños que acuden a guardería frente a los que se crían en sus casas.

1.1.2.3.- Otros agentes causales. El mismo cuadro clínico también es producido por otros virus que afectan principalmente el tracto respiratorio superior y que en los lactantes

pueden invadir tracto respiratorio inferior, produciendo un cuadro clínico similar a la bronquiolitis originada por VRS. Los más importantes son los adenovirus, rinovirus²⁵, virus parainfluenzae^{26,27} y virus de la gripe. Existen muchos menos datos sobre la epidemiología de estos virus en relación a la bronquiolitis. Sin embargo, todos comparten con el virus respiratorio sincitial las principales características de la cadena epidemiológica y los datos sobre incidencia estacional. Quizás las diferencias más importantes son que estos virus sí dejan una inmunidad protectora al menos temporalmente, aunque debido a su gran variedad antigénica, tipos diferentes de su misma especie pueden reinfectar al paciente.

También se han descrito otros agentes como productores de un cuadro similar a la bronquiolitis, aunque entran ya dentro de lo ocasional. Destacan entre ellos *Mycoplasma pneumoniae*, virus del sarampión, virus coxsackie, citomegalovirus⁹ y *Ureaplasma urealyticum*²⁸.

I.1.3.- Etiopatogenia

La causa de la bronquiolitis aguda del lactante es una infección viral de las vías respiratorias superiores e inferiores hasta el nivel de los bronquiolos respiratorios. La inflamación producida en esta última parte del árbol respiratorio es el origen de las manifestaciones respiratorias de esta enfermedad.

Como hemos visto, el virus respiratorio sincitial es el responsable de un 40 al 70% de estos cuadros. El resto está producido por otros virus respiratorios, especialmente adenovirus, rinovirus²⁵, virus parainfluenzae^{26,27} y virus de la gripe. Ocasionalmente se han aislado otros gérmenes, como *Mycoplasma pneumoniae*, virus del sarampión, virus coxsackie, citomegalovirus⁹ y *Ureaplasma urealyticum*²⁸.

Debido a que la mayoría de los estudios sobre la patogenia de esta enfermedad se han realizado sobre el principal agente causal, el VRS, esta exposición se centrará sobre los datos más importantes encontrados con este germen.

Una vez que el virus alcanza la mucosa respiratoria, infecta las células del epitelio, se reproduce en ellas y se extiende al resto de la mucosa respiratoria. El período de incubación es de 2 a 8 días, aunque lo más frecuente es de 4 a 6¹⁰. Dependiendo de factores mal conocidos producirá sólo un catarro de vías altas (adultos, niños mayores y la mayoría de los lactantes) o bien cuadros pulmonares (bronquiolitis en un 40% de los lactantes que infecta¹⁴, o neumonía en una pequeña proporción). La razón por la que en los lactantes produce esta peculiar enfermedad es desconocida a pesar de los muchos años que se lleva estudiando y los numerosísimos trabajos publicados al respecto, que han dado lugar a varias hipótesis diferentes que pueden ser resumidas como sigue.

La primera explicación posible es puramente mecánica o anatómica. El pequeño diámetro de las vías respiratorias inferiores de los lactantes les haría más susceptibles a la obstrucción por la inflamación producida por el VRS, simplemente por esta cuestión de tamaño²⁹. Esta hipótesis concuerda con los hallazgos de los estudios de MARTÍNEZ *et al.* que encontraron que los lactantes que tenían peor función pulmonar inicial (antes de cualquier episodio de infección respiratoria) eran los más propensos a sufrir episodios de sibilancias durante los primeros tres años de vida^{30,31,32}.

Otras posibles explicaciones son de carácter inmunológico. Antes de exponer las tres principales hipótesis inmunológicas, es interesante recalcar los siguientes hechos: la bronquiolitis aparece justo a una edad en que la presencia de anticuerpos neutralizantes IgG en el niño es grande, gracias a su paso diaplacentario desde la madre durante la gestación; la reinfección es frecuente a todas las edades, por lo que se sabe que la inmunidad que deja la infección no es ni intensa ni duradera; y, finalmente, los niños que fueron vacunados con virus inactivados con formalina y adsorbidos en aluminio durante la década de los sesenta sufrieron cuadros más severos de bronquiolitis que los no vacunados^{33,34}. Parece con estos datos que la presencia de anticuerpos no protegiera en absoluto contra la infección. Sin embargo, existen estudios que ponen de manifiesto que la presencia de títulos altos de anticuerpos se asocian a cierto grado de protección contra la infección^{35,36}, así como la presencia de títulos altos de anticuerpos maternos en sangre del cordón^{35,37,38}. Además, la administración exógena de anticuerpos durante la fase aguda de la infección reduce la duración de la diseminación viral y mejora algunos

parámetros clínicos en lactantes³⁹. Estos datos aparentemente contradictorios ponen de manifiesto la complejidad de la relación entre el huésped y el virus.

La respuesta inmunológica humoral normal a la infección por el VRS ha sido bien estudiada. Casi todos los niños con bronquiolitis producen IgA secretora anti-VRS y más del 75% producen una respuesta IgM en las secreciones nasales y/o suero, aunque estas respuestas tienden a ser menores en los lactantes más pequeños^{40,41,42}. La respuesta IgG en suero y secreción nasal suele ser más bien escasa en niños menores de 6 meses^{41,43,44,45}. No está claro si ello se debe a que son enmascarados por los anticuerpos de origen maternos, a una deficiencia relacionada con la edad o a que los anticuerpos maternos supriman esta respuesta. El pico de anticuerpo IgG que se obtiene en niños más mayores tras una infección por VRS es inferior al que existe en los lactantes normales por transferencia diaplacentaria⁴⁴.

La primera hipótesis de naturaleza inmunológica se basa precisamente en una presunta reacción de inmunocomplejos localizada en los pulmones, en la que intervienen los anticuerpos citados. Esta hipótesis se basa en dos hechos perfectamente verificados: el desarrollo de la bronquiolitis cuando el título de IgG de origen materno es alto y la mayor gravedad de la bronquiolitis en los niños vacunados con virus inactivados con formalina durante la década de los sesenta⁴⁶. Estos niños sufrieron no sólo cuadros más graves, sino a edades superiores a las habituales. Un caso similar ocurrió con niños a los que se administró vacuna de sarampión con virus inactivados y que sufrieron un cuadro atípico de neumonitis tras el contacto con el virus salvaje. En ambos casos parece implicada una reacción local de Arthus (reacción local de inmunocomplejos), y el cuadro de los niños vacunados parece patogénicamente diferente de la bronquiolitis en niños no vacunados⁴⁶. Otra posible explicación es que tanto en los vacunados como en los no vacunados la presencia de anticuerpos (por la vacuna en unos, por la madre en otros) sea la responsable de esta reacción de Arthus, que fuera el fondo común patogénico de ambas situaciones. Sin embargo, existen varios hechos en contra de esta hipótesis: no hay relación entre los títulos de anticuerpos y la gravedad de la bronquiolitis^{24,41,47}; ésta puede ocurrir en sujetos sin anticuerpos detectables (por neutralización)²⁴; la bronquiolitis como tal es infrecuente en niños menores de 30 días a pesar de ser entonces cuando más altos son los títulos de

anticuerpos de origen materno²⁴; los niños con niveles de anticuerpos en cordón más altos tienen mayor protección contra esta enfermedad; no existen pruebas de activación masiva del complemento en el tracto respiratorio inferior durante la bronquiolitis⁴⁸; en estudios postmortem se ha encontrado poca cantidad de virus y de anticuerpos en los tejidos pulmonares de niños que murieron durante la bronquiolitis y ningún rastro de activación de complemento⁴⁹.

La segunda hipótesis de carácter inmunológico responsabilizaría del cuadro a una reacción de hipersensibilidad tipo I o mediada por IgE. Durante la década de los ochenta un grupo investigador liderado por WELLIVER ha publicado interesantes hallazgos que la apoyarían. Estudiaron la presencia de IgE específica anti-VRS y de algunos mediadores inflamatorios en los cuadros de infección por VRS. Encontraron que el 45 % de los niños con sibilancias asociadas a esta infección, ya fuera por bronquiolitis o neumonía, tenían IgE específica anti-VRS en las secreciones nasofaríngeas, y no la encontraron en ninguno de los niños infectados con VRS que tenían sólo infección del tracto respiratorio superior o neumonía sin sibilancias. Durante la convalecencia, encontraron esta IgE específica anti-VRS en un 66% del primer grupo (sibilancias) frente al 9% del segundo (no sibilancias). Además encontraron una fuerte asociación estadística entre el título de IgE específica anti-VRS durante la fase aguda y la intensidad de la enfermedad⁵⁰. En este mismo estudio se encontraron datos similares con la concentración de histamina, pero con una correlación más débil. Sugirieron que la presencia de IgE anti-VRS en las secreciones nasofaríngeas durante la fase aguda podría predecir la aparición posterior de episodios de sibilancias y aportaron pruebas a favor de ello en un estudio prospectivo posterior⁵¹. Sin embargo, los primeros datos no han podido ser reproducidos⁵², aunque sí los segundos empleando la presencia de IgE e IgG4 específicas anti-VRS en suero como predictor de la posterior presencia de sibilancias⁵³. Los hallazgos que hemos comentado que sostienen esta hipótesis son juzgados de diferente manera por los expertos. Algunos los señalan como muy interesantes¹³, mientras que otros aportan datos que hablan en su contra⁴⁶. Estos aducen que los datos epidemiológicos no sostienen la teoría de la exposición previa al VRS en los lactantes con bronquiolitis, necesaria en la reacción de hipersensibilidad clásica de tipo I. Además, existen datos de que la producción de IgE en la mucosa del árbol respiratorio inferior es una respuesta local normal, según estudios de lavado bronquial en

adultos^{54,55} e incluso el propio grupo de WELLIVER ha demostrado que la producción de IgE específica anti-VRS es un proceso fundamentalmente local y por lo tanto más fácil de encontrarlo en las secreciones que en el suero⁵⁶. Por otro lado, la presencia de histamina en la secreción nasofaríngea no es signo de activación de esta vía de hipersensibilidad, pues se ha demostrado que el propio virus VRS por sí mismo induce su liberación⁵⁷. Además no está claro que la atopia sea un factor predisponente al padecimiento de bronquiolitis^{58,59,60}.

La tercera hipótesis de carácter inmunológico tiene en cuenta la inmunidad celular. Se ha descrito la presencia de linfocitos T citotóxicos durante la infección por VRS en suero de adultos y niños^{61,62}, aunque en una proporción pequeña en suero, que puede no reflejar bien los eventos pulmonares. Se ha propuesto que una presencia excesiva de estas células podría ser responsable del cuadro de los niños vacunados⁶³. Sin embargo son más los datos que apoyan su papel en la recuperación de la enfermedad que en su producción, como el hecho de que los niños con defectos de inmunidad celular estén más tiempo eliminando el virus y tengan una mortalidad alta y que en ratones atímicos la transferencia pasiva de linfocitos T erradique las infecciones persistentes por VRS⁴⁶.

Se han estudiado también otros aspectos del sistema inmunológico y de los mediadores de la inflamación, pero ninguno ha demostrado un papel central en la patogenia de la bronquiolitis^{13,46}. El peculiar comportamiento del virus VRS continúa siendo un enigma, a pesar de los muchos avances realizados en su estudio.

En cuanto al resto de los agentes causales, debido a que cada uno de ellos produce una pequeña proporción de casos y a que no están extendidos los métodos de diagnóstico rápido que permitan identificar los casos producidos por estos agentes, hay mucho menos datos sobre su patogenia²⁶.

I.1.4.- Anatomía patológica

Existen muy pocos estudios sobre la anatomía patológica de la bronquiolitis, principalmente por que la mayoría de los niños sobreviven y los que fallecen suelen

hacerlo en estadios avanzados de la enfermedad, generalmente con complicaciones que enmascaran los hallazgos. La lesión inicial en el tracto respiratorio inferior es la necrosis y destrucción del epitelio respiratorio, incluidas las células ciliadas, seguida de la infiltración de la mucosa por linfocitos, que se torna edematosa pero sin destrucción de colágeno ni de fibras elásticas. El músculo liso y el cartílago no se ven afectados, así como tampoco los alvéolos, que sólo se afectan parcialmente en estadios avanzados. En cuanto a la luz bronquiolar, existen frecuentes tapones parciales o totales compuestos por restos de células y fibrina^{64,65,66}.

La recuperación comienza con la regeneración del epitelio bronquiolar después de 3 a 4 días, pero los cilios no aparecen hasta por lo menos 15 días. Los tapones intrabronquiales son destruidos por los macrófagos⁶⁶.

I.1.5.- Fisiopatología

La inflamación, destrucción de la pared y acúmulo de tapones intraluminales en los bronquiolos produce una situación de obstrucción al flujo aéreo de las pequeñas vías que puede producir los siguientes resultados: si la obstrucción es total, se produce una atelectasia de la zona de pulmón distal a la obstrucción; si es incompleta con efecto válvula de dirección única de salida, se produce una atelectasia aún más rápida; si el efecto válvula es de dirección única de entrada, se produce atrapamiento aéreo; si no hay efecto válvula, sino sólo obstrucción, se produce una hipoventilación de la zona¹³. Todos estos efectos se ven facilitados en el pulmón de los lactantes por el nulo o escaso desarrollo de las vías colaterales (poros de KOHN y canales de LAMBERT) que podrían poner en contacto zonas adyacentes ventiladas por diferentes bronquiolos⁶⁷. El resultado final es la presencia de zonas de atelectasia y zonas de atrapamiento aéreo con la correspondiente alteración de la relación entre la ventilación y la perfusión: zonas mal aireadas son perfundidas y las zonas más ventiladas son proporcionalmente mal perfundidas. Esta situación origina la característica hipoxemia del cuadro, que por ello es fácilmente reversible con un aporte de oxígeno extra. Esta hipoxemia estimula el centro respiratorio que regula el esfuerzo respiratorio que se ve aumentado, con lo que se logra

que al menos la ventilación sea normal, consiguiendo con esto eliminar todo el dióxido de carbono que se produce, sin que se retenga inicialmente.

En casos avanzados puede producirse retención de dióxido de carbono por dos causas: por una alteración de la ventilación perfusión excesiva en casos de afectación muy extensa o por hipoventilación por agotamiento muscular. La hipercarbia es pues siempre signo de enfermedad avanzada o grave.

En cuanto a la mecánica pulmonar, la inflamación de las pequeñas vías aéreas produce variadas alteraciones que serán expuestas en parte en el epígrafe I.3 de esta introducción (página 83), y que son el objeto de esta Tesis Doctoral.

I.1.6.- Clínica

El cuadro comienza con un catarro nasal inespecífico, con rinorrea clara, tos leve y febrícula, similar al que suele tener desde unos días antes algún miembro de la familia, que es la fuente de infección del niño. Pero en vez de ir a mejor, en dos o tres días la tos se hace más intensa y frecuente y el niño comienza a tener signos de disnea, con polipnea y tirajes más o menos marcados. A esto acompañan síntomas y signos generales de intensidad variable, como irritabilidad, anorexia o incapacidad para la succión y deglución por la polipnea, febrícula o fiebre y vómitos por la tos. La mayoría de los niños pasan así de dos a cinco días y se recuperan poco a poco de la disnea, que desaparece más o menos en este tiempo. La tos suele durar bastante más, y es de esperar que no desaparezca del todo en unas dos semanas.

La exploración durante la fase aguda es muy característica y se ve marcada por los signos respiratorios. La inspección revela una frecuencia respiratoria elevada y signos variables de disnea, como aleteo nasal, tirajes intercostal, subcostal y supraclavicular. La presencia de cianosis es un signo de gravedad que exige la inmediata administración de oxígeno. La mayoría de los niños no lo presentan. La auscultación muestra una espiración alargada y ruidos añadidos muy variables. El más frecuente es una crepitación fina más audible en la espiración. Son frecuentes también roncus y sibilancias espiratorias e inspiratorias.

También puede haber hipoventilación en ciertas zonas. En el resto de la exploración destaca la presencia de signos de catarro nasal en casi todos los niños, de faringitis en un 50%², y de otitis y conjuntivitis en algunos.

La valoración de la intensidad de la afectación respiratoria es muy importante. Existen muchos sistemas de puntuación clínica útiles para esto, pero hay que resaltar que estos sistemas de puntuación se han diseñado para estudios de grupos, con el fin de homogeneizar las valoraciones realizadas por personas diferentes en lugares diferentes y poder comparar los resultados de intervenciones terapéuticas o estudios epidemiológicos. La utilidad de su uso en casos individuales en la toma de decisiones clínicas no se ha verificado en la mayoría de los casos. Las tablas I y II muestran dos de los más simples y útiles. La frecuencia respiratoria se tuvo como fiel reflejo del estado gasométrico de la sangre, y se decía que frecuencias superiores a 60 rpm se asociaban a hipoxemia y fundamentalmente a hipercarbia². Sin embargo estas afirmaciones se basaban en trabajos con un pequeño número de pacientes y no todos con bronquiolitis^{15,68} y han sido rebatidos por estudios posteriores⁶⁹.

	Puntuación			
	0	1	2	3
Frecuencia Respiratoria	<30	30-45	46-60	>60
Sibilancias	No	Fin espiración, sólo con fonendoscopio	Toda la espiración o audible sin fonendoscopio	Inspiración y espiración sin fonendoscopio
Retracciones	No	Sólo intercostales	Traqueoesternales	Severa con aleteo nasal
Estado general	Normal			Irritable o letárgico o incapacidad para la alimentación

Tabla I.- Puntuación clínica de bronquiolitis, tomada de WANG *et al.*⁷⁰.

	Puntos					Puntos Máximos
	0	1	2	3	4	
Sibilancias						
Espiración	Ninguna	Al final	Media	Tres cuartos	Toda	4
Inspiración	Ninguna	En parte	En toda			2
Localización	Ninguna	≤ 2 de 4 campos pulmonares	≥ 3 de 4 campos pulmonares			2
Retracciones						
Supraclaviculares	Ninguna	Leves	Moderadas	Intensas		3
Intercostales	Ninguna	Leves	Moderadas	Intensas		3
Subcostales	Ninguna	Leves	Moderadas	Intensas		3
TOTAL						17

Tabla II.- Instrumento para la valoración del distress respiratorio (*Respiratory distress assesment instrument, RDAI*) según LOWELL *et al*⁷¹.

Entre las pruebas complementarias, la que mejor valora la función pulmonar de manera global es la pulsioximetría transcutánea⁷², que une a su sencillez y ausencia de molestias para el niño el hecho de ser el método que mejor predice su futura evolución⁶⁹. En los niños afectos levemente apenas se altera sobre los datos normales, pues debido a la forma sigmoidea de la curva de disociación de la hemoglobina, aunque la P_aO_2 baje algo, la saturación de oxígeno se mantiene superior al 95%. Una afectación moderada muestra valores entre 90 y 95% y una afectación severa, menos de 90%¹³. La relación entre saturación de oxígeno y P_aO_2 no es lineal ni constante, pues su forma sigmoidea se puede desplazar de izquierda a derecha con el aumento de temperatura, la concentración de hidrogeniones o de 2-3 difosfoglicerato (DPG) intraeritrocitario. Esta relación suele valorarse desde el punto de vista clínico con la llamada P_{90} , que es la P_aO_2 que satura el 90% de la hemoglobina para la situación de pH, temperatura y concentración de DPG dada. La tabla III muestra los datos pertinentes en la clínica.

pH	PCO ₂ (mmHg)	P ₅₀ (mmHg)	P ₉₀ (mmHg)
7,56	20	22	48
7,48	30	24,5	52,5
7,40	40	27	58
7,32	50	29,5	63
7,26	60	31	67

Tabla III.- Relación entre la saturación de oxígeno de la hemoglobina y la P_aO₂ para distintas situaciones de pH y PCO₂⁷³. P₅₀ es la P_aO₂ con la que hay una saturación del 50%. P₉₀ es la P_aO₂ con la que hay una saturación del 90%.

Esta tabla muestra como el límite inferior aceptable para la pulsioximetría es del 90% en situaciones de pH normal, que corresponde aproximadamente con una P_aO₂ de 60 mmHg. Si existe acidosis, este valor es un poco superior.

La gasometría arterial en lactantes no está exenta de inconvenientes por ser dolorosa, y provocar llanto e irritabilidad que puede hacer empeorar el cuadro. MULHOLLAND *et al* refieren en su estudio como en el 32% de sus niños la saturación de oxígeno bajó durante este procedimiento, mientras que subió en un 12%⁶⁹. Además puede producir complicaciones locales por obstrucción arterial postpunción, por lo que su uso debe restringirse a la resolución de dudas diagnósticas o terapéuticas importantes. Una opción alternativa es la gasometría capilar arterializada, que en estos casos puede plantear dudas cuando muestra datos alterados, pues puede ser por una deficiente arterialización. Los niños afectos más levemente muestran sólo una hipoxia moderada, sin alteración del pH e hipo o normocarbia. Con el agravamiento de la situación, la hipoxemia se hace más intensa y finalmente aparece retención de dióxido de carbono y acidosis respiratoria, datos indicativos de una insuficiencia respiratoria inminente.

Otras pruebas complementarias merecen comentario. Desde el punto de vista analítico, el análisis rutinario de sangre no aporta ninguna información útil en los casos normales y sólo es característico la ausencia de leucocitosis. La radiografía, por el contrario, es imprescindible para excluir otros procesos pulmonares, fundamentalmente la neumonía, que hacen cambiar el diagnóstico y el tratamiento, y que debe realizarse en todos los casos

excepto en los más leves. Muestra una hiperinsuflación variable de ambos campos pulmonares, con aplanamiento de los diafragmas, aumento del espacio retroesternal y protrusión intercostal. Además, suele haber atelectasias laminares y aumento de la trama broncovascular, así como algunas zonas localizadas de hiperinsuflación^{74,75}. Algunos niños muestran radiografías normales² y se ha demostrado que la interpretación de algunos de los hallazgos radiológicos típicos de la bronquiolitis depende en parte de la historia clínica que se aporte al radiólogo, lo que nos muestra que esta técnica no es tan objetiva como pudiera parecer⁷⁶.

I.1.7.- Diagnóstico

El diagnóstico de bronquiolitis es fundamentalmente clínico y se basa en la presencia de los datos principales que la caracterizan: lactante con catarro de vías altas que en unos días se sigue de tos, disnea y signos auscultatorios de afectación de las vías respiratorias bajas.

Aplicando este mismo punto de vista clínico y desde un punto de vista operativo se han descrito un conjunto de criterios válidos para su diagnóstico¹: (1) primer episodio agudo de sibilancias, (2) edad inferior a 24 meses, (3) hallazgos físicos acompañantes propios de infección viral, como catarro nasal, tos y fiebre y (4) exclusión de neumonía y atopia.

Los dos primeros criterios no son aceptados por todos⁷⁷, pues se ha demostrado que la reinfección por VRS es frecuente por la inmunidad débil y pasajera que deja¹⁷ y cualquier límite de edad no deja de ser arbitrario. Sin embargo, este criterio estricto evita confusiones en los estudios clínicos y epidemiológicos donde la exclusión de presuntos segundos episodios de bronquiolitis hace que los grupos sean más homogéneos y más puros en cuanto a su diagnóstico. El cuarto criterio (distinción con atopia, en referencia al asma) es muy difícil de establecer a la cabecera del niño y aunque clásicamente se daban soluciones simples, como la prueba terapéutica con adrenalina⁷⁸, en la práctica puede ser muy difícil distinguir una bronquiolitis de un episodio de asma.

El diagnóstico etiológico puede establecerse identificando el agente causal en las secreciones nasofaríngeas o por métodos serológicos^{79,80}. A su vez, la primera opción

puede realizarse identificando los antígenos virales por métodos rápidos o por cultivo. La primera opción se ha desarrollado mucho para el VRS y existen dos métodos principales, la inmunofluorescencia directa⁸¹ y el enzimoimmunoanálisis (ELISA), que permiten tener resultados en horas. Los métodos de cultivo son mucho más laboriosos y menos asequibles, y sus resultados no están disponibles en menos de una semana⁴⁶. El diagnóstico serológico se realiza por seroconversión y sólo da el diagnóstico *a posteriori*, por lo que su utilidad en casos individuales es menor, aunque su realización en baterías de los más importantes virus respiratorios permite el diagnóstico de agentes para los que no se dispone de test rápidos. En la práctica, se realiza una prueba de detección rápida de VRS, que es fácilmente realizable en cualquier laboratorio y opcionalmente una prueba de seroconversión.

El diagnóstico diferencial incluye todas las situaciones disneizantes de la lactancia y aunque la lista puede ser muy amplia, en la práctica la rareza de la mayoría de las enfermedades que se incluyen reduce las opciones a tres: asma, aspiración de cuerpo extraño e intoxicaciones que producen acidosis metabólica.

Sobre la diferenciación del asma y la bronquiolitis se ha discutido mucho y ya se ha comentado la dificultad que puede plantear en casos individuales. Dado que el tratamiento en fase aguda es muy similar en ambas situaciones, esta disquisición suele quedarse en el plano académico. La evolución posterior del cuadro no suele aclarar tampoco las cosas en cuanto la diferenciación *a posteriori* de la naturaleza del primer episodio, pues tanto si fuera asma como si fuera bronquiolitis se justificaría una evolución posterior tanto a la normalidad como a episodios repetidos de sibilancias y/o tos.

El descartar la aspiración de cuerpo extraño es importante por la necesidad de un tratamiento específico. La historia de un comienzo súbito tras un atragantamiento suele ser decisiva para su diferenciación y este extremo debe ser interrogarse siempre.

Las situaciones de acidosis por intoxicación, la más frecuente la producida por salicilatos, puede confundirse con la bronquiolitis. Además de la historia, la exploración es

fundamental pues no se ausculta ningún ruido o los que se oyen son demasiado escasos para la clínica.

Otras enfermedades a tener en cuenta son malformaciones laringotraqueales y vasculares que compriman las vías respiratorias; insuficiencia cardíaca con sus múltiples causas; fibrosis quística y tos ferina.

I.1.8.- Tratamiento

La mayoría de los lactantes con bronquiolitis la pasan en su domicilio y no es preciso sino una cuidadosa observación y un aporte adecuado de líquidos. Cuando no son capaces de tomar el alimento o la disnea es suficientemente importante como para hacer temer un agotamiento o la evolución a fracaso respiratorio, es conveniente el ingreso en el hospital.

Los objetivos principales del tratamiento hospitalario son (1) el aporte de oxígeno para corregir la hipoxemia, (2) los cuidados generales especiales si son precisos (fluidoterapia de mantenimiento parenteral) y (3) la observación para tratar adecuadamente una posible progresión a la insuficiencia respiratoria aguda.

No existe ningún medicamento que se haya mostrado inequívocamente eficaz en el tratamiento etiológico o fisiopatológico de la bronquiolitis en los lactantes previamente sanos.

I.1.8.1.- Oxigenoterapia. El motivo de la hipoxemia en la bronquiolitis es la ventilación alveolar heterogénea, que conduce a una alteración en la relación ventilación perfusión. La simple adición de oxígeno al aire inspirado por el niño la corrige en los casos leves y moderados. El objetivo terapéutico es mantener una P_aO_2 superior a 60 mm Hg. Como la medición de la P_aO_2 en la gasometría capilar de sangre arterializada está sujeta a grandes errores y la gasometría arterial no está exenta de riesgo en los lactantes, se prefiere el control con la pulsioximetría. El nivel mínimo es del 90%. Para lograr este propósito se necesitan en general unas FIO_2 de 0,3 a 0,4.

I.1.8.2.- Humidificación del aire. Durante mucho tiempo se han usado las nieblas ultrasónicas para estos niños. Sin embargo, estas nieblas son en realidad gotas de agua en suspensión que al ser aspiradas pueden irritar la vía aérea inferior y producir broncoespasmo y tos, por lo que no son recomendables. Por otra parte, su eficacia no ha sido demostrada².

Sí es útil la humidificación normal del oxígeno aportado para lograr que el aire inspirado se encuentre saturado de vapor de agua y evitar así las pérdidas excesivas de líquidos por la hiperventilación.

I.1.8.3.- Fisioterapia respiratoria. Aunque se tuvo durante mucho tiempo como una de las partes más importantes del tratamiento hospitalario de la bronquiolitis moderada o grave, hoy su utilidad no es aceptada universalmente⁸².

I.1.8.4.- Broncodilatadores. La obstrucción de las pequeñas vías en la bronquiolitis es debida a la inflamación de la mucosa con edema, hipersecreción y descamación celular, así como a un variable e incierto componente de espasmo muscular. La proporción de responsabilidad de estos dos grandes grupos de mecanismos obstructivos (inflamación y broncoespasmo) varía con cada niño pero suele favorecer a la inflamación, siendo esa la razón de la poca potencia de los broncodilatadores en esta situación clínica.

Existen numerosos estudios sobre la eficacia de los broncodilatadores β -adrenérgicos en los lactantes con resultados contradictorios (véase la tabla IV). Los estudios que valoran su efecto mediante puntuaciones clínicas suelen detectar una cierta mejoría en los pacientes que reciben broncodilatador frente al control. Los que valoran parámetros de función pulmonar no suelen encontrar mejoría, sino incluso empeoramiento. Cuando se analizan en detalle estos estudios se percibe que muchos tienen importantes errores en su diseño, lo que hace que la cuestión de la utilidad de los broncodilatadores en esta edad esté todavía sin resolver. Si consideramos sólo el caso que nos ocupa, el de la bronquiolitis, la mayoría de los estudios niegan un efecto positivo, aunque algunos sí lo encuentran y los artículos de opinión que expresan los resultados de estos medicamentos en la práctica ponen de manifiesto la extendida opinión entre los pediatras de que en muchos casos mejoran a los

niños^{77,83}. Posiblemente esta aparente discrepancia se deba a que la respuesta a estos medicamentos es heterogénea y nunca completa y desde luego menor que en edades más avanzadas. Por ello lo más razonable, si se desea usarlos, es realizar una prueba con control clínico y opcionalmente pulsioximétrico: si el niño mejora tras una dosis de broncodilatador inhalado, se continuará. Si no mejora es mejor no insistir^{77,83}.

Esta discrepancia se refleja también en las distintas pautas que en la práctica se emplean en diferentes países, pues mientras en los Estados Unidos de América el uso de los broncodilatadores adrenérgicos en la bronquiolitis es generalizado, en el Reino Unido es muy minoritario⁸⁴.

Autor, año	Variable criterio	Sujetos estudiados	Objeciones al diseño	Resultado
PHELAN, 1969 ⁸⁵	R_{Ldyn}	Lactantes con bronquiolitis clínica	No controlado	No (sin empeoramiento)
RADFORD, 1975 ⁸⁶	TGV, R_{aw}	Lactantes con sibilancias (7 bronquiolitis, 3 recurrentes)	No controlado, mezcla de diagnósticos	No (sin empeoramiento)
RUTTER, 1977 ⁸⁷	R_{ox}	Lactantes con bronquitis sibilante (n = 13) y bronquiolitis (n = 3)	No controlado, mezcla de diagnósticos	No (sin empeoramiento)
LENNEY, 1978 ⁸⁸	R_n (oscilometría) R_{aw} (Pletismografía)	Crisis asmática 7-36 meses	No controlado	No < 18m Sí > 20m
LENNEY, 1978 ⁸⁹	R_n (oscilometría)	Bronquitis sibilante y bronquiolitis, < 18 meses	No controlado, poca potencia para conclusión negativa.	No (sin empeoramiento)
STOKES, 1983 ⁹⁰	W_r	Bronquiolitis aguda severa	Técnica de función pulmonar poco extendida. Poca potencia para conclusión negativa	No
SPIER, 1985 ⁹¹	R_n (oscilometría) V_{maxFRC}^*	Convalecencia de episodio de sibilancias, edad de 3-27 m (14 de media)	No controlado	No (Efecto negativo en variable marcada con *)
SOTO, 1885 ⁹²	SG_{ox}	Lactantes con bronquiolitis VRS +, fase aguda	No controlado	Sólo responde el 30 %
PRAHL, 1986 ⁹³	Puntuación clínica	Crisis asmática fase aguda 0-36m	Poca potencia del test para conclusión negativa	No
O'CALLAGHAN, 1986 ⁹⁴	Pletismografía	Lactantes < 12m con antecedentes de > 2 episodios de sibilancias. Asintomáticos	No controlado	No (Efecto negativo)
PRENDIVILLE, 1987 ⁹⁵	$P_{wO_2}^*$; P_{wCO_2} ; Sat O_2 ; TGV; R_{aw} ; V_{maxFRC} ;	Crisis asmática aguda, repetida en lactante. Estado sintomático.	Administración de broncodilatador en aerosol propulsado con aire, no con oxígeno como se recomienda.	No (Efecto negativo sobre las variables marcadas con *)
PRENDIVILLE, 1987 ⁹⁶	V_{maxFRC}	Lactantes con historia de asma. Asintomáticos.		No (Efecto negativo)
HUGHES, 1987 ⁹⁷	V_{maxFRC}^* ; C_n ; G_n .	Bronquiolitis VRS +; Fase recuperación.	No controlado	No (Efecto negativo en variable marcada con *)
LOWELL, 1987 ⁹⁸	Puntuación clínica	Episodio agudo de sibilancias en menores de 24m. Subgrupo de bronquiolitis VRS	Mezcla de diagnósticos	Sí, incluido subgrupo de bronquiolitis VRS.
MALLORY, 1989 ⁹⁹	Inflado desinflado con presión negativa.	Bronquiolitis intubada por insuficiencia respiratoria aguda.	No controlado	Sí
SCHUH, 1990 ⁹⁹	Puntuación clínica Sat O_2	Bronquiolitis clínica en lactantes (media 6 meses); 71 % VRS +		Sí en todas las variables, edades y VRS + y -.
BENTUR, 1990 ¹⁰⁰	Puntuación clínica * Sat O_2	< 24 meses con crisis asmática aguda y > 3 crisis anteriores	No controlado	Sí (en variable marcada con *)

SLY, 1991 ¹⁰¹	V_{maxFRC}	Bronquiolitis VRS + ; Fase de recuperación		No
KRAEMER, 1991 ¹⁰²	Pletismografía	Sibilancias con antecedentes de bronquiolitis clínica, 1-25 meses (media 9m)	Mezcla de diagnósticos	Sí, en todas las variables pletismográficas
KLASSEN, 1991 ¹⁰³	Puntuación clínica * Sat O ₂	Primer episodio de sibilancias en < 24m	Mezcla de diagnósticos	Sí (en variable marcada con *)
HO, 1991 ¹⁰⁴	Sat O ₂	Bronquiolitis fase aguda VRS +		Efecto negativo
WANG, 1992 ⁷⁰	Puntuación clínica Sat O ₂	Bronquiolitis que ingresan por falta de respuesta a broncodilatador en urgencias	Selección muy sesgada: no respondedores previos.	No
ALARIO, 1992 ¹⁰⁵	Puntuación clínica *Sat O ₂ *	Episodio agudo de sibilancias, 1-36m.	La mezcla de diagnósticos es resuelta con análisis por separado.	Sí (en variables marcadas con *, en todos los grupos de edad y de diagnóstico, incluido bronquiolitis VRS +)
SCHWEICH, 1992 ¹⁰⁶	Puntuación clínica *, FC, SatO ₂	Lactantes de 0-24 meses con sibilancias (40 % VRS +) fase aguda	Mezcla de diagnósticos	Sí (en variables marcadas con *)
SÁNCHEZ, 1993 ¹⁰⁷	Puntuación clínica*, R_{Ldyn} , C_{Ldyn} , FR†, SatO ₂	Bronquiolitis clínica fase aguda < 1 año	Ninguna	(*) Sí con adrenalina racémica (†) Sí con salbutamol No en el resto
GADOMSKI, 1994 ¹⁰⁸	Puntuación clínica, FC, FR, SatO ₂	Bronquiolitis clínica en fase aguda < 18 meses	Ninguna	No
TEPPER, 1994 ¹⁰⁹	V_{maxFRC}	Bronquiolitis clínica	No controlado	Sí, pero sólo los más jóvenes

Tabla IV.- Relación y resumen de los estudios publicados sobre el efecto de los broncodilatadores adrenérgicos en los lactantes. Se incluyen tanto los estudios sobre grupos muy seleccionados de bronquiolitis (grupos "puros") como los grupos heterogéneos de lactantes sibilantes, tanto en su primer como en subsiguientes episodios. TGV: Gas torácico total, esto es, la capacidad funcional residual medida con pletismografía; R_{Ldyn} : resistencia pulmonar dinámica; R_n : resistencia del sistema respiratorio en conjunto; R_{nw} : resistencia de la vía aérea; W : trabajo respiratorio; V_{maxFRC} : flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional obtenida mediante compresión torácica externa con chaquetilla neumática; SG_{oc} : conductancia (G, inverso de la resistencia) específica (esto es, G/FRC), obtenida por oscilometría (G) y pletismografía (FRC); P_cO_2 : presión de O₂ medida transcutáneamente; P_cCO_2 : ídem de CO₂; SatO₂: saturación de O₂ medida por pulsioximetría; G_n : conductancia del sistema respiratorio en conjunto.

I.1.8.5.- Anticolinérgicos. Su efecto es tanto broncodilatador como antisecretor, aunque tiene lugar más lentamente. Su eficacia en la bronquiolitis y en otros cuadros de sibilancias no es aceptada por todos^{110,111}. Si se desean usar, debe tenerse en cuenta que su efecto tarda más que el de los broncodilatadores β -adrenérgicos (unas cuatro horas), por lo que la valoración de la eficacia es más difícil.

I.1.8.6.- Teofilina. Tampoco el efecto broncodilatador de la teofilina parece ser útil en la bronquiolitis¹¹².

I.1.8.7.- Corticoides sistémicos. Todavía se indica en los libros clásicos de Pediatría que no son útiles y que incluso pueden estar contraindicados en la bronquiolitis a raíz de algunos estudios antiguos que detectaron empeoramiento⁷⁸ o ningún beneficio¹¹³. Otros estudios más modernos han observado algún beneficio con dosis intramusculares de dexametasona, pero sólo asociada a salbutamol¹¹⁴.

I.1.8.8.- Corticoides inhalados. No están diseñados para este uso, pues su acción antiinflamatoria es más lenta que la de los sistémicos y tampoco tienen indicaciones en procesos broncoobstructivos agudos en niños mayores. Sin embargo, se están realizando actualmente estudios con esta indicación en lactantes.

I.1.8.9.- Antibióticos. A pesar de que la etiología bacteriana en la bronquiolitis es excepcional y que su sobreinfección raramente se documenta, en la práctica se usan con frecuencia en este cuadro tanto en medio ambulatorio como hospitalario¹¹⁵. Estudios clínicos han documentado la falta de eficacia de este tratamiento en la bronquiolitis^{116,117}. Sin embargo, en casos individuales en que se presuma otra infección concomitante que sea susceptible de tratamiento antibiótico, no debe dudarse en instaurarlo, pues, en el peor de los casos, no será beneficioso, pero tampoco muy perjudicial.

I.1.8.10.- Ribavirina. Este medicamento es un análogo sintético de la guanosina e inosina y el primero que es eficaz contra las infecciones por VRS. Su mecanismo de acción parece ser la inhibición de la expresión del ARNm y de la síntesis de las proteínas virales sin que se incorpore de manera significativa al ARN o ADN de la célula huésped¹¹⁸. En estudios clínicos cuidadosamente diseñados se ha constatado que mejora la oxigenación, el estado clínico y disminuye el tiempo de presencia del virus en las secreciones^{119,120,121,122}, aunque otros estudios igualmente bien diseñados no pudieron reproducir estos efectos beneficiosos y lamentablemente no fueron publicados¹²³. Tampoco se ha podido detectar ningún efecto del tratamiento con ribavirina sobre los resultados de las pruebas de función pulmonar, concretamente midiendo la distensibilidad y la resistencia pulmonar dinámica¹²⁴. Teniendo en cuenta que sus efectos son modestos, que en la mayoría de los niños previamente sanos la

bronquiolitis tiene un curso benigno, el alto costo de su administración, así como sus complicaciones técnicas y las precauciones que hay que tener por parte del personal que lo administra^{118,125,126}, actualmente su administración sólo se recomienda en los niños con un riesgo especial, en los que su beneficio es mucho más notable^{2,118,127,128,129}.

I.1.8.11.- Otros tratamientos. Además de los tratamientos citados, se han ensayado otras formas de manera experimental sin que ninguna haya pasado al campo clínico.

En los últimos años ha aumentado el interés por el tratamiento con inmunización pasiva de la bronquiolitis por VRS¹²³. Este tratamiento se basa en la *neutralización* de las glicoproteínas de la superficie de la envoltura viral¹²³ y se ha realizado con dos vías de administración. La administración intravenosa de inmunoglobulinas humanas con títulos altos de anticuerpos neutralizantes anti-VRS se ha mostrado eficaz en el modelo experimental del ratón del algodón¹²³. En humanos sólo hay publicado un estudio con dosis altas de inmunoglobulinas convencionales, cuyos resultados no fueron satisfactorios posiblemente por que la inmunoglobulina empleada no tenía los títulos suficientes de anticuerpos anti-VRS³⁹. En la actualidad se está realizando un ensayo clínico con 90 pacientes normales y 120 de alto riesgo para evaluar definitivamente este tratamiento con inmunoglobulinas con títulos altos anti-VRS¹²³.

Otra posible vía de administración de las inmunoglobulinas es la inhalatoria. Este tratamiento tiene una fuerte base experimental, pues en modelos animales la inmunoglobulina local fue igual o superior a la administrada por vía general en la reducción de los títulos virales^{130,131}. Desde el punto de vista económico esta vía de administración sería mucho más asequible, pues se precisa de 100 a 200 veces menos inmunoglobulina que por la parenteral¹²³. La futura disponibilidad de anticuerpos monoclonales reduciría mucho el volumen requerido para este tratamiento, tanto por la vía inhalatoria como por la vía parenteral, lo que posiblemente permitiría el tratamiento intramuscular¹²³.

Debido a que durante la infección por VRS se produce muy poco interferón α , se ha investigado si su administración en aerosol sería beneficiosa para los niños con

bronquiolitis por este germen, con resultados negativos, pues aunque es bien tolerado, no se detectó efecto beneficioso alguno¹³².

Recientemente se ha notificado la eficacia de remedios tradicionales chinos evaluados con métodos occidentales mediante ensayos clínicos controlados. En particular se ha informado de la eficacia de la administración intravenosa de una infusión de una hierba medicinal tradicional china, *Shuang Huang Lian*, en lactantes chinos previamente sanos con bronquiolitis por VRS¹³³.

Finalmente, aunque muy empleados en la práctica, los tratamientos sintomáticos como los antitusivos, mucolíticos, fluidificantes, sedantes etc. no han demostrado ser útiles en la bronquiolitis y su uso debe limitarse a situaciones individuales cuando se prevea un beneficio particular en ese paciente.

I.1.8.12.- Medidas de aislamiento. Dada la contagiosidad de la infección en medio hospitalario, son necesarias ciertas precauciones para evitarla. El lavado de manos por parte del personal que atiende a estos niños antes y después de tocarlos se ha mostrado muy eficaz²². También lo ha sido el uso de guantes y batas desechables²³. La Academia Americana de Pediatría recomienda un nivel de aislamiento denominado de contacto, que incluye lavado de manos, habitación individual o en su defecto agrupación por diagnóstico, mascarilla en caso de acercamiento muy próximo al paciente, guantes para tocar material infectado y batas en caso de heces¹³⁴.

I.1.9.- Evolución y complicaciones en la fase aguda

La duración de la fase aguda de la enfermedad es variable, pero suele estar entre tres y siete días. Algunos niños sufren un curso más prolongado, con sibilancias e hiperinsuflación mantenidas hasta varias semanas, a pesar de que no aumenta la gravedad. En estos casos hay que descartar enfermedades subyacentes, principalmente fibrosis quística, reflujo gastroesofágico e inmunodeficiencia.

Varias complicaciones pueden agravar el curso de una bronquiolitis. Las crisis de apnea se producen más frecuentemente en los niños pequeños y con antecedentes de prematuridad, pero pueden producirse en cualquier niño. La causa es desconocida, aunque se supone que la obstrucción respiratoria alta, la hipoxemia y el agotamiento muscular son factores desencadenantes¹³⁵.

El fracaso respiratorio agudo se produce más frecuentemente también en el mismo grupo de niños, al que hay que añadir los cardiópatas y aquellos con patología pulmonar previa. En algunas series el porcentaje de los que precisaron intubación endotraqueal y ventilación mecánica llega al 7% de los ingresos hospitalarios por bronquiolitis¹³⁶. La duración de la intubación en este estudio tuvo una mediana de 5 días pero hubo niños que precisaron ventilaciones mucho más prolongadas. Debido a que suele ser necesario el uso de respiradores volumétricos que generen picos de presión altos, puede producirse neumotórax por rotura pulmonar. Sin embargo, se ha descrito que el pronóstico en general de los niños con bronquiolitis grave que precisan ventilación mecánica es bueno¹³⁷.

I.1.10.- Prevención

Además de las medidas de aislamiento e higiene descritas anteriormente para evitar el contagio de la enfermedad a otros niños, se han propuesto varias estrategias diferentes para evitar la bronquiolitis sobre todo en niños de alto riesgo. En estos niños la prevención es especialmente importante por la morbimortalidad que en ellos produce. Para ello se han estudiado tres opciones: el tratamiento antiviral precoz, la inmunización pasiva y la inmunización activa.

La profilaxis con tratamiento antiviral o intervención precoz se estudió en niños con broncodisplasia grave en un ensayo clínico que evaluó la eficacia del tratamiento con ribavirina en aerosol durante 3 a 5 días ante la presencia de cualquier signo de infección de vías respiratorias altas, comparado con placebo¹³⁸. Aunque el tratamiento precoz con ribavirina mejoró la oxigenación y ciertos criterios clínicos, no mejoró la incidencia de enfermedad por VRS moderada-grave ni la duración de la hospitalización¹³⁸.

La inmunización pasiva como profilaxis de la infección por VRS se ha estudiado con éxito en un reciente ensayo clínico¹³⁹ que evaluó la eficacia de la administración de inmunoglobulina humana con títulos altos anti-VRS en la profilaxis de la infección por VRS en niños de alto riesgo. En estudios previos en humanos en los que se valoró la eficacia de la inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulinas normales sólo se alcanzó un título medio de anticuerpos neutralizantes de 1:124, muy por debajo del nivel considerado protector (1:350), lo que puede explicar su ineficacia^{140,141}. En el ensayo clínico citado¹³⁹ se usó inmunoglobulina humana con títulos altos de anticuerpos neutralizantes, que es por lo demás semejante a la inmunoglobulina normal. El tratamiento mensual con dosis de 750 mg/kg (15 ml/kg) por vía intravenosa produjo en el grupo tratado durante los tres años de duración del estudio, una reducción de los episodios de infección por VRS moderados-graves, del número de hospitalizaciones, del número de estancias diarias en la unidad de cuidados intensivos y del uso de ribavirina, comparado con el grupo que recibió sólo 150 mg/kg (3 ml/kg) y con el grupo control. Los niños estudiados eran lactantes de menos de seis meses de edad al comienzo del estudio con antecedentes de prematuridad, broncodisplasia o cardiopatía. Estos resultados han llevado a recomendar a sus autores el uso profiláctico de esta inmunoglobulina a la dosis indicada en los niños de riesgo durante los meses de noviembre a abril¹⁴⁰. Por lo reciente de estos estudios y por la ausencia de otros confirmatorios, esta intervención profiláctica no está todavía extendida en su uso clínico.

Finalmente, la tercera vía de prevención es la vacunación, de la que existen tres posibilidades: la vacuna inactivada con formalina, la vacuna con subunidades virales y la vacuna viva atenuada¹²³. La experiencia, hace más de 25 años, con la vacuna inactivada con formalina de VRS, ha tenido un profundo impacto sobre el subsiguiente desarrollo de otras vacunas. Esta vacuna estaba realizada con VRS inactivado con formalina, concentrado y precipitado con aluminio. En 1966 se inició un ensayo clínico con esta vacuna en 191 niños¹⁴². Sólo el 50 % de los niños vacunados desarrollaron anticuerpos neutralizantes, mientras que prácticamente todos desarrollaron anticuerpos fijadores del complemento. Sin embargo, la sorpresa ocurrió al año siguiente en que los niños vacunados no sólo no mostraron protección contra la enfermedad sino que sufrieron un cuadro por infección VRS más grave, de forma que la hospitalización por esta infección

fue 15 veces más frecuente en los vacunados que en los no vacunados y se produjeron 2 muertes¹⁴⁰. Este extraño e inesperado fenómeno se pudo reproducir en modelos animales utilizando la misma vacuna que se usó en la década de los sesenta¹⁴³. Con estos datos se han propuesto varias explicaciones. La primera es que la vacuna producía anticuerpos frente a los virus que no les neutralizaban, pero les permitían reproducirse sin problemas. Otra explicación sería que la vacuna estimuló una población de linfocitos (CD4+) que infiltró los tejidos infectados por el VRS pero que no lo destruía¹²³. Independientemente del mecanismo exacto que hubiera producido este fenómeno, cualquier nuevo intento de vacunación subsiguiente debía realizarse muy cautelosamente.

Las vacunas con subunidades virales son una segunda opción posible. Actualmente se están evaluando estas vacunas con la glicoproteína F obtenida por purificación por inmunoafinidad a partir de tejidos infectados^{123,144,145,146}.

Las vacunas vivas atenuadas se produjeron en las décadas de los 60 y 70, mediante la adaptación al frío, de forma que estas cepas crecían mal a la temperatura corporal. Los intentos de usar esta vacuna fracasaron porque o bien estaban inadecuadamente inactivadas y producían una verdadera enfermedad o porque se las inactivaba demasiado y no producían respuesta^{123,147,148}. Sin embargo, no produjeron nunca una enfermedad más grave de la natural. Actualmente varias empresas farmacéuticas y los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU han preparado nuevas vacunas vivas atenuadas, que son mutantes de VRS sensibles a la temperatura, y que se han evaluado en primates, en los que sin causar enfermedad alguna, estimulan una respuesta de anticuerpos equilibrada y no parece que tengan tendencia a revertir a la cepa salvaje, además de producir una buena respuesta de inmunidad local¹²³. De cualquier forma, queda aún un largo camino por recorrer hasta que dispongamos de una vacuna segura y eficaz para el VRS.

1.1.11.- Evolución a largo plazo

Los niños que han sufrido una bronquiolitis suelen, en los meses siguientes, padecer crisis repetidas de sibilancias provocadas por infecciones respiratorias de vías altas. Este hecho fue ya descrito hace más de treinta años cuando no se podía diagnosticar la causa de la

bronquiolitis^{149,150,151} y confirmado en estudios que sólo consideraban la bronquiolitis por VRS¹⁵². El porcentaje es variable según las series, pero puede decirse que entre un 30 y un 50% sufrirán asma durante su infancia², y parece que este porcentaje sería más alto si la enfermedad aguda tuvo un curso más grave¹⁵³. La explicación a este hecho no es conocida, pero existen varias hipótesis¹⁵⁴.

La infección viral de las vías respiratorias bajas podría dejar una secuela de inflamación crónica e hiperreactividad bronquial de tal manera que estímulos posteriores, como la infección respiratoria alta, desencadenaran episodios de obstrucción bronquial por edema, hipersecreción y broncoespasmo. En este caso sería la propia acción patógena viral la principal responsable de la diátesis asmática posterior. Esto podría incluso explicar en parte el aumento en las últimas décadas de la incidencia y prevalencia del asma en los lactantes y prescolares, pues con la asistencia a guarderías a edad precoz tendrían infecciones de vías respiratorias bajas antes que cuando los niños solían criarse en sus casas, relativamente a salvo de estos problemas.

Sin embargo, otra hipótesis supone que la infección por VRS (u otro de los agentes causales de la bronquiolitis) seleccionaría a aquellos niños con más tendencia a la inflamación bronquiolar y a la hiperreactividad bronquial, que serían precisamente la mayoría del 40% de los lactantes que desarrollan bronquiolitis tras una infección por VRS. Esta hipótesis puede apoyarse en algunos estudios que han detectado que la atopia es un factor de riesgo para sufrir bronquiolitis¹⁵⁵, o para tener posteriormente crisis de sibilancias^{156,157}, aunque otros niegan ambos hechos^{58,60}. Otros han encontrado que los niños que al mes de vida tienen un menor desarrollo pulmonar valorado por los resultados de pruebas de función pulmonar son los que más riesgo tienen de sufrir problemas respiratorios posteriormente^{30,31,32}, lo que podría estar de acuerdo con la teoría de que el VRS seleccionaría a una cierta subpoblación de lactantes que manifestaría su infección por bronquiolitis. En este caso se seleccionarían por una simple cuestión anatómica, la de tener unas vías respiratorias menos desarrolladas¹⁵⁴.

Esta tendencia a padecer episodios de asma por infecciones respiratorias también se ha descrito en las bronquiolitis por virus parainfluenzae en una proporción variable que va del 85 %²⁶ al 18 %¹⁵⁸.

Además de esta tendencia al asma, se ha encontrado que los niños que han sufrido una bronquiolitis tienen, muchos años después, alteraciones sutiles de la función pulmonar^{159,160,161,162}. Aunque pudiera ser que la responsable de estas alteraciones fuera la bronquiolitis, también es posible que los niños que la sufrieran ya fueran los de menor desarrollo pulmonar, como parecen indicar los datos de MARTÍNEZ *et al*^{30,31,32}.

I.2.- PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN EL LACTANTE

La exploración funcional respiratoria del lactante tiene varias peculiaridades que la hacen diferente y más difícil que la exploración funcional del niño mayor y del adulto. El lactante no sólo no colabora, sino que en general se opone activamente a la realización de estas maniobras, por lo que salvo excepciones (algunas técnicas poco invasivas o niños menores de un mes) deben realizarse durante el sueño o mejor con sedación farmacológica. Por esto mismo, toda la exploración se basa en la respiración normal a volumen corriente, con alguna intervención pequeña, generalmente oclusiones, pero sin maniobras respiratorias máximas como en el niño mayor y el adulto. Las cantidades de las magnitudes involucradas, sobre todo flujo y volumen, son mucho menores que las generadas a mayor edad, por lo que el aparataje debe ser más preciso. Por último, el sistema cardiorrespiratorio del lactante se encuentra en continua evolución y durante los procesos patológicos es mucho más lábil, por lo que estas pruebas exigen mucha más dedicación que en edades superiores.

Por todas estas dificultades, las técnicas aplicables a los niños mayores y adultos no son directamente aplicables a los lactantes y han debido desarrollarse adaptaciones más o menos complejas o pruebas completamente nuevas diseñadas para esta edad. Esta es la razón del retraso que la exploración funcional respiratoria del lactante lleva con respecto a la del niño mayor y adulto.

En la última década estas pruebas han tenido un enorme desarrollo, con mejoras de técnicas clásicas y la introducción de técnicas nuevas han ido permitiendo conocer más sobre el normal crecimiento y desarrollo del sistema respiratorio a esta edad y las alteraciones que diversas situaciones medioambientales y patológicas producen en él¹⁶³. En esta introducción expondremos las técnicas más importantes disponibles, con sus fundamentos técnicos y los resultados más importantes obtenidos hasta la fecha en su aplicación clínica y epidemiológica¹⁶⁴.

Las funciones respiratorias que pueden medirse son la ventilación, la difusión gaseosa y la perfusión. Las dos primeras son las más propiamente neumológicas y la medición de la tercera es más cardiológica o de cuidados intensivos. En esta exposición nos centraremos en la medición de diversos aspectos de la ventilación pulmonar.

I.2.1.- Técnicas para la medida del volumen pulmonar

La medición del volumen pulmonar durante la infancia es importante para valorar el crecimiento del sistema respiratorio y como auxiliar para la interpretación relativa de otras medidas como la distensibilidad, resistencia y flujo espiratorio forzado.

El volumen pulmonar que se mide directamente con más frecuencia en todas las edades es la capacidad residual funcional (FRC, de *Functional Residual Capacity*), que es el volumen de aire que contiene el sistema respiratorio al final de una espiración normal. Este volumen, en situación estática de relajación muscular al final de una espiración (que es la fisiológica en los adultos) es función de la relación entre la tendencia a la expansión de la caja torácica y la tendencia al colapso de los pulmones. Estas tendencias son el resultado de sus propiedades elásticas y pueden medirse mediante la relación entre la presión interna (presión de distensión) que es precisa para mantener un determinado volumen y ese mismo volumen. En la figura 1 se muestran las relaciones entre estas presiones y sus correspondientes volúmenes (expresados como porcentaje de la capacidad pulmonar total, TLC, de *Total Lung Capacity*).

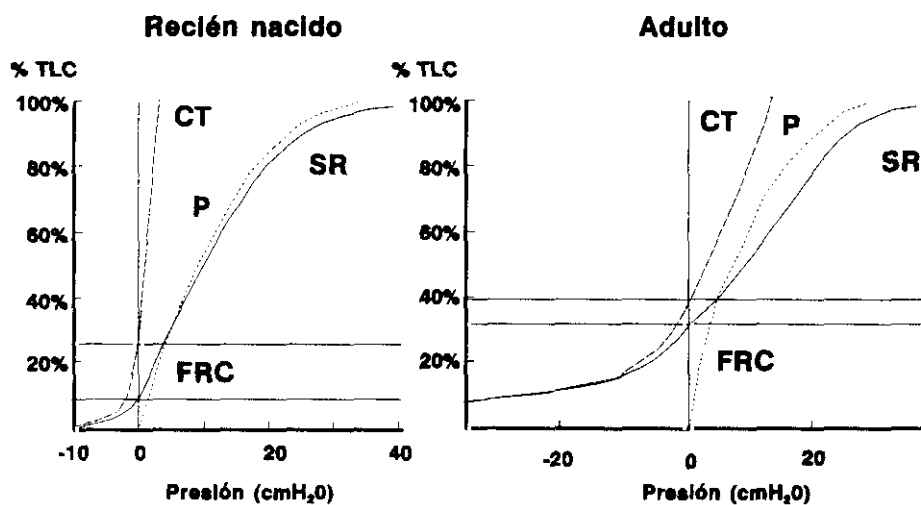


Figura 1.- Comparación de las curvas estáticas de presión de distensión (abscisas) frente a volumen (ordenadas) de la caja torácica aislada (líneas discontinuas), pulmones aislados (líneas punteadas) y sistema respiratorio completo (línea continua), en el recién nacido (izquierda) y el adulto (derecha). La distensibilidad de la caja torácica en el niño es muy grande y eso hace que su tendencia a la expansión sea menor, por lo que la FRC estática es mucho menor que la del adulto. Datos originales tomados de AGOSTINI¹⁶⁵. CT: caja torácica; P: pulmón aislado; SR: sistema respiratorio en conjunto; FRC: capacidad residual funcional; TLC: capacidad pulmonar total.

En el recién nacido y en el lactante la caja torácica tiene mucha menos rigidez, es más deformable, más distensible y su tendencia a una expansión estable es mucho menor que en el niño mayor y el adulto. La tendencia al colapso del pulmón en ambas edades es similar. La capacidad residual funcional queda fijada en el volumen en el que las presiones de distensión son iguales pero de signo contrario en el pulmón y en la caja torácica. Por ello, la FRC es mucho menor en el recién nacido y el lactante que en edades superiores, pues la curva presión volumen de su caja torácica está muy cercana a la presión cero en una gran parte del volumen.

A este pequeño volumen de FRC estática muchas vías respiratorias pequeñas y zonas alveolares se colapsan y originan una pérdida de la función ventilatoria notable, que el niño evita elevando su FRC de manera activa a través de un tono mantenido de los músculos inspiratorios y de un freno espiratorio que impide que la espiración llegue al final que alcanzaría en una espiración espontánea mediante relajación de todos los músculos respiratorios, como es el caso en los adultos. Este mecanismo de elevación de FRC de manera dinámica es variable y origina una notable dispersión en los datos medidos

en cada niño, pues la FRC no está determinada sólo por las propiedades elásticas del pulmón y la caja torácica, sino por la actividad muscular del propio niño, que obviamente es variable de una respiración a otra^{166,167}.

La FRC es el único volumen que puede medirse de manera exacta, precisa y repetitiva en los lactantes. Otros volúmenes pulmonares que se han medido en los lactantes son la capacidad pulmonar total y el volumen residual durante el llanto. En estas medidas hay una gran variabilidad y además la maniobra de llanto dista mucho de ser completa, de forma que atribuir los resultados de las mediciones a dichas capacidades y volúmenes no parece justificado¹⁶⁸. Otra manera de medirlas ha sido mediante el inflado-desinflado con presiones negativas. Este método, que se discutirá más adelante, precisa de anestesia general con relajación muscular completa e intubación endotraqueal y sólo se ha utilizado para investigaciones fisiológicas^{163,169,170,171}.

Para la determinación de la FRC existen tres métodos principales: la pletismografía, la técnica de dilución de helio y la de lavado de nitrógeno. La primera se basa en la ley de Boyle de los gases y las dos siguientes en el principio de conservación de la materia. Finalmente comentaremos las técnicas de imagen que se están investigando actualmente y cuya validez y fiabilidad están por determinar.

1.2.1.1.- Pletismografía. Los principios teóricos y técnicos de la pletismografía fueron establecidos por DuBois en 1956¹⁷² y se basan en las leyes que rigen la relación entre presión y volumen a una temperatura constante para una determinada cantidad de gas. Estas leyes se generalizan en la siguiente relación¹⁷³:

$$P \cdot V^\gamma = K \quad ; \quad T = Kte.$$

Donde γ varía entre 1,4 en la compresión adiabática (sin transferencia de calor, ley de Poisson) y 1,0 en la compresión isotérmica (sin variación de temperatura, ley de Boyle). Aunque la ley aplicable al pulmón y al pletismógrafo difieran un poco teóricamente, desde un punto de vista práctico se puede aplicar la ley de Boyle (compresión isotérmica)

para explicar la teoría pletismográfica. Esta ley establece que el volumen de un gas varía de manera inversamente proporcional a la presión a temperatura constante:

$$P \cdot V = (P + \Delta P) \cdot (V + \Delta V)$$

En la pletismografía el sujeto se introduce en una caja rígida que contiene una boquilla unida a un espirómetro y a una válvula capaz de cerrarse a voluntad del investigador. Además, la boquilla dispone de una toma de presión para medir P_{mo} (presión en la boca). El sujeto respira normalmente por la boquilla y al final de una espiración normal la válvula se cierra y el sujeto hace esfuerzos inspiratorios y espiratorios contra la válvula cerrada, de forma que varía la presión y el volumen en el interior del sistema respiratorio. Aplicando la ley de Boyle al pulmón y teniendo en cuenta que el factor $\Delta P \cdot \Delta V$ es despreciable tenemos que:

$$P_A \cdot V_L = (P_A + \Delta P_A) \cdot (V_L + \Delta V_L) = (P_A \cdot V_L) + (P_A \cdot \Delta V_L) + (\Delta P_A \cdot V_L)$$

donde P_A es la presión alveolar y V_L el volumen pulmonar al final de la espiración y Δ denota los incrementos producidos por el esfuerzo respiratorio contra la válvula. Reagrupando esta ecuación tenemos que:

$$V_L = P_A \cdot \Delta V_L / \Delta P_A$$

De esta ecuación conocemos P_A , que es la presión barométrica menos la presión de vapor de agua a 37°C (la presión del vapor de agua es constante y no varía con los incrementos de P_A). Durante la oclusión de las vías respiratorias y los esfuerzos respiratorios contra esta oclusión, se puede suponer que la presión registrada en la boca es la misma que la alveolar, pues no hay movimiento gaseoso y puede aplicarse la ley de Pascal (los cambios de presión se transmiten instantáneamente a todos los puntos de un fluido) por lo que también conocemos $\Delta P_A = \Delta P_{mo}$. Sólo nos resta conocer ΔV_L , que es el incremento del volumen pulmonar durante estas maniobras respiratorias contra la oclusión. Para conocer este valor es para lo que se precisa la caja rígida que constituye la parte más peculiar del pletismógrafo. Al realizarse esta maniobra en una caja rígida, este cambio de volumen

pulmonar se puede medir indirectamente midiendo el cambio del volumen del gas que contiene la caja. Esto se puede realizar de dos maneras que establecen la diferencia entre los dos tipos de pletismógrafos existentes: el pletismógrafo de volumen y el pletismógrafo de presión.

Los pletismógrafos de volumen tienen adosados a la caja un neumotacógrafo muy sensible que mide el flujo que entra y sale de la caja durante la maniobra de oclusión. La presión en el interior de la caja es constante e igual a la barométrica, pues todo cambio de presión se anula mediante la salida o entrada de gas por el neumotacógrafo. Mediante integración electrónica de este flujo medido se obtiene el incremento en volumen, ΔV_L ¹⁷³.

Los pletismógrafos de presión miden ΔV_L de manera indirecta. En estos, la caja está cerrada de tal manera que el aumento y disminución del volumen pulmonar durante la maniobra de oclusión produce un incremento y disminución respectivamente de la presión en la caja (ΔP_{box}) proporcional a ΔV_L según la ley de Poisson (compresión adiabática), quedando así la ecuación¹⁷³:

$$V_L = P_A \cdot V_{\text{box}} \cdot \Delta P_{\text{box}} / (1,4 \cdot P_{\text{box}} \cdot \Delta P_A)$$

donde todos los factores son conocidos. En la práctica $V_{\text{box}} / (1,4 \cdot P_{\text{box}})$ se obtiene por calibración de ΔP_{box} frente a ΔV_L aplicando cambios de presión sinusoidal en la caja¹⁷³.

En los lactantes prácticamente todos los estudios pletismográficos se han realizado con el pletismógrafo de presión¹⁶³, aunque recientemente se ha comunicado el uso con éxito de uno de volumen¹⁷⁴. En esta edad el aparato debe tener ciertas modificaciones sobre los usados en los niños mayores y adultos. La caja tiene un sentido horizontal y contiene una camillita para poner al niño. El volumen de la caja debe ser de entre 50 L para neonatos a 200 L para niños hasta 2 años. Suelen tener entradas para las manos del investigador rodeadas de manguitos que impiden pérdidas de presión y que permiten a éste poner al niño adecuadamente y soportar la mascarilla sobre la cara del lactante¹⁷⁵.

En los lactantes la pletismografía precisa sedación. Una vez el niño alcanza un sueño estable se le introduce en el pletismógrafo y se le coloca una mascarilla que haga un sello perfecto alrededor de la boca. Se cierra la caja y se asegura una respiración estable y sin pérdidas a través de la mascarilla, que está unida a un neumotacógrafo que mide el flujo directamente y la variación de volumen por integración de éste frente al tiempo. Cuando el niño tiene una respiración estable, se cierra la válvula de oclusión durante unos segundos y el niño hará ciertos esfuerzos espontáneos contra la oclusión. Se registra entonces la variación de la presión en la boca en relación con la variación de la presión en la caja y con este dato se calcula el volumen del gas torácico, TGV (figura 2). Hay que señalar que es costumbre entre los fisiólogos de la respiración denominar al valor obtenido por pletismografía TGV a diferencia del obtenido por dilución de helio o lavado de nitrógeno, que se denomina FRC^{163,164}.

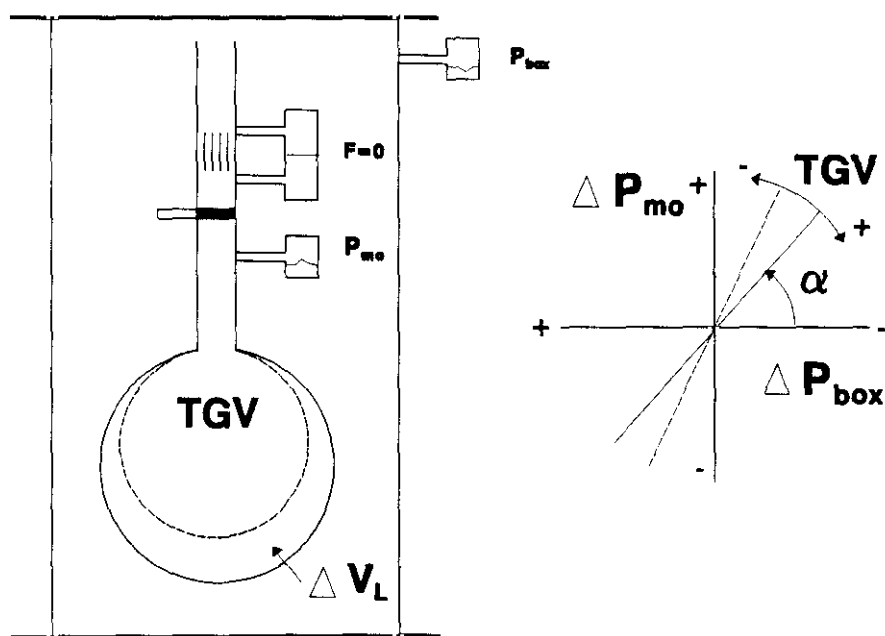


Figura 2.- Esquema del funcionamiento del pletismógrafo de presión. En los esfuerzos respiratorios el volumen del pulmón cambia (línea continua y punteada) y genera cambios de presión en la boca (ΔP_{mox}) y en la caja (ΔP_{box}). Estos cambios se registran simultáneamente en una gráfica donde en ordenadas está ΔP_{mox} y en abscisas ΔP_{box} . Estos cambios se producen en fase, de tal manera que todo aumento de P_{mox} genera una disminución de P_{box} y a la inversa, de forma que se produce una línea con un ángulo cuya cotangente es $\Delta P_{box}/\Delta P_{mox}$. Así el volumen del gas torácico (TGV) = $P_A \cdot K \cdot \text{Cotg } \alpha$, donde K es un factor de calibración igual a $V_{box}/1,4 \cdot P_{box}$ y α el ángulo de la gráfica con las abscisas, cuya cotangente es $\Delta P_{box}/\Delta P_{mox}$. Cuanto mayor sea α , menor será el valor de TGV. Obsérvese que los signos de los ejes no son los habituales. Las abscisas tienen los valores positivos en el semieje izquierdo.

Además de medir el volumen pulmonar, la pletismografía mide la resistencia de la vías aéreas, de la manera que expondrá más adelante (véanse las páginas 56 y 66).

La pletismografía se basa en los cuatro supuestos teóricos principales siguientes¹⁶³:

1.- Durante los esfuerzos respiratorios contra la oclusión de las vías respiratorias no hay flujo ni movimiento gaseoso en el interior del pulmón, de forma que $P_A = P_{mo}$. Este supuesto es bastante real excepto cuando hay gran obstrucción de las vías respiratorias en donde puede haber una caída de presión desde el alvéolo a la boca y así subestimarse TGV.

2.- Durante los esfuerzos respiratorios el parénquima pulmonar es lo suficientemente elástico para transmitir homogéneamente la presión a todas las zonas aéreas. Este supuesto también se cumple casi siempre, excepto en situaciones de obstrucción donde algunas zonas hiperventiladas pueden comportarse como esferas rígidas que no sufren los efectos de compresión y rarefacción como el resto del parénquima.

3.- Los cambios de presión y volumen son isotérmicos.

4.- Sólo el gas del tórax sufre la compresión y rarefacción. El gas abdominal es pequeño y apenas sufre estos cambios, como se ha comprobado en adultos y niños, por lo que no influye en la medidas tomadas.

Todos estos supuestos se cumplen bastante bien en la práctica por lo que los valores obtenidos con estos cálculos tan indirectos reflejan muy bien el valor real medido. La mayor fuente de variación en los datos de TGV obtenidos proviene del momento en que el operador inicia la maniobra y del volumen pulmonar al que el niño inicie la inspiración, que obviamente no es exactamente el mismo en respiraciones sucesivas.

1.2.1.2.- Método de dilución de helio. El método de dilución de helio se basa en el principio de conservación de la materia. El helio es el mejor marcador posible por ser un gas inerte, fácilmente medible y que apenas difunde por la membrana alvéolocapilar. El

principio teórico de este método es el siguiente: se dispone un reservorio de gas con una concentración de O_2 normal (21%) y una concentración de helio conocida, a la que llamaremos C_1 , medida a través de un detector de concentración instantánea de helio en dicho reservorio. Este se conecta a un tubo que a su vez está unido a una mascarilla o pieza bucal a través de una válvula de dos direcciones, una que une la mascarilla al ambiente y otra que la une al reservorio. El volumen tanto del reservorio como del tubo y mascarilla deben ser conocidos. El sujeto respira por la mascarilla mientras está abierta al ambiente y cuando ha alcanzado un volumen teleespiratorio constante durante varias respiraciones se activa la válvula para unir la mascarilla al reservorio precisamente al final de una espiración normal, cerrando el acceso al aire ambiente. Durante las siguientes respiraciones el gas del reservorio y el contenido en el sistema respiratorio al activar la válvula en la teleespiración (FRC) se mezclan consiguiéndose una concentración uniforme de helio por todo el sistema. Como el helio no pasa la membrana alvéolocapilar, todo el helio que había en el volumen del reservorio está ahora uniformemente distribuido por todo el volumen que suman FRC, volumen del reservorio y del tubo y mascarilla. Conociendo la concentración final de helio en el sistema podemos calcular la FRC de la siguiente manera¹⁷³:

$$V_R \cdot C_1 = (V_R + V_x) \cdot C_2$$

donde V_R es el volumen del reservorio, C_1 la concentración inicial de helio, V_x el volumen problema, en este caso la suma del espacio muerto del tubo y mascarilla (E_m) y FRC, y C_2 la concentración final de helio. Reagrupando

$$FRC + E_m = V_x = (V_R \cdot C_1 / C_2) - V_R = V_R \cdot (C_1 - C_2) / C_2$$

de donde

$$FRC = (V_R \cdot [C_1 - C_2] / C_2) - E_m$$

En la práctica hay además varios detalles a tener en cuenta¹⁶³. El reservorio debe ser de material distensible para admitir los cambios de volumen que la respiración le impone. Debe tener un volumen de aproximadamente el doble de la FRC que se dispone a medir para que la caída de concentración sea apreciable. En los niños mayores debe añadirse oxígeno en la medida en que se supone que se consume, aunque esto no es necesario en los lactantes. En todos los casos el tubo debe incluir un sistema de retención de CO₂ para evitar su acúmulo en el circuito. Se suele además intercalar un neumotacógrafo entre mascarilla y tubo, para tener un registro de volumen frente a tiempo antes de y durante la maniobra.

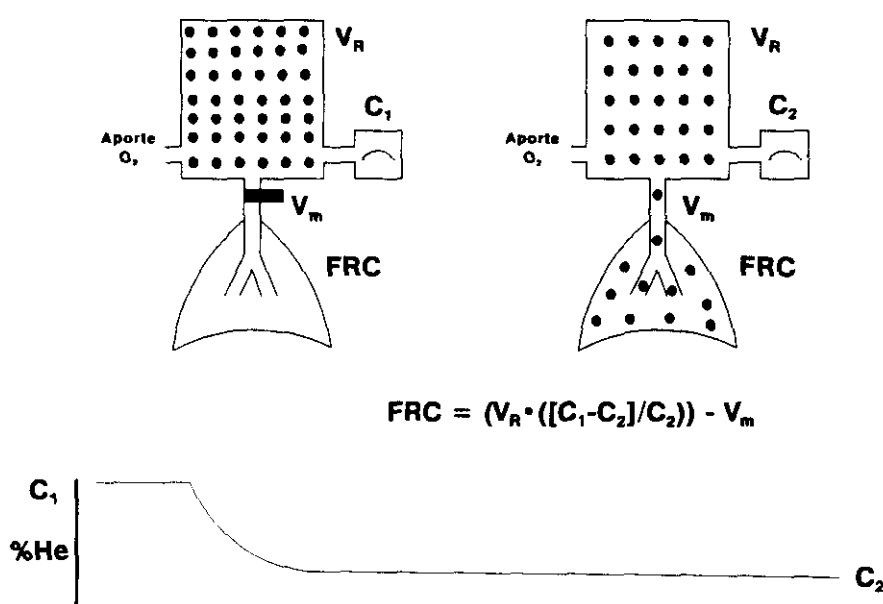


Figura 3.- Técnica de dilución de helio. En este esquema se representa el fundamento de la técnica de dilución de helio. A la izquierda antes de empezar la prueba, todo el helio se encuentra en el reservorio con una concentración C_1 . Tras abrir la válvula y ponerse en contacto el sistema respiratorio con el reservorio se alcanza un estado de equilibrio en donde la concentración de helio es igual en el reservorio y en el pulmón, con un valor C_2 . V_R es el volumen del reservorio; V_m es el espacio muerto entre la válvula y la boca; FRC es la capacidad residual funcional.

En los lactantes el sistema es muy similar al de los niños mayores con la obvia corrección del tamaño del reservorio. De forma ideal la maniobra se realiza bajo sedación, pero puede hacerse sin ella, y utilizando una mascarilla en vez de pieza bucal. Se han diseñado sistemas que permiten hacer estas mediciones en niños intubados, mediante una válvula

que transmite las presiones generadas por el respirador al circuito niño-reservorio cuando este se cierra¹⁷⁶. También hay sistemas matemáticos que permiten corregir los datos cuando hay pérdidas en el circuito, caso frecuente en caso de lactantes intubados pues a esta edad no se usan tubos endotraqueales con manguito.

La secuencia de su realización en los lactantes es la siguiente: se procede al purgado del reservorio por una conexión adecuada con aire con una concentración de O₂ algo superior a la que en ese momento el niño esté respirando. Una vez purgado se procede a añadir helio al 100% hasta alcanzar una concentración de helio en el reservorio de entre el 5 y el 10%. Cuando se ha alcanzado esta concentración se procede al cálculo del volumen del reservorio, que suele ser ligeramente diferente en cada prueba debido a la naturaleza distensible de éste y a la diferente cantidad de aire usado al purgar y al mezclar con helio. Para ello se introduce por una toma adecuada un volumen conocido exactamente de aire con la misma concentración de O₂ que el niño esté respirando, generalmente con una jeringa graduada. Se registra la concentración de helio en ese momento y con ese dato se puede calcular el volumen del reservorio de manera análoga al explicado anteriormente con esta fórmula¹⁷³:

$$V_R = V_c \cdot [(C_0 / (C_0 - C_1))]$$

Donde C₀ es la concentración de helio antes de introducir el volumen de calibración (V_c) y C₁ la concentración de helio tras introducir el volumen de calibración. Conocido V_R y C₁, se conecta el sistema al niño bien por la mascarilla o por un adaptador al tubo endotraqueal y se le deja respirar, con la válvula unida al ambiente o al respirador según sea el caso y al final de una espiración normal se activa la válvula que pone en contacto el sistema respiratorio del niño con el reservorio, comenzando la mezcla del helio por el sistema respiratorio del niño. Generalmente durante la prueba se realiza un registro de la concentración de helio frente al tiempo (figura 3) donde se puede verificar una mezcla correcta. Al principio la caída en la concentración de helio es muy grande y después va bajando paulatinamente hasta alcanzar un valor estable en unos 30 a 60 segundos en niños sanos y en hasta unos tres a cinco minutos en niños con patología pulmonar. Para

considerarlo estable debe mantenerse al menos durante otros 30 segundos. Si alcanza la estabilidad y continúa bajando es posible que haya fugas y que el estudio no sea valorable.

Es conveniente repetir el estudio al menos tres veces y tomar como FRC el valor medio de tres medidas que no difieran entre sí más de un 10%¹⁶³. Después de cada medida hay que esperar un tiempo prudencial para que todo el helio que ha pasado a los pulmones del niño sea eliminado. Esta técnica parece muy fiable y se han publicado coeficientes de variación (cociente entre la desviación estándar y la media de las medidas realizadas) de $4 \pm 2,8\%$ (media y desviación estándar)¹⁷⁷.

Debido a su exactitud y a lo asequible del precio de sus componentes, la técnica de la dilución de helio es hoy la más empleada para la determinación de FRC tanto en adultos como en niños mayores y lactantes¹⁶³.

1.2.1.3.- Técnica de lavado de nitrógeno. Esta técnica se basa también en el principio de conservación de la materia. Como marcador emplea el nitrógeno que existe en el pulmón del niño en el momento de comenzar la prueba. Se utiliza la propiedad que tiene el nitrógeno de difundir poco por la membrana alvéolocapilar para suponer que no hay paso de la sangre al alvéolo durante la prueba. Como la concentración de nitrógeno en el pulmón es la misma que la atmosférica (79,6%), conociendo la cantidad total de nitrógeno que hay en el sistema respiratorio podemos conocer su volumen. Esta cantidad de nitrógeno se mide recogiendo todo el aire que el niño espira mientras inspira oxígeno al 100% o Heliox (mezcla de helio y oxígeno) de forma que este gas, que no tiene nitrógeno, lave todo el pulmón y lo deje sin nada de nitrógeno.

La prueba se realiza de la siguiente manera: una vez sedado el niño, se le coloca una mascarilla en la cara, conectada a su vez con una válvula con tres conexiones, una a una fuente del gas lavador (oxígeno puro o heliox), otra a la bolsa de recogida y otra al ambiente. Opcionalmente entre la válvula y la mascarilla puede haber un neumotacógrafo que permita una representación gráfica de las respiraciones del niño para comenzar el lavado en el momento apropiado. La bolsa de recogida debe haber sido antes purgada con gas lavador y posteriormente colapsada, para que no contenga nada de nitrógeno. Cuando

el niño haya alcanzado una respiración estable, se activa la válvula justo al final de una espiración normal. Entonces la válvula actúa de manera selectiva durante la inspiración y la espiración: durante la inspiración se abre hacia la fuente de gas lavador y durante la espiración lo hace hacia la bolsa de recogida. Así, durante unos minutos, se recoge todo el gas espirado por el niño, que contendrá todo el nitrógeno que había en su sistema respiratorio al final de la espiración. Midiendo la concentración de nitrógeno al final de la prueba en la bolsa y conociendo el volumen podemos calcular FRC. Actualmente se simplifica este sistema sustituyendo la bolsa de recogida por un medidor de concentración de nitrógeno instantánea muy sensible que integrando este dato frente al flujo espirado medido por el neumotacógrafo, calcula automáticamente la cantidad de nitrógeno espirada, y además permite terminar la prueba en el momento más adecuado, cuando la concentración de nitrógeno en el aire espirado sea mínima (< 0,02%). La FRC se calcula así:

$$FRC = V_b \cdot C_b / C_A = N_T / C_A$$

donde V_b es el volumen de la bolsa, C_b es la concentración final de nitrógeno en la bolsa, C_A la concentración de nitrógeno atmosférico (igual al alveolar) y N_T el nitrógeno total espirado en el caso de ser medido por el método de medición instantánea.

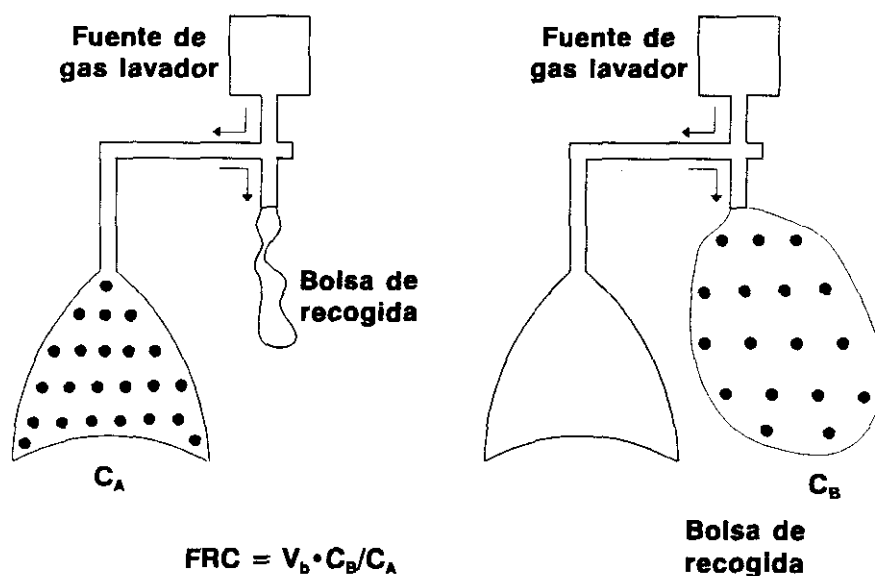


Figura 4.- Técnica del lavado de nitrógeno. A la izquierda esquema de la situación al inicio de la prueba. Los puntos representan al nitrógeno. Las flechas indican que durante la espiración todo el aire va a la bolsa de recogida y durante la inspiración todo el aire se toma de la fuente de gas lavador.

1.2.1.4.- Valores de referencia para FRC. Se han publicado numerosos estudios sobre valores normales o de referencia de recién nacidos y lactantes que han sido recientemente revisados¹⁷⁸. Como los valores obtenidos por cada uno de estos tres métodos difieren bastante, es costumbre denominar sus resultados de manera diferente: así el resultado pletismográfico suele denominarse volumen del gas torácico (TGV), aunque otros autores lo denominan FRC_{plet} ; y el de los métodos de dilución y lavado, capacidad residual funcional (FRC), poniendo un subíndice en cada caso referente al método usado: así para la dilución de helio suele referirse así: FRC_{He} ; para el lavado de nitrógeno: FRC_{N_2} .

Durante el período neonatal, tanto el peso como la talla son buenos predictores del valor de FRC, aunque como el peso es más fácil de obtener de manera exacta suele usarse más frecuentemente. Pasado este período es preferible usar la talla como variable predictora, aunque hay estudios que informan de sus resultados en relación al peso. En la tabla V se muestran algunos estudios representativos en neonatos y lactantes con las diferentes técnicas, en los que los resultados se expresaron en relación al peso.

Sujetos	Autor y año	Técnica	Resultados
12 RNT	BERGLUND, 1956 ¹⁷⁹	He	24,8±3,9 ml/kg
18 RNT	HANSON, 1970 ¹⁸⁰	N	18,6±1,5 ml/kg
31 RNT	CHU, 1964 ¹⁸¹	Pletis	38±5,2 ml/kg
51 RNT	DOERSHUCK, 1969 ¹⁸²	Pletis	29,0±6 ml/kg
25 (1-60 meses)	GERHARD, 1986 ¹⁸³	N	18,5±2,7 ml/kg
52 (1-60 meses)	DOERSHUCK, 1970 ¹⁸⁴	Pletis	32,4±5 ml/kg

Tabla V.- Valores normales para FRC y TGV en varios estudios en los que los resultados se expresaron en relación al peso corporal, como ml/kg. RNT, recién nacido a término; He, técnica de dilución de helio; N, técnica de lavado de nitrógeno; Pletis, pletismografía. Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

Otros estudios sobre normalidad han calculado los valores previstos en relación a la talla o el peso, mediante ecuaciones de regresión lineales o potenciales. La tabla VI muestra los principales estudios de esta naturaleza.

Sujetos	Autor y año	Técnica	Fórmulas de regresión para:		
			Talla (cm)	Peso (kg)	Edad (meses postconcepción)
RNT - 10 meses	PHELAN, 1969 ¹⁸⁵	Pletis	$27 + 0,000617 T^3$	$27,2 + 25,4 P$	
1 mes - 5 años	DOERSHUCK, 1970 ¹⁸⁴	Pletis	$0,0157 T^{2,238}$	$-41,8 + 36,3 P$	
RNT - 10 meses	RADFORD, 1974 ¹⁸⁶	Pletis		$-17,3 + 38,4 P$	
RNPT - 1 año	STOCKS, 1977 ¹⁸⁷	Pletis	$-228 + 6,78 T$	$12,4 + 30,4 P$	
RNT - adultos	COOK, 1958 ¹⁸⁸	He	$0,00114 T^{2,86}$		
RNPT - 1 año	BRYAN, 1973 ¹⁸⁹	He	$-194,73 + 5,378 T$		
3 meses - 3 años	TAUSSIG, 1977 ¹⁹⁰	He	$-347,717 + 7,74 T$		
5 - 36 meses	GAULTIER, 1979 ¹⁷⁷	He	$-247 + 6,57 T$		
RNT - 15 meses	TEPPER, 1986 ¹⁹¹	He	$-111 + 2,7 T$	$2,3 + 20,8 P$	
RNT - 80 semanas	HANRAHAM, 1990 ¹⁹²	He	$-209 + 5,39 T$		
RNT - 31 meses	TEPPER, 1992 ¹⁹³	He	$-189 + 5,31 T$		
1 - 3 kg	GERHARDT, 1986 ¹⁸³	N		$-6,3 + 20,7 P$	
3 - 25 kg	GERHARDT, 1986 ¹⁸³	N		$-14,8 + 20,4 P$	
RNPT - 5 años	GERHARDT, 1986 ¹⁸³	N	$0,000937 T^{2,78}$	$-9,6 + 20,0 P$	$-334 + 176 \ln(E)$

Tabla VI.- Valores normales para FRC y TGV en lactantes, calculados como valores previstos mediante fórmulas de regresión para la talla, peso o edad. Pletis, pletismografía; He, técnica de dilución de helio; N, técnica de lavado de nitrógeno.

De los valores de estas tablas se advierte claramente que los valores obtenidos por pletismografía son superiores a los obtenidos por técnicas de dilución de helio o de lavado

de nitrógeno, y dentro de estas dos, el lavado de nitrógeno suele dar valores más pequeños que la dilución de helio. La figura 5 muestra gráficamente estas diferencias.

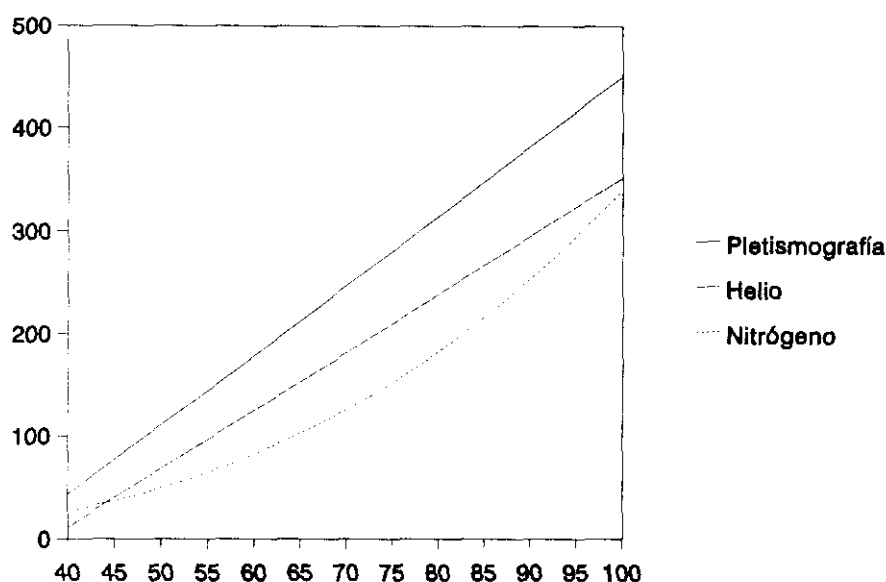


Figura 5.- Representación gráfica de las ecuaciones de regresión de TGV y FRC con la talla para los tres métodos de medida. En abscisas, talla en cm; en ordenadas, FRC o TGV en mL. Los valores de TGV (pletismografía) son mayores que los de FRC_{He} o FRC_{N_2} . Para los valores de TGV se ha usado la ecuación de STOCKS¹⁸⁷, para los de FRC_{He} la de TEPPER¹⁹¹ y para los de FRC_{N_2} la de GERHARDT¹⁸³.

1.2.1.5.- Técnicas de imagen. Existen métodos comprobados en adultos para calcular la capacidad pulmonar total a partir de radiografías de tórax en inspiración completa, posteroanteriores y laterales. Estos métodos dan resultados prácticamente iguales a los pletismográficos, incluso en sujetos con limitación para el flujo aéreo¹⁷³. Sin embargo, en lactantes no son directamente aplicables por la sencilla razón de que el grado de insuflación en el momento de practicar la radiografía es variable y no cumplen los requisitos técnicos mínimos. En los últimos años, sin embargo, se han desarrollado varias técnicas para medir el volumen pulmonar en lactantes basados en técnicas de imagen, pero que están todavía por validar^{194,195,196,197}. Es razonable que en un futuro próximo

se disponga de técnicas de este tipo, que facilitarán la evaluación objetiva del tamaño pulmonar en lactantes.

I.2.2.- Técnicas para la medida de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y sus compartimentos

Se entiende genéricamente como propiedades mecánicas del sistema respiratorio lo siguiente: las propiedades elásticas de la caja torácica y del pulmón aislados y en conjunto (sistema respiratorio); las relaciones entre las presiones que generan el movimiento respiratorio y los flujos y cambios de volumen que producen y, finalmente, el gasto energético necesario para realizar estos movimientos respiratorios. De estas tres cuestiones, la primera es fundamentalmente teórica y sólo es posible estudiarla en cadáveres o en situaciones extraordinarias (paralización muscular completa), aunque aporta una interesante información para comprender las otras dos. La segunda es la principal y será la más estudiada en esta introducción. La tercera se comentará brevemente pues no tiene tanta aplicación clínica.

El estudio de la respuesta de la caja torácica aislada, del pulmón aislado y de ambos juntos (sistema respiratorio) a las fuerzas que tienden a su deformación (inflado y desinflado) es un paso previo imprescindible para la comprensión de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y sus compartimentos. Los trabajos en los que se ha estudiado esta relación se han realizado en cadáver (los aislados) o en sujetos anestesiados y paralizados (los del sistema respiratorio en conjunto) y no tienen un uso clínico. En parte han sido expuestos al hablar del volumen pulmonar (página 35).

La figura 1 (página 35) muestra y resume las propiedades elásticas del pulmón y caja torácica aislados y del sistema respiratorio en conjunto. De ella conviene destacar los siguientes puntos:

- El pulmón aislado tiene una tendencia al colapso total, con vaciamiento absoluto de aire, debido a su contenido en fibras elásticas que tienden a retraerlo y sobre todo a la

fuerzas de tensión superficial en los alvéolos. Para estar distendido necesita una fuerza que lo deforme en este sentido, pues su situación de equilibrio es el colapso total.

- La caja torácica, por el contrario, tiene tendencia a la expansión espontánea hasta un volumen algo mayor que la FRC, a partir del cual ofrece resistencia a la expansión y tendencia a la retracción hacia ese punto.

- El conjunto del sistema respiratorio tiene un punto de equilibrio con un volumen igual a la FRC (su volumen cuando no hay fuerzas que lo deforman), que es intermedio entre la tendencia al colapso total del pulmón y la tendencia a la expansión de la caja torácica. Si se aplica una presión positiva en su interior, el sistema respiratorio se hincha un poco menos que lo haría la caja torácica y un poco más que el pulmón aislado hasta llegar al volumen de equilibrio de la caja torácica aislada, a partir del cual el volumen es menor que el que alcanzaría la caja torácica o el pulmón aislados sometidos a la misma presión de distensión, porque tanto la caja torácica como el pulmón tienen ya tendencia a la retracción.

- En los recién nacidos y lactantes pequeños la caja torácica tiene una propiedad que hace que la FRC estática (la que tendrían con los músculos respiratorios en reposo completo, paralizados) sea menor que la dinámica (la que tienen con una respiración normal, al final de una espiración normal). Es mucho menos elástica y ello se traduce en que por un lado su tendencia espontánea a la expansión es mucho menor, estando su volumen de equilibrio muy por debajo del valor que alcanza en los niños mayores y adultos, y por otro lado es más distensible y deformable y con poca presión de distensión alcanza grandes volúmenes. Esto origina que la FRC estática sea demasiado pequeña y que a ese volumen se colapsen numerosas zonas alveolares, por lo que el niño aumenta la FRC a fuerza de mantener cierto tono de los músculos respiratorios. La supresión de este tono por medicación puede tener consecuencias perjudiciales.

La acción de los músculos respiratorios sobre la caja torácica produce el movimiento de ésta y del pulmón al que está unido funcionalmente por el espacio pleural. Este movimiento respiratorio genera una serie de gradientes de presión que conducen al aire

desde la boca al alvéolo, mediante unos flujos que modifican el volumen que contiene el pulmón. La relación entre estas tres variables (presión, flujo, volumen) define las principales propiedades mecánicas del sistema respiratorio.

La forma en que se pueden medir estas tres variables puede añadir un poco de complicación a la hora de comprender las diferentes medidas de las propiedades mecánicas respiratorias, por lo que se explicarán brevemente. Tanto el flujo como el volumen requieren poca explicación en cuanto a donde deben medirse y su significado físico. El flujo se mide en la boca y es la cantidad de aire que entra o sale por ella en la unidad de tiempo. El volumen no se mide en valor absoluto sino en incrementos, como variación del volumen contenido en el pulmón desde un punto de referencia arbitrario. Es importante hacer notar que tanto el flujo como los incrementos de volumen son los mismos para el sistema respiratorio en su conjunto y para sus compartimentos, por lo que lo referido para el volumen y flujos pulmonares es idéntico para los volúmenes y flujos de la caja torácica y del sistema respiratorio en conjunto.

La medición de la presión requiere más explicación. Se pueden definir varias presiones según el punto en que se miden (figura 6). La presión en la vía aérea proximal o boca (P_M), la presión alveolar (P_A), la presión pleural (P_{PL}), la presión esofágica (P_{ES}), que se puede considerar una buena aproximación de la pleural, y la presión en la superficie corporal (P_{BS}). Ciertas diferencias de presión entre estos puntos son importantes por ser las responsables del movimiento del sistema respiratorio o sus compartimentos. Se denomina presión transpulmonar (P_{TP}) a la diferencia entre la presión en la boca y la pleural ($P_{TP} = P_M - P_{PL}$). Es la responsable de mantener expandido el pulmón, por lo que siempre es positiva en situación de reposo, y se contrarresta con la tendencia al colapso de este. La presión transtorácica es la diferencia entre la presión pleural y la de la superficie corporal, que en la práctica es similar, pero de signo contrario, a la transpulmonar.

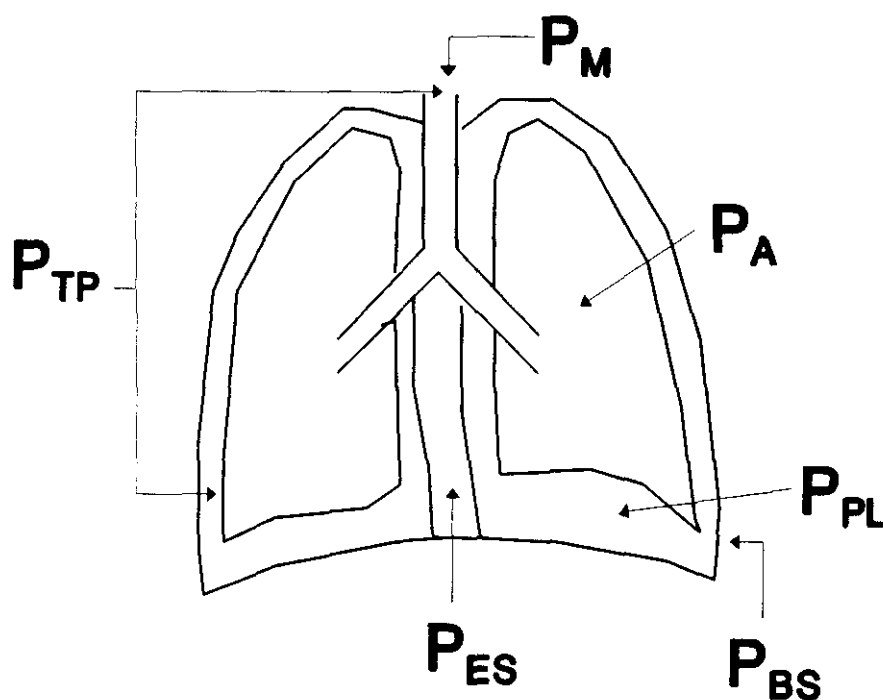


Figura 6.- Presiones del sistema respiratorio. P_M , presión en la boca; P_A , presión alveolar; P_{ES} , presión esofágica, que es una buena aproximación de la presión pleural; P_{PL} , presión pleural; P_{BS} , presión en la superficie corporal; P_{TP} , presión transpulmonar o diferencia entre la presión en la boca y la pleural.

La consideración de estas diferentes presiones es lo que nos lleva a distinguir las propiedades mecánicas de las distintas partes del sistema respiratorio. Cuando nos referimos a la presión transpulmonar, medimos las propiedades mecánicas del pulmón, pues esta es la presión que produce la expansión o retracción de éste, y no afecta a la pared torácica. Cuando consideramos la diferencia entre P_A y P_M estamos considerando las propiedades mecánicas de las vías respiratorias sin considerar el parénquima. Cuando consideramos la presión transtorácica, consideramos las propiedades de la caja torácica. Para medir las propiedades del sistema respiratorio en conjunto, recurrimos a ciertas maniobras que permiten obtener una presión motriz medible, pues normalmente la presión motriz del sistema respiratorio en conjunto, $P_{BS} - P_M$, es cero.

Las magnitudes más importantes que definen las propiedades mecánicas del sistema respiratorio son la distensibilidad y la resistencia. Aunque desde el punto de vista genérico

tienen una única definición cada una, se pueden distinguir diferentes tipos de medida de cada una, bien por el método usado, bien por la parte del sistema respiratorio a la que se refiera. Por ello entraremos a explicarlas con detalle.

La distensibilidad, cuya traducción al inglés es *compliance*, tiene una definición genérica y unas variantes concretas según a que partes del sistema respiratorio se refiera y/o como se realice su medida. Genéricamente la distensibilidad se define como el cociente entre el incremento de volumen y el incremento de presión que lo produce. Da pues una medida de la tendencia a la expansión del sistema respiratorio, que será grande si una determinada presión produce un gran incremento de volumen y pequeña si ese mismo incremento de presión produce un mínimo incremento de volumen.

Dependiendo de como se mida se pueden diferenciar algunas variantes:

DISTENSIBILIDAD PULMONAR (C_L): Es la relación entre el volumen pulmonar y la presión transpulmonar. Mide la tendencia a la expansión del pulmón solamente. Su determinación exige el registro de la presión pleural, aproximada mediante la presión esofágica, la cual se mide con un catéter esofágico terminado en un balón plástico (de contenido aéreo) o en una punta abierta (de contenido líquido). La diferencia entre la presión en la boca y la pleural es la presión transpulmonar, que es la diferencia de presión que produce la expansión y la retracción del pulmón. A su vez puede medirse en situación estática o dinámica, esto es, con o sin movimiento pulmonar. En los lactantes sólo es posible la primera opción.

DISTENSIBILIDAD PULMONAR ESTÁTICA (C_{Lst}): se obtiene realizando una curva de volumen presión durante una inspiración lenta e intermitente, y por la forma en que debe realizarse la maniobra sólo es posible en adultos o niños mayores colaboradores. El sujeto inspira un poquito, para y se registra volumen y presión durante esta parada, y así sucesivamente, hasta obtener una gráfica como la de la figura 7. Esta curva muestra como la relación entre el volumen y la presión no es constante sino que varía con el volumen. Después se verá que también cambia con el sentido del movimiento pulmonar (histéresis). Esta técnica exige mucha colaboración y se utiliza poco en la infancia.

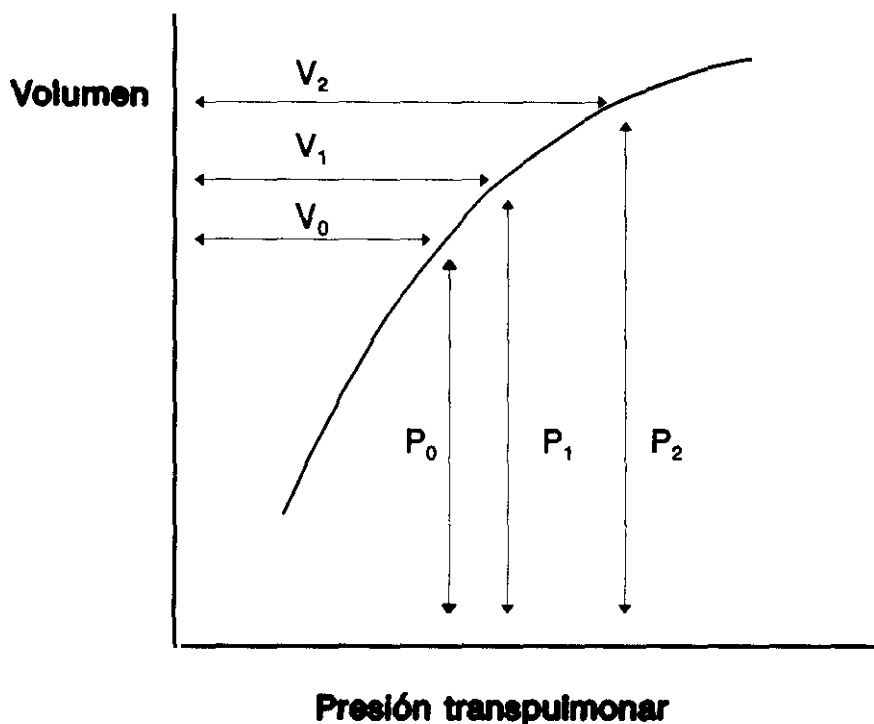


Figura 7. Registro para la medida de la distensibilidad pulmonar estática. El sujeto realiza movimientos inspiratorios cortos, tras los que mantiene un volumen estable (V_0 , V_1 , V_2) y se mide la presión transpulmonar (P_0 , P_1 , P_2). Con muchos de estos puntos se construye la gráfica que representa la figura.

DISTENSIBILIDAD PULMONAR DINÁMICA (C_{Ldyn}): se obtiene registrando simultáneamente los cambios de volumen, el flujo y la presión transpulmonar en una respiración tranquila. Se construyen así curvas de volumen y presión como se muestra en la figura 8 (página 61). Es muy importante advertir que durante la inspiración los volúmenes alcanzados con ciertos valores de presión transpulmonar son menores que los alcanzados durante la espiración con la misma presión transpulmonar, por lo que la gráfica inspiratoria va por diferente camino que la gráfica espiratoria. Este fenómeno se debe a la acusada histéresis del sistema respiratorio en general y del pulmón en particular. La histéresis es un concepto de la física de materiales y es la propiedad de algunos cuerpos sólidos por la que su deformación ante una fuerza depende no sólo del valor de ésta sino de la historia previa inmediata de deformación, de manera que es diferente si se estaba elongando o si se estaba contrayendo. Está causada por la deformación viscosa o no elástica que acompaña a la elástica. Si el pulmón se comportara como un sistema elástico puro, como un muelle por

ejemplo, la gráfica volumen/presión sería una recta, pues la energía generada en la expansión se liberaría totalmente en la retracción. Sin embargo el pulmón sufre una deformación viscosa que no es recuperable, y en la retracción sólo se libera la energía elástica.

También se observa en esta gráfica que la pendiente de la curva de volumen presión es variable, por lo que el concepto de distensibilidad puntual o instantánea no tiene mucho valor. Por ello clásicamente se define el término de *distensibilidad pulmonar dinámica* como la relación entre el incremento de volumen y el de presión entre los dos momentos de flujo cero, o sea, final de la inspiración y final de la espiración. Este valor puede calcularse a mano a partir de las gráficas obtenidas y tiene un claro significado fisiológico (figura 8, página 61).

DISTENSIBILIDAD TOTAL DEL SISTEMA RESPIRATORIO (C_{rs}): Se refiere esta variable al incremento de volumen de todo el sistema respiratorio en respuesta a una determinada presión. Esta variable sólo puede medirse de manera indirecta. Los datos difieren según la técnica utilizada por lo que hay que hacer siempre referencia a la misma. Incluye tanto la distensibilidad de la caja torácica como la pulmonar. La relación matemática entre ellas es más sencilla si se considera el inverso de la distensibilidad, esto es, la elastancia (E).

$$E_{rs} = (P_M - P_{BS}) / \Delta V = [(P_M - P_{PL}) + (P_{PL} - P_{BS})] / \Delta V = E_L + E_W$$

Donde E_{rs} es la elastancia del sistema respiratorio en conjunto, P_M la presión en la boca, P_{BS} la presión en la superficie corporal, P_{PL} la presión pleural, ΔV el incremento de volumen generado, E_L la elastancia pulmonar y E_W la elastancia de la pared torácica. Convirtiendo esta relación en distensibilidades, como en general

$$C = 1/E$$

tenemos que

$$1/C_{rs} = 1/C_L + 1/C_W$$

Donde C_{rs} es la distensibilidad del sistema respiratorio en conjunto, C_L la distensibilidad pulmonar y C_w la distensibilidad de la caja torácica. Como esta última es muy grande en los recién nacidos y los lactantes, los valores de C_{rs} y C_L son muy parecidos, como veremos más tarde.

La resistencia, como concepto genérico en la física de fluidos, es el cociente entre la diferencia de presión y el flujo aéreo generado entre dos puntos. Aplicado al sistema respiratorio, el flujo generado puede medirse fácilmente en la boca y la dificultad aparece a la hora de medir la diferencia de presiones que genera este flujo. Téngase en cuenta que la resistencia es la medida de la oposición al movimiento de una estructura hueca (como su inercia) y debe variar si se consideran sólo a las vías aéreas, al pulmón, a la caja torácica o al sistema respiratorio en conjunto. Para todos el flujo (incremento de volumen en unidad de tiempo) es el mismo pero la diferencia de presiones que lo genera es diferente. Por ello pueden distinguirse también varias resistencias diferentes.

RESISTENCIA DE LAS VÍAS AÉREAS (R_{aw}). En este caso la diferencia de presión que consideramos es la que existe entre la boca y el alvéolo ($P_M - P_A$), que en la inspiración se cree que es de uno o dos centímetros de agua. La presión alveolar no es fácilmente medible de manera directa *in vivo* por lo que la única aproximación a su medida es de forma indirecta mediante el pletismógrafo. En este aparato se realiza primero la técnica de medida del gas torácico total, que consiste en respirar contra una boquilla ocluida al final de una espiración normal a la vez que se registra la variación de la presión en la boca y la presión en la caja. Como la presión en la boca durante la oclusión es la misma que en el alvéolo, se supone que la curva P_M contra P_{box} nos da un medio para conocer P_A conociendo P_{box} . Se realiza una segunda maniobra donde no se ocluye la boquilla y se registra una gráfica de flujo instantáneo contra P_{box} . Se calcula P_{box} para los puntos de $+0,5$ L/s y $-0,5$ L/s y se mide el incremento de P_A que se corresponde en la gráfica de la oclusión con estos valores de P_{box} . Ese valor es la resistencia de las vías aéreas R_{aw} , pues es el incremento de la presión alveolar que produce un incremento de flujo de 1L/s.

RESISTENCIA PULMONAR (R_L). Esta resistencia considera la presión transpulmonar que hay que generar para un determinado flujo. El flujo es el medido en la boca y la

presión es la diferencia entre la presión en la boca y la presión pleural, aproximada por la presión esofágica. Su determinación es sencilla mediante la inserción de un catéter esofágico y el registro continuo de flujo, volumen relativo y presión transpulmonar. Se calcula determinando los puntos medios de volumen corriente y dividiendo el incremento en la presión transpulmonar por el incremento en el flujo en esos puntos (figura 8, página 61). El valor de ésta resistencia es ligeramente superior al de R_{aw} , por que no sólo incluye la resistencia por rozamiento del gas a ser movido y su inercia (R_{aw}) sino la resistencia del tejido pulmonar a deformarse, tanto elástica como viscosa. Esta parte de la resistencia pulmonar se denomina RESISTENCIA TISULAR y podría medirse relacionando el flujo con la diferencia entre la presión alveolar y la pleural. En adultos esta resistencia tisular es un 10% de la pulmonar total. En lactantes y recién nacidos se calcula en un 25%, pero no se conoce con exactitud por cuestiones técnicas.

RESISTENCIA TOTAL DEL SISTEMA RESPIRATORIO (R_{rs}): la resistencia total del sistema respiratorio sólo puede determinarse mediante métodos de oclusión donde se supone que los incrementos de presión, flujo y volumen son dependientes de las propiedades mecánicas de todo el sistema respiratorio. De la misma manera que hacíamos con la distensibilidad del sistema respiratorio, su resistencia puede descomponerse en la parte correspondiente al pulmón y la parte correspondiente a la caja torácica, de la siguiente forma:

$$R_{rs} = (P_M - P_{BS})/\Delta F = (P_M - P_{PL})/\Delta F + (P_{PL} - P_{BS})/\Delta F = R_L + R_W$$

Donde R_{rs} es la resistencia del sistema respiratorio en conjunto, P_M la presión en la boca, P_{PL} la presión pleural, P_{BS} la presión en la superficie corporal, ΔF el incremento de flujo, R_L la resistencia pulmonar y R_W la resistencia de la caja torácica.

Existen dos grandes grupos de técnicas para la medida de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y sus compartimentos en lactantes, denominadas dinámicas y estáticas, respectivamente. Todas se basan en la suposición de un modelo teórico lineal para explicar el movimiento respiratorio, basado en la llamada ecuación de movimiento de RÖRHER¹⁹⁸:

$$P_{dr} = (1/C) \cdot V + R \cdot F + I \cdot (d^2V/dt^2)$$

donde P_{dr} es la presión motriz (*driving pressure*) responsable del movimiento, C es la distensibilidad, que es una constante que afecta al primer término (V, volumen), R la resistencia, que es la constante del segundo término (flujo = dV/dt) e I es la inercia, constante del tercer término que es la aceleración del flujo. Esta ecuación describe bastante bien la realidad experimental y se ajusta completamente a los conceptos anteriormente expuestos de distensibilidad y resistencia. Además, en la medición de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio se asumen otras dos suposiciones.

Primero, que los valores de C, R e I son constantes y no varían durante el ciclo respiratorio. Esta es la llamada condición de linealidad, pues convierte a esta ecuación en una ecuación lineal diferencial de segundo orden. Se demuestra que esta asunción es correcta en la mayoría de las situaciones clínicas. Segundo, que la inercia (I) es despreciable y puede suprimirse, con lo que queda una ecuación de dos términos más sencilla. Esta suposición se basa en medidas reales y es cierta prácticamente en todas las condiciones clínicas habituales.

Basados en esta ecuación podemos de nuevo justificar las distintas variedades de distensibilidad y resistencia expuestas anteriormente, dependiendo de qué consideremos como presión motriz (presión transpulmonar, P_A-P_M , P_M-P_B). En cada caso, la distensibilidad y la resistencia que aparecen como constantes en la ecuación de movimiento se referirán al compartimento afectado por la presión motriz.

Los dos diferentes grupos de técnicas para la medida de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio se diferencian en cómo miden las variables que intervienen en esta ecuación. Las técnicas dinámicas lo hacen de manera directa durante una respiración normal. Las técnicas estáticas se sirven de ciertas maniobras (oclusiones, taras) para medir presiones no asequibles a una medida directa *in vivo*. A continuación se describen en detalle.

1.2.2.1.- Técnicas dinámicas. Se denominan técnicas dinámicas las que se realizan durante la respiración normal del niño, sin oclusiones ni otras maniobras extrañas al movimiento respiratorio y midiendo de manera directa las presiones, volúmenes y flujos que intervienen en el movimiento respiratorio. Son las técnicas más importantes de valoración de la mecánica respiratoria por ser capaces de medir de modo directo las principales variables, referidas al pulmón: distensibilidad pulmonar, resistencia pulmonar y trabajo respiratorio.

Para su realización se precisa el registro simultáneo y continuo de la presión en la boca y en el esófago, del flujo en la boca y de las variaciones de volumen pulmonar, mediante los siguientes dispositivos:

1.- Neumotacógrafo: mide el flujo instantáneo que pasa por la boca, y su integración frente al tiempo mide el incremento de volumen. Actualmente estas labores de registro e integración se realizan con programas de microinformática. Dependiendo de la situación clínica del niño puede conectarse a la vía aérea mediante una mascarilla o interponerse en un circuito de respirador en niños intubados.

2.- Transductores de presión: son dispositivos que convierten una señal de presión en una señal eléctrica digital. Se necesitan dos puntos de toma de presión: en la boca, que se obtiene mediante una toma de presión en la parte proximal del neumotacógrafo; y en el esófago, mediante la inserción en su tercio inferior de un catéter que puede terminar en un pequeño balón cerrado y lleno de aire o bien en un orificio libre, en cuyo caso debe rellenarse de agua para que transmita adecuadamente la presión. Esta presión esofágica es un fiel reflejo de la presión pleural y en la práctica se toma aquella como la medida de ésta¹⁹⁹. La veracidad de esta afirmación se ha comprobado frecuentemente y sólo se duda de ella en los recién nacidos pretérminos en los que la distorsión de la caja torácica en situación de distress hace que posiblemente hasta la propia presión pleural sea irregular y la transmisión al esófago variable¹⁶³. Las dos técnicas citadas de medición han sido bien estudiadas y se han establecido los criterios técnicos para una correcta medición. La técnica del balón esofágico requiere que este tenga unas medidas apropiadas para que su medida sea correcta²⁰⁰. Actualmente se dispone de

catéteres con balón comerciales que cumplen las condiciones técnicas establecidas. La técnica del cateter relleno de agua es más engorrosa pues se debe comprobar frecuentemente que no hay burbujas en su interior y que no se ha vaciado parcialmente, por lo que requiere purgar a menudo¹⁶³. Para medir el valor absoluto de la presión esofágica de manera correcta el transductor debe estar a la misma altura que la punta del cateter. Sin embargo, como lo importante es la variación de la presión, más que su valor absoluto, este es un problema en realidad pequeño o nulo, aunque a menudo se use en contra de esta forma de medida de la presión esofágica. El uso de una u otra técnica no depende sino de la experiencia del operador y del material disponible más fácilmente. En ambos casos, para comprobar que la presión esofágica mide correctamente la presión pleural debe verificarse que tiene un registro adecuado frente al tiempo, con disminuciones en los períodos inspiratorios. Además, ocluyendo la respiración, los valores de presión transpulmonar deben hacerse constantes, lo que es lo mismo, el incremento en la presión esofágica con los esfuerzos respiratorios debe ser igual al incremento de la presión en la boca¹⁶³.

La diferencia entre el valor de la presión esofágica y la presión en la boca es la presión transpulmonar, o presión motriz que produce el movimiento respiratorio del pulmón. Por ello, todas las medidas de las propiedades mecánicas son de las referidas sólo al pulmón.

Con las señales de volumen, flujo y presión transpulmonar se construyen curvas de cada una de estas variables frente al tiempo, y de volumen/presión y flujo/volumen para cada ciclo respiratorio (figura 8, página 61). Los valores de la distensibilidad y resistencia pulmonar se pueden calcular directamente sobre estas gráficas. Esta técnica de cálculo es la más clásica y es conocida como método de MEAD-WHITTENBERGER²⁰¹. Con este método la distensibilidad se mide dividiendo el incremento de volumen por el incremento de presión entre dos puntos sucesivos con flujo cero (final de una espiración y final de la inspiración siguiente, figura 8, página 61). Para medir la resistencia estos dos puntos no son válidos pues el incremento del flujo entre ellos es por definición cero. Por ello se utilizan dos puntos sucesivos en los que el volumen pulmonar sea la mitad del volumen corriente: el cociente entre el incremento de presión y el incremento de flujo es la resistencia pulmonar dinámica.

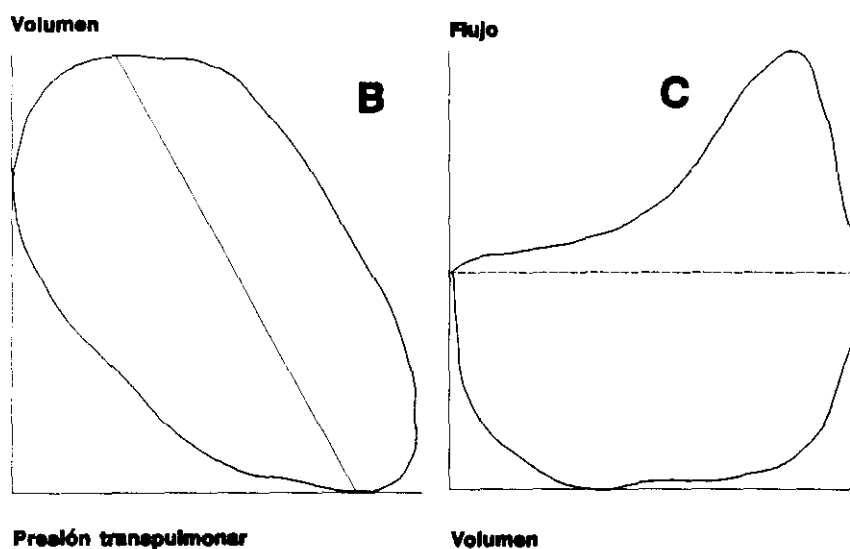
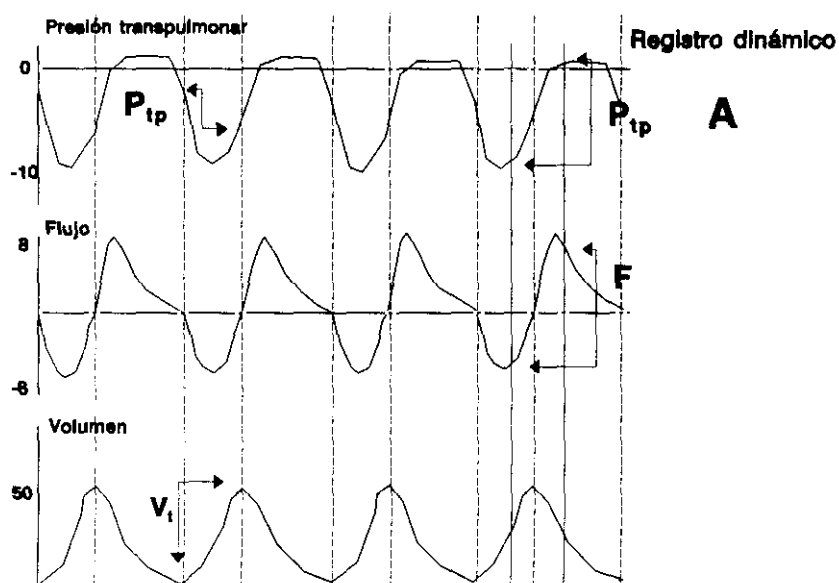


Figura 8.- Registros obtenidos con la técnica dinámica. En A, registro de presión transpulmonar, flujo y volumen frente a tiempo. Se representa además el método gráfico clásico de MEAD-WITTEMBERGER²⁰¹ para el cálculo de la distensibilidad (a la izquierda, V_t/P_{tp} medido entre dos puntos de flujo cero, marcados con las líneas verticales discontinuas) y la resistencia (a la derecha, P_{tp}/F , medidos entre dos puntos con volumen igual a la mitad de V_t , como se marca con las líneas verticales continuas). En B, asa de volumen frente a presión, en la que se representa la línea de distensibilidad que une los dos puntos en los que la pendiente del volumen, esto es el flujo, es cero. La pendiente de esta recta es la distensibilidad. En C, asa de flujo volumen.

Otras técnicas para la medida de la distensibilidad y la resistencia dinámicas se basan en conceptos matemáticos más sutiles²⁰². Utilizando los valores experimentales de presión transpulmonar, volumen y flujo, se calcula una regresión de las dos últimas variables sobre la presión transpulmonar utilizando la fórmula de RÖRHER y con un criterio de mínimos cuadrados. Los coeficientes así calculados son la distensibilidad y la resistencia. Esta técnica es teóricamente más apropiada y con la moderna microinformática es de fácil aplicación, pues los cálculos matemáticos se realizan casi instantáneamente por el ordenador que recoge los datos. Permite además un análisis más profundo de los datos, pues por ejemplo, introduciendo en la regresión sólo los datos de la fase espiratoria, se calcula la distensibilidad y resistencia pulmonar dinámica *espiratoria*, e igualmente se puede hacer con la *inspiratoria*. Estos cálculos son imposibles con la técnica gráfica clásica.

En la práctica los valores obtenidos por estas dos maneras de calcular los valores de las propiedades mecánicas pulmonares son muy parecidos. Sólo se ha descrito que la técnica gráfica da valores ligeramente superiores a la técnica de regresión¹⁶³. En la actualidad, la extendida disponibilidad de los sistemas microinformáticos ha hecho que prácticamente siempre se calculen estas magnitudes por el método matemático de regresión.

1.2.2.2.- Técnicas estáticas. Este grupo incluye todas las técnicas que se basan en maniobras sobre la respiración normal del niño con el fin de obtener de manera indirecta el valor de ciertas magnitudes que no se pueden recoger fácilmente *in vivo*. Excepto la pletismografía, todas miden las propiedades mecánicas del sistema respiratorio en conjunto. Las más importantes son:

1.- Técnica del espirómetro tarado. En este caso se utiliza un espirómetro de campana o un artilugio mecánico que pueda reproducir la siguiente maniobra con uno de flujo. El niño respira normalmente y se registra la gráfica de volumen frente a tiempo. Se pone una pesa o tara sobre la campana y la presión aumenta en el circuito y se transmite al sistema respiratorio del niño, con lo que aumenta su capacidad residual funcional y el nivel de volumen telespiratorio. El cociente entre el incremento de volumen telespiratorio y el incremento en la presión es la *distensibilidad total del sistema respiratorio* pues mide, de

manera indirecta, la respuesta de todo el sistema respiratorio a los incrementos de presión²⁰³ (figura 9). Esta técnica no permite el cálculo de la resistencia.

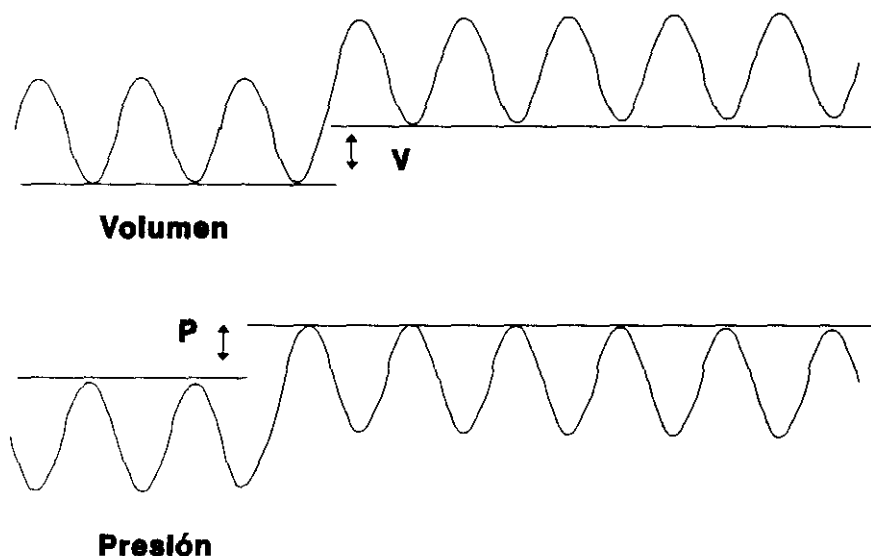


Figura 9.- Determinación de la distensibilidad total del sistema respiratorio por el método del espirómetro tarado. La figura muestra los registros del volumen y la presión en el circuito frente al tiempo. Al imponer una tara sobre el espirómetro la presión aumenta y el volumen telespiratorio también. El cociente entre este aumento de volumen y el aumento de presión producido por la tara es la distensibilidad total del sistema respiratorio.

2.- Técnica de la oclusión espiratoria múltiple de Mortola. Esta técnica se basa en el reflejo de HERING-BREUER, que es conocido que está muy desarrollado en los lactantes^{163,204}. Consiste en que los músculos respiratorios se relajan ante el aumento de presión en las vías respiratorias producido por la obstrucción a la espiración. El cumplimiento de esta premisa es esencial para que todos los cálculos siguientes sean válidos. El niño respira normalmente y se registra una gráfica de volumen/tiempo. Se realizan oclusiones cortas del sistema a distintos niveles espiratorios, que producen una subida de la presión en las vías aéreas sólo por las propiedades elásticas del sistema respiratorio, pues los músculos se relajan por el reflejo de HERING-BREUER. Con los datos de varias oclusiones realizadas a diferentes niveles espiratorios se construye una gráfica de volumen frente a presión alcanzada, cuya pendiente es el valor buscado de la distensibilidad²⁰⁵. Esta técnica no permite tampoco el cálculo de la resistencia.

3.- Técnica de oclusión única teleinspiratoria. Esta técnica tiene fundamentos teóricos similares a la anterior, basándose en el supuesto de relajación muscular ante la obstrucción (reflejo de HERING-BREUER²⁰⁴). El niño sedado respira normalmente registrándose el volumen, flujo y presión en la vía aérea. Al final de una inspiración se ocluye el sistema, la presión del sistema respiratorio aumenta y paraliza los músculos respiratorios por lo que la presión final alcanzada se debe sólo a las propiedades elásticas del sistema respiratorio en conjunto. Una vez alcanzada una presión constante (presión meseta), se libera la oclusión y se produce una espiración debida sólo a la presión meseta que actúa como presión motriz, suponiéndose que los músculos respiratorios siguen paralizados. Para la medida de la distensibilidad se utilizan los datos obtenidos antes de la liberación de la obstrucción: dividiendo el volumen corriente medio anterior a la oclusión por la presión meseta se obtiene la distensibilidad total del sistema respiratorio. Para el cálculo de la resistencia se utilizan los datos posteriores al inicio de la oclusión: como presión motriz se considera a la presión meseta; como flujo resultante de esa presión se utiliza el flujo extrapolado a volumen cero sobre la gráfica flujo volumen de la espiración (figura 10); dividiendo la presión meseta por el flujo extrapolado a volumen cero se calcula la resistencia total del sistema respiratorio.

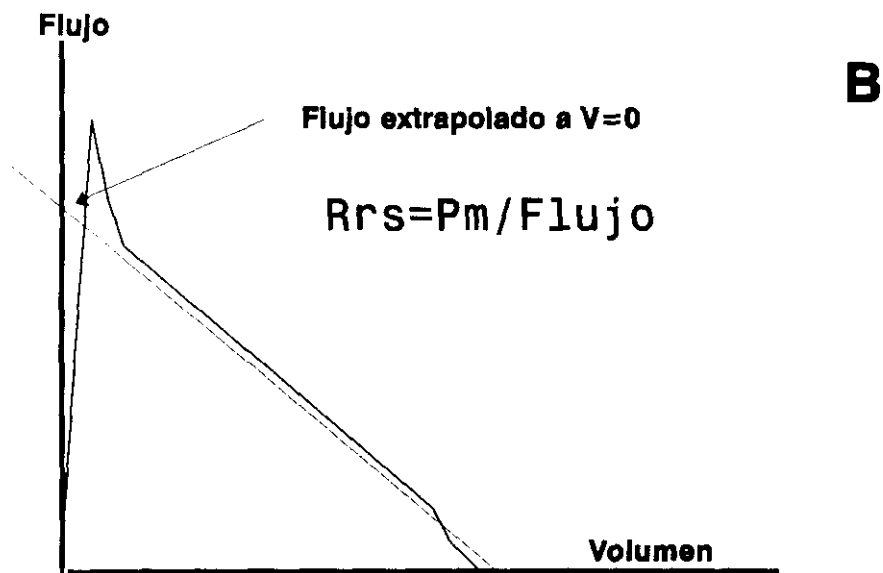
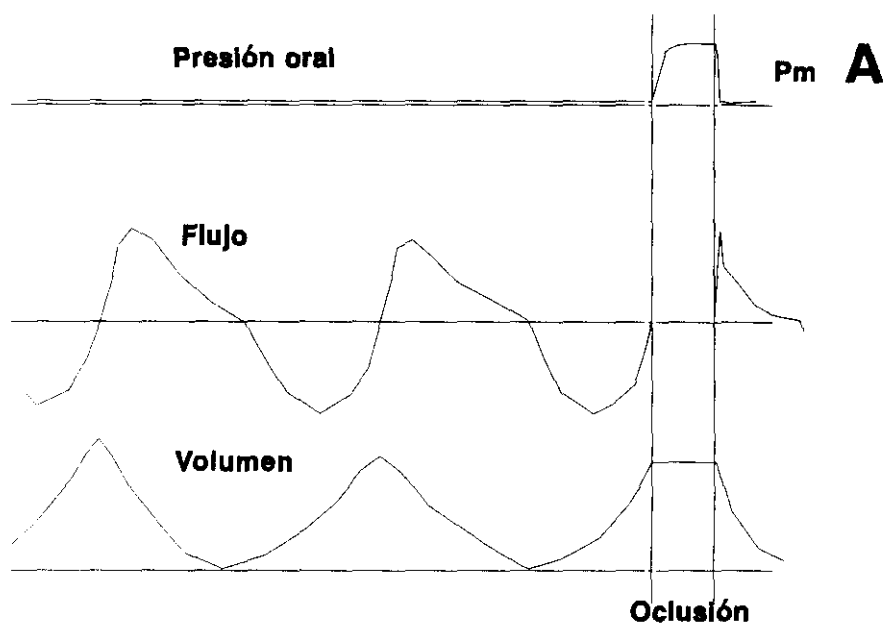


Figura 10.- Registros con la técnica de oclusión única teleinspiratoria. En A, presión en la boca, flujo y volumen frente al tiempo. Las líneas verticales señalan el tiempo de oclusión, en el que el flujo se hace cero, la presión aumenta hasta alcanzar una meseta estable y el volumen se mantiene constante. Con estos datos de la oclusión se calcula la distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs}) como el volumen corriente dividido por la presión meseta. En B, registro de flujo frente a volumen cuando se libera la oclusión. Esta relación debe ser lineal en la parte central, lo que permite calcular el flujo teórico a volumen cero mediante extrapolación lineal. Con este dato y la presión meseta se calcula la resistencia total del sistema respiratorio como P_m/F_0 .

Esta técnica es válida siempre que se cumpla el supuesto de paralización muscular ante la oclusión y que se pueda calcular bien el flujo extrapolado a volumen cero en la curva flujo volumen postoclusión¹⁶³. Esta gráfica debe tener una parte central recta que permita una adecuada extrapolación. Si no es así, el cálculo de la resistencia es de poco valor. Los actuales sistemas microinformáticos incorporan sistemas que comprueban esta linealidad. La extrapolación la realizan mediante una regresión lineal por mínimos cuadrados de la gráfica de flujo volumen en su porción central. Si el coeficiente de regresión de Pearson es menor de 0,95 informan la gráfica como no correcta.

4.- Pletismografía. Incluimos aquí la parte del estudio plestismográfico que mide la resistencia de las vías aéreas. Anteriormente se ha expuesto la técnica para medir el volumen torácico (véase la página 36). Para medir la resistencia de la vías aéreas necesitamos medir la diferencia entre la presión en la boca y la presión alveolar, que por métodos experimentales cruentos, no aplicables a la clínica, sabemos que es de aproximadamente 1 ó 2 cmH₂O. La pletismografía calcula esta diferencia de una manera indirecta. Una vez obtenida la curva entre la presión en la boca y la presión en la caja, se obtiene otra, esta vez sin maniobra de oclusión con respiración normal, registrándose el flujo en la boca frente a la presión en la caja. Con estas dos curvas y con los siguientes supuestos se consigue calcular de manera indirecta la P_{aw}: se supone que la presión en el alvéolo es igual a la de la boca durante la oclusión; se supone que para una misma expansión torácica, ya sea con o sin oclusión, la presión alveolar es la misma. Así pues, para cada presión de la caja (que refleja la expansión torácica) tenemos un dato de flujo (en la maniobra sin ocluir) y otro de presión alveolar (en la maniobra con oclusión). Tomando los datos para dos flujos iguales y de signo contrario y relacionándolos con los correspondientes incrementos en presión alveolar a través del incremento en la presión de la caja, podemos calcular la resistencia de la vía aérea. Se debe advertir claramente que la pletismografía no mide la distensibilidad, sólo la resistencia.

Clásicamente la medida de la resistencia de las vías aéreas con la pletismografía realizada como se indica arriba refleja la R_{aw} en todo el ciclo respiratorio. Recientemente se ha descrito un método matemático computarizado que permite la medida de la R_{aw} de forma

instantánea a lo largo de todo el ciclo respiratorio, lo que permite obtener datos parciales muy ilustrativos de la modificación de la R_{aw} a lo largo del ciclo respiratorio²⁰⁶. Con este método se ha podido determinar, por ejemplo, la R_{aw} espiratoria e inspiratoria en los niños con patrón obstructivo espiratorio, que muestran la primera alta y la segunda normal, justo lo contrario que los niños con patrón obstructivo inspiratorio²⁰⁷.

1.2.2.3.- Valores de referencia. Los valores de distensibilidad y resistencia varían con el tamaño y edad del niño. En teoría, la mejor forma de relativizar los valores obtenidos es con la capacidad residual funcional. Pero debido a que esta se mide con otras técnicas que pueden alargar demasiado el estudio, se suelen utilizar los datos antropométricos de peso o talla o la edad. Teniendo en cuenta que la FRC está muy relacionada con estos tres parámetros, fundamentalmente la talla, no parece inadecuado utilizar estos como medida de relativización. Existen pocos estudios sobre niños normales y muy pocos que comparen los valores obtenidos con varias técnicas.

En recién nacidos a término²⁰⁸, los valores de distensibilidad pulmonar dinámica oscilan entre 1,13 y 2,17 ml/cmH₂O kg. La resistencia pulmonar dinámica oscila entre 28,4 y 114,4 cmH₂O/L·s. En recién nacidos pretérminos sin problemas respiratorios²⁰⁹ la distensibilidad pulmonar dinámica oscila entre 0,8 y 3,0 ml/cmH₂O kg y la resistencia pulmonar dinámica entre 37 y 204 cmH₂O/L·s. No hay datos de niños mayorcitos. Nótese que mientras la distensibilidad depende del peso, la resistencia no, por lo que se dan los valores brutos sin corregir por el tamaño.

En cuanto a la distensibilidad y resistencia estáticas (C_{rs} y R_{rs}), sólo existen dos estudios que refieran datos normales. El primero²¹⁰ utilizó la técnica de oclusión única teleinspiratoria entre 4 y 55 semanas de edad, y aporta una ecuación de regresión de la talla sobre C_{rs} y R_{rs} de: $C_{rs} = 0,87 + 26,3 T^3$ y $R_{rs} = 0,047 - 0,036 T^3$; El segundo²¹¹ utilizó la técnica de oclusión múltiple en niños entre 3 y 54 meses y aporta una ecuación de regresión del peso sobre C_{rs} y R_{rs} de: $C_{rs} = 0,88 \cdot P^{1,08}$ y $R_{rs} = 5,36 \cdot P^{0,75}$. Cuando se ha estudiado a los mismos niños con estas dos técnicas se han obtenido datos similares, por lo que parece que ambas miden la misma magnitud pero de diferente forma²¹².

Los valores de la resistencia de las vías aéreas obtenidos por pletismografía son similares a los obtenidos por la técnica de oclusión única teleinspiratoria en lactantes sanos. Sin embargo, en niños con patrón obstructivo espiratorio, la R_{rs} no parece reflejar el aumento de la R_{aw} en la fase espiratoria, como tampoco parece reflejar el aumento de R_{aw} en la fase inspiratoria en los niños con patrón obstructivo inspiratorio (niños con estridor)²⁰⁷.

Los valores obtenidos por la técnica estática de oclusión única teleinspiratoria son muy parecidos a los obtenidos por la técnica dinámica y en la práctica casi puede usarse la primera como una fiel estimación de la segunda tanto en situaciones normales como patológicas^{213,214} (figura 11). Esto es importante pues la técnica estática es menos invasiva y más sencilla de realizar. Si esta estuviera alterada, entonces sí sería conveniente realizar la prueba dinámica.

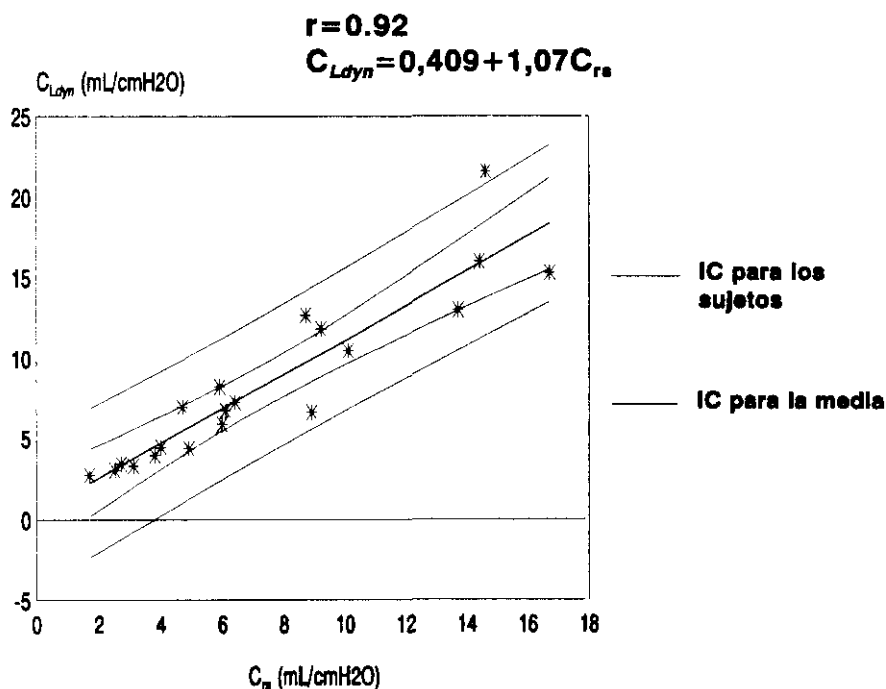


Figura 11.- Relación de los valores de la distensibilidad total del sistema respiratorio medida por oclusión única teleinspiratoria (C_{rs}) con la distensibilidad pulmonar dinámica (C_{Ldyn}) medida en los mismos niños. La medición de la C_{rs} permite predecir con bastante fiabilidad el valor de la C_{Ldyn} . La figura representa los valores brutos de los niños del estudio de referencia²¹³, la recta de regresión (así como su fórmula) y las líneas adyacentes los límites para las bandas de confianza al 95 % para la predicción de la media y de los valores individuales.

I.2.3.- Técnicas para la medida de la función espiratoria

La mayoría de las enfermedades pulmonares de los lactantes una vez pasado el período neonatal se caracterizan por un patrón obstructivo a la espiración. Durante mucho tiempo este patrón obstructivo no se podía *medir* como en los niños mayores con la espirometría y sólo se podía poner de manifiesto objetivamente por su repercusión indirecta sobre las variables mecánicas.

Se intentaron varios sistemas para *forzar* una espiración en un lactante que obviamente no obedece órdenes. Los primeros intentos se realizaron con maniobras de *succión* de la vía aérea del niño: se le aplicaba súbitamente una presión negativa en la boca para forzar una espiración. Esta técnica será expuesta más tarde. Poco después se ideó otra técnica por la que se obtiene una espiración forzada mediante una compresión torácica externa: el niño respira normalmente a volumen corriente y al final de una inspiración normal se le comprime el tórax desde el exterior produciendo una espiración lo más fuerte posible. Esta maniobra genera una curva de flujo/volumen cuyo análisis nos permite poner de manifiesto un patrón obstructivo de manera análoga, aunque no exactamente igual, a la espirometría. A continuación se exponen ambas técnicas con más detalle.

I.2.3.1.- Espiración parcial forzada con chaquetilla neumática

Esta técnica intenta reproducir lo mejor posible la maniobra espirométrica voluntaria de los niños mayores y los adultos. Para ello utiliza un sistema que comprime el tórax del niño al final de una inspiración normal y produce una espiración que es parcial y forzada, siendo estos dos aspectos precisamente los que diferencian esta maniobra de la maniobra espirométrica^{215,216} En primer lugar, se inicia en un volumen pulmonar diferente, al final de la inspiración normal, en vez de en la capacidad pulmonar total como lo hace la espirometría; y no termina en la capacidad residual funcional, sino un poco antes; por esto se le denomina *parcial* en vez de *máxima*. En segundo lugar, es forzada y no voluntaria, lo que hace que la sedación del niño sea importante, para que no oponga resistencia. Estas diferencias se ponen de manifiesto en la figura 12, donde se muestran la curva de

flujo/volumen generada por esta técnica superpuesta a la de una maniobra espirométrica estándar.

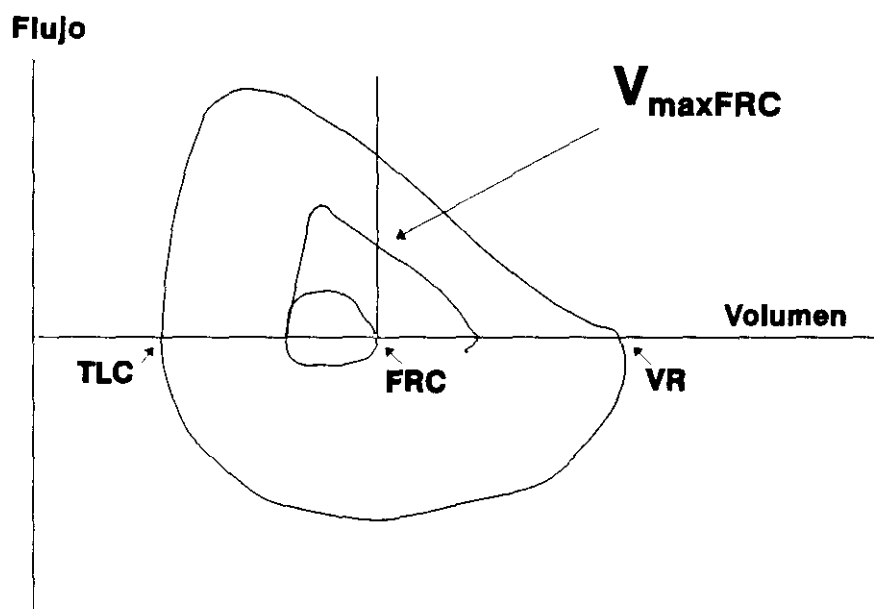


Figura 12.- Comparación de la espirometría normal con la espiración parcial forzada. La figura muestra el registro de flujo volumen para ambas maniobras. La espirometría comienza en la capacidad pulmonar total (TLC) y termina en el volumen residual (VR). La espiración parcial forzada comienza en el volumen teleinspiratorio y termina antes del volumen residual, por lo que es parcial. La espirometría es voluntaria, mientras que la espiración parcial es forzada mediante la chaquetilla neumática. FRC: capacidad residual funcional; V_{maxFRC} : flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional.

La realización de esta medición precisa la sedación previa del niño con hidrato de cloral. Se le aplica una mascarilla unida a un neumotacógrafo que registra el flujo instantáneo y calcula por integración la variación del volumen. Esta información es utilizada por un sistema informático para generar las correspondientes asas de flujo/volumen en un monitor de vídeo, tanto las correspondientes a los ciclos respiratorios normales como las de la espiración parcial forzada.

La compresión torácica se realiza mediante una chaquetilla neumática cuya pared es doble y contiene en su interior una cavidad cerrada virtual que se llena de aire a una presión determinada en el momento oportuno, transmitiendo esta presión de manera uniforme a toda la superficie del tórax²¹⁷. La cavidad neumática de la chaquetilla se une mediante un tubo corrugado poco distensible a un reservorio de aire de volumen muy superior al

del tubo y chaquetilla juntos, cuya presión se regula a voluntad del investigador. El tubo y el reservorio están unidos por una válvula que en reposo está cerrada hacia el reservorio y abierta al exterior, de forma que la presión en el tubo y la chaquetilla es la ambiental. Cuando se activa la válvula se conecta el reservorio con el tubo y la chaquetilla, cerrándose la comunicación con el exterior, de forma que súbitamente la presión del reservorio se transmite a la chaquetilla, que se hincha y comprime el tórax del niño. Como el volumen del tubo y la chaquetilla son pequeños en relación al del reservorio, la caída de presión en éste es pequeña y la presión alcanzada en la chaquetilla es prácticamente la previamente fijada en el reservorio. El tiempo en que la válvula está activada lo fija el investigador y suele ser un segundo²¹⁸.

La secuencia de maniobra es la siguiente: el niño respira tranquilo y se registran las correspondientes asas de flujo volumen. La chaquetilla puede disponerse con los brazos fuera o con los brazos dentro. Con los brazos fuera la presión se aplica más directamente sobre tórax y parece la mejor posición, aunque en muchos estudios se ha realizado la técnica con los brazos dentro con el mismo éxito. Al final de una inspiración normal el investigador activa la válvula, se hincha la chaquetilla y se registra una espiración parcial forzada. Un segundo más tarde la válvula se desactiva, la chaquetilla se deshincha y el niño continúa respirando normalmente. La maniobra se repite cuantas veces sea preciso. En principio se comienza con presiones del reservorio pequeñas, de 40-60 cm de H₂O. Se realizan varias maniobras y se va aumentando la presión hasta alcanzar la mayor espiración posible, que generalmente se logra con unos 100 cm H₂O.

La inspección de la curva de flujo volumen nos permite establecer si la maniobra realizada es correcta; para ello debe cumplir los siguientes requisitos: inicio de la espiración cerca del nivel teleinspiratorio, alcanzar el pico máximo antes de espirar el 50% del volumen corriente y llegar en la espiración a un volumen menor que la FRC²¹⁸.

Las variables que pueden medirse son varias, pero la de más valor para la detección del patrón obstructivo es el flujo a nivel de la FRC ($V_{\max FRC}$). También puede medirse el flujo pico generado o el volumen total espirado, pero son menos útiles. Este $V_{\max FRC}$ se parece

al flujo mesoespiratorio de la espirometría. Se produce a un nivel de llenado pulmonar parecido al FEF_{50} .

Existen pocos datos sobre los valores normales referidos a grandes poblaciones sanas, por el inconveniente que la sedación comporta. Sin embargo los existentes permiten una interpretación de los datos. No sólo es importante el valor numérico de V_{maxFRC} sino la forma de la curva^{219,220,221}. La curva normal es convexa y con un valor de V_{maxFRC} muy por encima de los logrados en la espiración normal. La patología obstructiva hace que la curva se vaya haciendo cóncava, con disminución de los valores de V_{maxFRC} y puede, en casos de obstrucción severa, no superar mucho la curva espiratoria espontánea del niño. Las figuras 13, 14 y 15 muestran unas curvas normales, con obstrucción moderada y obstrucción severa.

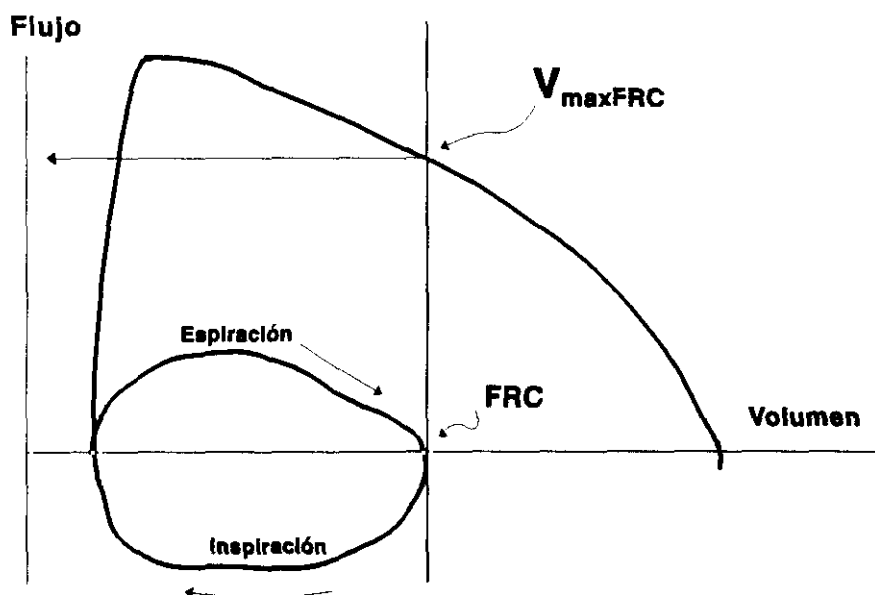


Figura 13.- Registro de la maniobra de espiración parcial forzada con chaquetilla neumática en un niño normal. Se alcanza un flujo máximo antes de espirar el 50 % del volumen corriente y la curva es convexa, con un flujo a nivel de la FRC muy superior al obtenido en la respiración normal. La variable numérica que cuantifica esta maniobra es el flujo espiratorio a un volumen pulmonar equivalente a la capacidad residual pulmonar, V_{maxFRC} .

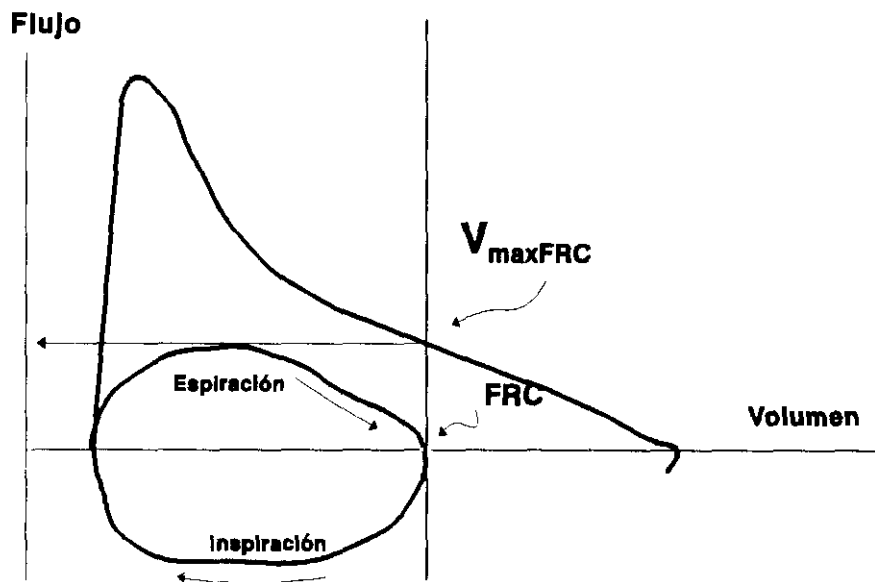


Figura 14.- Patrón obstructivo moderado en el registro de la maniobra de espiración parcial forzada. Al avanzar la espiración y disminuir el volumen pulmonar se produce una obstrucción al flujo espiratorio que se manifiesta por una curva cóncava con un valor de $V_{\max FRC}$ bajo.

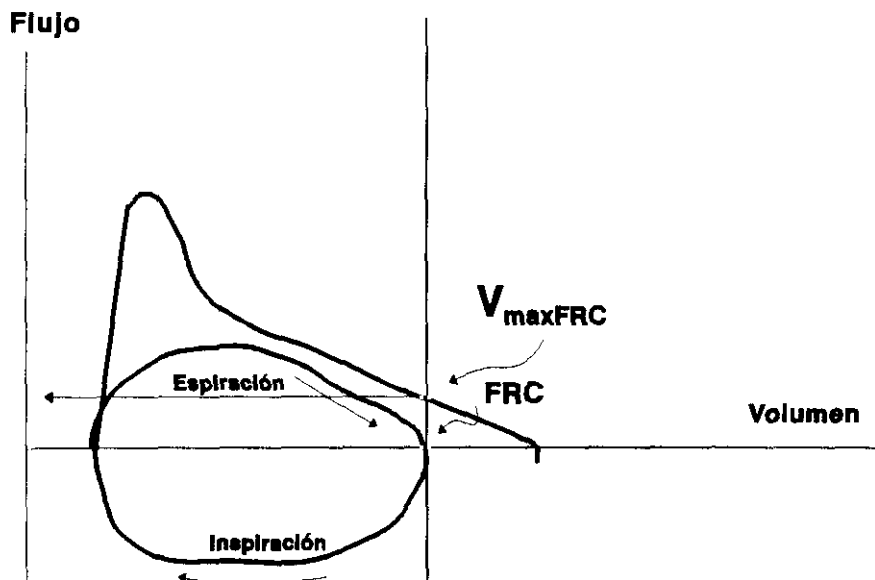


Figura 15.- Patrón obstructivo grave en el registro de la maniobra de espiración parcial forzada. En este caso la obstrucción es suficientemente intensa para que la espiración forzada apenas supere a la espontánea, con valores muy bajos de $V_{\max FRC}$.

El valor numérico de $V_{\max\text{FRC}}$ ayuda a establecer de forma cuantitativa el grado de obstrucción. A veces, mejor que comparar los resultados obtenidos con los de estudios sobre niños normales, se pueden utilizar los datos del propio niño para ver la evolución de su patrón espiratorio.

Los datos más importantes de normalidad se encuentran en los estudios de TEPPER¹⁹¹, HANRAHAM¹⁹², HAMPTON²²² y TEPPER²²³. La tabla VII muestra los valores numéricos de sus ecuaciones de predicción y la figura 16 muestra las líneas de regresión para cada estudio. Es de destacar que el estudio de HANRAHAM¹⁹² contiene datos repetidos de los mismos lactantes introducidos en la regresión juntos como si fueran datos independientes, lo cual es un error y justifica en parte la alta correlación encontrada por estos autores con la talla ($r^2 = 0,51$). Los lactantes del estudio de HAMPTON²²² son un subgrupo del de TEPPER¹⁹¹ de 1986, sin que se refiera en el estudio cuales son las diferencias con el grupo principal. El de TEPPER²²³ de 1993 es un grupo distinto al del estudio de 1986, con edades superiores y una buena representación de niños en el segundo y tercer año de vida. En los tres primeros estudios la talla fue la mejor variable predictora de $V_{\max\text{FRC}}$. Sin embargo, en el de TEPPER de 1993 lo fue la edad, aunque muy cerca de la talla. La ecuación para la edad del estudio de Tepper de 1993 es: $V_{\max\text{FRC}} = 12,8 E + 124$, con un r^2 de 0,57 y expresando $V_{\max\text{FRC}}$ en ml/s y la edad en meses.

Sujetos estudiados	Autor y año	Fórmula de regresión para la talla	r^2 para la regresión
120 lactantes, 44 a 80 cm	TEPPER ¹⁹¹ , 1986	4,5 T - 123	0,23
72 lactantes, 49 a 86 cm, 148 mediciones	HANRAHAM ¹⁹² , 1990	9,67 T - 339,8	0,51
108 lactantes, 49 a 68 cm	HAMPTON ²²² , 1992	5,2 T - 173	0,14
117 lactantes, 1 a 31 meses	TEPPER ²²³ , 1993	9,36 T - 397	0,57

Tabla VII. Valores de referencia normales para $V_{\max\text{FRC}}$ obtenida mediante la compresión torácica con chaquetilla neumática. Los valores se expresan en ml/s. r^2 : coeficiente de determinación para la regresión lineal de la talla sobre $V_{\max\text{FRC}}$. T: talla en cm.

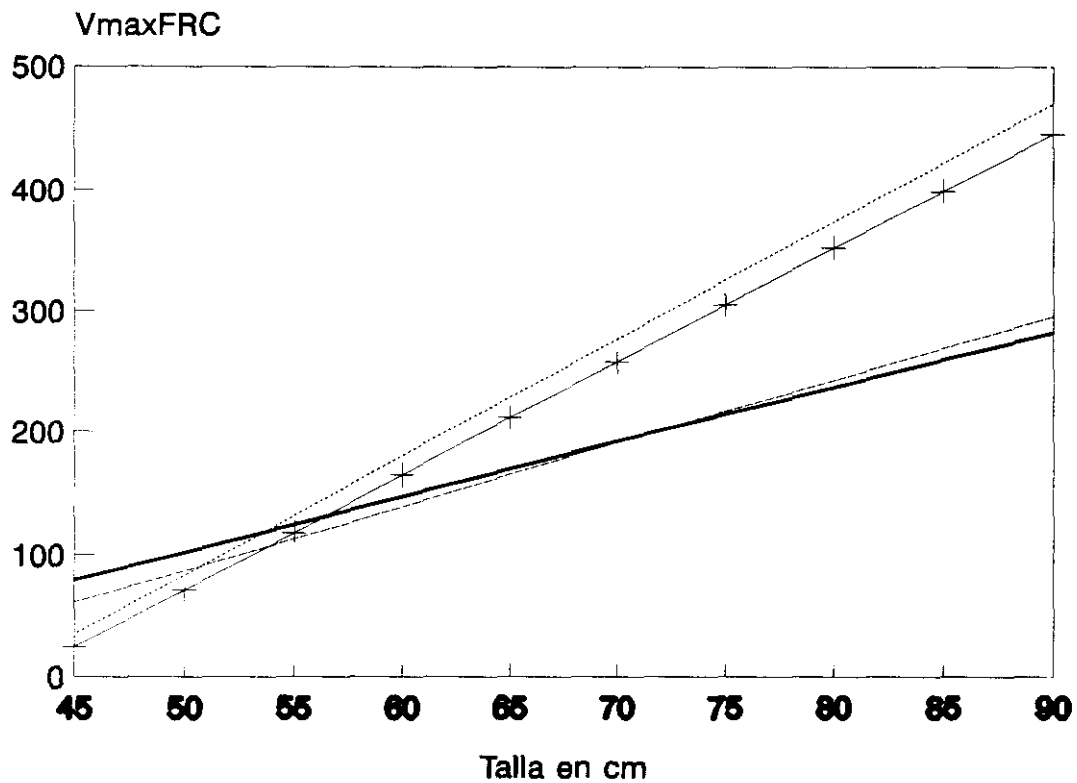


Figura 16. Valores previstos de $V_{\max FRC}$ con respecto a la talla en los estudios de TEPPER¹⁹¹ (línea continua), HANRAHAM¹⁹² (línea punteada), HAMPTON²²² (línea discontinua) y TEPPER²²³ (línea con marcada con cruces).

1.2.3.2.- Aspiración torácica forzada. Esta técnica intenta simular una espirometría normal en un paciente anestesiado y paralizado. Se le insufla manualmente con una bolsa de anestesia hasta una presión de + 40 cmH₂O y el volumen alcanzado se considera la capacidad pulmonar total. Esta maniobra de inflado se repite cuatro veces para reclutar zonas atelectásicas y para establecer una situación basal constante. En la última insuflación, tras mantenerlo en esta situación durante 2 o 3 segundos, se le conecta súbitamente a un sistema de vacío de aproximadamente -40 cmH₂O, a través del tubo endotraqueal con un neumotacógrafo interpuesto, generándose una curva espiratoria parecida a la espirométrica. La presión negativa se mantiene hasta que el flujo cesa o un máximo de 3 segundos. Entonces se desconecta la presión negativa y se vuelve a ventilar al niño con una mezcla de aire rica en oxígeno. Esta técnica se ha utilizado prácticamente sólo para estudios fisiológicos y su gran invasividad, que exige anestesia general, intubación traqueal y miorelajación completa, hace que prácticamente no tenga aplicación

clínica. En realidad, casi todos los estudios publicados provienen del mismo grupo investigador^{169,170}.

Las variables medidas son el flujo espiratorio máximo (MEF) a diversos niveles de la capacidad vital forzada (FVC). Los que reflejan mejor la capacidad espiratoria son los MEF a niveles bajos de la FVC, que se producen independientemente del esfuerzo, principalmente MEF₁₀ y MEF₂₅, y sus cocientes con la FVC (MEF₁₀/FVC y MEF₂₅/FVC).

No existen datos de normalidad extensos con esta técnica, aunque se dispone de algunos datos de estudios pequeños, que se exponen en la tabla VIII.

Sujetos	Autor y año	MEF ²⁵	MEF ₂₅ /FVC
Seis RN a término	NAKAYAMA ²²⁴ , 1991	49 ± 16,2 ml/s kg	1,12 ± 0,27 s ⁻¹
Cuatro RNPT (EG media 27,7 semanas) sin enfermedad pulmonar	MOTOYAMA ¹⁷⁰ , 1987	95 ± 27,7 ml/s kg	1,67 ± 0,38 s ⁻¹

Tabla VIII.- Valores normales obtenidos con la aspiración torácica forzada en el período neonatal. Los valores son la media ± desviación estándar.

I.2.4.- Otras técnicas

I.2.4.1.- Análisis del patrón respiratorio a volumen corriente. En los últimos años se ha prestado especial interés al análisis del patrón respiratorio a volumen corriente¹⁶³. Estas técnicas tienen la ventaja de su pequeña invasividad, pero la desventaja de la difícil interpretación y la aún dudosa relación con el estado fisiopatológico del lactante.

En estas técnicas sólo es preciso el registro del flujo normal producido a volumen corriente, que integrado con el tiempo nos proporciona el volumen. La forma de recoger el flujo es clásicamente con mascarilla unida a un neumotacógrafo. Sin embargo, el estímulo táctil sobre la cara y el espacio muerto indispensable que tiene este sistema puede alterar el patrón respiratorio normal¹⁶³, por lo que se han desarrollado otros sistemas que aún no han demostrado ser mejores en la práctica, como las gafas o mascarillas nasales o la medición del flujo mediante la dilución de una corriente colateral¹⁶³.

Estas técnicas analizan el registro de flujo y volumen frente a tiempo. La primera variable utilizada es simplemente la frecuencia respiratoria, cuyos valores normales están afectos de una gran variabilidad que hace que no proporcione un valor muy específico, más allá de su aumento con cualquier patología. El volumen corriente o el volumen minuto están determinados primariamente por las necesidades metabólicas y secundariamente por las propiedades mecánicas del aparato respiratorio. Más información aporta el análisis del patrón respiratorio, para el que se proponen varias variables que aportarían información sobre las condiciones mecánicas del sistema.

El flujo medio inspiratorio, esto es, el volumen corriente dividido por el tiempo inspiratorio (V_T/T_I) se ha interpretado con el impulso neuromecánico¹⁶³. La relación entre T_I/T_{tot} se ha interpretado que representa el "ciclo obligatorio"¹⁶³. El análisis del patrón espiratorio se realiza mediante el cociente entre el tiempo que tarde en obtenerse el flujo máximo espiratorio y el tiempo espiratorio total (T_{mc}/T_E). Este último parece ser el parámetro de más utilidad de todos los expuestos, y realmente disminuye con las situaciones obstructivas. Sin embargo queda mucho por saber cómo se comportan estas técnicas tanto en grandes poblaciones normales como en diversas situaciones patológicas. Por ahora, aunque son de fácil realización, su interpretación no está clara.

I.2.4.2.- Pulsioximetría. La pulsioximetría es una técnica que, aunque no mide directamente la mecánica pulmonar, refleja indirectamente la función total cardiorrespiratoria, y por ello merece una mención en este apartado. Esta técnica mide la saturación de la hemoglobina en la circulación periférica mediante un sencillo dispositivo luminoso que se aplica fácilmente a los dedos, manos o lóbulos de la oreja de los niños²²⁵. Tiene la ventaja de que no precisa calibración y su medición, observando ciertas precauciones técnicas, es muy fiable. La saturación de la hemoglobina y la presión parcial de oxígeno, que es la variable realmente importante, tienen una relación sigmoidea que depende además de la temperatura, el pH, la presión parcial de CO_2 y la concentración intraeritrocitaria de 2,3-difosfoglicerato, por lo que un valor de saturación de oxígeno ($SatO_2$) no refleja siempre el mismo valor de presión parcial de oxígeno. La tabla III de la página 18 refleja esta relación mediante el parámetro P_{90} , que es la presión parcial de oxígeno que hay con una saturación del 90 % para varios valores de pH. Esta

técnica se utiliza sobre todo para la monitorización cardiovascular. Los niveles mínimos aceptables son del 90 % en general, que suponen una presión parcial de oxígeno de aproximadamente 60 mmHg. Este es el límite inferior aproximado de los valores normales registrados de 0 a 6 meses, valores normales que varían con la actividad del niño. Los valores mínimos registrados mientras los niños están despiertos son de (media \pm desviación estándar) $96,2 \pm 2,6$ %; durante el sueño $93,2 \pm 2,9$ %; y durante la alimentación $91,2 \pm 3,7$ %²²⁶.

I.2.5.- Pruebas broncodinámicas

Las pruebas hasta ahora expuestas reflejan el estado de la función pulmonar en estado basal. Tal como se hace en niños mayores y en adultos, es muy interesante estudiar la respuesta del sistema respiratorio a ciertos estímulos, principalmente a dos: estímulos broncodilatadores y estímulos broncoconstrictores²²⁷.

La primera, la prueba de broncodilatación, pone de manifiesto la presencia de una broncoconstricción previa por espasmo muscular que revierte con los broncodilatadores β -adrenérgicos. La segunda, la prueba de reactividad bronquial con metacolina o histamina, cuantifica la respuesta broncoconstrictora a la estos fármacos broncoconstrictores, que es diferente de unos sujetos a otros. Aquellos que responden exageradamente se dice que tienen hiperreactividad bronquial.

I.2.5.1.- Técnicas para la medida de la hiperreactividad bronquial. El concepto de hiperreactividad bronquial es muy importante en la interpretación fisiopatológica del asma en los niños mayores y adultos. Consiste en una respuesta broncoconstrictora exagerada a ciertos agentes físicos o farmacológicos, que en la práctica se determina con una curva de dosis respuesta, utilizando la espirometría para valorar ésta. La dosis del agente provocador utilizado (metacolina, histamina, ejercicio o menos frecuentemente aire frío) que produce un determinado nivel de respuesta (generalmente una caída del VEMS de un 20 % sobre el valor basal) es una medida de la reactividad bronquial. Cuando esta dosis es pequeña, se dice que hay hiperreactividad bronquial²²⁷.

En los lactantes no se podía determinar la reactividad bronquial por no disponer de técnicas lo suficientemente rápidas y precisas para evaluar la respuesta a los agentes provocadores. Sin embargo, el desarrollo de la compresión torácica externa con chaquetilla neumática ha hecho posible desarrollar técnicas similares a la de los adultos y niños mayores, utilizando el flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional como variable respuesta. La tabla IX presenta varios de los protocolos utilizados en los estudios más importantes con esta técnica. Como agente provocador puede usarse la metacolina o la histamina. La metacolina tiene un período de actividad más prolongado que la histamina, cuya acción se desvanece en minutos. La elección de uno u otro depende más de preferencia personal que de verdadera superioridad de uno u otro fármaco. La secuencia de realización es la siguiente: tras sedar al lactante con hidrato de cloral, se realizan varias determinaciones de V_{maxFRC} para determinar un valor basal. Algunos autores buscan en estas maniobras iniciales el valor de la presión de la chaquetilla que produce la máxima V_{maxFRC} para utilizarla en todas las maniobras posteriores. Después, utilizando una mascarilla que aerosoliza mediante un flujo de aire (conociendo la marca en cada caso, el flujo que produce la nebulización, y el gasto de la mascarilla, esto es, la cantidad nebulizada por minuto) se le aplica, durante uno o dos minutos, una nebulización de suero fisiológico, tras lo que se realiza otra serie de determinaciones de V_{maxFRC} para determinar el valor de referencia con el que se compararán los valores de respuesta. Posteriormente se le administran inhalaciones de uno o dos minutos de duración del agente provocador elegido, a concentraciones crecientes (generalmente siempre el doble de la anterior) tras lo que se repite la determinación de V_{maxFRC} . La prueba concluye cuando se alcanza una caída de V_{maxFRC} del 30 o 40 %, dependiendo de los estudios, o bien la concentración máxima prevista. El resultado final se expresa como la concentración que produce la caída prevista, o bien como la concentración máxima alcanzada si ésta no se ha producido.

Autor	Agente	Nebulizador	Secuencia	Duración de la administración	Intervalo entre administraciones	Variable de respuesta	Resultado final
PRENDIVILLE ²²⁸ , 1987	Histamina	0,1 ml/min a 6 L/min	Basal, salino, 0,25; 0,5; 1; 2; 4; y 8 mg/ml	1 minuto	5 minutos	V_{maxFRC} media	PC ₃₀
TEPPER ²²⁹ , 1987	Metacolina	10 L/min, gasto no publicado	Basal, salino, 0,150; 0,300; 0,600; 1,2; 2,4; 4,8 mg/ml	2 minutos	2 minutos	V_{maxFRC} media	PD ₄₀
YOUNG ²³⁰ , 1991	Histamina	0,3 ml/min a 6 L/min	Basal, salino, 0,125; 0,250; 0,500; 1; 2; 4; 8 mg/ml.	1 minuto	5 minutos	V_{maxFRC} media	PC ₄₀

Tabla IX.- Diversos protocolos para la medida de la hiperreactividad bronquial en los lactantes. PC₃₀, de *Provocation Concentration*, concentración de la provocación que produce una reducción del 30 % en la variable respuesta; PD₄₀, de *Provocation Dose*, dosis de provocación que produce una reducción del 40 % en la variable de respuesta; V_{maxFRC} , flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional obtenido por la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática.

La presencia de hiperreactividad bronquial en los lactantes fue detectada por primera vez por PRENDIVILLE *et al.* en lactantes asmáticos en período asintomático²²⁸ y confirmada posteriormente por GUTKOWSKI²³¹ y STICK²³². Posteriormente TEPPER demostró que también estaba presente en la mayoría de los lactantes normales y aparentemente con concentraciones menores que en los niños mayores y adultos^{229,233}. Esta observación fue corregida por STICK que comprobó que tal diferencia se debía a la mayor dosis inhalada con las mismas concentraciones en los lactantes que en los niños mayores, diferencia que desaparecía al tener en cuenta la dosis real inhalada²³⁴. Con esta técnica se han aportado importantes datos fisiopatológicos, como el hecho de que los recién nacidos sanos hijos de padres con asma y fumadores tienen más hiperreactividad bronquial que el resto de los niños, lo que parece apuntar a un componente congénito en la hiperreactividad bronquial²³⁰. Por otro lado, CLARKE *et al* han descrito que en los lactantes con antecedentes atópicos, la hiperreactividad bronquial medida con esta técnica no es más frecuente entre los que tienen síntomas de vías respiratorias altas que entre los que no los tienen²³⁵. También se ha podido demostrar utilizando esta técnica la presencia de una clara respuesta a los broncodilatadores β -adrenérgicos en esta edad. Por un lado, estos fármacos revierten inmediatamente la broncoconstricción producida por la metacolina²²⁹. Además, administrados inmediatamente antes de la administración de la histamina, impiden por completo su efecto broncoconstrictor^{236,237}.

Además de esta técnica, se han utilizado otras para valorar la hiperreactividad bronquial. Como agente provocador se ha utilizado aire frío en algunos estudios²³⁸. También se ha utilizado la oximetría transcutánea como variable respuesta, técnica que no precisa sedación y que podría ser de aplicación a los lactantes de cualquier edad²³⁹. Esta técnica se ha usado también en niños algo más mayorcitos con fines epidemiológicos²⁴⁰. Sin embargo, se ha descrito que no parece equivalente a la técnica de la espiración parcial forzada, pues la PtO_2 baja más en los niños asintomáticos con antecedentes de sibilancias que en los que no tienen tales antecedentes, aún presentando iguales valores de PC_{30} ²⁴¹. Esto por otro lado podría indicar que es una medida más sensible para detectar la hiperreactividad bronquial. De cualquier manera, la técnica más utilizada sigue siendo la descrita en primer lugar.

I.2.6.- Condiciones generales de realización de las pruebas de función pulmonar

Al contrario que en los adultos, las condiciones generales en las que se deben realizar la mayoría de las pruebas de función pulmonar en los lactantes incluyen ciertas manipulaciones importantes que deben tenerse en cuenta.

Las pruebas de función pulmonar en los lactantes se deben realizar en un ambiente tranquilo con temperatura templada (alrededor de 20 - 25 °C). Debe disponerse de material de reanimación cardiopulmonar completo por si fuera necesario, y entre las personas que realicen las pruebas debe haber al menos una con formación y experiencia en reanimación cardiopulmonar básica y avanzada en lactantes¹⁶³. Aunque estas precauciones son imprescindibles, hay que advertir que es absolutamente excepcional que haya que utilizar este material.

El niño debe ser pesado y medido con aparatos de calidad antes de proceder a las pruebas, pues la mayoría de los resultados de éstas dependen no sólo de la edad sino de estos datos antropométricos. El niño debe estar lo más cómodo posible y preferentemente alimentado un rato antes, pues para la realización de estas pruebas no es necesario en modo alguno el ayuno, y como máximo, en ciertas situaciones, como sospecha de reflujo

gastroesofágico, debe haber un lapso de tiempo entre alimentación y pruebas de 30 minutos. Se debe desnudar al niño o al menos dejar con ropa que no le oprima en absoluto. La postura de estudio suele ser en decúbito supino o lateral, que es en la que se han recogido la mayoría de los valores de referencia.

La mayoría de las pruebas de función pulmonar en lactantes precisan de sedación, para vencer la resistencia activa del niño a estas manipulaciones. Sólo en los menores de 1 mes de edad puede intentarse durante el sueño espontáneo¹⁶³. Más allá de esta edad es prácticamente imposible. Los medicamentos utilizados para esta sedación son el hidrato de cloral y el triclofos sódico. El hidrato de cloral se administra por vía oral o rectal a una dosis de entre 50 y 100 mg/kg, utilizando soluciones al 10%. Este producto tiene un sabor extraordinariamente amargo y urente que es difícil de disimular con aditivos y en la práctica su administración es algo molesta para el niño. Produce una sedación a los 20-40 minutos de su administración, y dura 30-90 minutos, tiempo durante el cual el niño parece dormido. En general, para maniobras poco molestas, como la simple aplicación de una mascarilla facial, es suficiente con la dosis menor. Para maniobras más molestas, como la inserción de un cateter esofágico, suele ser preciso la dosis superior. Cuando despiertan pueden estar con más tendencia al sueño durante 24 horas.

El hidrato de cloral se metaboliza en el hígado mediante la alcohol deshidrogenasa a tricloroetanol, su metabolito activo liposoluble capaz de penetrar en todas las células del organismo. Este metabolito se conjuga en el hígado y se excreta por vía biliar o urinaria. Si este proceso de conjugación está limitado, se produce una oxidación a ácido tricloroacético que es inactivo y se excreta por la orina. El triclofos sodio es el ester fosfato del tricloroetanol y 1 g de este fármaco es equivalente a 660 mg de hidrato de cloral.

En los adultos, la vida media de eliminación del hidrato de cloral es de 8 horas. En niños y lactantes, parece ser bastante más prolongada. La toxicidad del hidrato de cloral se manifiesta por depresión respiratoria, encefalopatía, necrosis gástrica y arritmias.

En general el uso del hidrato de cloral es muy seguro y son muchos los años de experiencia como sedante para múltiples aplicaciones, fundamentalmente para la realización de pruebas de imagen tanto ecográficas como radiográficas^{242,243}. Sin embargo se recomiendan ciertas precauciones, que pueden resumirse en los siguientes niveles de riesgo:

Contraindicación absoluta: antecedentes de apnea obstructiva alta, por la relajación de los músculos faríngeos y bucales que produce el hidrato de cloral²⁴⁴ y que favorecen el colapso de la vía aérea superior²⁴⁵.

Pacientes de riesgo alto: neonatos pre y a término, pacientes con insuficiencia respiratoria y pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas y renales. En estos casos se recomienda un cuidado especial con monitorización de la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca e ingreso una noche tras la sedación.

Los pacientes con sibilancias deben sedarse con precaución, aunque en la práctica no dan problemas.

La resedación debe evitarse en todos los casos y no es prudente superar una dosis de 120 mg/kg.

Una cuestión siempre presente es cómo afecta el hidrato de cloral a la función pulmonar que se mide. Teniendo en cuenta que es difícil, por no decir casi imposible, obtener datos sin sedación, esta pregunta siempre queda sin responder plenamente. Pero aún en el peor de los casos, si la sedación modificara la mecánica pulmonar, lo haría siempre de la misma manera de forma que no alteraría la interpretación de los resultados. En la práctica, no queda otro remedio, por ahora, que practicar todos estos estudios con este método de sedación, que se ha mostrado eficaz y seguro para los niños.

I.3.- PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN LA BRONQUIOLITIS

A pesar de ser una de las más frecuentes e importantes enfermedades respiratorias de la lactancia, existen pocos estudios sistemáticos sobre las alteraciones de la función pulmonar durante su fase aguda. A continuación se expondrán las alteraciones encontradas en las distintas medidas de la función pulmonar siguiendo un orden similar al utilizado en el epígrafe anterior.

I.3.1.- El volumen pulmonar

En la fase aguda de la bronquiolitis se produce un atrapamiento aéreo que origina un aumento de la FRC². Este aumento se manifiesta por un incremento en los valores obtenidos tanto por pletismografía¹¹¹ como por técnicas de dilución⁸⁶. Sin embargo, estas técnicas puede que no reflejen bien el verdadero aumento porque las alteraciones fisiopatológicas de la bronquiolitis pueden interferir con los supuestos básicos en los que se fundamentan. La obstrucción bronquiolar puede hacer que la presión no se distribuya homogéneamente en todas las vías aéreas y que el supuesto de igualdad entre P_m y P_A no se cumpla satisfactoriamente²⁴⁶. Por el mismo motivo, el helio puede que no llegue a distribuirse por zonas mal ventiladas, con la consiguiente infravaloración de sus resultados.

I.3.2.- La mecánica pulmonar

Las alteraciones anatomopatológicas que ocurren en la bronquiolitis producen un aumento en la resistencia y una disminución de la distensibilidad que se puede poner de manifiesto con las técnicas expuestas en el epígrafe de función pulmonar. Varios trabajos en la década de los sesenta pusieron de manifiesto estas alteraciones, especialmente la disminución de la distensibilidad^{247,248} el aumento de la resistencia^{249,85} y más recientemente el aumento del trabajo respiratorio²⁵⁰.

La pletismografía pone de manifiesto una R_{aw} aumentada⁸⁶. La moderna técnica de medida que hace posible cuantificar R_{aw} en todos los puntos del ciclo respiratorio pone de manifiesto que este aumento es más notable en la espiración²⁰⁷. Sin embargo, de nuevo las

alteraciones fisiopatológicas de la bronquiolitis ponen en duda que en estos casos se cumplan del todo bien los supuestos teóricos en que se basa la pletismografía.

Las alteraciones de la mecánica pulmonar medidas con la técnica dinámica han sido bien estudiadas más recientemente por AMSALEM et al²⁵¹, que encontraron una disminución de la distensibilidad dinámica pulmonar ($C_{L_{dyn}}$) y un aumento de la resistencia pulmonar dinámica ($R_{L_{dyn}}$) en 20 lactantes con bronquiolitis en fase aguda comparándolas con 10 lactantes sanos. Estos lactantes se seleccionaron sólo con criterios clínicos y es de destacar la edad tan alta de la mayoría (una media de 14,5 meses), que sale un poco fuera de lo que es habitual en nuestro medio.

La técnica estática también parece mostrar un aumento de la resistencia y una disminución de la distensibilidad¹¹¹, aunque no hay trabajos que estudien expresamente estas alteraciones. Se ha publicado un estudio sobre la influencia de la duración de la oclusión en los valores registrados en la bronquiolitis, mostrando que una duración superior a 300 ms produce resultados fiables y reproducibles²⁵².

I.3.3.- La función espiratoria

La función espiratoria es la que más se afecta en esta enfermedad. Las dos técnicas utilizables para cuantificarlas han mostrado alteraciones cuando se han aplicado en estos lactantes.

La aspiración torácica forzada se ha aplicado en un pequeño estudio a niños con bronquiolitis y fracaso respiratorio agudo, mostrando que existe un patrón obstructivo parecido al que se puede demostrar en los adultos con la espirometría y que mejora con la administración de broncodilatadores⁹⁸. Sin embargo esta técnica es demasiado invasiva y no es de prever que se publiquen estudios sobre niños con bronquiolitis no intubados.

La compresión torácica externa con chaquetilla neumática se ha utilizado en varios estudios para cuantificar el efecto de ciertas medidas terapéuticas, principalmente broncodilatadores β -adrenérgicos, en niños con bronquiolitis^{97,101,109}. En estos y otros

estudios se ha mostrado que la curva espiratoria es cóncava y que $V_{\max FRC}$ está disminuida cuando se la compara con valores de referencia publicados. Sin embargo, ninguno de estos estudios se ha dirigido a comparar expresamente los resultados de niños con bronquiolitis con niños normales obtenidos con el mismo aparataje y en el mismo estudio, por lo que no se ha podido cuantificar la diferencia real entre los datos normales y los patológicos.

I.3.4.- Pulsioximetría

En la fase aguda de la bronquiolitis se ha demostrado una disminución variable de la $SatO_2$, que depende de la gravedad. En general suelen presentar valores superiores al 90 % en los casos leves y moderados.

I.3.5.- Hiperreactividad bronquial

Se ha demostrado la presencia de hiperreactividad bronquial en niños que se recuperan de una bronquiolitis²⁵³. Sin embargo no está claro si esta hiperreactividad bronquial es mayor que la que aparece en lactantes sanos. En el estudio citado²⁵³, a los cuatro meses de la bronquiolitis no había más hiperreactividad, pero sí a los 10 meses de haberla pasado, comparandola con la de lactantes sanos. El problema aquí es que las técnicas empleadas en los lactantes para poner de manifiesto la hiperreactividad bronquial parecen ser menos sensibles que las usadas en los adultos, por lo que la interpretación de estos resultados no está clara.

En resumen, muchos estudios han puesto de manifiesto diversas alteraciones de las pruebas de función pulmonar en la bronquiolitis. Sin embargo, quizás por razones de dificultad técnica, hay pocos estudios que se centren expresamente en este tema y que estudien varias de las principales técnicas simultáneamente en niños con bronquiolitis y niños normales de las mismas características de edad, sexo y medidas antropométricas. Este enfoque permite: atribuir las alteraciones encontradas a la enfermedad en cuestión; cuantificar dichas alteraciones; y comparar las diversas técnicas y las variables medidas en cuanto a la intensidad de su alteración y su utilidad para diferenciar los niños normales de los

patológicos. Con estas premisas se diseñó el protocolo de estudio de la presente Tesis Doctoral, que se propuso los objetivos que se enumeran a continuación.

II.- OBJETIVOS

II.- OBJETIVOS

Los objetivos de la presente Tesis Doctoral son:

- 1.- Describir los valores normales de las pruebas de función pulmonar en lactantes sanos españoles.
- 2.- Describir y cuantificar las alteraciones en las pruebas de función pulmonar producidas en los lactantes que sufren bronquiolitis durante la fase aguda y en la convalecencia.
- 3.- Comparar las distintas pruebas de función pulmonar en cuanto a su capacidad de diferenciar entre las situaciones normales y las patológicas en lactantes.

III.- MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

III.1.- SUJETOS DEL ESTUDIO

Para poder comparar los valores de la función pulmonar de los lactantes con bronquiolitis tanto en fase aguda como en convalecencia con los normales se estudiaron tres grupos de niños. El primero compuesto por lactantes afectados de bronquiolitis durante la fase aguda de su enfermedad, al que denominamos grupo bronquiolitis; el segundo, constituido por estos mismos niños estudiados de 2 a 5 meses después de haber superado su enfermedad, al que denominamos grupo postbronquiolitis; y finalmente, el tercero, integrado por niños sanos reclutados entre un grupo de niños seguidos en nuestra consulta por antecedentes familiares de primer grado de atopia, al que denominamos grupo control.

Los grupos se constituyeron siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión para cada uno:

1.1.- Grupo de bronquiolitis. Fueron elegibles para participar en este estudio todos los niños ingresados en el Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid con el diagnóstico de bronquiolitis desde el 1 de enero de 1993 al 15 de abril de 1993 que cumplieran los requisitos seguidamente detallados:

Criterios de inclusión:

1.- Diagnóstico de bronquiolitis aguda como motivo de ingreso en base a una clínica compatible según anteriormente describimos.

2.- Edad: de 31 días a 12 meses.

3.- Peso mayor de 5 kg.

4.- Realización del estudio de función pulmonar en las primeras 24 horas del ingreso.

Criterios de exclusión:

1.- En relación al diagnóstico:

- Antecedentes de cuadros diagnosticados de bronquiolitis anteriormente.
- Presencia de alteraciones radiológicas sugerentes de condensaciones pulmonares compatible con cuadros neumónicos.
- Dudas desde el punto de vista clínico sobre el diagnóstico de ingreso.
- Presencia de otra enfermedad concurrente.

2.- En relación a los antecedentes del niño:

- Antecedentes de prematuridad (edad gestacional menor de 37 semanas)
- Antecedentes de enfermedad congénita o adquirida, incluidas las de origen pulmonar o cardíaco, las malformaciones congénitas, enfermedades digestivas, renales, neurológicas y cualquiera otra que aparte al niño de la normalidad, incluyendo los retrasos ponderoestaturales no filiados (percentiles de peso y/o talla menores de 3).

3.- Falta de autorización para realizar los correspondientes estudios de función pulmonar.

Con estos criterios de inclusión y exclusión se pretendió como objetivo obtener una muestra homogénea de lactantes con *solo* bronquiolitis, y que fueran previamente sanos, para excluir la posibilidad de que en las posibles alteraciones de la función pulmonar intervinieran otros factores como enfermedades anteriores, concurrentes o prematuridad.

1.2.- Grupo postbronquiolitis. Se incluyeron todos los niños pertenecientes al grupo anterior y se los estudió de dos a cinco meses después de su bronquiolitis. Los criterios de inclusión y exclusión fueron:

Criterios de inclusión:

- Pertenecer al grupo anterior y haber pasado de dos a cinco meses desde su ingreso por bronquiolitis.

Criterios de exclusión:

- Ausencia a los controles o no autorización por parte de los padres para realizar los estudios respiratorios.

1.3.- Grupo control. En este grupo se incluyeron niños sanos que son seguidos en la Consulta de Alergia y Neumología Infantil del Hospital Doce de Octubre por antecedentes familiares de primer grado de atopia. Forman parte de una cohorte en la que se está estudiando la incidencia de enfermedades atópicas en este grupo de riesgo. Por razones de orden práctico no hemos intentado reclutar lactantes sanos de la población general. Excepto por los antecedentes familiares de atopia (rinoconjuntivitis y o asma extrínseca en padres o hermanos) estos niños no se diferencian nada de los niños sanos de la población general. La posible relación de estos antecedentes con los valores obtenidos en las pruebas de función pulmonar se discute en el apartado de comentario. Los criterios para participar en este estudio fueron:

1. Criterios de inclusión:

- Edad entre 31 días y 12 meses.
- Peso mayor de 5 kg.
- Ausencia de infección respiratoria superior en los últimos 15 días.

2.- Criterios de exclusión.

- Antecedentes de prematuridad (EG < 37 semanas.)

- Antecedentes de enfermedad congénita o adquirida, incluyendo las de origen pulmonar o cardíaco, las malformaciones congénitas, enfermedades digestivas, renales, neurológicas y cualquiera otra que aparte al niño de la normalidad, incluyendo los retrasos ponderoestaturales no filiados (percentiles de peso y/o talla menores de 3).

- Falta de autorización paterna para la realización de las pruebas respiratorias.

En todos los grupos se requirió la autorización oral por parte de los padres para realizar las pruebas respiratorias, tras la información detallada del procedimiento de sedación, de las maniobras utilizadas y de su utilidad. Siempre se invitó a los padres a estar presentes durante toda la exploración, lo que hicieron prácticamente todos.

Los dos grupos principales se diseñaron para ser homogéneos en todas las características principales excepto en el padecimiento de bronquiolitis, con el objeto de poder atribuir las diferencias observadas a esta enfermedad.

III.2.- PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

III.2.1.- Aparataje utilizado

Para las diferentes mediciones de la función pulmonar se utilizó un sistema comercial integrado y transportable denominado PEDS, fabricado por Medical Associates Inc., Hatfield, Pennsylvania, EE.UU. Las partes de que consta y sus características técnicas son:

2.1.1.- Neumotacógrafo tipo Fleisch 0, unido a un transductor de presión diferencial que mide el flujo que pasa por él, con límites entre ± 24 L/min, siendo lineal en todo este rango. Presenta una resistencia de 1,7 cmH₂O/L·s a 14,118 L/min y un volumen de 4,7 mL. Tiene incorporada una resistencia calefactora de 1,2 W y trabaja a una temperatura de 36°C.

2.1.2.- Transductor de presión tipo Validyne, con dos tomas de presión, una para la presión oral y otra para la presión esofágica, con un rango de ± 50 cmH₂O y una respuesta plana hasta 800 Hz. La cavidad de medida de presión tiene un volumen de 0,066 cm³.

2.1.3.- Unidad central constituida por un ordenador personal con microprocesador Intel 80386 y coprocesador matemático. Esta unidad recibe la información del neumotacógrafo (flujo instantáneo) y del transductor de presión (presión oral y esofágica, cuando proceda cada una) y calcula la variación de volumen (mediante la integración del flujo instantáneo frente al tiempo) y la presión transpulmonar (calculando la diferencia entre la presión oral y esofágica). Durante la realización de la prueba muestra un registro gráfico en tiempo real de las variables oportunas en su monitor en color. Una vez finalizada cada maniobra exploratoria graba los datos obtenidos de forma digital en soporte informático y calcula automáticamente las principales magnitudes involucradas en cada maniobra, presentándolas en pantalla o en impresora.

Además, controla los dispositivos periféricos, que son la válvula de oclusión y la válvula de apertura de la unidad de compresión torácica externa, para que su apertura y cierre ocurra en el momento oportuno. Opcionalmente este control puede ejercerse manualmente por el operador a través del teclado.

2.1.4.- Unidad de compresión torácica externa, constituida por un reservorio de aire a presión regulada manualmente entre 10 y 100 cmH₂O, unido por una válvula solenoide a un tubo corrugado inexpandible que lo une a las chaquetillas torácicas. La citada válvula solenoide tiene dos posiciones, reguladas por la unidad central.

La posición de reposo cierra el reservorio y une el tubo corrugado al ambiente. La posición activa une el reservorio al tubo corrugado y cierra la conexión al ambiente, con lo que la presión que hay en el reservorio se transmite prácticamente íntegra a la chaquetilla debido al pequeño volumen de esta con respecto al del reservorio.



Figura 17.- Unidad de compresión torácica externa.

2.1.5.- Chaquetillas torácicas. Son piezas de plástico rectangulares cuya pared está hueca limitando una cavidad colapsada durante el reposo pero que se llena de aire a presión durante la activación. La cara externa de la chaquetilla es de plástico duro para que no pueda hincharse hacia afuera. La cara interna es de plástico más distensible con lo que la presión se aplica fundamentalmente sobre el niño, y no se pierde en expansión hacia fuera. El tamaño de las chaquetilla usadas es de 64 x 30 cm y de 73 x 35 (ancho por alto). En su lados cortos tiene unos cierres tipo velcro para cerrarse sobre el tórax y abdomen del niño ajustándose a éste sin

limitar sus movimientos respiratorios. En su cara externa tiene una conexión para el tubo corrugado.

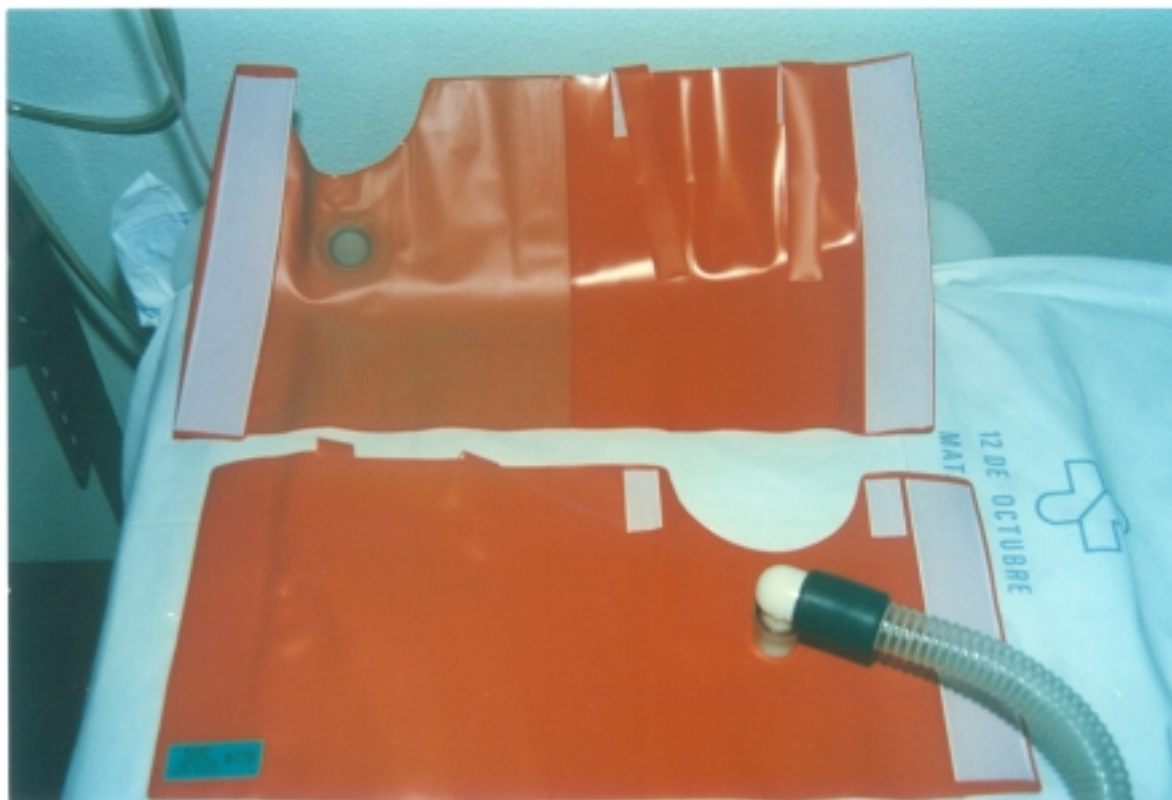


Figura 18.- Chaquetillas torácicas deshinchadas.

2.1.6.- Válvula de oclusión, regulada por la unidad central, que se coloca en la parte distal del neumotacógrafo de forma que todo el flujo tenga que pasar por ella. En posición de reposo, esta válvula no obstruye el paso del flujo y tiene un volumen de 4 cm³. Cuando se activa, cierra el paso del flujo, con lo que permite realizar la maniobra estática descrita más adelante.



Figura 19.- Válvula de oclusión.

2.1.7.- Balones esofágicos. Utilizados para la medición de la presión esofágica, cumplen con los criterios descritos para este tipo de balones. Miden 40 mm de largo y 10 mm de ancho. Los detalles de su inserción se exponen en la página 103.

Este aparataje se calibró con un rotámetro de precisión para flujos entre ± 24 L/min y con un manómetro de agua entre ± 50 cmH₂O. Los datos de esta calibración se almacenaron en el programa informático y cada semana se recalibró con un dispositivo automático incluido en el equipo y los datos obtenidos se comparaban con la calibración original, aceptándose una diferencia máxima de 5% con respecto a la calibración original.

Todo el proceso de recogida de datos y los cálculos posteriores se realizan con un programa de usuario elaborado por la empresa constructora del aparato.

III.2.2.- Pruebas realizadas

Se determinaron las propiedades mecánicas del sistema respiratorio mediante la técnica de oclusión única teleinspiratoria y la curva flujo volumen en espiración parcial forzada con chaquetilla neumática en todos los grupos, y las propiedades mecánicas pulmonares mediante la técnica dinámica en los grupos bronquiolitis y postbronquiolitis. Esta última técnica no se realizó en el grupo control por que requiere la inserción de un balón esofágico, que es algo molesto para el niño aún sedado, y previamente nuestro grupo ha mostrado la excelente correlación que existe entre la técnica estática y la dinámica²¹³. En el caso de los niños afectos de bronquiolitis sí se realizó esta medición para tener un dato más directo de estas magnitudes. Estas tres pruebas se realizaron en el orden expuesto, de forma que la técnica dinámica fue la última que se realizó, para que la inserción del balón no alterara las otras medidas. Todas estas pruebas se realizaron bajo sedación con hidrato de cloral.

III.2.2.1.- Sedación con hidrato de cloral. Todas las mediciones de la función pulmonar se realizaron bajo sedación con hidrato de cloral. Se usó una solución preparada por el Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre que contiene 100 mg/ml de hidrato de cloral en suero glucosado al 5%. Se administró por vía oral o rectal a una dosis inicial de 100 mg/kg peso. Si el niño vomitaba o defecaba (según la vía de administración) antes de quince minutos tras la administración se administraba una segunda dosis mitad de la primera por la vía que no se hubiera utilizado. Se repitió la mitad de la dosis si en 40 minutos no se había logrado la sedación adecuada. Una vez conseguido un sueño profundo que permitiera la manipulación del niño, se procedió a las siguientes determinaciones de la función pulmonar realizadas en el mismo orden que sigue en todos los casos.

III.2.2.2.- Técnica de oclusión única teleinspiratoria. Esta técnica mide las propiedades mecánicas del sistema respiratorio. Para la realización de esta técnica se registró simultáneamente el flujo producido por la respiración espontánea, el incremento de volumen producido y la presión en la boca. Para ello se aplicó a la cara del niño una mascarilla con un borde almohadillado unida al neumotacógrafo, que media el flujo, y este a su vez unido a la válvula de oclusión. Este sistema de mascarilla produce un perfecto

acoplamiento a la cara del lactante e impide pérdidas. Además se registró la presión en la boca mediante el transductor de presión que se une mediante un tubito de plástico rígido a la parte proximal del neumotacógrafo. Para la realización de esta técnica no es necesario la inserción de balón esofágico, lo que facilita mucho su realización.



Figura 20.- Dispositivo para la realización de la técnica de oclusión única teleinspiratoria tal como se aplicó a uno de los lactantes.

La maniobra realizada fue la siguiente: el niño respira normalmente por la mascarilla y se registra el flujo producido y la presión oral. Mediante integración del flujo frente al tiempo se calcula la variación de volumen. Tras un período inicial de estabilización de la respiración se inician las maniobras de oclusión. Al indicar al la unidad central que proceda, esta espera a que haya al menos tres respiraciones estables con un volumen corriente que no difiera entre sí más de un 10% y entonces ocluye la válvula automáticamente al final de la cuarta inspiración normal durante un tiempo igual al 50% de la duración de un ciclo respiratorio normal. La oclusión genera un aumento de presión en la boca que alcanza una meseta (P_m), mientras el flujo se mantiene a cero y el volumen no varía. Al liberarse la oclusión, se produce un flujo espiratorio que depende sólo de la

presión meseta y de la resistencia del sistema respiratorio completo, debido a la relajación muscular que produce el reflejo de HERING-BREUER. Las bases teóricas que justifican esta técnica se han expuesto en la introducción (véase la página 64).

En esta técnica se miden dos magnitudes principales:

* La distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs}), calculado como V_t/P_m . Como V_t se toma el volumen corriente medio de las tres respiraciones previas, siempre que este no varíe en más de un 10% de uno a otro.

* La resistencia total del sistema respiratorio (R_{rs}), calculado como P_m/F . El flujo utilizado es el valor extrapolado a volumen espirado igual a cero con la recta de regresión de la relación flujo volumen calculada en la parte media de la curva de espiración, que es la parte que suele ser recta y que representa la relación entre la presión y el volumen sin alteraciones debidas a las turbulencias (véase la figura 10 de la página 65).

Además se obtienen otras variables secundarias de menos interés, como son la constante de tiempo, el volumen corriente, y la frecuencia respiratoria. El programa informático analiza cada maniobra y la califica de apropiada o inapropiada, según se ajuste o no a los modelos teóricos. En todos los casos el autor revisó manualmente cada maniobra y decidió finalmente si era apropiada o no. Siempre, en todos los grupos, se obtuvieron un mínimo de cinco maniobras correctas por cada niño, y el dato estudiado fue la media de cada variable en todas las maniobras correctas.

III.2.2.3.- Espiración parcial forzada con chaquetilla neumática. Tras terminar la prueba anterior, se colocó la chaquetilla neumática apropiada al tamaño de cada niño alrededor de su tórax y abdomen, ajustada pero sin limitar sus movimientos respiratorios. En todos los casos se pusieron *los brazos fuera* y sólo cuando con esta posición no se obtuvieron maniobras técnicamente correctas se recurrió a poner los brazos dentro de la chaquetilla. Se conectó la chaquetilla al tubo corrugado y se reguló la presión del reservorio entre 60 y 80 cmH₂O. Se retiró la válvula de oclusión de la parte distal del neumotacógrafo, así como la conexión para la presión oral de su parte proximal, pues

ninguno de estos dispositivos es necesario para la realización de esta prueba. Tras alcanzar una respiración estable, se indicaba a la unidad central que procediera a realizar la maniobra exploratoria. Tras al menos tres respiraciones estables, activaba la chaquetilla al final de una inspiración normal, con lo que la presión del reservorio pasaba a la chaquetilla, que se hinchaba y comprimía el tórax y abdomen del niño, produciendo una espiración forzada. El monitor mostraba una gráfica de flujo volumen y una vez realizada esta maniobra, analizaba los resultados y mostraba en la pantalla la gráfica final obtenida y el valor de V_{maxFRC} alcanzado. La maniobra se repetía si así se le indicaba a la unidad central. Se realizaron varias maniobras a diferentes presiones. Se comenzó en general a 60 u 80 cmH₂O, subiendo la presión de 10 en 10 cmH₂O hasta llegar a un máximo de 100 cmH₂O. En algunos casos se obtuvieron mejores resultados con presiones menores de 60 cmH₂O. En todos los casos se exploró todo el rango de presiones y se insistió más en aquella a la que se obtuvieron mejores curvas espiratorias. La posición de la cabeza del niño se modificó según se advirtiera o no cierta obstrucción espiratoria alta. En general, la rotación lateral leve era la mejor posición para la espiración, pero esto varió con cada niño. Finalmente, se utilizó como resultado final el V_{maxFRC} más alto de todos los alcanzados.



Figura 21.- Dispositivo para la realización de la espiración parcial forzada tal como se aplicó a uno de los lactantes.

III.2.2.4.- Estudio dinámico de la mecánica pulmonar. Tras finalizar la maniobra anterior, y sólo en los grupos bronquiolitis y postbronquiolitis, se insertó un cateter balón en el tercio inferior del esófago. El cateter se insertó deshinchado y con la conexión abierta con el propósito de que el balón estuviera colapsado. Se lubricó y se insertó por vía oral. Se conectó a través de una llave de tres pasos estándar a la toma de presión esofágica del transductor de presión manteniendo la conexión al ambiente abierta con el fin de que la presión negativa del esófago expandiera el balón de forma que se adaptara lo más posible a su pared y contuviera el volumen más adecuado. La llave de tres pasos se cerró al ambiente al inicio de una inspiración normal. Para ver si el registro de la presión esofágica era correcto se observó su trazado en el monitor del ordenador a tiempo real. Un registro adecuado produce una inflexión negativa en la inspiración. Si por el contrario, la inflexión era positiva en la inspiración, en general se debía a que se había introducido demasiado el balón y se estaba registrando la presión gástrica. Esta situación se soluciona fácilmente sacando unos centímetros el cateter y observando cuando el

registro es satisfactorio. Cuando hubo dudas sobre la calidad de este registro se utilizó la técnica de oclusión, durante la cual la presión transpulmonar se debe mantener constante.



Figura 22.- Dispositivo para el estudio dinámico de la mecánica pulmonar.

Una vez obtenido un buen registro de la presión pleural, se aplicó a la cara del niño la mascarilla almohadillada unida al neumotacógrafo, que en su parte proximal tiene una toma para registrar la presión oral. Con este dispositivo colocado (figura 22) se registra el flujo, los cambios de volumen (por integración del flujo frente al tiempo) y la presión transpulmonar. Cuando todo el sistema registraba correctamente, se procedió a grabar los datos obtenidos en períodos de 3 minutos. En general se obtuvieron de 2 a 4 de estos períodos. Una vez obtenidos los datos, el ordenador calcula las variables más importantes para cada ciclo respiratorio, que en nuestro caso fueron la distensibilidad y la resistencia pulmonar dinámica, por el método de regresión por mínimos cuadrados a la ecuación de movimiento de RÖRHER (véase página 57). Sólo se incluyen en los datos los ciclos respiratorios que cumplen los supuestos teóricos que permiten el cálculo de estas variables, fundamentalmente que el volumen espiratorio no difiera del inspiratorio en más de un 10

% y que el coeficiente de regresión r sea superior a 0,95. Los datos analizados son la media de los valores obtenidos para cada período estudiado. Se utilizaron los datos del período que mejor calidad de registro presentara.

La inserción del cateter esofágico es molesta para el niño y para soportarla bien necesita un buen grado de sedación. En ocasiones los niños se despertaban al intentar su inserción y en ningún caso se intentó la reeducción para realizar esta última prueba, por lo que en varios lactantes no pudo realizarse esta técnica.

III.3.- SECUENCIA DE ESTUDIO Y CONDICIONES CLÍNICAS DE APLICACIÓN

Las pruebas anteriormente descritas se realizaron en una sola sesión en cada niño. El momento de la realización fue el siguiente:

3.1.- Grupo bronquiolitis. Las pruebas se realizaron en las primeras 24 horas de su ingreso, esto es, durante la fase aguda de la enfermedad. Se realizaron en la misma cuna en la que estuviera ingresado, con el mismo aporte de oxígeno en carpa que precisara como tratamiento de la hipoxemia. En la mayoría de los niños se monitorizó la saturación de oxígeno por pulsioximetría, manteniéndola por encima de 90%.

3.2.- Grupo postbronquiolitis. Las pruebas se realizaron de 2 a 5 meses después de la fase aguda de la bronquiolitis, en el momento en que mejor se encontraran clínicamente. Siempre con al menos 15 días entre la realización de las pruebas y cualquier reagudización anterior o proceso respiratorio de vías altas. Se realizaron en el laboratorio de función pulmonar de lactantes de la Sección de Neumología y Alergia Infantil utilizando los mismos aparatos y el mismo protocolo que para el grupo bronquiolitis.

3.3.- Grupo control. Las pruebas se realizaron en un momento entre los 1 y los 12 meses, siempre que se cumplieran los criterios de inclusión y que no se hubiera tenido ningún proceso respiratorio de vías altas en los últimos 15 días. Se realizaron en el laboratorio de función pulmonar de lactantes de la Sección de Neumología y Alergia

Infantil utilizando los mismos aparatos y el mismo protocolo que para el grupo bronquiolitis.

III.4.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

Todas las variables estudiadas se introdujeron en una base de datos creada con el programa RSIGMA BABEL (Horus Hardware, Madrid) para ordenadores personales. Las pruebas estadísticas aplicadas son las estándares aceptadas en la estadística bi y multivariante y en particular se han utilizado las recomendaciones de los textos de Domenech²⁵⁴ y Snedecor²⁵⁵. Los cálculos matemáticos se realizaron mediante el citado programa estadístico excepto las regresiones múltiples que se realizaron con el programa SPSS versión PC 4.0.

III.4.1.- Estudios descriptivos

Para la descripción de las muestras se ha utilizado las siguientes técnicas:

III.4.1.1.- Variables cuantitativas. Media y desviaciones estándares. En todos los casos en que se muestra una media se añade tras el signo \pm el correspondiente valor de desviación estándar. En particular la edad se ha calculado como años exactos con fracciones decimales, lo que evita las complicaciones de las variables numéricas basadas en edades cumplidas.

III.4.1.2.- Relación entre variables cuantitativas. Tras dibujar la correspondiente nube de puntos que mostraba gráficamente la relación entre ambas, se procedió al cálculo de regresión por mínimos cuadrados, generalmente a una ecuación lineal. En los casos en que la nube de puntos lo justificara, también se realizó un ajuste por mínimos cuadrados a otros tipos de curvas.

En todos los casos se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r) así como el coeficiente de determinación (r^2), que expresa la proporción de la variabilidad de la variable dependiente que se explica por la variabilidad de la variable independiente.

Cuando la intensidad de la relación lo justificó, se calcularon las bandas de confianza al 95 % de los valores medios e individuales para individuos con los respectivos valores de la variable independiente, expresándose como una figura en la que consta la nube de puntos, la recta de regresión y las curvas que limitan las correspondientes bandas de confianza. Para que el lector pueda comprobar y calcular por si mismo estos intervalos se añaden en cada caso en las correspondientes tablas los valores numéricos que intervienen en su cálculo. Estos son los valores con los que se calculan los correspondientes errores estándares para la predicción de la media y de los valores individuales que son²⁵⁴:

$$s_{\bar{y}_i} = \sqrt{VR \left[\frac{1}{n} + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{SC_x} \right]}$$

$$s_{y_i} = \sqrt{VR \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{SC_x} \right]}$$

Donde $s_{\bar{y}_i}$ es el error estándar para la predicción de la media, s_{y_i} el error estándar para la predicción de los valores individuales, VR la variancia residual, n el número de sujetos de la muestra, x_i el valor de la variable independiente para el que se predice y, \bar{x} la media de la variable independiente en la muestra y SC_x la suma de cuadrados de la variable independiente.

Las bandas de confianza quedan delimitadas para cada valor de la variable independiente por dos puntos con los siguiente valores respectivamente, para la media y para los valores individuales²⁵⁴:

$$\bar{y}_i \pm t_{n-2; \alpha/2} S_{\bar{y}_i}$$

$$\bar{y}_i \pm t_{n-2; \alpha/2} S_{y_i}$$

Donde $t_{n-2; \alpha/2}$ es el valor de la t de Student-Fisher para n-2 grados de libertad para $\alpha/2$.

Así mismo se utilizó una regresión lineal múltiple por mínimos cuadrados para investigar la relación entre los valores de las diversas magnitudes de función pulmonar y los datos de persona. Sólo se expresan cuando su r^2 es superior al de una única variable.

III.4.1.3.- Variables cualitativas. Se describen mediante el correspondiente valor porcentual para la proporción de cada categoría. Cuando es oportuno se añade el correspondiente intervalo de confianza para la proporción calculado por la aproximación normal o por la fórmula exacta de MIETINEN, según sea apropiado.

III.4.2.- Comparación de variables

Para evitar el problema del aumento del error alfa a causa de las comparaciones múltiples se establecieron claramente las comparaciones que se preveían hacer, así como la prueba estadística a utilizar.

Se previó una comparación inicial entre los grupos estudio y control en relación a las variables sexo y antropométricas, por ser las más importantes en la determinación de los valores de función pulmonar en esta edad. Si fueran comparables en estas variables, las siguientes comparaciones se realizarían con técnicas bivariantes. Si por el contrario fueran diferentes con significación estadística en una o más variables, tales comparaciones se realizarían controlando para dichas variables. El método de control fue la regresión lineal múltiple.

Las comparaciones previstas fueron las de todas las variables de función pulmonar entre los grupos bronquiolitis y control. Se comprobaría primero si cada una de estas variables tenía una distribución normal mediante el test de KOLMOGOROV-SMIRNOV. En caso positivo se realizaría la comparación con pruebas paramétricas (prueba de STUDENT-FISHER o regresión múltiple) y en caso negativo, pruebas no paramétricas (prueba de MANN-WITNEY).

La comparación de las variables de función pulmonar en el grupo postbronquiolitis seguramente precisaría de control para las variables de edad, talla y peso, pues al realizarse las determinaciones de 2 a 5 meses después de superar la fase aguda de la bronquiolitis sería más que probable que estos niños fueran mayores que los otros dos grupos. La técnica estadística utilizada sería la regresión múltiple codificando el grupo con variables ficticias²⁵⁶.

Finalmente en todas las regresiones y comparaciones se indica el grado de significación (p) bien con su valor exacto o con su límite superior, siempre considerando pruebas bilaterales. En las comparaciones en que es pertinente y calculable, se indica el intervalo de confianza al 95 % para la diferencia encontrada, por ser este dato mucho más representativo de la relevancia clínica de la diferencia encontrada que el simple grado de significación p²⁵⁴.

III.4.3.- Capacidad de las variables para diferenciar los datos normales de los patológicos

Para estudiar el capacidad de cada variable para discriminar entre los datos normales y los patológicos se construyeron las correspondientes curvas ROC, que relacionan la sensibilidad (ordenadas) frente 1-especificidad (abscisas) para diferentes puntos de corte. Cuanto más alejada esté esta curva de la línea de identidad (diagonal) mayor es la capacidad para diferenciar entre la población normal y la patológica²⁵⁷. El punto de corte más apropiado para este propósito puede variar según las aplicaciones que se de a la prueba, pero en general es precisamente el más alejado de la línea de identidad.

IV.- RESULTADOS

IV.- RESULTADOS

De la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión del estudio resultaron un grupo de bronquiolitis de 19 lactantes y un grupo control de 44, cuyas características se exponen a continuación.

IV.1.- DESCRIPCIÓN DEL GRUPO CONTROL

Este grupo control constituye el primer grupo de niños normales en nuestro país estudiado con estas técnicas y por lo tanto la descripción detallada de sus resultados es interesante tanto como referencia futura como para comparación de sus valores con los pocos estudios de normalidad publicados hasta la fecha en otros países.

IV.1.1.- Características demográficas

El grupo control lo formaron 21 niñas y 23 niños con una edad de $0,46 \pm 0,10$ años decimales (rango de 0,26 a 0,73), un peso de $7,34 \pm 0,79$ kg (rango de 6,0 a 10,0) y una talla de $64,5 \pm 3,0$ cm (rango de 58 a 73).

IV.1.2.- Propiedades mecánicas del sistema respiratorio

Las principales magnitudes que caracterizan las propiedades mecánicas en general son la distensibilidad (en este caso la distensibilidad total del sistema respiratorio, C_{rs}) y la resistencia (en este caso la resistencia total del sistema respiratorio, R_{rs}). Los valores medios obtenidos para estas dos magnitudes se ven en la tabla X.

Grupo	n	C_{rs} (ml/cmH ₂ O)	C_{rs}/kg (ml/cmH ₂ O kg)	R_{rs} (cmH ₂ O/L·s)	V_{maxFRC} (ml/seg)	% V_{maxFRC} previsto
Control	44	7,50 ± 1,77 [4,4 - 13,0]	1,03 ± 0,26 [0,59 - 1,71]	55,9 ± 14,6 [34 - 96]	190 ± 61 [60 - 311]	113,6 ± 34,8 [35,4 - 117,6]

Tabla X.- Valores de las pruebas de función pulmonar en el grupo control. Se expresan como media ± desviación estándar [rango]. C_{rs} , distensibilidad total del sistema respiratorio obtenida por oclusión única teleinspiratoria; R_{rs} , resistencia total del sistema respiratorio obtenida por oclusión única teleinspiratoria; V_{maxFRC} , flujo máximo a nivel de la capacidad residual obtenida con la compresión torácica externa con chaquetilla neumática; % V_{maxFRC} previsto, porcentaje sobre el valor previsto por TEPPER¹⁹¹.

La relación de estas magnitudes con los valores antropométricos y la edad es importante para valorar el efecto del crecimiento y desarrollo sobre estos valores y para establecer patrones de normalidad. Exponemos los resultados de las dos principales variables a continuación.

IV.1.2.1.- Distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs}). La relación entre la distensibilidad total del sistema respiratorio y la edad, talla y peso se muestra en las figuras 23, 24 y 25 y en la tabla XI. Las figuras muestran las nubes de puntos de los valores de C_{rs} en relación a la edad, peso y talla de los niños del grupo control. También se muestra la recta de regresión en cada caso. La tabla XI muestra los resultados de la regresión de la edad, peso y talla sobre C_{rs} , junto con los valores precisos para realizar los test de hipótesis y construir los intervalos de confianza.

Variable	Edad	Peso	Talla
A ± ES	5,596 ± 1,250	6,903 ± 2,556	-0,952 ± 5,710
B ± ES	4,124 ± 2,640	0,082 ± 0,346	0,131 ± 0,088
r^2	0,06	0,00	0,05
SC _x	0,43	26,694	387
VR	3,0261	3,198	3,043
p	0,13	1	0,15

Tabla XI.- Regresión lineal de la distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs}) sobre las variables de persona. B: coeficiente estimado de la variable predictora ± su error estándar; A: término independiente de la ecuación lineal ± su error estándar; r^2 : coeficiente de determinación, que estima la proporción de la variabilidad de la variable dependiente que se explica por la variación de la variable independiente; SC_x: suma de los cuadrados de la variable independiente; VR: variancia residual; p: grado de significación.

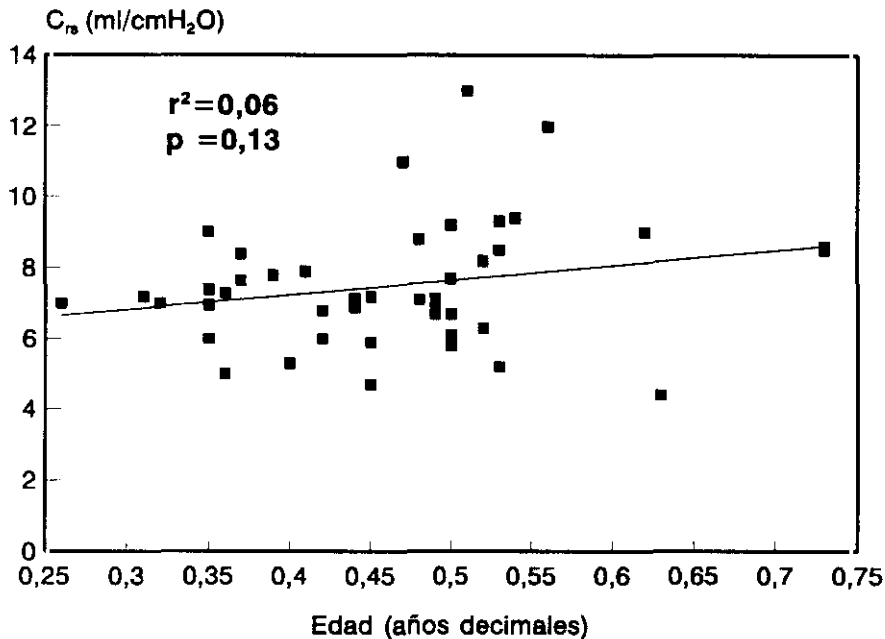


Figura 23.- Relación entre C_{rs} y edad. Los valores de la recta de regresión se indican en el tabla XI.

De estas tres variables, la edad muestra la mejor correlación con C_{rs} , aunque con un r^2 bajo (0,06) y no significativo ($p=0,13$). La inspección de la nube de puntos no muestra que pueda haber una relación no lineal.

La relación entre C_{rs} y el peso es sorprendentemente escasa. En la figura 24 se muestra que no existe una tendencia clara entre el peso y C_{rs} , lo que se demuestra también en la tabla XI, donde vemos que no hay correlación estadística entre peso y C_{rs} ($r^2=0,00$; $p=1$). Este resultado no deja de ser sorprendente, pues clásicamente se relativiza el valor de la C_{rs} con respecto al tamaño del niño dividiéndolo por el peso (C_{rs}/P). Curiosamente esta variable sí es útil para cuantificar la afectación de la mecánica pulmonar en los niños con bronquiolitis (véase el apartado IV.5, página 140).

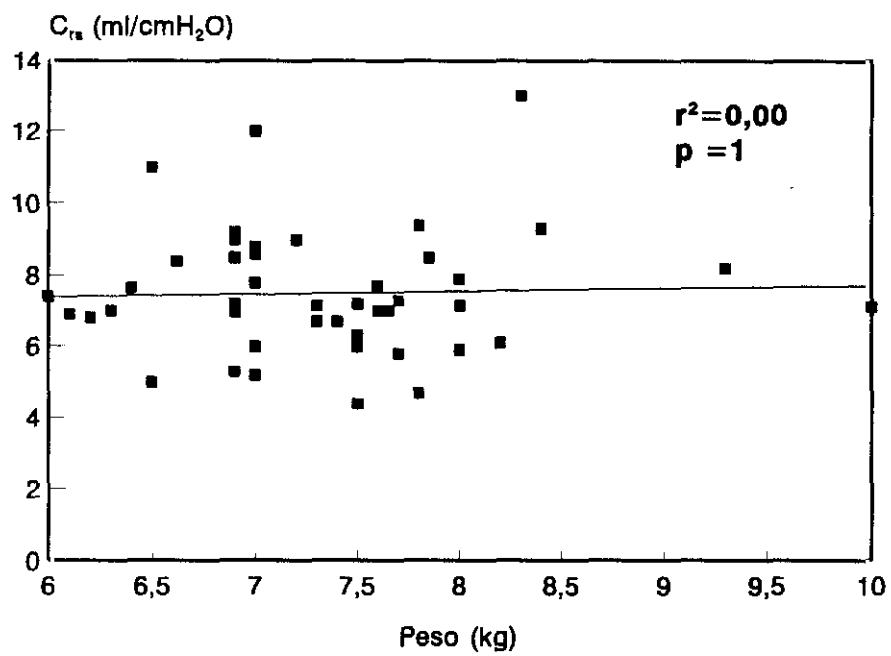


Figura 24.- Relación entre C_n y peso. Los datos de la recta de regresión se indican en la tabla XI.

Tampoco con la talla existe una correlación buena (figura 25 y tabla XI).

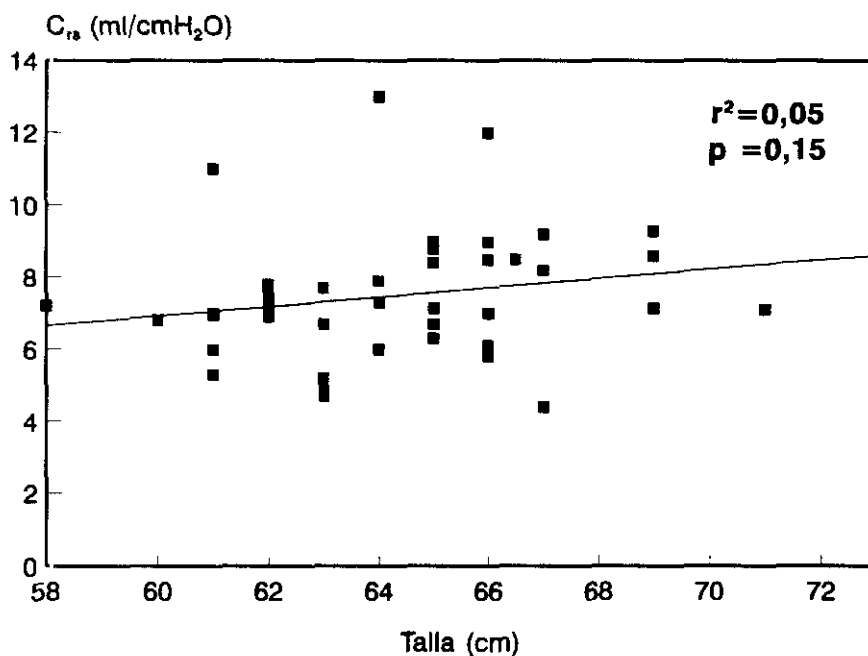


Figura 25.- Relación entre C_{na} y talla. Los datos de la recta de regresión se indican en la tabla XI.

IV.1.2.2.- Resistencia total del sistema respiratorio (R_{rs}). Las figuras 26, 27 y 28 y la tabla XII representan la relación entre la resistencia y edad, talla, y peso. Sólo existe una relación significativa con la edad, pero de escasa entidad ($r^2=0,13$).

Variable	Edad	Peso	Talla
A ± ES	80,674 ± 9,905	58,413 ± 21,177	129,918 ± 47,140
B ± ES	-53,443 ± 20,919	-0,33 ± 2,867	-1,148 ± 0,730
r ²	0,13	0,00	0,06
SC _x	0,43	26,694	387
VR	190,055	219,518	207,400
p	0,01	1	0,12

Tabla XII.- Regresión lineal de la resistencia total del sistema respiratorio (R_{rs}) sobre las variables de persona. B: coeficiente estimado de la variable predictora ± su error estándar; A: término independiente de la ecuación lineal ± su error estándar; r²: coeficiente de determinación, que estima la proporción de la variabilidad de la variable dependiente que se explica por la variación de la variable independiente; SC_x: suma de los cuadrados de la variable independiente; VR: variancia residual; p: grado de significación.

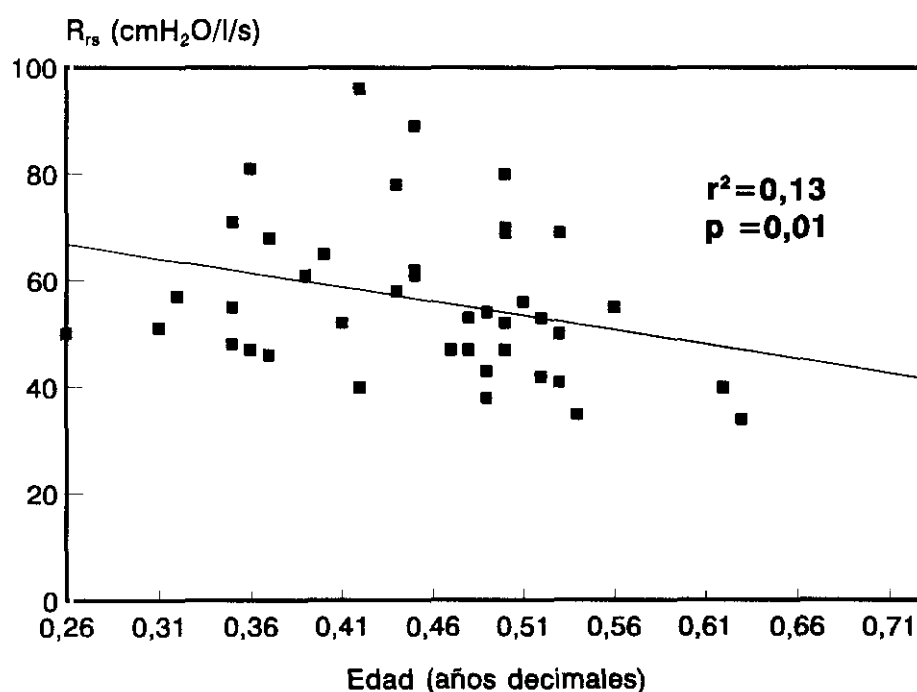


Figura 26.- Relación entre R_{rs} y edad. Los datos de la recta de regresión se indican en la tabla XII.

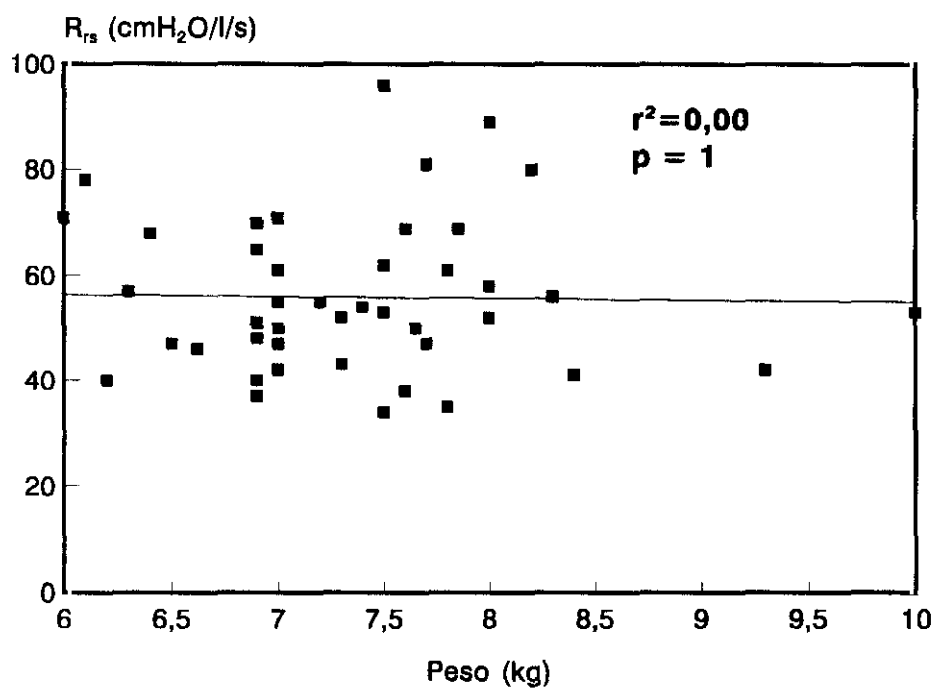


Figura 27.- Relación entre R_{rs} y peso. Los datos de la recta de regresión se indican en la tabla XII.

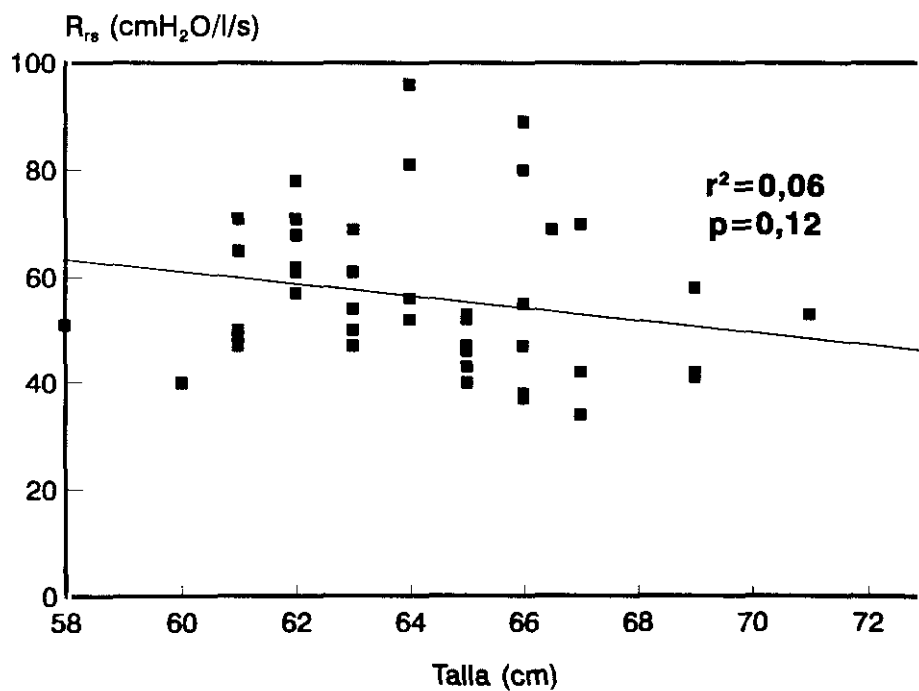


Figura 28.- Relación entre R_{rs} y talla. Los datos de la recta de regresión se indican en el tabla XII.

IV.1.3.- Espiración parcial forzada con chaquetilla neumática

La variable más interesante que cuantifica esta maniobra es el flujo máximo alcanzado a nivel de la capacidad residual funcional ($V_{\max\text{FRC}}$). Esta variable puede estudiarse en valores absolutos o bien como porcentaje de los valores previstos en otros estudios sobre niños normales.

IV.1.3.1.- $V_{\max\text{FRC}}$: Valores absolutos. Los valores de la regresión lineal de la $V_{\max\text{FRC}}$ con las variables de persona se muestran en la tabla XIII.

Variable	Edad	Peso	Talla
A \pm ES	117,859 \pm 42,779	213,123 \pm 88,016	-251,608 \pm 189,83
B \pm ES	156,386 \pm 90,347	-3,113 \pm 11,918	6,854 \pm 2,942
r^2	0,07	0,00	0,12
SC_x	0,43	26,694	387
VR	3545,1604	3791,890	3363,260
p	0,09	1	0,02

Tabla XIII.- Regresión lineal del flujo máximo en la capacidad residual funcional ($V_{\max\text{FRC}}$) sobre las variables de persona. B: coeficiente estimado de la variable predictora \pm su error estándar; A: término independiente de la ecuación lineal \pm su error estándar; r^2 : coeficiente de determinación, que estima la proporción de la variabilidad de la variable dependiente que se explica por la variación de la variable independiente; SC_x : suma de los cuadrados de la variable independiente; VR: variancia residual; p: grado de significación.

En ella se ve como la talla es la mejor variable predictora, aunque con un r^2 pequeño (0,12), pero significativo ($p=0,02$). Ni el peso ni la edad tienen una regresión lineal significativa ni aumentan el r^2 cuando se añaden a la talla en una regresión múltiple. Las figuras 29, 30 y 31 muestran gráficamente la relación entre esta variable y las citadas, mostrando esta última los límites de las bandas de confianza para la predicción de la media y de los valores independientes.

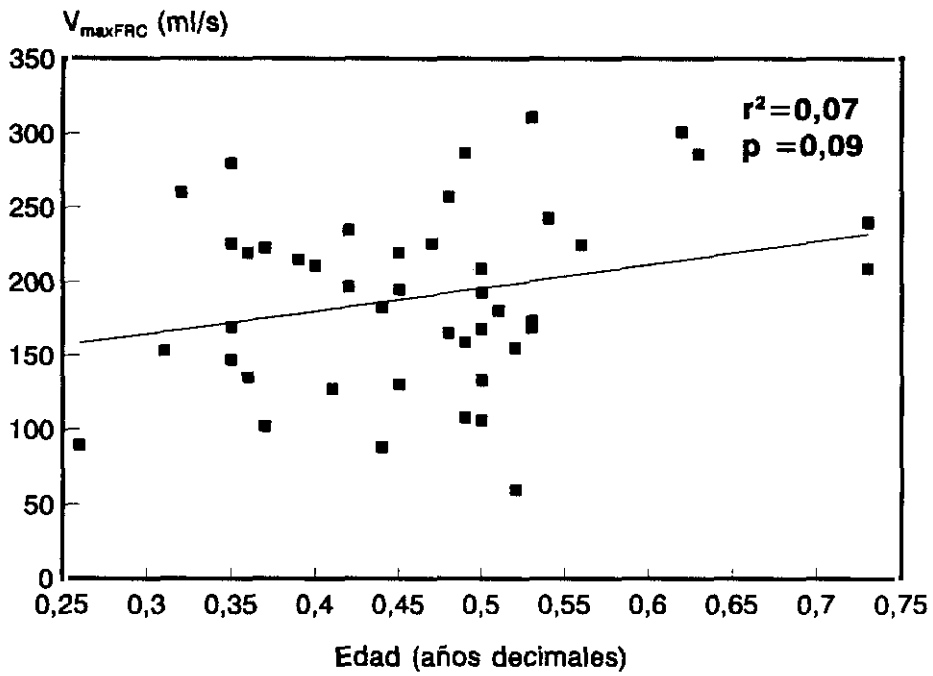


Figura 29.- Relación entre V_{maxFRC} y edad. Los parámetros de la recta de regresión se muestran en la tabla XIII.

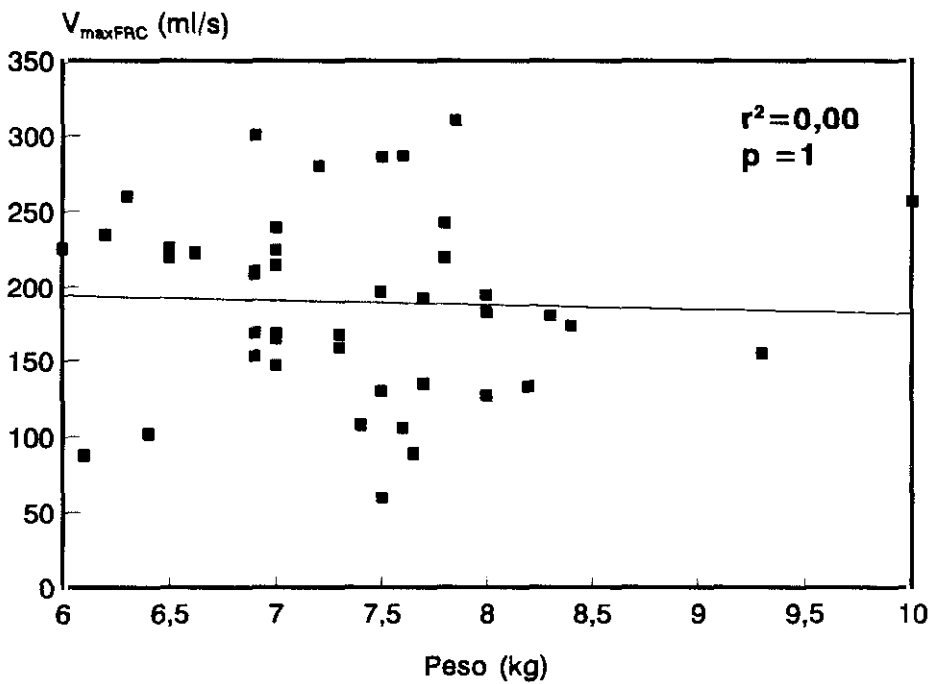


Figura 30.- Relación entre V_{maxFRC} y peso. Los datos de la recta de regresión se muestran en la tabla XIII.

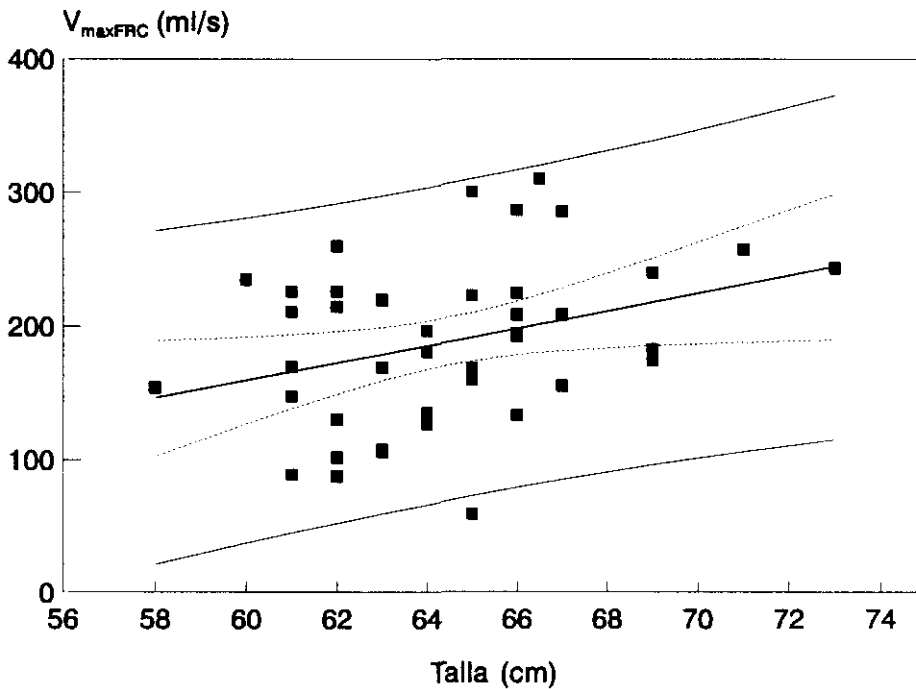


Figura 31.- Relación entre los valores de V_{maxFRC} absolutos y la talla. La línea recta central representa la recta de regresión. Las líneas punteadas los límites del intervalo de confianza para la predicción de la media para cada talla. La curva continua, los límites del intervalo de confianza para la predicción para un individuo de cada talla.

IV.1.3.2.- V_{maxFRC} : valores relativos. Para poder comparar los valores obtenidos en niños de diferentes tallas se suele relativizar el valor de V_{maxFRC} mediante el porcentaje que representa sobre el valor previsto para su talla según los resultados de estudios de normalidad previos, que se han expuesto en la introducción (página 74). La tabla XIV. muestra los valores medios de nuestro grupo cuando se relativiza el valor de V_{maxFRC} con los datos de los cuatro estudios más importantes publicados de normalidad.

	TEPPER ¹⁹¹ 1986	HANRAHAM ¹⁹²	HAMPTON ²²²	TEPPER ²²³ 1993
Grupo Control n=44	113,6 ± 34,8	85,4 ± 26,5	117,2 ± 35,9	92,8 ± 28,9

Tabla XIV.- Valor porcentual medio de V_{maxFRC} cuando se compara con el valor previsto según diversos estudios sobre lactantes normales. Se muestran medias ± desviaciones estándar.

Las figuras 32, 33, 34 y 35 muestran gráficamente estos valores frente a la talla para cada uno de estos estudios.

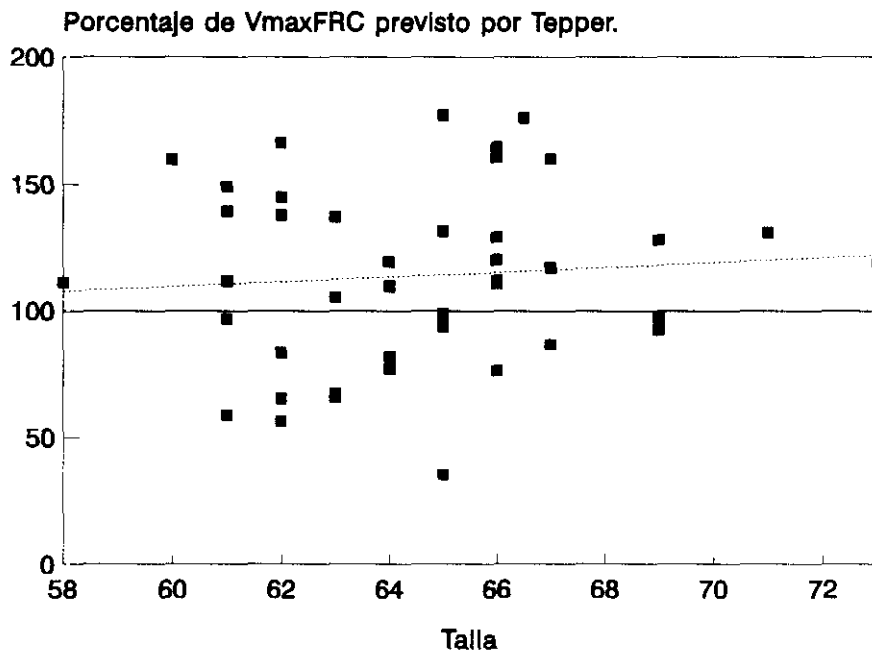


Figura 32.- Valores de V_{maxFRC} expresados como porcentaje del valor previsto por el estudio de TEPPER¹⁹¹ de 1986 en relación a la talla. La línea continua marca el valor 100% y la discontinua la regresión lineal.

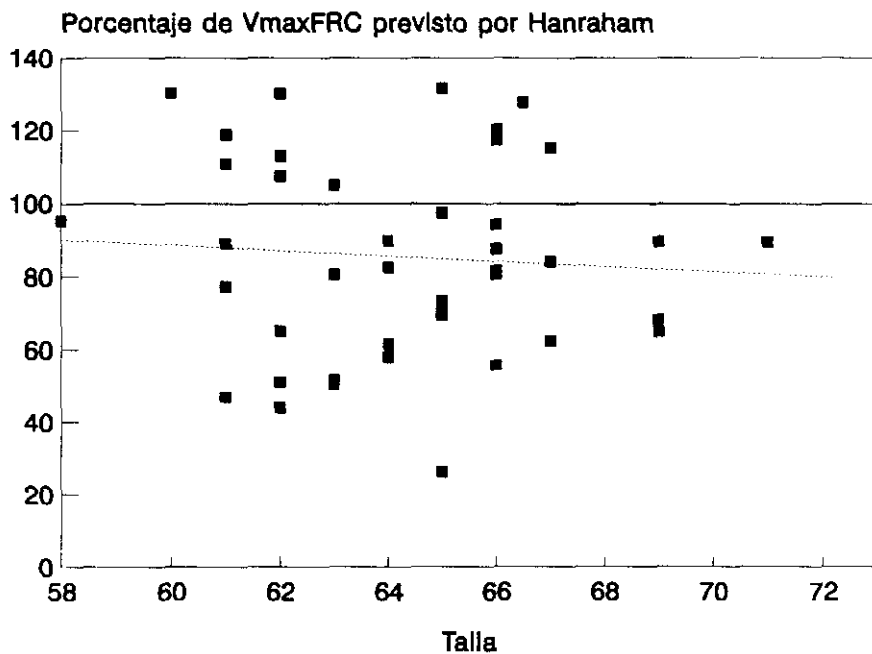


Figura 33.- Valores de V_{maxFRC} expresados como porcentaje del valor previsto por el estudio de HANRAHAM¹⁹² en relación a la talla.

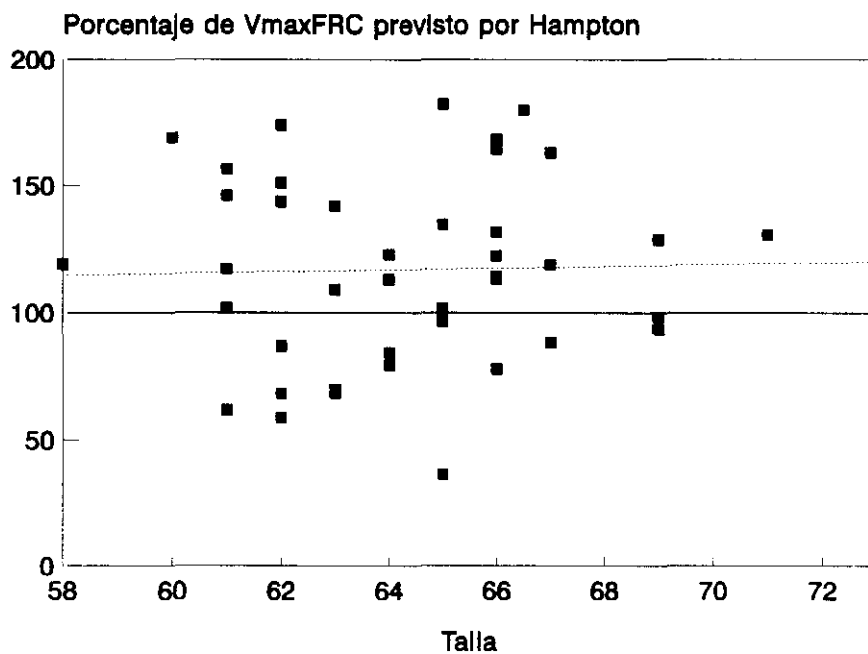


Figura 34.- Valores de V_{maxFRC} expresados como porcentaje del valor previsto por el estudio de HAMPTON²²² en relación a la talla. La línea continua marca el valor 100% y la discontinua la regresión lineal.

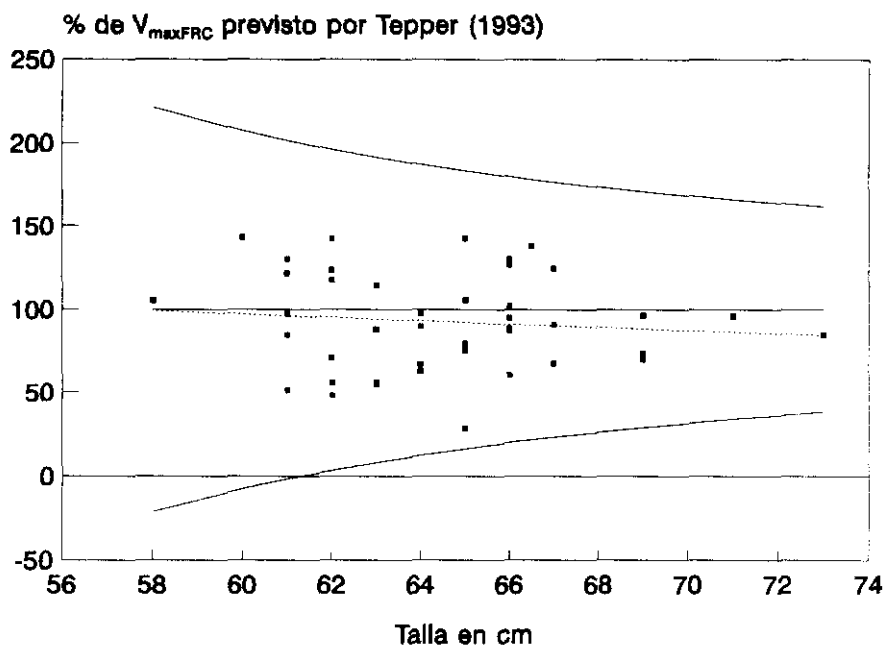


Figura 35.- Valores de V_{maxFRC} expresados como porcentaje del valor previsto por el estudio de TEPPER²²³ de 1993 en relación a la talla. La línea continua marca el valor 100% y la recta discontinua la regresión lineal. Las líneas curvas continuas marcan los límites de normalidad aportados por este autor.

IV.2.- DESCRIPCIÓN DEL GRUPO BRONQUIOLITIS

El grupo bronquiolitis lo compusieron 19 lactantes (10 varones) de edades comprendidas entre 0,18 y 0,89 años decimales, peso entre 5,05 y 9,27 kg y talla entre 55 y 69 cm. Los datos antropométricos de estos niños se muestran en la tabla XV.

Grupo	n	Edad (años decimales)	Peso (kg)	Talla (cm)	Varones (%)
Bronquiolitis	19	0,39 ± 0,18 [0,18 - 0,89]	6,50 ± 1,01 [5,05 - 9,27]	62,4 ± 4,2 [55 - 69]	53 % (10/19)

Tabla XV.- Datos antropométricos y sexo del grupo bronquiolitis. Se muestran medias ± desviación estándar [rango].

En todos los casos se realizó una detección rápida de VRS, que resultó positiva en 13 de los niños (68 %) y negativa en el resto. La duración de su ingreso fue de 3 a 13 días, con una media de 6 ± 3 .

Los resultados de las pruebas de función pulmonar en los niños VRS positivos fueron similares a los de los niños VRS negativos por lo que todas las comparaciones siguientes se realizan con el grupo completo.

Los valores de las pruebas de función pulmonar del grupo bronquiolitis se muestran en la tabla XVI.

Grupo	n	C_n (ml/cmH ₂ O)	C_n/kg (ml/cmH ₂ O kg)	R_n (cmH ₂ O/L·s)	V_{maxFRC} (ml/seg)	% V_{maxFRC} previsto
Bronquiolitis	19	$3,91 \pm 1,69$ [1,9 - 8,0]	$0,59 \pm 0,22$ [0,28 - 1,11]	$63,5 \pm 21,4$ [27 - 96]	58 ± 36 [20 - 143]	$37,1 \pm 23,8$ [14,1 - 107,1]

Tabla XVI.- Valores de las pruebas de función pulmonar en el grupo bronquiolitis. Se expresan como media \pm desviación estándar [rango]. C_n , distensibilidad total del sistema respiratorio obtenida por oclusión única teleinspiratoria; R_n , resistencia total del sistema respiratorio obtenida por oclusión única teleinspiratoria; V_{maxFRC} , flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional obtenido con la compresión torácica externa con chaquetilla neumática; % V_{maxFRC} previsto, porcentaje sobre el valor previsto por TEPPER¹⁹¹.

IV.3.- COMPARACIÓN DEL GRUPO BRONQUIOLITIS CON EL GRUPO CONTROL

IV.3.1.- Comparabilidad basal

Con el fin de asegurar la comparabilidad de los aspectos más relevantes que pueden afectar a los valores de función pulmonar obtenido, se comparan los dos grupos principales, control y bronquiolitis, en relación al sexo, edad, talla y peso. La tabla XVII muestra el resultado de tales comparaciones y las figuras 36, 37 y 38 muestran gráficamente la distribución de estas variables en ambos grupos. Todas las variables tuvieron una distribución compatible con la normal, según la prueba de KOLMOGOROV-SMIRNOV.

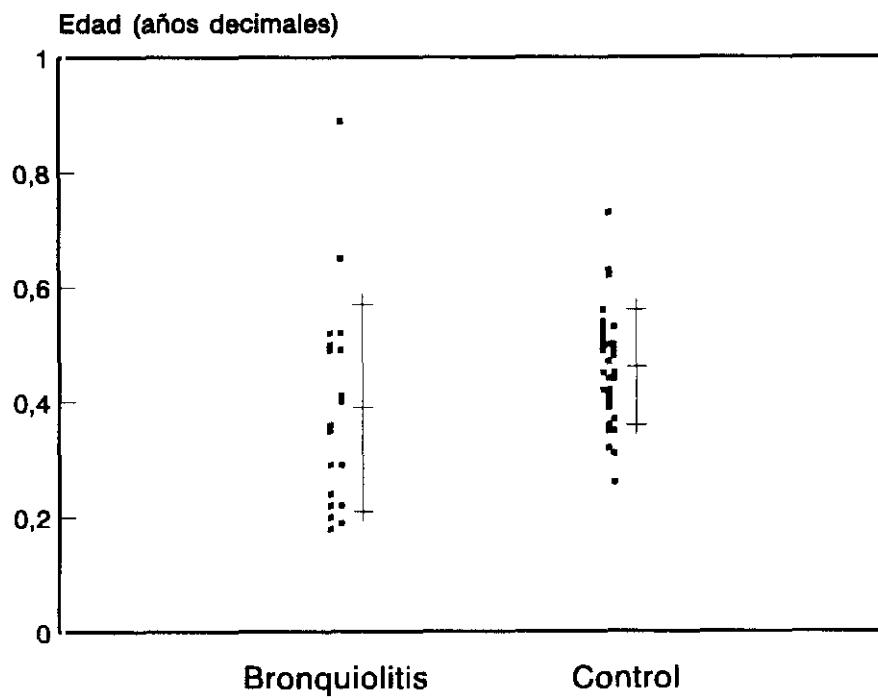


Figura 36.- Comparación de la edad en los grupos bronquiolitis y control. La diferencia no es estadísticamente significativa.

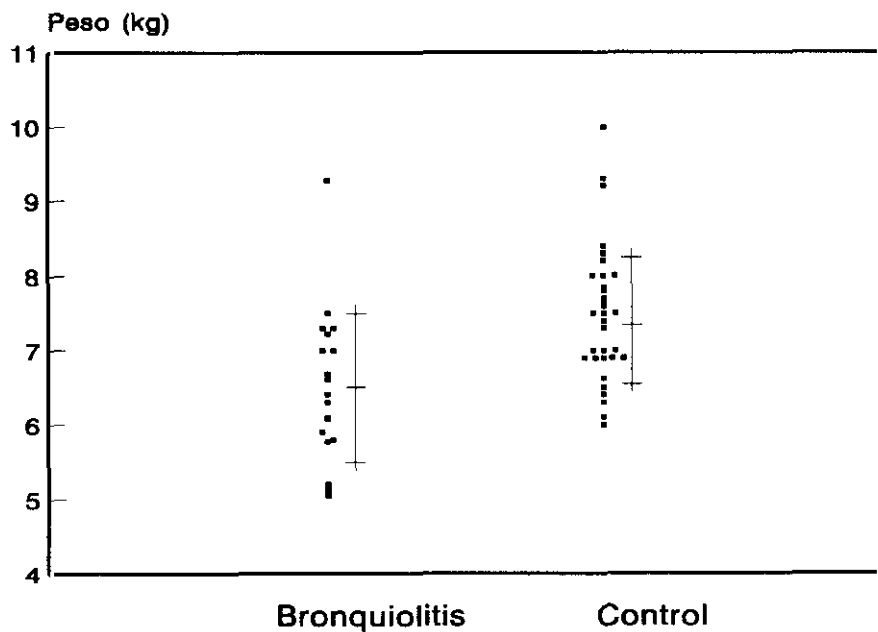


Figura 37.- Comparación del peso en los grupos bronquiolitis y control. La diferencia sí es estadísticamente significativa.

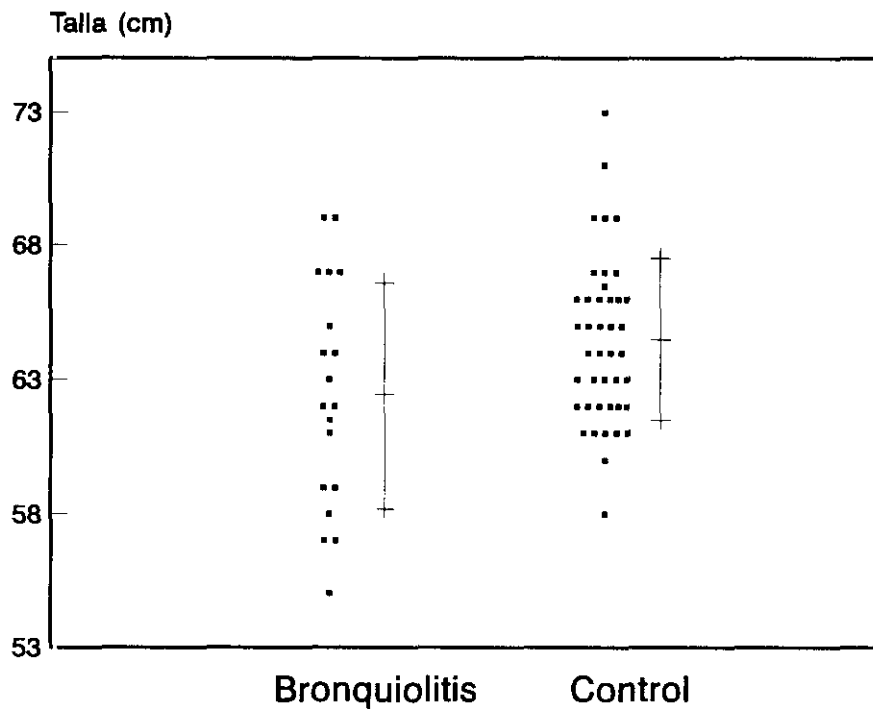


Figura 38.- Comparación de la talla en los grupos bronquiolitis y control. La diferencia no es estadísticamente significativa.

A pesar de que el estudio fue diseñado para obtener dos grupos homogéneos de lactantes, hemos encontrado diferencias significativas en el peso de ambos grupos, siendo más gorditos los niños del grupo control que los del grupo bronquiolitis. Aunque el peso no tiene una correlación estadísticamente significativa con los resultados de ninguna de las variables estudiadas en el grupo control, esta diferencia entre ambos grupos nos obliga a realizar todas las comparaciones subsiguientes controlando para la variable peso, para evitar que una diferencia bruta encontrada entre ambos grupos se deba no a que un grupo esté afecto de bronquiolitis y otro no, sino a la diferencia de peso entre ambos grupos. Este control estadístico se realiza mediante una regresión lineal múltiple.

	Grupo bronquiolitis	Grupo control	Grupo postbronquiolitis	p	IC
n	19	44	17		
Edad (años decimales)	0,39 ± 0,18 [0,18 - 0,89]	0,46 ± 0,10 [0,26 - 0,73]	0,65 ± 0,12 [0,34 - 1,13]	0,12*	-0,17/0,02
Peso (kg)	6,50 ± 1,01 [5,05 - 9,27]	7,34 ± 0,79 [6,0 - 10,0]	8,25 ± 1,37 [6,2 - 11,9]	0,0007*	-1,31/-0,37
Talla (cm)	62,4 ± 4,2 [55 - 69]	64,5 ± 3,0 [58 - 73]	67,4 ± 3,7 [59 - 73]	0,07*	-4,2/0,2
Varones (porcentaje)	53 % (10/19)	48 % (21/44)	53 % (9/17)	0,72**	-2,5/3,5

* Prueba t de Student Fisher para muestras independientes.

** Comparación de proporciones con la aproximación normal.

Tabla XVII.- Comparación entre los grupos estudiados en relación a las variables de edad, peso, talla y sexo. La comparación estadística sólo se realiza entre los grupos bronquiolitis y control, pues el grupo postbronquiolitis es el grupo bronquiolitis con 2 a 5 meses más de edad, por lo que la diferencia es obvia. Las cifras son la media \pm desviación estándar; entre corchetes el rango. p: grado de significación para la prueba estadística indicada; IC: intervalo de confianza para la diferencia.

IV.3.2.- Comparación de los valores de función pulmonar entre los grupos bronquiolitis y control

En los siguientes apartados compararemos los valores obtenidos para las variables más importantes de la función pulmonar en el grupo bronquiolitis con los obtenidos en el grupo control. Todas las variables tienen una distribución compatible con la normal según la prueba de KOLMOGOROV-SMIRNOV. En todos los casos se ofrece el resultado de la comparación bruta y con control estadístico para la variable peso, que era significativamente diferente para ambos grupos. La tabla XVIII muestra los datos de estas comparaciones que analizamos a continuación.

Variable	GB n=19	GC n=44	p Bruto	Diferencia bruta [IC]	p Controlada	Diferencia Controlada	Sign
C_{rs} (ml/cmH ₂ O)	3,91 ± 1,69	7,50 ± 1,77	3,10 ⁻¹⁰	3,59 [4,55 - 2,63]	4,10 ⁻⁸	3,25 ± 0,52	Sí
C_{rs}/kg (ml/cmH ₂ O kg)	0,59 ± 0,21	1,03 ± 0,26	2,10 ⁻¹⁰	0,44 [0,57 - 0,30]	2,10 ⁻¹⁰	0,48 ± 0,0744	Sí
R_{rs} (L/cmH ₂ O s)	63,5 ± 21	55,9 ± 14	0,17	- 7,6 [-3,4 - 18,6]	0,08	-8,8 ± 5,12	No
$V_{max}FRC$ (ml/s)	58 ± 36	190 ± 60	<10 ⁻¹²	132 [106 - 156]	1,10 ⁻¹¹	130 ± 16	Sí
$V_{max}FRC$ % Tepper	37,2 ± 23,9	113,6 ± 34,8	<10 ⁻¹²	76,4 [91 - 61]	1,10 ⁻¹¹	80,5 ± 9,6	Sí

Tabla XVIII.- Comparación de los valores obtenidos en las diferentes variables de función pulmonar en los grupos bronquiolitis y control. Se muestran medias ± las desviaciones estándar, excepto en la diferencia controlada, donde se muestra la diferencia ± error estándar. GB: grupo bronquiolitis; GC: grupo control; p bruto: grado de significación de la prueba t de STUDENT FISHER para muestras independientes; Diferencia bruta [IC]: diferencia bruta e [intervalo de confianza para la diferencia de medias de muestras independientes según la prueba de STUDENT FISHER]; p controlado: grado de significación para la diferencia de medias cuando se controla para el peso mediante la regresión múltiple; Diferencia controlada.: diferencia cuando se controla por el peso, con su error estándar, obtenido por regresión lineal múltiple. Sign: diferencia estadísticamente significativa (sí o no).

IV.3.2.1.- Comparación de la mecánica pulmonar medida con la técnica de oclusión única teleinspiratoria.

IV.3.2.1.1.- Distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs}). El grupo bronquiolitis muestra una menor distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs}) que el grupo control ($3,91 \pm 1,69$ ml/cmH₂O frente a $7,05 \pm 1,77$ ml/cmH₂O). El intervalo de confianza al 95 % para la diferencia bruta es de 4,55 a 2,63 ml/cmH₂O, lo que supone que los niños con bronquiolitis tienen de un 33 a un 64 % del valor de la C_{rs} de los niños normales.

Cuando controlamos por el peso para evitar que esta diferencia bruta esté influida por la diferencia en esta variable de los grupos, el intervalo de confianza para la diferencia es de 4,29 a 2,21, lo cual no modifica mucho los valores brutos y sigue mostrando que los niños con bronquiolitis tienen mucha menos distensibilidad que los niños normales.

Cuando se relativiza la distensibilidad en relación al peso, como C_{rs}/kg , la diferencia también es muy favorable para los controles comparados con el grupo bronquiolitis, de $1,03 \pm 0,26$ ml/cmH₂O kg frente a $0,59 \pm 0,21$ ml/cmH₂O kg, respectivamente. El intervalo de confianza para la diferencia va de 0,57 a 0,30 ml/cmH₂O kg, lo que supone

que los niños con bronquiolitis presentaron de un 45 a un 70 % menos del valor de los niños normales.

La figura 39 muestra los datos brutos de la C_{rs} frente al peso para los dos grupos.

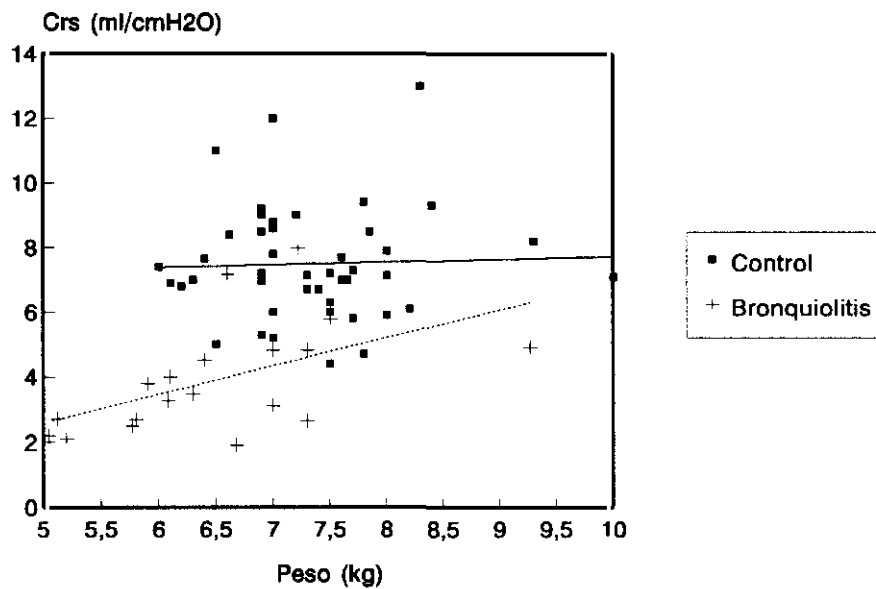


Figura 39.- Comparación de la distensibilidad total del sistema respiratorio del grupo bronquiolitis con el grupo control. Se muestran los datos brutos y las rectas de regresión a lo largo del peso para poner de manifiesto los valores significativamente menores obtenidos en el grupo bronquiolitis.

IV.3.2.1.2.- Resistencia total del sistema respiratorio. La resistencia total del sistema respiratorio muestra valores similares en los niños con bronquiolitis y en los niños sanos (64 ± 21 cmH₂O/L/s frente a 56 ± 14 cmH₂O/L/s) con un intervalo de confianza para la diferencia de -3,4 a 18,6 cmH₂O/L/s, que muestra que esta diferencia no es significativa por incluir en su intervalo de confianza el valor cero. La diferencia sigue sin ser significativa cuando se controla por el peso. La figura 40 muestra los valores brutos de R_{rs} de los dos grupos frente al peso.

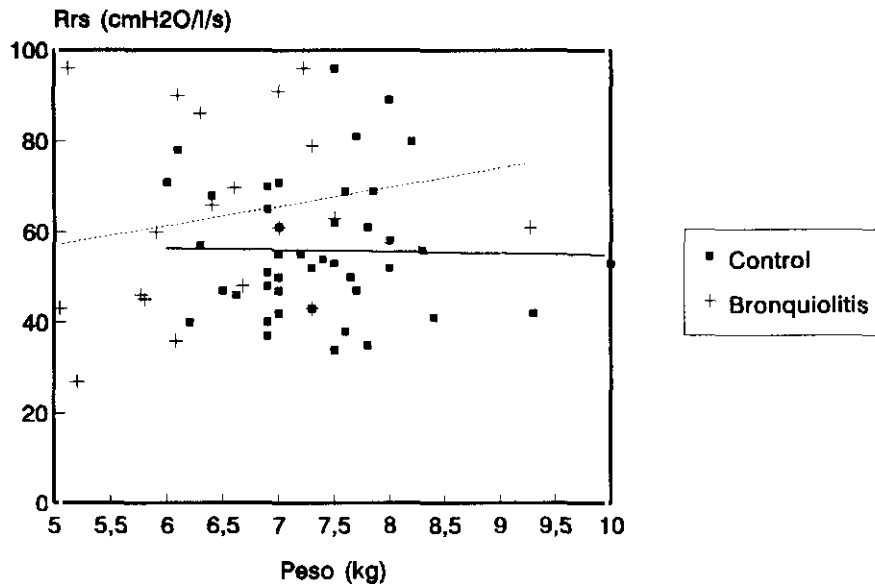


Figura 40.- Comparación de la resistencia total del sistema respiratorio del grupo bronquiolitis con el grupo control. Se muestran los datos brutos y las rectas de regresión a lo largo del peso para poner de manifiesto los valores similares obtenidos en ambos grupos.

IV.3.2.2.- Comparación de las curvas de espiración parcial forzada con chaquetilla neumática

La variable que cuantifica esta maniobra, el flujo en la capacidad residual funcional ($V_{\max\text{FRC}}$) muestra valores muy diferentes en los niños con bronquiolitis y comparado con los niños sanos (58 ± 36 ml/s frente a 190 ± 60 ml/s) con un intervalo de confianza para la diferencia de entre 106 y 156 ml/s. Esta diferencia es similar cuando controlamos por el peso, con un intervalo de confianza de entre 92 y 164 ml/s. La figura 41 muestra claramente esta gran diferencia.

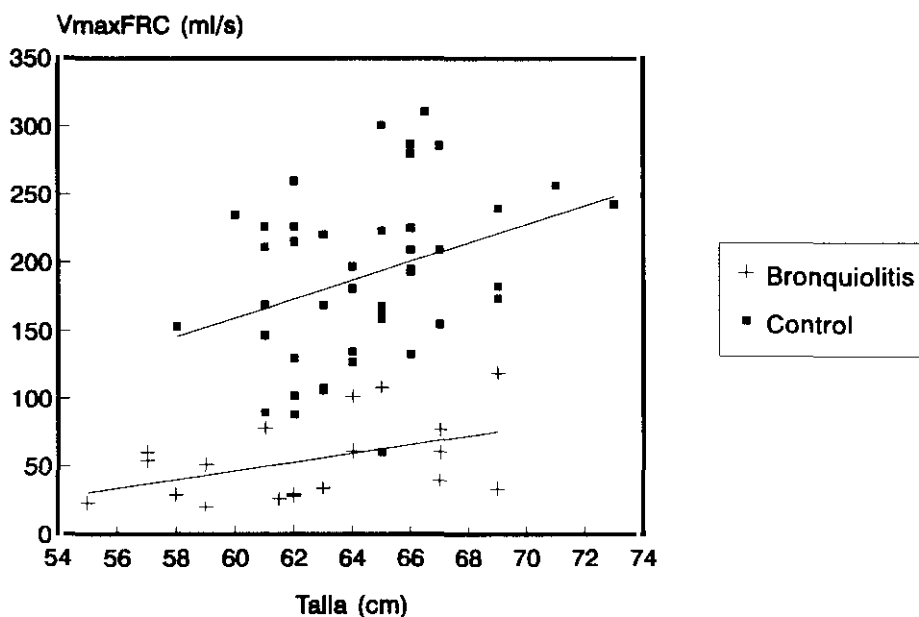


Figura 41.- Valores de V_{maxFRC} en los grupos bronquiolitis (cruces) y control (cuadros negros). Las líneas rectas son las correspondientes líneas de regresión para la talla.

Cuando la variable comparada no es el valor bruto de V_{maxFRC} sino el porcentaje del valor previsto por la talla según los estudios previos de normalidad, la diferencia también es notable. Con los datos de TEPPER¹⁹¹, el grupo de bronquiolitis tiene una media de $37 \pm 23,9$ % frente a un $113,6 \pm 34,8$ % del grupo normal, lo que supone un intervalo de confianza para la diferencia de entre 61 y 91 puntos. Cuando controlamos por el peso este intervalo de confianza queda entre 70,9 y 100 puntos. Esta diferencia se muestra en la figura 42.

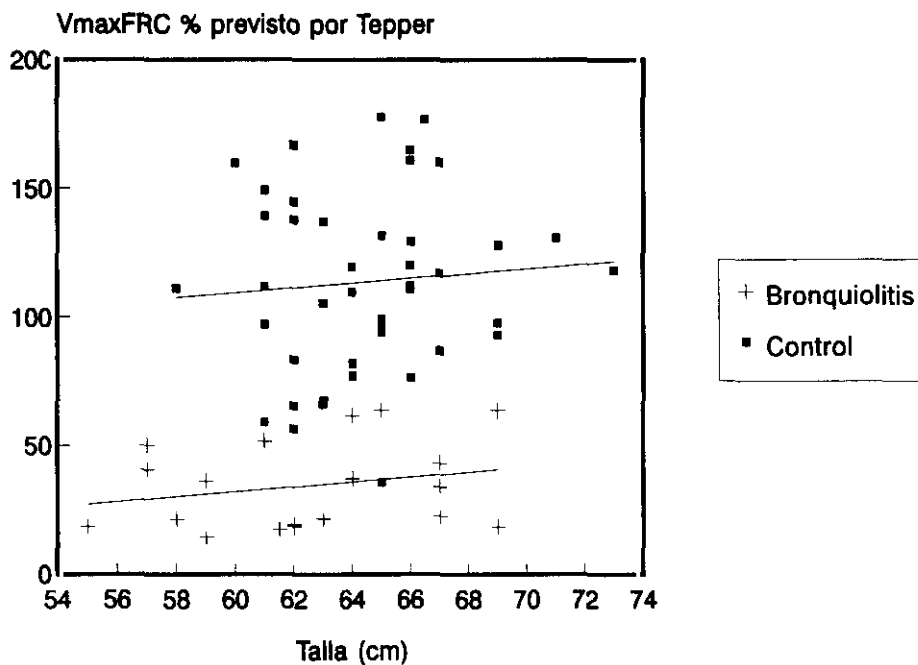


Figura 42.- Valores del porcentaje de $V_{\max FRC}$ previsto por TEPPER¹⁹¹ para los grupos bronquiolitis y control.

Además la inspección de las curvas muestra una forma muy diferente en los lactantes sin y con bronquiolitis. Las curvas normales son cóncavas o lineales, frente a las de los niños con bronquiolitis que muestran unas curvas muy cóncavas que apenas se elevan sobre la curva de las respiraciones normales previas, tal como se muestra en las figuras 43 y 44 que muestran dos curvas como ejemplo.

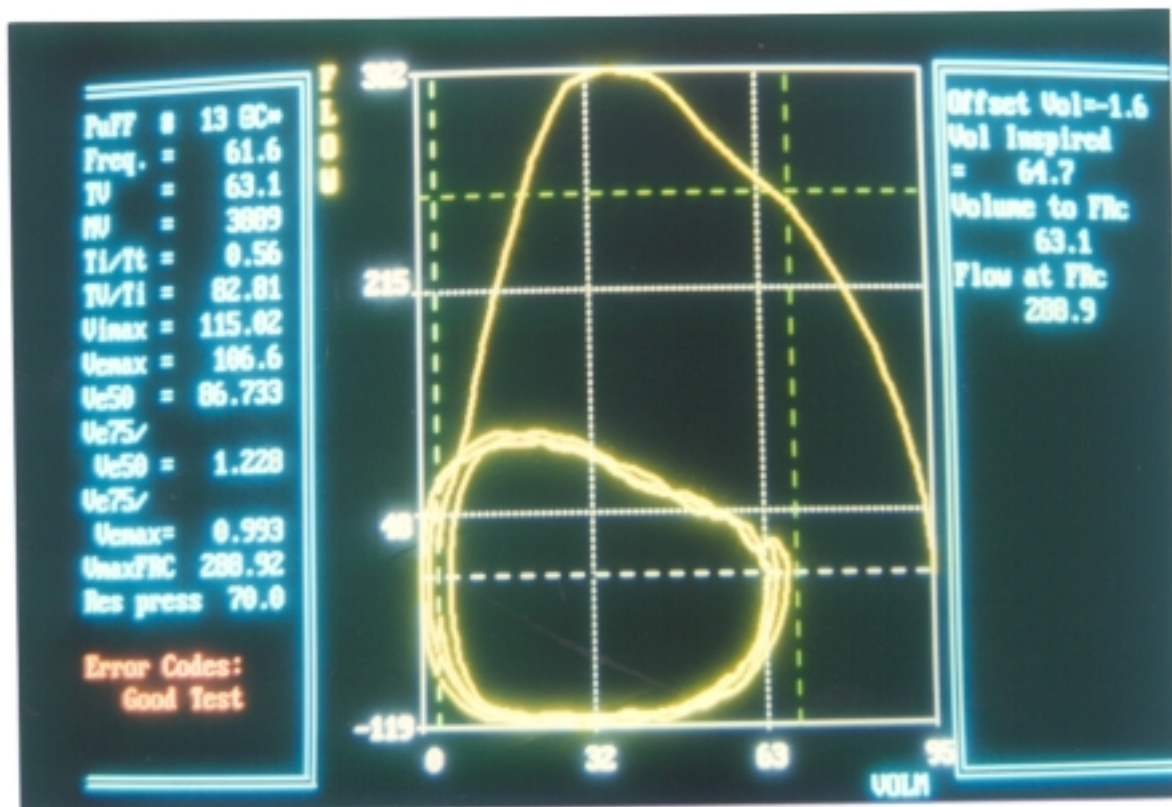


Figura 43.- Registro de la espiración parcial forzada en uno de los lactantes del grupo control. Obsérvese como la curva de espiración forzada es convexa y muy superior a la espiración espontánea con un valor alto de flujo a nivel de la FRC (V_{maxFRC}).

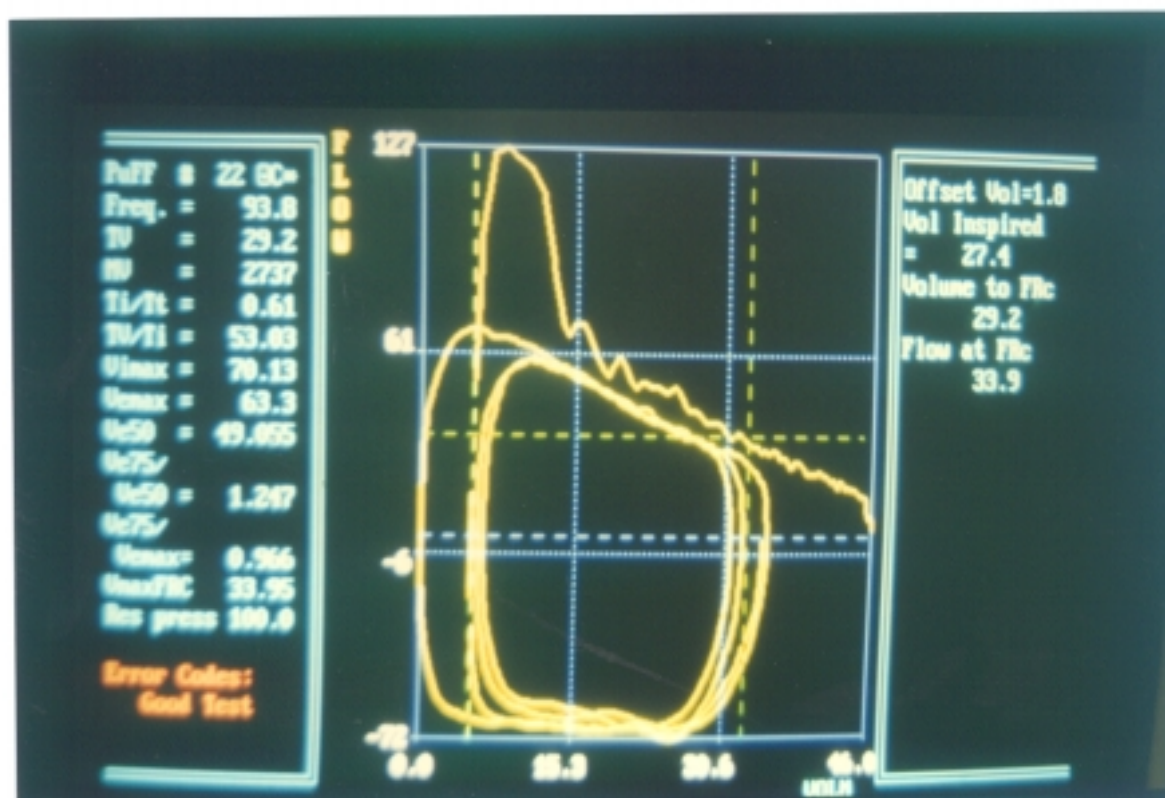


Figura 44.- Registro de la espiración parcial forzada en uno de los lactantes con bronquiolitis. Obsérvese que la curva de espiración forzada es muy cóncava y muy cercana a la curva espiratoria espontánea, con el flujo a nivel de la FRC muy bajo (V_{maxFRC}).

IV.3.2.3. Alteraciones de la mecánica pulmonar medida por la técnica dinámica

En este caso sólo disponemos de los valores del grupo bronquiolitis y por lo tanto no podemos hacer una comparación directa con valores normales obtenidos con la misma técnica en un grupo de niños sanos. Por lo tanto la comparación se hace de manera indirecta con datos publicados en la literatura. Los valores de la distensibilidad pulmonar y de la resistencia pulmonar encontrados en el grupo bronquiolitis se muestran en la tabla XIX. Sólo se pudo realizar esta técnica en 14 de los 19 pacientes porque el resto se despertaron antes o durante la inserción de la sonda esofágica.

	$C_{L_{dm}}$ (ml/cmH ₂ O)	$C_{L_{dm}/kg}$ (ml/cmH ₂ O/kg)	$R_{L_{dm}}$ (cmH ₂ O/L·s)
Grupo bronquiolitis (n = 14)	4,1 ± 2,1 [1,6 - 7,6]	0,61 ± 0,24 [0,29 - 1,02]	93 ± 33 [53 - 166]

Tabla XIX.- Valores obtenidos con la técnica dinámica en el grupo bronquiolitis. $C_{L_{dm}}$: distensibilidad pulmonar dinámica; $R_{L_{dm}}$: resistencia pulmonar dinámica. Se muestran la media ± desviación estándar y entre corchetes el rango.

La distensibilidad parece disminuida, pues en general se aceptan como valores normales de 1 a 2 ml/cmH₂O/kg y la resistencia algo aumentada, pues se aceptan como valores normales de 40 a 60 cmH₂O/L·s. Sin embargo, al no disponer de valores en el grupo control no podemos interpretar totalmente estos datos.

IV.4.- EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR A LOS 2 A 5 MESES DESPUÉS DE LA BRONQUIOLITIS

De dos a cinco meses de superada la bronquiolitis se repitió el estudio de función pulmonar en 17 de los 19 niños que formaron parte del grupo bronquiolitis. Los otros dos niños no se presentaron a las revisiones y fueron excluidos. Estos 17 niños forman el grupo postbronquiolitis, cuyas características se exponen en la tabla XX.

Grupo	n	Edad (años decimales)	Peso (kg)	Talla (cm)	Varones (%)
Postbronquiolitis	17	0,65 ± 0,12 [0,34 - 1,13]	8,25 ± 1,37 [6,2 - 11,9]	67,4 ± 3,7 [59 - 73]	53 % (9/17)

Tabla XX.- Datos antropométricos y sexo del grupo postbronquiolitis.

Los valores obtenidos en las pruebas de función pulmonar en los niños del grupo postbronquiolitis se exponen en la tabla XXI.

Grupo	n	C _n (ml/cmH ₂ O)	C _n /kg (ml/cmH ₂ O kg)	R _n (cmH ₂ O/L·s)	V _{maxFRC} (ml/seg)	% V _{maxFRC} previsto
Postbronquiolitis	17	7,8 ± 1,0 [5,4 - 9,0]	0,96 ± 0,14 [0,73 - 1,24]	59,4 ± 17,6 [30 - 105]	148,6 ± 68,8 [40 - 250]	84,0 ± 41,0 [20,4 - 155,8]

Tabla XXI.- Valores de las pruebas de función pulmonar en el grupo postbronquiolitis. Se expresan como media ± desviación estándar [rango]. C_n, distensibilidad total del sistema respiratorio obtenida por oclusión única teleinspiratoria; R_n, resistencia total del sistema respiratorio obtenida por oclusión única teleinspiratoria; V_{maxFRC}, flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional obtenido con la compresión torácica externa con chaquetilla neumática; % V_{maxFRC} previsto, porcentaje sobre el valor previsto por TEPPER¹⁹¹.

A continuación se comparan los valores obtenidos en el grupo postbronquiolitis con los obtenidos en la fase aguda (grupo bronquiolitis) y los valores normales (grupo control). Teniendo en cuenta que el tamaño y la edad de los niños del grupo postbronquiolitis es significativamente superior a la de los otros dos grupos, las comparaciones brutas pueden no reflejar una diferencia real, sino sólo una diferencia en el tamaño de los niños. Para controlar este posible factor de confusión se realizó, además y en todos los casos, una comparación controlando con la edad, peso y talla, mediante un análisis multivariante con regresión lineal múltiple codificando la variable grupo mediante un sistema de variables ficticias que permite comparar los tres grupos entre sí, tal como expone DOMENECH²⁵⁶.

IV.4.1.- Técnica de oclusión única teleinspiratoria

IV.4.1.1.- Distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs}). La distensibilidad total del sistema respiratorio en el grupo postbronquiolitis fue de $7,8 \pm 1,0$ ml/cmH₂O. Comparada con la de la fase aguda, fue muy superior (tabla XXII) siendo similar a la de los controles. La tabla XXII muestra los valores brutos con sus diferencias brutas y el intervalo de confianza para la diferencia una vez controlado el posible efecto de confusión del tamaño.

Grupo	C_n (ml/cmH ₂)	Diferencia bruta	p bruta	Diferencia controlada	p controlada	Sign.
GPB (n = 17)	$7,8 \pm 1,0$					
GB (n = 19)	$3,9 \pm 1,7$	$-3,9 \pm 0,5$	10^{-9}	$-2,9 \pm 0,74$	0,003	Sí
GC (n = 44)	$7,5 \pm 1,8$	$-0,3 \pm 0,3$	0,34	$-0,3 \pm 0,6$	0,56	No

Tabla XXII.- Comparación de los valores de C_n obtenidos en el grupo postbronquiolitis con los del grupo bronquiolitis y el grupo control. GPB: grupo postbronquiolitis; GB: grupo bronquiolitis; GC: grupo control. Sólo es estadísticamente significativa la diferencia entre el grupo postbronquiolitis y el grupo bronquiolitis.

IV.4.1.2.- Resistencia total del sistema respiratorio (R_{rs}). Los valores de R_{rs} del grupo postbronquiolitis fueron de $59,4 \pm 17,6$ cmH₂O/L·s, que son similares a los obtenidos en los otros dos grupos, según se muestra en la tabla XXIII.

Grupo	R_n (cmH ₂ O/L·s)	Diferencia bruta	p bruta	Diferencia controlada	p controlada	Sign.
GPB (n = 17)	59,4 ± 17,6					
GB (n = 19)	63,5 ± 21,4	4,1 ± 6,5	0,6	0,0 ± 7,1	0,9	No
GC (n = 44)	55,9 ± 14,6	-3,4 ± 4,4	0,4	7,1 ± 5,6	0,2	No

Tabla XXIII.- Comparación de los valores de R_n obtenidos en el grupo postbronquiolitis con los del grupo bronquiolitis y el grupo control. GPB: grupo postbronquiolitis; GB: grupo bronquiolitis; GC: grupo control. No existen diferencia significativas entre el grupo postbronquiolitis y ninguno de los otros dos grupos.

IV.4.2.- Espiración parcial forzada con chaquetilla neumática

IV.4.2.1- V_{maxFRC} : valores absolutos. El valor absoluto de V_{maxFRC} en el grupo postbronquiolitis fue de $148,6 \pm 68,8$ ml/s. La tabla XXIV muestra la comparación de estos valores con los del grupo bronquiolitis y el control. El grupo postbronquiolitis muestra unos valores significativamente superiores a los del grupo bronquiolitis pero significativamente inferiores a los del grupo control, incluso cuando se controla la posible confusión por el diferente tamaño de los niños.

Grupo	V_{maxFRC} (ml/s)	Diferencia bruta	p bruta	Diferencia controlada	p controlada	Sign.
GPB (n = 17)	148,6 ± 68,8					
GB (n = 19)	58,7 ± 36,5	- 89,9 ± 18,7	$7 \cdot 10^{-5}$	-89,9 ± 23,8	0,003	Sí
GC (n = 44)	190,2 ± 60,9	41,7 ± 18,0	0,006	45,5 ± 18,6	0,016	Sí

Tabla XXIV.- Comparación de los valores de V_{maxFRC} obtenidos en el grupo postbronquiolitis con los del grupo bronquiolitis y el grupo control. GPB: grupo postbronquiolitis; GB: grupo bronquiolitis; GC: grupo control. Las diferencias del grupo postbronquiolitis con los grupos bronquiolitis y control son estadísticamente significativas.

IV.4.2.2.- V_{maxFRC} : porcentaje del valor previsto. Si consideramos el porcentaje del valor previsto según los datos de TEPPER¹⁹¹ el grupo postbronquiolitis tiene un valor de $84,0 \pm 41$ %. La tabla XXV muestra la comparación de estos valores con los del grupo bronquiolitis y el control. El grupo postbronquiolitis muestra unos valores significativamente superiores a los del grupo bronquiolitis pero significativamente

inferiores a los del grupo control, incluso cuando se controla la posible confusión por el diferente tamaño de los niños.

Grupo	V_{maxFRC} (% del previsto)	Diferencia bruta	p bruta	Diferencia controlada	p controlada	Sign.
GPB (n = 17)	84,0 ± 41,0					
GB (n = 19)	37,2 ± 23,9	-46,8 ± 11,4	3·10 ⁻⁴	-57,7 ± 14,1	10 ⁻⁴	Sí
GC (n = 44)	113,6 ± 34,9	29,6 ± 10,5	6·10 ⁻³	25,4 ± 11,0	0,02	Sí

Tabla XXV.- Comparación de los valores de V_{maxFRC} expresados como porcentaje del valor previsto por TEPPER¹⁹¹ obtenidos en el grupo postbronquiolitis con los del grupo bronquiolitis y el grupo control. GPB: grupo postbronquiolitis; GB: grupo bronquiolitis; GC: grupo control. Las diferencias del grupo postbronquiolitis con los grupos bronquiolitis y control son estadísticamente significativas.

IV.4.3.- Técnica dinámica

La técnica dinámica se realizó en 14 de los 17 niños del grupo postbronquiolitis. En el resto no se pudo realizar por que se despertaron antes de o durante la inserción del balón esofágico.

La tabla XXVI muestra los resultados obtenidos en el grupo postbronquiolitis comparados con el grupo bronquiolitis. Se muestran las diferencias brutas y las controladas por el tamaño de los niños (con la edad, peso y talla). La distensibilidad pulmonar dinámica es menor en los niños con bronquiolitis manteniéndose la diferencia cuando se controla por la edad, peso y talla y por lo tanto se puede atribuir al factor bronquiolitis. Cuando consideramos la distensibilidad pulmonar dinámica por kg de peso también existe una diferencia a favor del grupo postbronquiolitis que se mantiene también cuando se por el tamaño. Sin embargo, la diferencia bruta encontrada en la resistencia pulmonar dinámica desaparece al controlar por la edad, peso y talla, por lo que no puede decirse que estos dos grupos tengan una resistencia diferente.

Variable	GB (n = 14)	GPB (n = 14)	Diferencia bruta	p bruta	Diferencia controlada	p controlada	Sign.
$C_{L_{6m}}$ (ml/cmH ₂ O)	4,1 ± 2,1	8,4 ± 1,6	-4,3 ± 0,7	2·10 ⁶	2,2 ± 0,9	0,02	Sí
$C_{L_{6m}}$ /kg	0,62 ± 0,25	1,02 ± 0,22	-0,41 ± 0,09	9·10 ³	0,33 ± 0,13	0,02	Sí
$R_{L_{6m}}$ (cmH ₂ O/L·s)	93,8 ± 33,7	63,0 ± 20,9	30,9 ± 10,6	8·10 ³	24,5 ± 15,6	0,13	No

Tabla XXVI.- Comparación de los resultados de la técnica dinámica entre el grupo bronquiolitis (GB) y el grupo postbronquiolitis (GPB). Se muestran los valores medios ± desviación estándar, la diferencia bruta ± error estándar de la diferencia y la diferencia cuando se controla para la edad, el peso y la talla (diferencia controlada) ± error estándar de la diferencia. Además se muestran los grados de significación de estas diferencias (valores de p) y si se considera la diferencia significativa o no (sign).

IV.5.- CAPACIDAD DE LAS TÉCNICAS DE FUNCIÓN PULMONAR PARA DIFERENCIAR ENTRE LOS NIÑOS CON BRONQUIOLITIS Y LOS SANOS

Al estudiar dos grupos bien diferenciados de niños enfermos y sanos podemos calcular perfectamente la sensibilidad y la especificidad de cada prueba de función pulmonar para diferentes valores de corte. Con estos datos hemos construido la curva ROC (*Receiver Operating Curve*) de la figura 45, que muestra cómo la técnica que mejor discrimina entre los lactantes sanos y los enfermos es la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática, que es la que tiene una curva más alejada de la diagonal hacia el punto ideal de sensibilidad 1 y especificidad 1.

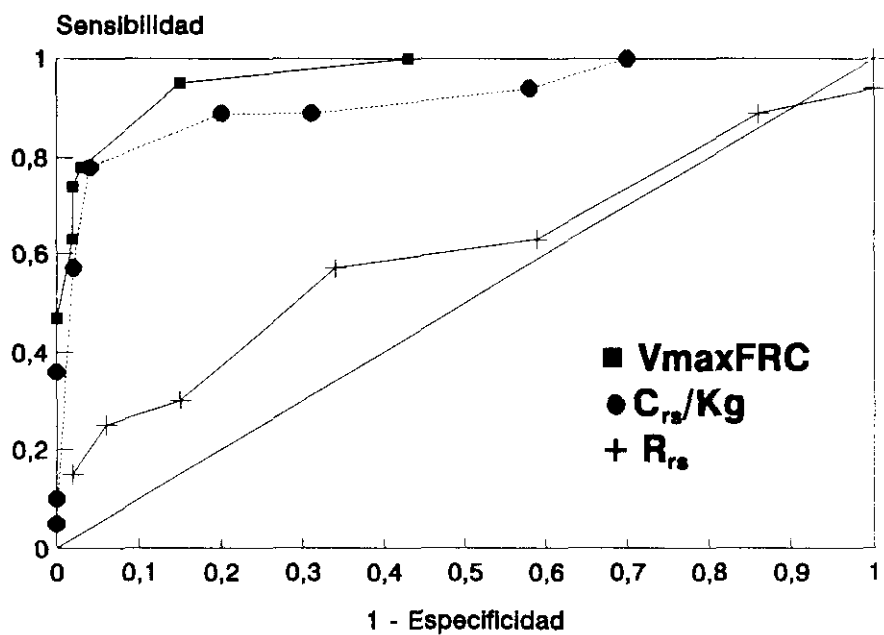


Figura 45.- Curvas ROC para C_n/kg, R_{rs} y V_{maxFRC}.

V.- COMENTARIO

V.- COMENTARIO

V.1.- VALORES NORMALES DE FUNCIÓN PULMONAR EN LACTANTES

Para poder interpretar los valores obtenidos en las pruebas de función pulmonar en un sujeto concreto se deben comparar con un patrón normal. Sólo así es posible decidir si sus valores son normales, menores o mayores de lo normal. Esta es una de las razones de la importancia que tiene el estudio de la función pulmonar en poblaciones sanas.

Los valores de las diferentes variables obtenidas en las pruebas de función pulmonar dependen del tamaño del sujeto (amén de otras características, principalmente sexo y raza). Esta afirmación es válida para todas las edades y todos los tamaños y es un problema cuya solución no es fácil. En teoría, un patrón normal de referencia nos debe proporcionar un método para que, conocido el tamaño del sujeto, conozcamos cómo se distribuyen los valores normales de la variable en cuestión en la población normal. Esto nos permitiría alcanzar el objetivo expuesto en el párrafo anterior: poder comparar los valores de cualquier sujeto en concreto con los de su tamaño.

Expuesto esto en términos genéricos no parece complicado. La dificultad aparece cuando se intenta concretar. ¿Cómo podemos expresar el tamaño? Lo más razonable es utilizar las dos principales medidas antropométricas auxiliadas con la edad. Sin embargo, las posibles combinaciones de tres variables son muchas y esto planteará dificultades por lo que en general es conveniente seleccionar una de las tres. En los niños mayores y los adultos es bien conocido que la mayoría de las variables de función pulmonar tienen más dependencia de la talla que del peso o la edad y de hecho la mayoría de los patrones normales miden el tamaño sólo con la talla.

¿Cómo expresar los valores normales en función de la variable elegida para representar al tamaño? La mejor manera sería tener un número grande de determinaciones normales para cada valor de la variable que cuantifique el tamaño para poder hacer una

percentilación en cada punto y unirlos en una gráfica con la variable independiente (o predictora) en abscisas y la distribución de la variable dependiente (o predicha) en ordenadas. Este es el método empleado en la elaboración de los patrones normales antropométricos, que tanta tradición tienen en pediatría y de los que se dispone de un buen número de excelentes estudios en distintos países. Sin embargo, en el caso de la función pulmonar, este enfoque es difícil, por que hacen falta demasiadas determinaciones y, al contrario que las medidas antropométricas, que son de fácil realización y que forman parte de los cuidados normales de todos los niños sanos, las pruebas de función pulmonar son más complejas y no tienen que realizarse sistemáticamente en todos los niños.

Este problema se ha intentado resolver tradicionalmente en neumología por medio de ecuaciones de regresión. Este método exige muchas menos determinaciones y consiste en construir una curva (generalmente una recta) que se ajuste lo más posible a la distribución observada. Casi siempre se recurre a una regresión lineal simple por mínimos cuadrados utilizando una sola variable predictora, aunque en ocasiones se han buscado ecuaciones diferentes y/o con varias variables predictoras. Este sistema permite tener unos *valores previstos* para los valores de la variable predictora (generalmente la talla) que a su vez hace posible, en un primer enfoque bastante simple, relativizar el valor obtenido como porcentaje del previsto. Este sistema es el tradicional en la neumología de adultos y todavía es el más usado para expresar los valores de las variables espirométricas más importantes, como el FEV₁. Los valores normales serían, en general, los que van del 80 al 120 % del valor previsto.

Este sistema, aunque tradicional, práctico y sencillo, tiene graves defectos. En primer lugar, es más que dudoso que la relación entre los valores de la función pulmonar y el tamaño (valorado con la talla o con otro parámetro) sea lineal o se adapte a una fórmula matemática sencilla. La relación entre peso o talla con la edad nos da un ejemplo claro de cómo estas relaciones suelen ser complejas, en general curvilíneas, y que no se adaptan a fórmulas matemáticas. La relación entre el volumen pulmonar y la talla, por poner un ejemplo, no tiene por qué ser una excepción a esta norma de relación compleja. Sin embargo, viendo estas mismas curvas de crecimiento normal, sí se observa que en muchas porciones se asemejan bien a una recta, con lo que podría describirse la curva total como varias rectas diferentes para intervalos de edad diferente. Esto mismo se ha hecho con los

parámetros de función pulmonar intentando vencer esta dificultad y en general las rectas de regresión son diferentes para diferentes intervalos de talla y/o edad.

El segundo defecto se refiere al sistema de relativización porcentual. En general, para interpretar un valor concreto de función pulmonar nos interesa saber *cuanto* de diferente es de la media para su tamaño. Para cuantificar esta diferencia hay que hacer referencia a la distribución de la variable en los sujetos de las características del estudiado. Esta distribución se caracteriza no sólo por la media (que sería el valor puntual previsto) sino por su desviación estándar, que es una medida de la dispersión de los valores normales. Suponiendo que estas variables de función pulmonar tienen unas distribuciones condicionales normales (suposición que es casi siempre cierta) y considerando, como suele hacerse en todos estos casos, que los valores normales son los que están en el 94 % central de la distribución (o sea, sólo consideramos *anormales* los percentiles superiores a 97 e inferiores a 3), el intervalo que consideramos normal es el que está aproximadamente entre la media y ± 2 desviaciones estándar. ¿Es acaso esto equivalente a ± 20 % del valor previsto? La respuesta es: no, en absoluto²⁵⁸.

Para que esto fuera cierto las desviaciones estándar de las distribuciones condicionales de la variable dependiente (prevista) para cada valor de la variable independiente (variable predictora) tendrían que ser *directamente proporcionales a la media*, y además con una constante de proporcionalidad igual a 1. Sólo en este caso la anterior pregunta sería cierta, y la realidad nos indica que esta premisa no se cumple. Esta condición se denomina heterocedasticidad (inconstancia en las variancias de las distribuciones condicionales) y en los adultos no se cumple en absoluto, sino que existe una clara homocedasticidad (constancia en las variancias de las distribuciones condicionales). Sin embargo en los niños sí pueden aparecer distribuciones heterocedásticas, en las que las variancias aumentan con el valor de la variable independiente²⁵⁹. En este caso el sistema de relativización porcentual podría ser válido y equivalente al sistema de la desviación estándar, siempre que además, el aumento fuera directamente proporcional con una constante de proporcionalidad igual a 1.

En la práctica, cuando decimos que un niño de 120 cm tiene un valor de FEV₁ del 83 % del valor previsto puede no ser equivalente al 83 % del previsto en un niño de 150 cm.

Sin embargo, a pesar de la inconsistencia teórica de este sistema, ha soportado el paso del tiempo y ha sido enormemente útil para los clínicos.

La mejor forma de relativizar un valor concreto es cuantificando la distancia con la media en unidades de desviación estándar. Este sistema es equivalente al de percentilación. Los autores anglosajones lo llaman *z score* o puntuación *z*, haciendo referencia al valor que tendría el dato obtenido una vez transformada toda la distribución en una normal reducida (esto es, con media cero y desviación estándar igual a uno). Esta puntuación *z* se obtiene restando el valor de la media y dividiendo el resultado por la desviación estándar:

$$z = \frac{y - \bar{y}}{\sigma}$$

Ya hemos dicho que en general el número de determinaciones realizadas en los estudios de normalidad de las pruebas de función pulmonar no puede ser muy grande, lo que impide una estimación puntual de la desviación estándar. Sin embargo, las técnicas estadísticas de regresión por mínimos cuadrados permiten una estimación bastante fiable del intervalo de confianza de la predicción para la media y para los valores individuales, mediante el cálculo de los respectivos errores estándar. El error estándar de la predicción para los individuos puede tomarse como una buena estimación de la desviación estándar de la distribución condicional para el valor dado y nos puede permitir calcular el valor *z* para cualquier individuo. La fórmula del cálculo de estos errores estándar es la siguiente²⁶⁰:

$$s_{\bar{y}_i} = \sqrt{VR \left[\frac{1}{n} + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{SC_x} \right]}$$

$$s_{y_i} = \sqrt{VR \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{SC_x} \right]}$$

Donde $s_{\bar{y}_i}$ es el error estándar para la predicción de la media para $x = x_i$, s_{y_i} el error estándar para la predicción de los valores individuales para $x = x_i$, VR la variancia residual, n el número de sujetos de la muestra, x_i el valor de la variable independiente para el que se predice y, \bar{x} la media de la variable independiente en la muestra y SC_x la suma de cuadrados de la variable independiente.

Estos errores estándar varían con el valor de la variable independiente, por lo que cuando se realiza la gráfica con respecto a x (variable independiente o predictora) se muestran como curvas parabólicas. Tienen un valor mínimo para $x = \bar{x}$ y máximo para los valores de x más alejados de \bar{x} . En su cálculo intervienen la variancia residual (VR), la suma de cuadrados de la variable independiente (SC_x), la media de ésta y el número de determinaciones²⁶⁰.

El modelo matemático y estadístico de la regresión por mínimos cuadrados se basa en ciertas propiedades que debe cumplir la distribución analizada para que estas predicciones sean correctas, que se denominan *condiciones de aplicación*. La más notable de éstas es la homocedasticidad, condición imprescindible para poder hacer predicciones con fórmulas obtenidas por regresión lineal por mínimos cuadrados²⁶⁰. Adviértase lo incongruente de la relativización porcentual, que utiliza la regresión lineal por mínimos cuadrados (que exige para ser cierta la homocedasticidad) para predecir la media y relativiza los valores mediante el porcentaje que representan sobre los valores previstos (que para representar

realmente lo alejado de la normalidad que está necesita que la distribución sea heterocedástica).

Con todo lo expuesto puede decirse que la manera más práctica de describir una distribución de valores normales de función pulmonar es mediante una regresión lineal simple descrita completamente, esto es, con todos los datos que permiten describir la distribución en su totalidad desde el punto de vista estadístico y matemático, y que son los que se enumeran en la tabla XXVII²⁶¹.

Variable independiente (predictora, x):	media, desviación estándar (permite calcular SC_x), rango
Variable dependiente (predicha, y):	media, desviación estándar, rango
Fórmula de regresión:	A (término independiente) con su desviación estándar; B (pendiente de la recta) con su desviación estándar; r^2 ; grado de significación p; variancia residual;
Número de sujetos estudiados	

Tabla XXVII.- Relación de valores que permiten la descripción completa de una regresión lineal por mínimos cuadrados.

Gráficamente, se debe representar la recta de regresión acompañada de los límites de las bandas de confianza para la predicción de la media y de los valores individuales al 95 % utilizando las fórmulas siguientes²⁶⁰:

$$\bar{y}_i \pm t_{n-2; \alpha/2} S_{\bar{y}_i}$$

$$\bar{y}_i \pm t_{n-2; \alpha/2} S_{y_i}$$

Donde $t_{n-2; \alpha/2}$ es el valor de la t de Student-Fisher para n-2 grados de libertad para $\alpha/2$.

Estas gráficas permiten interpretar con facilidad cualquier valor concreto obtenido. Desde un punto de vista numérico, se puede calcular el valor z con la siguiente fórmula:

$$z = \frac{y_i - y_{prev}}{\sqrt{VR \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{SC_x} \right]}}$$

Que no es más que el cociente entre la diferencia del valor y_i de la variable obtenida en el individuo en cuestión con el valor previsto por la ecuación de regresión y el error estándar de la predicción de los valores individuales para $x = x_i$, considerándose normal el intervalo de $\pm 2 z$ aproximadamente.

La mayoría de los estudios de los valores de la función pulmonar en lactantes carecen de un tratamiento estadístico matemático adecuado. En la introducción de la presente Tesis Doctoral se han citado los más importantes en relación a las variables que se exponen en los diferentes apartados. Muchos relativizan los valores con el peso o la talla, dividiendo el valor absoluto obtenido por el valor del peso o la talla del individuo. Esta opción tan simple es bastante deficiente pues supone que la relación con la variable independiente es lineal y su coeficiente 1, sin que en ningún caso se demuestre tal afirmación. En la mayoría de los estudios los autores parecen ignorar que dando de esta manera los datos toman como cierta esta suposición de tan difícil cumplimiento. Sin embargo, esta técnica es muy sencilla y muy intuitiva y en intervalos cortos de peso y talla, como por ejemplo en el período neonatal, puede ser bastante eficaz.

La mayoría de los autores comunican sus resultados como rectas de regresión. Sin embargo no aportan en general más datos que los coeficientes de las fórmulas de regresión (con sus errores estándar como mucho), sus coeficientes de determinación r^2 (o de Pearson r), los resultados de la prueba de significación (el valor de la p) y poco más. Algunos no describen bien las variables que intervienen (medias con sus correspondientes desviaciones estándar) que permiten calcular SC_x , incluso faltan en algunos los rangos. Ninguno de los estudios consultados comunica el valor de la variancia residual. Faltando estos datos es

imposible construir la recta de regresión con sus bandas de confianza y por supuesto calcular los valores z para los valores individuales. Nuestro estudio es el primero que publica los datos de normalidad al completo, permitiendo construir las gráficas adecuadas y los algoritmos que permitan comparar cualquier nuevo valor con los obtenidos en nuestra población normal.

V.1.2.- Valores normales para la técnica de oclusión única teleinspiratoria

Sólo existe un estudio anterior sobre valores de referencia obtenidos en lactantes normales con esta técnica²¹⁰, que se realizó con 5 lactantes normales y de forma longitudinal. Este sistema de repetir mediciones en los mismos niños tiene algunos inconvenientes cuando se utilizan técnicas de regresión. Una de las condiciones de aplicación de esta técnica estadística es la independencia estadística de los datos que se analizan. Cuando se repiten las mediciones en los mismos niños es lógico que esta premisa no se cumpla y que aparezca una mayor correlación entre la variable independiente y la dependiente de la que realmente existe.

El estudio citado de MASTERS²¹⁰ utiliza para la regresión el cubo de la talla como variable independiente. Esta elección tiene su justificación teórica en que estas variables pueden depender del volumen pulmonar, que por ser volumen, debe depender de una longitud al cubo¹⁷⁸. Las fórmulas de regresión son: $C_{rs} = 0,87 + 26,3 T^3$ y $R_{rs} = 0,047 - 0,036 T^3$, expresando la talla en metros, C_{rs} en ml/cmH₂O y R_{rs} en cmH₂O/ml·s.

Las figuras 46 y 47 muestran los datos obtenidos en el presente estudio frente a la talla con las líneas de regresión obtenidas con la talla y la línea de regresión del estudio de MASTERS²¹⁰.

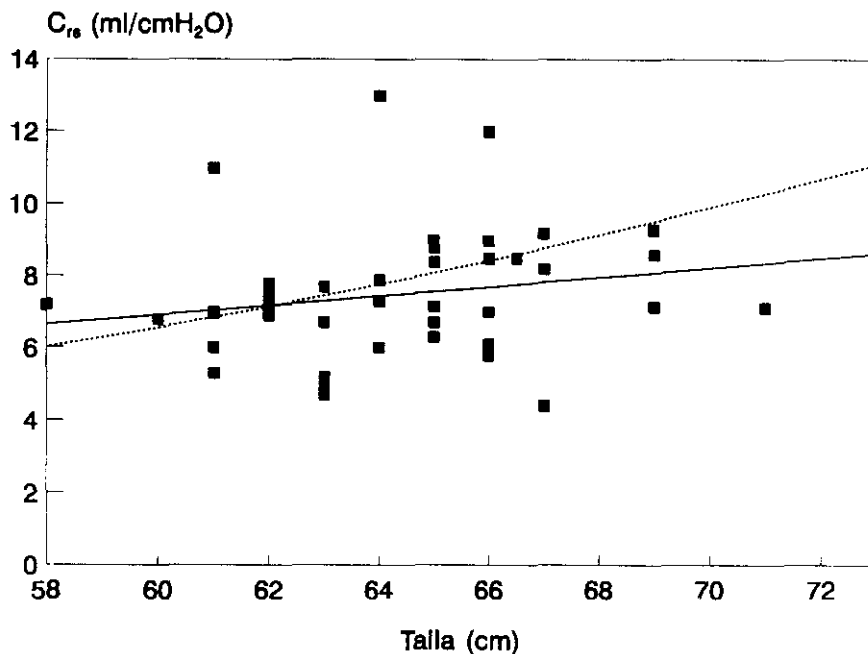


Figura 46.- Comparación de los datos de C_{rs} normales obtenidos en el presente estudio con la recta de regresión de MASTERS²¹⁰. Los puntos muestran los datos brutos, la recta es la de regresión obtenida en este estudio y la línea discontinua la línea de regresión de MASTERS.

Los datos de distensibilidad total del sistema respiratorio (C_{rs}) obtenidos en el presente estudio son menores que los obtenidos por MASTERS²¹⁰ y no se adaptan a la fórmula del cubo de la talla. Nuestros datos muestran menos relación con esta, quizás por que se trata de niños distintos, y no de mediciones repetidas.

En nuestro estudio la distensibilidad total del sistema respiratorio no tiene una relación fuerte con los datos antropométricos ni con la edad. Posiblemente se pueda deber a que el intervalo estudiado sea estrecho, lo que hace que la posible relación (que sin duda debe haber) sea más difícil de demostrar. Para verificar esta hipótesis debemos seguir ampliando el estudio sobre niños normales. Por lo demás, los datos obtenidos son parecidos a los que, en menor número y menos sistemáticamente, se han publicado anteriormente.

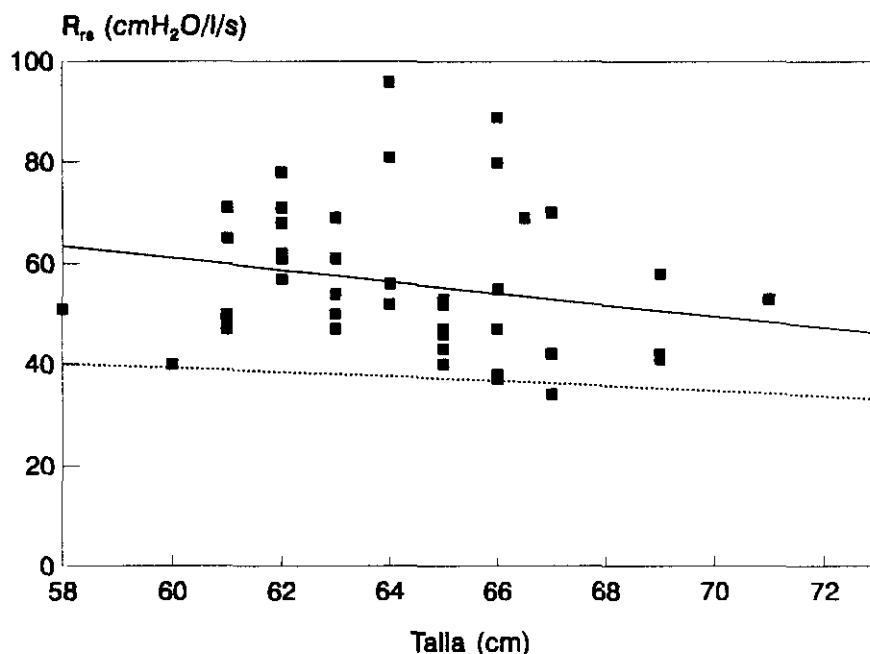


Figura 47.- Comparación de los datos de R_{rs} normales obtenidos en el presente estudio con la recta de regresión de MASTERS²¹⁰. Los puntos muestran los datos brutos, la recta es la de regresión obtenida en este estudio y la línea discontinua la línea de regresión de MASTERS.

En nuestro estudio la resistencia total del sistema respiratorio fue mayor que en el estudio de MASTERS tal como se muestra en la figura 47. En el presente estudio la variable que mejor predijo el valor de la R_{rs} fue la edad, aunque pueden hacerse las mismas precisiones a este respecto que las hechas para la C_{rs} respecto al intervalo en que se han estudiado.

El presente estudio es hasta la fecha el más numeroso y mejor descrito sobre los valores normales de referencia obtenidos con la técnica de oclusión única teleinspiratoria.

V.1.3.- Valores normales para la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática

La técnica de la espiración parcial forzada ha proporcionado una técnica relativamente sencilla para la cuantificación del patrón espiratorio en los lactantes. De todas las técnicas de función pulmonar en lactantes es claramente la más informativa y la que tiene más aplicaciones.

Sin embargo, como en el resto de las técnicas de función pulmonar en lactantes, nos encontramos con la dificultad de la escasez de estudios sobre valores de referencia normales que nos permitan interpretar los valores obtenidos en la clínica.

Hasta la realización de este trabajo se habían publicado tres estudios sobre esta cuestión. El de TEPPER y cols¹⁹¹ de 1986 (conocido como estudio de Tucson, Arizona, EE.UU), que es el más grande, estudio a 125 lactantes de 8,5 a 25 meses *postconcepción* con tallas de 44 a 80 cm con la técnica de dilución de helio y la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática. En el caso que nos ocupa, la aspiración parcial forzada sólo se realizó en 120 lactantes sin que se precise bien la razón de la no realización en los otros cinco. Los valores de $V_{\max\text{FRC}}$ obtenidos se sometieron a una regresión lineal por mínimos cuadrados sobre la talla y resultó una fórmula de $V_{\max\text{FRC}} = 4,5 T - 123$, (talla en cm, $V_{\max\text{FRC}}$ en ml/s) con un r^2 de 0,23. Este coeficiente de determinación (r^2) cuantifica la proporción de la variabilidad de la variable dependiente que se explica por la variabilidad de la variable independiente²⁶⁰. Se refiere en el estudio que esta regresión lineal simple frente a la talla fue la mejor de entre las posibles frente a edad, peso y talla y sus combinaciones.

La descripción estadística de este estudio es muy incompleta. Sólo describe los coeficientes de la recta de regresión con sus respectivos errores estándar, el coeficiente de regresión de Pearson (r) y el número de sujetos estudiados. Con estos valores no se pueden calcular los errores estándar de las predicciones y por lo tanto las correspondientes bandas de confianza para interpretar adecuadamente cuanto de alejado está un valor determinado de la población de referencia. Para poder calcular estos errores estándar de las predicciones hace falta saber la media de la variable independiente (la talla en este caso) con su desviación estándar (para poder calcular la suma de cuadrados de x , SC_x ; $SC_x = (DE)^2 \cdot (n-1)$) y la variancia residual. Al no aportar estos datos es imposible describir correctamente la curva de regresión. Los autores de este trabajo ni siquiera intentan construir la recta con sus bandas y sólo aportan una figura con los datos brutos y la recta de regresión.

En 1990, otro equipo independiente del anterior publicó otro conjunto de valores normales¹⁹². En este caso se estudiaron 75 lactantes normales de 37 a 121 semanas de *edad postgestacional*, en los que se realizaron 148 determinaciones (esto es, se realizó más de

una determinación a muchos niños). El estudio sólo aporta la recta de regresión y el valor de r^2 , que son respectivamente $V_{\text{maxFRC}} = 9,67 T - 399,8$ (talla en cm, V_{maxFRC} en ml/s) y $r^2 = 0,51$. Este estudio tiene varios defectos importantes. Por un lado incluye determinaciones realizadas en *los mismos niños* como si fueran *estadísticamente independientes*. Esto es inaceptable si se utiliza el modelo de regresión lineal por mínimos cuadrados, pues claramente incumple una de las principales condiciones de aplicación del modelo. Esta es la razón del r^2 tan alto que obtiene, pues parte de esta dependencia del valor de V_{maxFRC} de la talla se debe al factor de confusión *sujeto estudiado*. Está claro que los valores obtenidos con dos tallas A y B estarán más relacionados si la segunda se obtiene en el mismo niño cuando haya crecido que si se obtiene de otro diferente. Si se utiliza el modelo de regresión lineal no se pueden introducir datos de los mismos niños.

Además, la descripción estadística de este estudio es muy incompleta, pues no publica ninguno de los siguientes datos, imprescindibles para la descripción completa de la regresión: media de la talla y su desviación estándar (para calcular SC_x), variancia residual y errores estándar de los coeficientes de la recta.

En 1992, HAMPTON y cols²²² publicaron el tercer estudio sobre valores normales con esta técnica. En realidad, su propósito era hacer hincapié en cómo valorar objetivamente los resultados de las pruebas de función pulmonar en los lactantes, proponiendo una puntuación que es equivalente en todo a la puntuación z anteriormente descrita (página 146). Para ello describen completamente las bases matemáticas y la aplican a un subgrupo de 108 pacientes que formaron parte del estudio de TEPPER¹⁹¹, sin que se refiera en ningún lugar del estudio cómo se tomó este subgrupo o si parte eran diferentes del grupo original. En este caso no se realizaron mediciones repetidas y los niños tenían un peso de entre 3,3 y 6,8 kg y una talla de entre 49 y 68 cm. La recta de regresión aportada fue de $V_{\text{maxFRC}} = 5,2 T - 173$ (talla en cm, V_{maxFRC} en ml/s) con $r^2 = 0,14$. Lo más sorprendente del estudio es que a pesar de que en su introducción se hace hincapié en el fundamento teórico de este sistema de puntuación basado en el error estándar de la predicción para los individuos y se muestran sus fórmulas, en los resultados no da los datos necesarios para su cálculo sino sólo la recta de regresión y el r^2 . Sólo presenta una gráfica que muestra los datos brutos y la banda de confianza al 95 % para la predicción de los valores individuales, siendo imposible reproducirla por la ausencia de los datos necesarios.

El cuarto y último estudio se publicó cuando el nuestro estaba ya muy avanzado²²³. Lo publicó el mismo autor que el primero de los comentados y se realizó con niños sanos de 1 a 31 meses (no consta la talla de estos niños) en otra localización geográfica americana (Indianápolis, Indiana, EE.UU). Este estudio procuró ampliar el rango de las edades estudiadas al segundo y tercer año de vida y por lo tanto tiene menos niños del período de edad que nos ocupa. Sorprendentemente, es el único estudio que encuentra que la mejor variable predictora es la edad, para la que da una fórmula de regresión de $V_{\max\text{FRC}} = 12,8 E + 124$ (edad en meses, $V_{\max\text{FRC}}$ en ml/s) con $r^2 = 0,57$. En este estudio se cita también la importancia de expresar los valores individuales mediante la puntuación z, y se publica una gráfica con los datos brutos, la recta de regresión y las bandas que limitan dos desviaciones estándar. Sin embargo, en estos cálculos se usa sólo la desviación estándar de los residuales (o sea, la raíz cuadrada de la variancia residual) sin tener en cuenta que al tratarse de una predicción, hay que utilizar el error estándar de ésta predicción para los valores individuales (véase la fórmula en la página 146) que es mayor que la desviación estándar de los residuales. Además, mientras que ésta es constante, el error estándar de la predicción varía con el valor de x, dando unas bandas de contorno parabólico. Además, no publica las medias ni las desviaciones estándar de las variables implicadas, ni los errores estándar de los coeficientes de las rectas de regresión.

Nuestro estudio es pues el primero que da una descripción completa de la regresión efectuada. Como en los otros tres estudios, la variable que mejor predice el valor de $V_{\max\text{FRC}}$ es la talla. Con los datos aportados cualquier lector puede construir la recta de regresión y las bandas de confianza para la predicción de la media y de los valores individuales con los datos de nuestros resultados, con las fórmulas correspondientes, que se dan a continuación para una mayor claridad:

Recta de regresión: $6,8 T - 251,6$ (talla en cm, $V_{\max\text{FRC}}$ en ml/s)

Límite superior de la banda de confianza al 95 % de la predicción de los datos individuales:

$$6,8 x_i - 215,6 + 2,014 \sqrt{3363,26 \left[1 + \frac{1}{44} + \frac{(x_i - 64,5)^2}{387} \right]}$$

Límite superior de la banda de confianza al 95 % de la predicción de la media:

$$6,8 x_i - 215,6 + 2,014 \sqrt{3363,26 \left[\frac{1}{44} + \frac{(x_i - 64,5)^2}{387} \right]}$$

Límite inferior de la banda de confianza al 95 % de la predicción de la media:

$$6,8 x_i - 215,6 - 2,014 \sqrt{3363,26 \left[\frac{1}{44} + \frac{(x_i - 64,5)^2}{387} \right]}$$

Límite inferior de la banda de confianza al 95 % de la predicción de los datos individuales:

$$6,8 x_i - 215,6 - 2,014 \sqrt{3363,26 \left[1 + \frac{1}{44} + \frac{(x_i - 64,5)^2}{387} \right]}$$

Estas fórmulas sólo dependen de la talla en cm, que se representa como x_i . En ellas se han sustituido todos los valores teóricos por los encontrados en este estudio. 2,014 es el valor de la $t_{42; \alpha/2}$ tomado de las tablas publicadas por Domenech²⁶². La figura 48 muestra la gráfica construida con estas fórmulas.

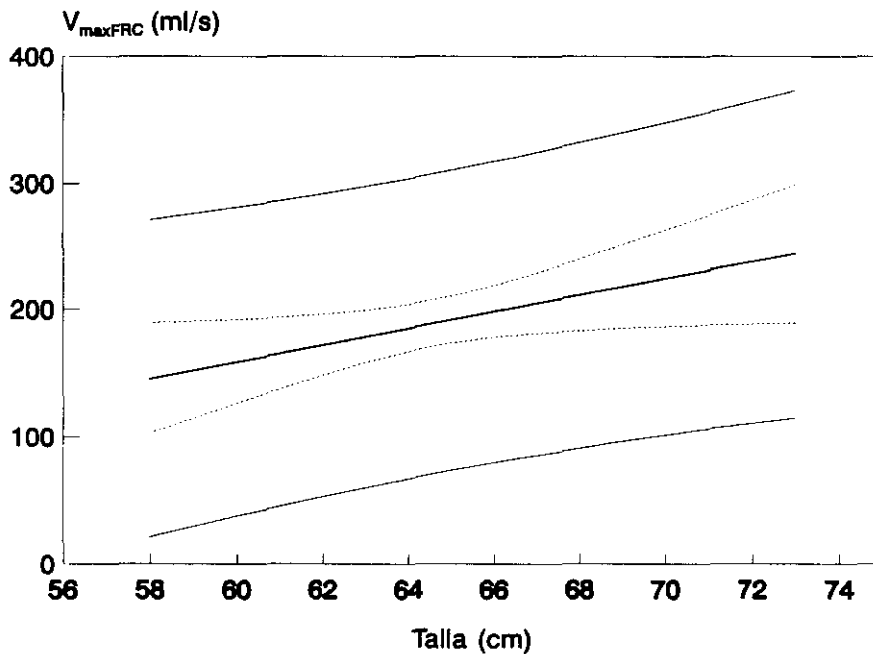


Figura 48.- Recta de regresión e intervalos de confianza para la predicción de la media (líneas punteada) y para la predicción de los valores individuales (línea continuas), ambos al 95 %.

Con nuestros datos también es fácil calcular el valor z de cualquier individuo (esto es, la distancia en unidades de error estándar de la predicción para los valores individuales) conociendo sólo su talla y el valor de $V_{\max FRC}$, aplicando la siguiente fórmula, que sólo sustituye los valores teóricos por los del presente estudio:

$$z = \frac{y_i - (6,8 T - 251,6)}{\sqrt{3363,26 \left[1 + \frac{1}{44} + \frac{(T - 64,5)^2}{387} \right]}}$$

siendo y_i el valor de $V_{\max FRC}$ obtenido en el niño en cuestión en ml/s y T su talla en cm, y los valores normales de z desde 2,014 a -2,014 (valor de la correspondiente t para $\alpha = 0,05$).

Si tenemos en cuenta sólo los valores de la recta de regresión, únicos que aportan todos los estudios anteriores, vemos que nuestros resultados se parecen más a los de TEPPER¹⁹¹

de 1986 (los de HAMPTON²²² son un subgrupo de los de TEPPER, como ya se ha explicado). La figura 49 muestra las cuatro rectas de regresión y la tabla XXXVIII sus valores numéricos.

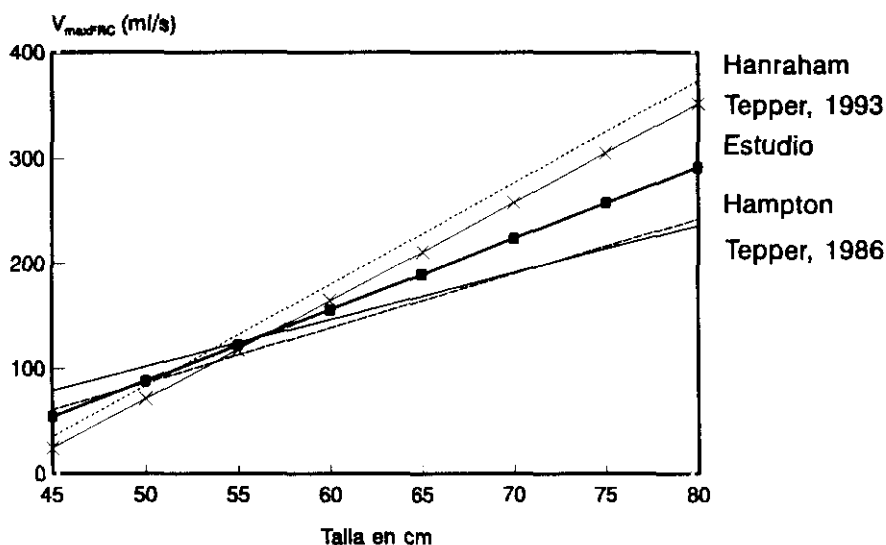


Figura 49.- Rectas de regresión de los estudios previamente publicados y la obtenida en el presente estudio. Los datos numéricos de las rectas se encuentran en la tabla XXVIII. Los nombres de los primeros autores se ponen al lado de su recta. La ecuación de HANRAHAM¹⁹² es la línea de puntos, la de HAMPTON²²² es la línea discontinua, la de TEPPER¹⁹¹ de 1986 es la línea continua y la de TEPPER²²³ de 1993 es la línea continua con aspas. La del presente estudio es la que tiene cuadraditos intercalados.

Sujetos estudiados	Autor y año	Fórmula de regresión para la talla	r ² para la regresión
120 lactantes, 44 a 80 cm	TEPPER ¹⁹¹ , 1986	4,5 T - 123	0,23
72 lactantes, 49 a 86 cm, 148 mediciones	HANRAHAM ¹⁹² , 1990	9,67 T - 339,8	0,51
108 lactantes, 49 a 68 cm	HAMPTON ²²² , 1992	5,2 T - 173	0,14
117 niños, de 1 a 31 meses	TEPPER ²²³ , 1993	9,36 T - 397	0,52
44 lactantes, 58 a 73 cm	MARTÍNEZ, 1994	6,8 T - 251,6	0,12

Tabla XXVIII.- Ecuaciones de regresión de V_{maxFRC} sobre la talla en los estudios sobre normalidad publicados. Los valores se expresan en ml/s. r²: coeficiente de determinación. T: talla en cm.

Otro aspecto a tener en cuenta es el valor del coeficiente de determinación en los cuatro estudios. El más alto se obtuvo en el estudio de TEPPER²²³ de 1993, quizás por que es el que estudió un rango mayor de tallas. El siguiente más alto se obtuvo en el estudio de HANRAHAM¹⁹² con 0,51. Cómo se ha expuesto anteriormente, este valor tan alto probablemente se debió a introducir a los mismos niños con medidas en diferentes edades, lo cual introduce un importante factor de confusión. El resto de los valores son similares, y van desde 0,22 a 0,12. Esto significa que, para cada valor de la talla, la variabilidad no explicada por esta es bastante grande. Esto puede deberse a la gran variabilidad biológica que presenta este parámetro.

Sólo el estudio de TEPPER²²³ de 1993 aporta datos relativos a esta variabilidad en forma de la desviación estándar de los residuales (raíz cuadrada de la variancia residual), valor que es de 88,2. En nuestro estudio este valor es de 58,0, bastante menor. La figura 50 muestra las bandas de normalidad del estudio de TEPPER²²³ de 1993 (calculadas simplemente como valor previsto \pm [2 x desviación estándar de los residuales], tal como sugiere el autor en este trabajo, superpuestas con las bandas de normalidad de nuestro estudio, en la que puede verse como los límites de normalidad de éste último son más estrechos que los del primero. La causa de esta menor variabilidad de nuestro estudio es difícil de explicar. Sin embargo, la inspección de las bandas del estudio de TEPPER²²³ de 1993 muestra que son tan anchas que es difícil que un niño esté por debajo de ellas, pues incluso se acercan al cero a tallas todavía altas. A nuestro juicio, los valores obtenidos por nosotros para las bandas de normalidad son bastante más razonables y de mayor utilidad práctica.

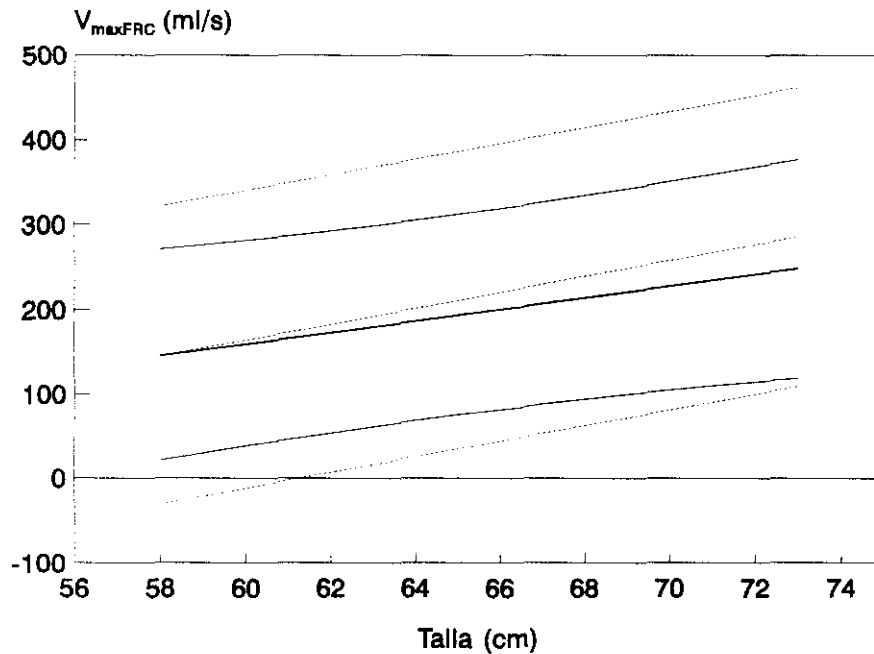


Figura 50.- Bandas de normalidad para los valores de $V_{\max FRC}$ obtenidos en los estudios de TEPPER²²³ de 1993 (líneas discontinuas) y el presente estudio (líneas continuas). Obsérvese la menor variabilidad (bandas más estrechas) de los datos obtenidos en el presente estudio.

En nuestro trabajo elegimos como referencia el estudio de TEPPER¹⁹¹ de 1986 por ser el más numeroso de los tres que se habían publicado en el momento en el que se realizó el proyecto de Tesis Doctoral. Aunque el estudio de TEPPER²²³ de 1993 parezca que tiene mejor capacidad de predicción (tiene el mayor r^2) la mayoría de los niños que forman parte del estudio son mayores de un año, por lo que no se adaptan bien a la población que nosotros hemos estudiado.

V.2.- ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LA BRONQUIOLITIS DEL LACTANTE

El presente estudio se diseñó para tener dos grupos de lactantes comparables en todo excepto en la presencia de la bronquiolitis. Las pruebas de función pulmonar se realizaron con los mismos aparatos y por el mismo investigador por lo que todas las diferencias encontradas podría atribuirse a la bronquiolitis. Sin embargo, cuando comparamos los dos

grupos principales, los de bronquiolitis y control, nos encontramos con la sorpresa de que los niños con bronquiolitis eran en general más pequeños en todos los sentidos, esto es, algo más jóvenes, algo más bajitos y algo más delgados. Esto se explica fácilmente pues en general tienen más tendencia a ingresar los niños más pequeños que sufren bronquiolitis y el hecho de poner en los criterios de inclusión toda la banda de edad desde 1 a 12 meses hizo que no se pudiera prevenir este desequilibrio. Sin embargo, sólo la diferencia en el peso fue estadísticamente significativa. Esta diferencia puede hacer pensar en principio que pueda actuar como un factor de confusión sobre la diferencia real. Un factor de confusión es una variable que está asociada con la respuesta y con el factor de estudio y que no forma parte de la cadena etiopatogénica^{256,263}. Un factor de confusión puede ser el verdadero responsable de la diferencia observada con el factor de estudio, falseando los resultados obtenidos con este último.

Para detectar y en su caso evitar este posible efecto de confusión, se utilizan técnicas de análisis multivariante. En nuestro caso, como las variables criterio eran todas numéricas hemos podido usar la más potente de todas, la regresión lineal múltiple. Esta técnica permite extraer la influencia del posible factor de confusión y calcular la diferencia entre los grupos *controlando* para este factor²⁶⁴.

En nuestro estudio estas diferencias iniciales en el peso no han mostrado ser un factor de confusión. En primer lugar, el peso no ha tenido una relación estadísticamente significativa con ninguna de las variables de función pulmonar, incumpliendo así la primera condición para ser factor de confusión: estar relacionado con la respuesta.

De todas maneras, en todos los casos se han calculado las diferencias entre los grupos en forma bruta y controlando para el peso. En ningún caso la modificación de la diferencia es lo suficientemente grande para pensar que haya confusión, ni siquiera interacción. De todas maneras, en estos casos siempre se debe considerar como más representativa de la verdadera diferencia la calculada controlando para el factor para el que los dos grupos son diferentes.

En resumen, a pesar de la diferencia inicial en el peso de los pacientes, el uso de la regresión múltiple permite calcular la diferencia *como* si los dos grupos fueran del mismo

peso, con lo que esta puede atribuirse al factor de estudio, en este caso, a la presencia de bronquiolitis.

V.2.1.- Alteraciones de la mecánica pulmonar en la bronquiolitis

La aplicación de la técnica de la oclusión única teleinspiratoria nos ha permitido detectar una disminución acusada de la distensibilidad total del sistema respiratorio en los niños con bronquiolitis. Esta diferencia se mantiene cuando se controla por el peso y también cuando se relativiza el valor de C_{rs} como C_{rs}/kg . Esto significa que para aumentar el volumen pulmonar una determinada cantidad, los niños con bronquiolitis deben someterlo a mayor presión que los niños normales. Esto posiblemente es el resultado de la inflamación de las vías aéreas que dificulta el paso del aire y posiblemente aumenta la rigidez pulmonar.

Sin embargo, no hemos podido detectar ninguna variación de la resistencia total del sistema respiratorio (R_{rs}) en los niños con bronquiolitis en relación con los niños sanos. Este es un resultado en principio algo sorprendente, pero que tiene una posible explicación cuando consideramos que la resistencia de las vías aéreas es sólo una pequeña parte de la resistencia total del sistema respiratorio. La mayor, o al menos una gran parte de ésta, la compone la resistencia de las vías aéreas superiores, que no se modifica en la bronquiolitis. Además, es posible que esta técnica no mida tan bien la resistencia como la distensibilidad y de hecho hay estudios que muestran claramente que mientras que en niños sanos esta técnica refleja bastante bien la R_{aw} , en los niños con patrón obstructivo sólo en una de las dos partes de la respiración (inspiración o espiración), la R_{rs} no refleja bien estos cambios²⁰⁷. De cualquier modo, está claro que desde el punto de vista teórico no es razonable pensar que la resistencia total del sistema respiratorio no se modifique en los niños con bronquiolitis y lo más razonable es pensar que esta falta de diferencia experimental se deba más a insuficiencia de la técnica que a ausencia real de modificación de la resistencia en la bronquiolitis.

No existen estudios sistemáticos de esta técnica en niños con bronquiolitis. Sólo existe un estudio metodológico publicado simultáneamente a la realización de este trabajo que estudió la variación de los resultados en función de la duración de la oclusión en niños con bronquiolitis y observaron que a partir de 300 ms los resultados no se modifican y

tienen una repetibilidad grande²⁵². En el grupo de menos de 6 meses de edad, con un peso medio de 7,9 kg (mayor que el de nuestro grupo de bronquiolitis) obtuvieron una C_{rs} media de $10,0 \pm 3,8$ ml/cmH₂O, bastante mayor de la que hemos obtenido en este estudio ($3,91 \pm 1,69$ ml/cmH₂O). Quizás las diferencias estriben en que nuestro grupo estaba en fase aguda de verdad (en las primeras 24 horas del ingreso) y también que eran niños más jóvenes. La resistencia obtenida por STEINBRUGGER²⁵² en este mismo grupo fue de $55,7 \pm 21,1$ cmH₂O/L·s, similar a la obtenida por nosotros (63 ± 21 cmH₂O/L·s).

Nuestro estudio es el primero que evalúa de manera sistemática la diferencias entre los valores obtenidos mediante esta técnica en niños con bronquiolitis y niños sanos. Con nuestros resultados podemos concluir que los niños en fase aguda de bronquiolitis tienen una disminución marcada de la distensibilidad total del sistema respiratorio y no muestran alteración en la medida de la resistencia total del sistema respiratorio.

V.2.2.- Alteraciones de la función espiratoria en la bronquiolitis

Nuestro estudio muestra que la técnica de la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática refleja fielmente el patrón obstructivo de la bronquiolitis. Esta técnica no sólo demuestra la obstrucción espiratoria cuantitativamente, sino también cualitativamente, mostrando las curvas de los niños con bronquiolitis una concavidad anormal y un acercamiento muy intenso a la curva espiratoria espontánea.

Desde el punto de vista cuantitativo, la variable que mejor cuantifica el resultado de esta técnica es la $V_{\max FRC}$. Los niños con bronquiolitis muestran una marcada disminución de este valor, tanto si lo consideramos en valor absoluto como si lo hacemos como porcentaje del valor previsto. Quizás esta última forma sea más ilustrativa y nos permite decir que los niños con bronquiolitis tienen de 70,9 a 100 puntos menos (con la ecuación de predicción de TEPPER¹⁹¹) que los niños normales.

Esto nos permite confirmar que de todas las alteraciones de la función pulmonar que se pueden observar en la bronquiolitis, la más importante con mucho es la obstrucción espiratoria. Es posible que de ella se deriven muchas de las demás. Por ejemplo, el aumento de la FRC puede deberse a la obstrucción que impide el vaciamiento normal del

pulmón y que produce un colapso precoz de las vías aéreas que fuerza al niño a elevar su FRC dinámica. También la disminución de la distensibilidad puede deberse en parte al aumento de esta FRC, pues es conocido que la relación entre el volumen y la presión no es igual a lo largo de todo el volumen pulmonar, teniendo menos pendiente (distensibilidad) a volúmenes mayores.

No existen estudios sistemáticos de la espiración parcial forzada en niños con bronquiolitis. En varias ocasiones se había usado esta técnica para valorar la respuesta de niños con bronquiolitis a fármacos broncodilatadores (tabla IV, página 25) pero en ningún caso se habían comparado con niños normales con los requisitos metodológicos de nuestro estudio.

V.3.- ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PULMONAR DE 2 A 5 MESES DE LA BRONQUIOLITIS

El grupo postbronquiolitis estuvo formado por 17 de los 19 niños que formaron el grupo bronquiolitis y que se estudiaron una vez pasada la fase aguda. En este caso el posible efecto de confusión lo podrían haber ejercido la talla, el peso y la edad, que eran obviamente diferentes en este grupo que en los otros dos. También en este caso se utilizó la regresión múltiple para controlar estos posibles efectos y las diferencias que se comentan son las controladas.

V.3.1.- Alteraciones de la mecánica pulmonar

Los resultados obtenidos con la técnica de oclusión única teleinspiratoria en el grupo postbronquiolitis no difieren de los obtenidos en el grupo control y sí por el contrario con los obtenidos en el grupo bronquiolitis. Esto significa que de 2 a 5 meses después de una bronquiolitis no parecen quedar alteraciones en estas variables.

Sin embargo, se sospecha, y nuestro estudio demuestra, como se verá en el epígrafe siguiente, que la función pulmonar de los niños que han pasado una bronquiolitis, como grupo, no es normal. El que esta técnica no lo ponga de manifiesto puede simplemente significar que los aspectos que mide no son los que más se alteran. Esto es más que

probable con la distensibilidad. En cuanto a la resistencia, si no está alterada tal como la mide esta técnica en la fase aguda, más difícil sería que lo estuviera en la fase de convalecencia tardía.

V.3.2.- Alteraciones de la función espiratoria

Nuestro estudio demuestra que los resultados de la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática permanecen alterados de 2 a 5 meses de pasada la bronquiolitis, en un nivel intermedio entre la fase aguda y la normalidad, y siendo significativamente diferentes de ambas situaciones.

Esto pone de manifiesto lo que la clínica muestra a diario: que los niños con bronquiolitis, como grupo, suelen quedar con una tendencia a la obstrucción espiratoria. Este estudio va más allá, pues las pruebas se realizaron cuando los niños estaban asintomáticos, lo que nos indica que aún pareciendo normales, la función pulmonar de estos niños no es normal.

La causa de esta alteración residual es discutida. Una primera hipótesis, la más simple, sería achacársela al factor bronquiolitis: esto es, que el daño pulmonar que produce una bronquiolitis no cura totalmente *ad integrum* sino que se mantiene presente, incluso en los niños asintomáticos. Frente a esta primera hipótesis, los datos de MARTÍNEZ^{31,30,32}, que encontró que los niños normales que tenían los valores inferiores de función pulmonar en el período neonatal tenían más riesgo de sufrir episodios de sibilancias en los primeros años de vida, aportan otra explicación. Quizás los virus que producen la bronquiolitis seleccionen a los niños de menor función pulmonar, de forma que sólo estos (o al menos más frecuentemente) sufran una bronquiolitis clínica y que los niños de mayor función pulmonar no la sufran (o lo hagan menos frecuentemente), de forma que esta diferencia posterior en la función pulmonar una vez curados no refleje el daño pulmonar de la bronquiolitis, sino una diferencia en la función pulmonar previo.

Aunque esta hipótesis es plausible, y también difícilmente comprobable, no destierra completamente la hipótesis del daño pulmonar puro, sino que pueden ser complementarias. La diferencia entre los valores de $V_{\max\text{FRC}}$ de los niños normales y los niños postbronquiolitis que hemos encontrado son demasiado grandes, mucho más grandes de

la sutil diferencia encontrada por MARTÍNEZ³⁰ como factor de riesgo para las sibilancias posteriores, y bien pudiera ser que fueran los factores congénito y adquiridos los que actuaran sinérgicamente en este grupo. Además, desde el punto de vista práctico, lo importante es que la diferencia existe, sea por la razón que sea.

V.4.- CAPACIDAD DE LAS DIFERENTES MEDIDAS DE LA FUNCIÓN PULMONAR PARA DISCRIMINAR ENTRE LOS NIÑOS NORMALES Y LOS NIÑOS CON BRONQUIOLITIS

Nuestros resultados ponen de manifiesto que la prueba que mejor curva ROC presenta es la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática, cuantificada a través de la $V_{\max FRC}$. Hasta ahora no existían estudios que compararan la eficacia diagnóstica de las distintas pruebas de función pulmonar en situaciones patológicas concretas. Al estudiar dos grupos bien definidos, hemos podido abordar esta cuestión.

En este punto es notable como la resistencia total del sistema respiratorio no discrimina nada entre los dos grupos.

El hecho de que la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática discrimine bien entre los sanos y los niños con bronquiolitis no implica que tenga una aplicación clínica directa para el diagnóstico de la bronquiolitis. En la introducción ha quedado bien claro que la bronquiolitis es una entidad de diagnóstico fundamentalmente clínico. Las pruebas de función pulmonar pueden ser interesantes en casos dudosos en los que coexistan otras patologías que puedan producir disnea y en los que la cuantificación de la función pulmonar tenga un interés diagnóstico. En particular, puede ser de interés en los niños con cardiopatías en los que se sospeche una afectación pulmonar asociada por bronquiolitis. Pero repetimos que el que una prueba discrimine bien entre una situación normal y otra patológica no establece necesariamente su indicación en ese caso. Nuestro estudio, por su diseño, ni se dirige a resolver esta cuestión ni puede hacerlo.

V.5.- ABORDAJE DE LOS ASPECTOS PROBLEMÁTICOS DEL ESTUDIO

El presente estudio tiene algunos aspectos problemáticos que podrían poner a prueba alguno de sus resultados.

V.5.1.- Selección del grupo control

El primero está en relación con la selección del grupo control como población normal. Idealmente, una muestra de una población normal reclutada con el propósito de servir de referencia debe representar fielmente la población a la que se pretende estudiar. Dejando a parte los criterios de muestreo (sistemas aleatorio o estratificado) que en neumología se dan casi por imposibles, se considera que una muestra normal, reclutada con el propósito de servir de referencia, debe cumplir los siguientes requisitos¹⁷⁸:

- 1.- Ausencia de enfermedad respiratoria aguda o crónica.
- 2.- Ausencia de enfermedad sistémica que afecte directa o indirectamente el sistema respiratorio o el estado general de salud, como por ejemplo enfermedades neuromusculares.
- 3.- No más exposición al tabaco que la incidental.
- 4.- No antecedentes de infección respiratoria aguda en dos semanas.
- 5.- Patrón de crecimiento normal.

Nuestra muestra los cumple todos claramente, como se indica en los criterios de inclusión. Sin embargo, todos los niños estudiados tenían un padre o madre con signos clínicos de atopia, generalmente rinoconjuntivitis o asma estacional. Ninguno de los niños había tenido ningún signo respiratorio ni enfermedades atópicas importantes que lo apartara de la normalidad por lo que el único motivo por el que no son del todo normales es el de los antecedentes personales.

La razón de elegir esta población es que era la única accesible. Estas pruebas de función pulmonar se incorporaron a un estudio de seguimiento de estos niños que es actualmente

una de las principales líneas de investigación de nuestra Sección de Alergia y Neumología. Se prefirió ésta a otras opciones, como estudiar a niños en el preoperatorio de cirugía menor (hernias inguinales, por ejemplo) por que consideramos que tampoco estos eran normales del todo (quizás *menos* normales que los escogidos) y que la utilidad de estas pruebas sería mayor en el grupo elegido, en el que podríamos incorporarlas a dos líneas de investigación simultáneamente.

No existen datos que indiquen que los lactantes hijos de padres atópicos tengan una función pulmonar menor que los hijos de padres no atópicos. Sólo hay un estudio publicado por YOUNG²³⁰ en 1991 que describe que los neonatos con antecedentes paternos de asma y exposición al tabaco tienen mayor hiperreactividad bronquial. Sin embargo, no había diferencias en la función pulmonar basal y además, desde el punto de vista estadístico este estudio es muy débil, pues las diferencias encontradas son pequeñas y no están corregidas por la comparación múltiple por lo que sus resultados son cuestionables. En lo que a nuestro estudio respecta, sus resultados no lo afectan pues nosotros sólo hemos medido la función pulmonar basal y no la reactividad bronquial.

Suponiendo que nuestros niños del grupo control tuvieran una función pulmonar diferente de los verdaderamente normales (diferente y menor, por supuesto) esto podría afectar a la descripción de los valores normales y a la comparación con los niños con bronquiolitis.

El primer caso parece poco probable, pues nuestros datos son similares, aunque más completos, que los publicados anteriormente, sobre todo en cuanto a $V_{\max\text{FRC}}$. Estos estudios anteriores fueron con niños con y sin antecedentes familiares de atopia.

En el segundo caso, la única trascendencia sería que la diferencias observadas serían un poco menores que las reales. Teniendo en cuenta la enorme nitidez de las diferencias encontradas no parece que este posible sesgo haya influido mucho en los resultados.

En resumen, aunque siempre se le podrá echar en cara a este estudio que el grupo control no era *completamente normal*, no existen datos que indiquen que los niños asintomáticos hijos de padres atópicos tengan una función pulmonar diferente y en el supuesto de que

fuera así, esto no habría influido demasiado en los resultados obtenidos ni en las conclusiones que podamos sacar de estos.

V.5.2.- Comparación entre los distintos grupos

Las pruebas de función pulmonar las realizó siempre el mismo investigador, que por supuesto conocía el grupo al que pertenecía cada paciente. Esto puede introducir un sesgo al tender el investigador a dar por buenas maniobras que producen valores bajos en los niños con bronquiolitis e intentar obtener otras mejores en los niños del grupo control. El investigador fue desde el principio consciente de esta posible fuente de error y la intentó evitar todo lo que pudo. Para ello siguió un método de estudio muy sistematizado e igual en todos los niños por lo que, hasta donde llega la buena fe, se puede asegurar que no existió sesgo de este tipo.

Por otro lado, esta fuente de sesgo es imposible de evitar, pues ¿cómo no darse cuenta que el niño que se está estudiando tiene bronquiolitis? La relativa complejidad técnica de las pruebas y la necesaria seguridad de los niños hacen que estas tenga que realizarlas personal muy cualificado y este siempre será capaz de ver a simple ojo qué niño está sano y qué niño está enfermo. Por lo tanto, no se pudo hacer de mejor manera.

Como se ha expuesto anteriormente, los grupos finales eran diferentes para el peso, lo que obligó a realizar todas las comparaciones con técnicas multivariantes para sustraer el efecto de esta diferencia de la diferencia bruta. Este es un sistema adecuado y fiable para la investigación no experimental (entendida esta como las investigaciones en las que el experimentador no asigna aleatoriamente a los sujetos a los diferentes grupos de estudio)²⁶⁵. Por eso, puede decirse que esta diferencia inicial *no* es impedimento para atribuir las diferencias encontradas al factor bronquiolitis, utilizando las técnicas adecuadas.

Finalmente, el grupo bronquiolitis puede parecer pequeño. A este respecto hay que indicar que cuando las diferencias son grandes, como en nuestro caso, se pueden demostrar sin dificultad con grupos pequeños. Al aumentar de tamaño el grupo de estudio habríamos conseguido posiblemente estrechar los intervalos de confianza para la diferencia. Sin

embargo, la amplitud de estos intervalos en nuestro estudio es más que satisfactoria y en ningún caso se echan en falta más niños en el grupo bronquiolitis para demostrar una diferencia que se atisbe pero que no sea estadísticamente significativa o para, demostrando que la potencia del estudio es suficiente, dar por válida la hipótesis nula. Por lo tanto, nuestros 19 niños han sido más que suficientes para alcanzar los objetivos del estudio.

V.6.- NUEVAS PERSPECTIVAS A PARTIR DE ESTE ESTUDIO

Los resultados obtenidos en este trabajo invitan a varias líneas de investigación posteriores.

En primer lugar, a completar los valores de referencia aumentando el número de niños estudiados y el intervalo de edad incluido. Actualmente no existen datos de normalidad en niños europeos (los estudios anteriores son con niños americanos y racialmente muy heterogéneos) y esta ausencia es especialmente sentida por los laboratorios de función pulmonar en lactantes que, como el nuestro, tienen una importante actividad clínica. De especial interés será ampliar al segundo año de vida estos valores, edad en la que sólo existe un estudio publicado²²³.

En segundo lugar, a utilizar estas pruebas de función pulmonar para cuantificar el efecto de ciertas actividades terapéuticas tanto farmacológicas como de fisioterapia en la bronquiolitis. Actualmente este proyecto ya está en marcha.

En tercer lugar, a estudiar la relación de otras técnicas, particularmente de laboratorio, con los resultados de la función pulmonar en los lactantes. En particular, es interesante el comportamiento de las proteínas de la activación del eosinófilo. Si estas se modificaran en sangre paralelamente a la función pulmonar, hipótesis que no se ha comprobado todavía, podrían utilizarse como sustituto o complemento de estas.

Y finalmente, a estudiar a largo plazo la evolución de la función pulmonar en los niños que han tenido una bronquiolitis y, con grupos más numerosos que el nuestro, intentar encontrar factores que permitan predecir en parte la evolución de la función pulmonar de estos pacientes, tanto a corto como a medio y largo plazo.

VI.- CONCLUSIONES

VI.- CONCLUSIONES

Los resultados de la presente Tesis Doctoral, en la que se ha valorado la función pulmonar de niños normales de 0,26 a 0,73 años decimales y se ha comparado con la de lactantes afectados de bronquiolitis en fase aguda (edad entre 0,18 y 0,89 años decimales) y de dos a cinco meses después (edad entre 0,34 y 1,13 años decimales) nos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

- 1.- La distensibilidad total del sistema respiratorio tiene unos valores normales que en el período de edad estudiado no guardan una relación estadísticamente significativa con la talla, peso o edad, siendo de $7,50 \pm 1,77$ ml/cmH₂O.
- 2.- La resistencia total del sistema respiratorio tiene unos valores normales que en el período de edad estudiado guarda una relación estadísticamente significativa con la edad y no con el peso ni la talla, siendo la ecuación de regresión de $R_{rs} = -53,4 E + 80,6$, expresando la edad con los años decimales y la R_{rs} en cmH₂O/L·s.
- 3.- El flujo máximo en la capacidad residual funcional ($V_{\max FRC}$) obtenido en la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática tiene unos valores normales en el período de edad estudiado que guardan relación estadísticamente significativa con la talla, y no con la edad ni el peso, siendo la ecuación de regresión de $V_{\max FRC} = 6,8 T - 251,6$, expresando la talla en cm y $V_{\max FRC}$ en ml/s.
- 4.- Los niños con bronquiolitis durante la fase aguda tienen una disminución de la distensibilidad total del sistema respiratorio.
- 5.- Durante la fase aguda de la bronquiolitis, los niños no tienen alterados los valores de la resistencia total del sistema respiratorio, tal como la mide la técnica de la oclusión única teleinspiratoria.

6.- La variable de función pulmonar que más se afecta en los niños con bronquiolitis durante la fase aguda es el flujo máximo medido en la capacidad residual funcional ($V_{\max\text{FRC}}$), obtenido por la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática.

7.- De 2 a 5 meses después de la bronquiolitis, los niños que la sufrieron tienen sólo una disminución del flujo máximo medido en la capacidad residual funcional ($V_{\max\text{FRC}}$), presentando valores normales de la resistencia y la distensibilidad total del sistema respiratorio.

8.- La prueba que mejor discrimina los resultados normales de los obtenidos en niños con bronquiolitis es la espiración parcial forzada con chaquetilla neumática.

VII.- BIBLIOGRAFÍA

VII.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Guerra IC, Kemp JS, Shearer WT. Bronchiolitis. En Oski F (Dir). Principles and Practice of Pediatrics. Philadelphia: Lippincott, 1990:1332-4.
- 2.- Wohl MEB. Bronchiolitis. En Chernick V, Kendig EL (Dir). Kendig's disorders of the respiratory tract in children. Philadelphia: Saunders, 1990:360-70.
- 3.- Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. Proc Soc Exp Biol Med 1956;92:544-9.
- 4.- Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. Am J Hyg 1957;66:291-30.
- 5.- Beem W, Wrigth FH, Hamre D, Egerer R, Oehme M. Association of the Chimpanzee coryza agent with acute respiratory disease in children. N Eng J Med 1960;253:523-30.
- 6.- Pumarola A. Paramixovirus y coronavirus. En Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García Rodríguez JA, Piédrola Angulo G. Microbiología y Parasitología Médica, 2ª Ed. Madrid: Salvat, 1987:683-92.
- 7.- Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW *et al.* Occurrence of groups A and B respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiological and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. J Infect Dis 1990;162:1283-90.
- 8.- McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus with subtype. J Pediatr 1990;117:52-62.
- 9.- Crespo M. Bronquiolitis en el lactante. En Cruz M. Tratado de Pediatría, 6ª Ed. Barcelona: Espaxs, 1989:1168-73.
- 10.- Committee on infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Report of the

- Committee on infectious diseases, 22 Ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1991:400-1.
- 11.- Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981;99:100-3.
 - 12.- Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG, Geiman JM, Meagher MP. Neonatal respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1979;300:393-9.
 - 13.- La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. *J Pediatr* 1992; 121:503-10
 - 14.- Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973;288:498-505.
 - 15.- Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. *Am J Dis Child* 1979;133:798-802.
 - 16.- Fishaut M, Tubergen D, McIntosh K. Cellular response to respiratory viruses with particular reference to children with disorders of cell mediated immunity. *J Pediatr* 1980;96:179-86.
 - 17.- Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Denny FW. Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity. *N Engl J Med* 1979;300:530-4.
 - 18.- Brandt CD, Kim HW, Arrobio JO, Jeffries BC, Wood SC, Chanock M *et al.* Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. III. Composite analysis of eleven consecutive yearly epidemics. *Am J Epidemiol* 1973;98:355-64.
 - 19.- Hall CB, Geimar JM, Biggar R, Kotock DI, Hogan PM, Douglas GR. Respiratory syncytial virus infection within families. *N Engl J Med* 1976;294:414-19.
 - 20.- Meissner HC. Economic impact of viral respiratory disease in children. *J Pediatr* 1994;124:17S-21S.
 - 21.- Hall CB, Douglas RG, Geiman JM, Messner MK. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med* 1975;293:1343-6.
 - 22.- Hall CB, Geiman JM, Douglas RG, Meager MP. Control of nosocomial respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1978;62:728-32.

- 23.- Leclair JM, Freeman J, Sullivan BF, Crowley CM, Goldmann DA. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. *N Engl J Med* 1987;317:330-4.
- 24.- Parrot RH, Kim HW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD *et al.* Epidemiology of respiratory syncytial virus infections in Washington D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunological status, race and sex. *Am J Epidemiol* 1973;98:289-300.
- 25.- McMillan JA, Weinwe LB, Higgins AM, Macknigh K. Rhinovirus infection associated with serious illness among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:321-5.
- 26.- Welliver RC, Wong DT, Sun M, McCarthy N. Parainfluenza virus bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986;140:34-40.
- 27.- Knott AM, Long CE, Hall CB. Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:269-73.
- 28.- Reina-Prieto J, Del Valle-Millán JM, Borrell-Sole N, Deya Gómez L. Aislamiento de *Ureaplasma urealyticum* en las muestras respiratorias de dos pacientes con bronquiolitis. *An Esp Pediatr* 1993;38:301-3.
- 29.- Hogg JC, Williams J, Richardson JB, MacKlem PT, Thurlberg WM. Age as a factor in the distribution of lower airway conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1970;282:1283-7.
- 30.- Martínez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.
- 31.- Martínez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM and the Group Health Medical Associates. Initial airway function is a risk for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:312-6.
- 32.- Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ *et*

- al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- 33.- Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K *et al.* Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic activated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422-34.
- 34.- Kaplican AZ, Mitchell RH, Canock RM, Shevedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:405-21.
- 35.- Fernald GW, Almond JR, Henderson F. Cellular and humoral immunity in recurrent respiratory syncytial virus infections. *Pediatr Res* 1983;17:753-8.
- 36.- Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and re-infection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-6.
- 37.- Glezen WP, Parades A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981;98:708-15.
- 38.- Ogilvie MM, Vathenen AS, Radford M, Codd J, Kay S. Maternal antibody and respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Med Virol* 1981;7:263-71.
- 39.- Hemming VG, Rodríguez W, Kim HW, Brandt CD, Parrot RH, Burch B *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1882-6.
- 40.- McIntosh K, McQuillin J, Gardner PS. Cell free and cell bound antibody in nasal secretions from infants with respiratory syncytial virus infection. *Infect Immun* 1976;23:276-81.
- 41.- Toms GL, Webb MSC, Milner PD, Milner AD, Routledge EG, Scott R *et al.* IgG and IgM antibodies to viral glycoproteins in respiratory syncytial virus infections of graded severity. *Arch Dis Child* 1989;64:1661-5.
- 42.- Murphy BR, Graham BS, Prince GA, Walsh EE, Chanock RM, Karzon DT *et al.* Serum and nasal wash immunoglobulin G and A antibody response of infants and

- children to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins following primary infections. *J Clin Microbiol* 1986;23:1009-14.
- 43.- Murphy BR, Alling DW, Snyder MH, Walsh EE, Prince GA, Chanock RM *et al.* Effect of age and pre existing antibody or serum antibody response of infants and children to the F and G glycoproteins during respiratory syncytial virus infection. *J Clin Microbiol* 1986;24:894-8.
- 44.- Watt PJ, Zardis M, Lambden PR. Age related IgG subclass response to respiratory syncytial fusion protein in infected infants. *Clin Exp Immunol* 1986;64:503-9.
- 45.- Welliver RC, Kaul TN, Putnam TI, Sun M, Riddlesberg K, Ogra PL. The antibody response to primary and secondary infection with respiratory syncytial virus: kinetics of class specific responses. *J Pediatr* 1980;96:808-13.
- 46.- Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 1992;151:638-51
- 47.- Tissing WJE, van Steensel-Moll HA, Offringa M. Severity of respiratory syncytial virus infections and immunoglobulin concentrations. *Arch Dis Child* 1993;69:156-7.
- 48.- Santa Ana PP, Arrobio JO, Kim HW, Brandt CD, Chanock RM, Parrott RH. Serum complement in acute bronchiolitis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970;134:499-503.
- 49.- Gardner PS, McQuillin J, Court SDM. Speculation on the pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection. *BMJ* 1970;1:327-30.
- 50.- Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E, Vaughan RS, Ogra PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981;305:841-6.
- 51.- Welliver RC, Sun M, Rinaldo O, Ogra PL. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr* 1986;109:776-800.
- 52.- Toms GL, Scott R. Respiratory syncytial virus and the infants immune response. *Arch Dis Child* 1987;62:544-6.

- 53.- Bui RHD, Molinaro GA, Kettering JD, Heiner DC, Imagawa DT, StGene JW. Virus specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1987;110:87-90.
- 54.- Deuchl H, Johansson SGO. Immunoglobulins in tracheo-bronchial secretion with special reference to IgE. *Clin Exp Immunol* 1974;16:401-12.
- 55.- Merrill MM, Naegel GP, Olchowski JJ, Reynolds HY. Immunoglobulin G subclass protein in serum and lavage fluid of normal subjects: quantification and comparison with immunoglobulins A and E. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:584-7.
- 56.- Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. Respiratory syncytial virus specific IgE responses following infection: evidence for a predominantly mucosal response. *Pediatr Res* 1985;19:420-4.
- 57.- Sánchez-Legrand F, Smith TF. Interaction of paramixoviruses with human basophils and their effect on histamine release. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:538-46.
- 58.- Carlsen KH, Larsen S, Bjerve O, Leegaard J. Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:153-60.
- 59.- Hall CB, Hall WJ, Gala CL, MaGill FB, Leddy JP. Long term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1984;105:358-64.
- 60.- Sims DG, Gardner Ps, Weightman D, Turner MW, Soothill JF. Atopy does not predispose to RSV bronchiolitis or post bronchiolitic wheezing. *BMJ* 1981;282:2086-8.
- 61.- Chiba Y, Higashidate Y, Suga K, Tsutsumi H, Ogra PL. Development of cell mediated cytotoxic immunity to respiratory syncytial virus in human infants following naturally acquired infection. *J Med Virol* 1989;28:133-9.
- 62.- Isaacs D, Bangham CRM, McMichael AJ. Cell mediated cytotoxic response to respiratory syncytial virus in infants with bronchiolitis. *Lancet* 1987;ii:769-71.
- 63.- Kim HW, Leikim SL, Arrobio J, Brandt CD, Chanock RM, Parrot RH. Cell mediated immunity to respiratory syncytial virus induced by inactivated vaccine or by infection. *Pediatr Res* 1976;10:75-78.

- 64.- Aherne W, Bird T, Court SDM, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970;23:7-18.
- 65.- Disney ME, Sandiford BR, Cragg J, Wolff J. Epidemic bronchiolitis in infants. *BMJ* 1960;1:1407-11.
- 66.- McLean KH. The pathology of acute bronchiolitis- a study of its evolution. I. The exudative phase. *Australas Ann Med* 1956;5:254. Citado en: Wohl MEB. Bronchiolitis. En Chernick V, Kendig EL (Dir). *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: Saunders, 1990:360-370.
- 67.- Wohl ME, Mead J. Age as a factor in respiratory disease. En: Chernick V, Kendig EL (Dir). *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: Saunders, 1990:175-82.
- 68.- Reynolds EOR. Arterial blood tensions in acute disease of lower respiratory tract in infancy. *Br Med J* 1963;i:1192-5.
- 69.- Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335:1259-61.
- 70.- Wang EEL, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992;67:289-93.
- 71.- Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: The response to epinefrine. *Pediatrics* 1987;79:939-45.
- 72.- Villa Asensi JR, Medina A, Martínez Gimeno A. Monitorización de los gases sanguíneos. *Monografías de Pediatría* 1993;(85):50-1.
- 73.- Rebuck AS, Chapman KR. The P₉₀ as a clinically relevant landmark on oxyhemoglobin dissociation curve. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:962-3.
- 74.- Friis B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. Chest X-ray appearances in Pneumonia and Bronchiolitis. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:219-25.
- 75.- Coblenz CL, Babcook CJ, Alton D, Riley BJ, Norman G. Observer variation in detecting the radiologic features associated with bronchiolitis. *Invest Radiol* 1991;26:115-8.

- 76.- Babcock CJ, Norman GR, Coblenz CL. Effect of clinical history on the interpretation of chest radiographs in childhood bronchiolitis. *Invest Radiol* 1993;28:214-7.
- 77.- Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993; 14:134-9.
- 78.- Stern RC. Acute bronchiolitis. En Behrman RE, Vaughan WE, (Dir). *Nelson textbook of pediatrics*, 13ª ed. Philadelphia: Saunders, 1987:897-8.
- 79.- Chonmaitree T, Bessette-Henderson BJ, Hepler RE, Lucia HL. Comparison of three rapid diagnostic techniques for detection of respiratory syncytial virus from nasal wash specimens. *J Clin Microbiol* 1987;25:746-7.
- 80.- Hughes JH, Mann DR, Hamparian VV. Detection of respiratory syncytial virus in clinical specimens by viral culture, direct and indirect immunofluorescence and enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1988;26:588-91.
- 81.- Gardner PS, McQuillin J. Application of immunofluorescent antibody technique in rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *BJM* 1968;3:340-3.
- 82.- Webb MSC, Martin GA, Cartlidge PHJ, Ng YH, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985;60:1078-9.
- 83.- Silverman M. Bronchodilators for wheezy infants? *Arch Dis Child* 1984;59:84-7.
- 84.- Goodman BT, Chambers TL. Bronchodilators for bronchiolitis? *Lancet* 1993;341:1380.
- 85.- Phelan PD, Williams HE. Sympathomimetic drugs in acute viral bronchiolitis - their effect on pulmonary resistance. *Pediatrics* 1969;44:493-7.
- 86.- Radford M. Effect of salbutamol in infants with wheezy bronchitis. *Arch Dis Child* 1975;50:535-8.
- 87.- Rutter N, Milner AD, Hiller EJ. Effect of bronchodilators on respiratory resistance in infants and young children with bronchiolitis and wheezy bronchitis. *Arch Dis Child* 1975;50:719-22.
- 88.- Lenney W, Milner AD. At what age do bronchodilators work? *Arch Dis Child* 1978; 53:532-5.

- 89.- Lenney W, Milner AD. Alpha and beta adrenergic stimulants in bronchiolitis and wheezy bronchitis in children under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1978;53:707-9.
- 90.- Stokes GM, Milner AD, Hodges IBC, Henry RC, Elphick MC. Nebulised therapy in acute severe bronchiolitis in infancy. *Arch Dis Child* 1983;58:279-83
- 91.- Spier S, Lapierre JG, Lamarre A. Response to salbutamol during a 1st or 2nd episode of wheezing in infancy. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:259A.
- 92.- Soto M, Sly PD, Uren E, Taussig LM, Landau LI. Bronchodilator response in acute viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1985;1:85-90.
- 93.- Prahl P, Petersen NT, Hornsleth A. Beta₂-agonists for the treatment of wheezy bronchitis?. *Ann Allergy* 1986;57:439-41.
- 94.- O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulized salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986;ii:1424-5.
- 95.- Prendiville A, Rose A, Maxwell DL, Silverman M. Hypoxaemia in wheezy infants after bronchodilator treatment. *Arch Dis Child* 1987;62:997-1000.
- 96.- Prendiville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulized salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax* 1987;42:86-91.
- 97.- Hughes DM, LeSouëf PN, Landau LI. Effect of salbutamol on respiratory mechanics in bronchiolitis. *Pediatr Res* 1987;22:83-6.
- 98.- Mallory GB, Motoyama EK, Koumbourlis AC, Mutich RL, Nakayama DK. Bronchial reactivity in infants in acute respiratory failure with viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:253-9.
- 99.- Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M *et al.* Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990;117:633-7.
- 100.- Bentur L, Kerem E, Canny G, Reisman J, Schuh S, Stein R *et al.* Response of acute asthma to a beta₂ agonist in children less than two years of age. *Ann Allergy* 1990;65:122-6.

- 101.- Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatr Pulmonol* 1991;10:36-9.
- 102.- Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. Short term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:347-51.
- 103.- Klasen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Rapp L, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118:807-11.
- 104.- Ho L, Collins G, Landau LI, LeSouef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991;66:1061-4.
- 105.- Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *AJDC* 1992;146:412-8.
- 106.- Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:184-8.
- 107.- Sánchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-51.
- 108.- Gadomski AM, Aref GH, Badr El Din O, Hafez El Sawy I, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management fo bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr* 1994;124:131-8.
- 109.- Tepper RS, Rosemberg D, Eigen H, Reister T. Bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:81-5.
- 110.- Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983;58:925-6.
- 111.- Seindenberg J, Masters IB, Hudson I, Olinsky A, Phelan PD. Effect of ipratropium bromide on respiratory mechanics in infants with acute bronchiolitis. *Aust Paediatr J* 1987;23:169-72.
- 112.- Brooks LJ, Cropp GJ. Theophylline therapy in bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1981;135:934-6.

- 113.- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Should steroids be used in treating bronchiolitis? *Pediatrics* 1970;46:640-2.
- 114.- Tal A, Balviski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71:13-8.
- 115.- Hall CB, Powell KR, Schanabel K, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalised with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1988;113:266-71.
- 116.- Field CMB, Connally JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis- a double blind clinical trial. *BMJ* 1966;i:83-5.
- 117.- Friis B, Anderson P, Brenoe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU *et al.* Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis- a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984;59:1038-45.
- 118.- Committee on Infectious Disease of the American Academy of Pediatrics. Report of The Committe on Infectious Disease. American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, 1991:582-7.
- 119.- Hall CD, McBride JT, Walsh EE, Bell DM, Gala CL, Hildreth S *et al.* Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial virus. *N Engl J Med* 1983;308:1443-7.
- 120.- Taber LH, Knight V, Gilbert BE, McClung HW, Wilson SZ, Norton HJ *et al.* Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 1983;72:613-8.
- 121.- Rodríguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Fink RJ, Getson PR, Arrobio J *et al.* Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:159-63.
- 122.- Barry W, Cockburn F, Cornall R, Price JF, Sutherland G, Vardag A. Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1986;61:593-97.
- 123.- Levin MJ. Treatment and prevention options for respiratory syncytial virus infections. *J Pediatr* 1994;124:22S-7S.

- 124.- Janai H, Stutman HS, Zaleska M, Rub B, Eyzaguirre M, Marks MI *et al.* Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:214-8.
- 125.- Fackler JC, Flannery K, Zipkis M, McIntosh K. Precautions in the use of ribavirin at the Children's Hospital. *N Engl J Med* 1990;322:634.
- 126.- Infectious Disease and Immunization Committee, Canadian Pediatric Society. Ribavirin: is there a risk to hospital personnel? *Can Med Assoc J* 1991;144:285-6.
- 127.- Milner AD. Ribavirin and acute bronchiolitis in infancy: not needed for those who were previously well. *Br Med J* 1988;297:998-9.
- 128.- McDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982;307:397-400.
- 129.- Hall CB, McBride JT, Gala CL, Hildreth SW, Schnabel KC. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA* 1985;254:3047-51.
- 130.- Hemming VG, Prince GA, London WT, Baron PA, Brown R, Chanock RM. Topically administered immunoglobulin reduces pulmonary respiratory syncytial virus shedding in owl monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1269-70.
- 131.- Piazza FM, Jonhson SA, Ottoloni MG, Schmidt J, Darnell MER, Hemming VG *et al.* Immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in cotton rats (*Sigmodon fulviventer*) using IgG in a small particle aerosol. *J Infect Dis* 1992;166:1422-4.
- 132.- Portnoy J, Hicks R, Pacheco F, Olson L. Pilot study of recombinant interferon alfa-2a for treatment of infants with bronchiolitis induced by respiratory syncytial virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:589-91.
- 133.- Kong XT, Fang HT, Jiang GQ, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child* 1993;68:468-71.
- 134.- Committee on infectious disease of the American Academy of Pediatrics. Report

- of The committee on infectious disease. American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, 1991:p.84 y 401.
- 135.- Bruhn FW, Mokrohisky, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus in young infants. *Pediatrics* 1977;90:382-6.
 - 136.- Outwater KM, Crone RK. Management of acute respiratory failure in infants with acute bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1984;138:1071-5.
 - 137.- Lebel MH, Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E, Buithieu M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989;64:1431-7.
 - 138.- Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB *et al.* Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *J Pediatr* 1990;117:792-8.
 - 139.- Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodríguez WJ *et al.* Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993;329:1524-30.
 - 140.- Groothuis JR. Role of antibody and use of respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin to prevent severe RSV disease in high-risk children. *J Pediatr* 1994;124:28S-32S.
 - 141.- Groothuis JR, Levin MJ, Rodríguez W, Hall CB, Long CE, Kim HW *et al.* Use of intravenous gamma globulin to passively immunize high-risk children against respiratory syncytial virus: safety and pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1469-73.
 - 142.- Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol* 1969;89:449-63.
 - 143.- Murphy BR, Sotnikov A, Lawrence L, et al. Enhanced pulmonary histopathology is seen in cotton rats immunized with formalin-inactivated respiratory syncytial virus (VRS) or purified F glycoprotein following RSV challenge 3 or 6 months after immunization. *Vaccine* 1990;8:497-502.
 - 144.- Tristram DA, Welliver RC, Mohar CK, et al. Immunogenicity and safety of

- respiratory syncytial virus subunit vaccine in seropositive children 18-36 months old. *J Infect Dis* 1993;167:191-5.
- 145.- Tristram DA, Hogerman D, Hildreth S et al. Respiratory syncytial virus specific cell-mediated immune (RSV-CMI) responses following vaccination with purified fusion protein (PFP-2) subunit vaccine. Abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), October 17-20, 1993, New Orleans, Louisiana:261.
- 146.- Simoes EAF, King SJ, Weinberg A, et al. Immunogenicity and safety of respiratory syncytial (VRS) fusion (F) protein vaccine (PFP-2) in high-risk seropositive children. Abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), October 17-20, 1993, New Orleans, Louisiana:261.
- 147.- Wright PF, Belshe RB, Kim HW, Van Voris LP, Chanock M. Administration of a highly attenuated, live respiratory syncytial virus vaccine to adults and children. *Infect Immun* 1982;37:397-400.
- 148.- Belshe RB, Van Voris LPP, Mufson MA. Parenteral administration of live respiratory syncytial virus vaccine: results of a field trial. *J Infect Dis* 1982;145:311-9.
- 149.- Witting JJ, Crandford NJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and bronchial asthma. *J Allergy* 1959;30:19-23.
- 150.- Eisen AH, Bacal HL. Relationship of acute bronchiolitis to bronchial asthma. *Pediatrics* 1963;31:859-61.
- 151.- Zweiman B, Schoenwetter WF, Hildreth EA. The relationship between bronchiolitis and allergic asthma. *J Allergy* 1966;37:48-53.
- 152.- Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr* 1971;79:744-7.
- 153.- Bodart E, Just J, Grimfeld A, Costil J. Enquête rétrospective sur l'évolution respiratoire des bronchiolites graves. *Arch Fr Pediatr* 1993;50:573-6.
- 154.- Landau LI. Bronchiolitis and asthma: are they related? *Thorax* 1994;49:293-296.

- 155.- Laing I, Riedel F, Yap PL, Simpsom H. Atopy predisposition to acute bronchiolitis during an epidemic of respiratory syncytial virus. *BMJ* 1982;284:1070-2.
- 156.- Korppi M, Reijonen T, Pöysä L, Jutunen-Bakman K. A 2 to 3 year outcome after bronchiolitis. *AJDC* 1993;147:628-31.
- 157.- Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV specific immunoglobulin IgE antibody responses in infancy, recurrent wheezing and pulmonary function at 7-8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:19-27.
- 158.- Nigro G, Filoscia A, Midulla M. Recurrent wheezing episodes following parainfluenzae virus bronchiolitis. *AJDC* 1987;141:720-1.
- 159.- Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ* 1982;284:1665-9.
- 160.- Gurwitz D, Mindorf C, Levison H. Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1981;98:551-5.
- 161.- Sims DG, Downham MAPS, Gardner PS, Webb JRG, Weightman D. Study of 8 year old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *BMJ* 1978;i:11-14.
- 162.- Duiverman EJ, Neijens HJ, Van Strik R, Affourtit MJ, Kerebijn KF. Lung function and bronchial responsiveness in children who had infantile bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:38-44.
- 163.- American Thoracic Society and European Respiratory Society. Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:474-96.
- 164.- Martínez Gimeno A, Padrones I, Villa Asensi JR. Estudio de la función pulmonar en neumología pediátrica: pruebas especiales de función pulmonar. *Monografías de Pediatría* 1993;(85):32-49.
- 165.- Agostini E. Volume-pressure relationship of the thorax and lung in the newborn. *J Appl Physiol* 1959;14:909-13.

- 166.- Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end expiratory lung volume in full term infants. *J Appl Physiol* 1984;57:1126-33.
- 167.- Mortola JP, Milic-Emili J, Noworaj A, Smith B, Fox G, Weeks S. Muscle pressure and flow during expiration in infants. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:49-53.
- 168.- Sutherland JM, Ratcliff JW. Crying vital capacity. *Am J Dis Child* 1961;101:67-74.
- 169.- Motoyama EK. Pulmonary mechanics during early postnatal years. *Pediatr Res* 1977;11:220-3.
- 170.- Motoyama EK, Fort MD, Klesh KW, Mutich RL, Guthrie RD. Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:50-7.
- 171.- Mallory GB, Chaney H, Mutich RL, Motoyama EK. Longitudinal changes in lung function during the first three years of premature infants with moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1991;11:8-14.
- 172.- DuBois AB, Bothelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH. A rapid plethysmographic method for measuring TGV. *J Clin Invest* 1956;35:322-6.
- 173.- Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993;6 Suppl 16:5-40.
- 174.- Marchal F, Duvivier C, Peslin R, Haouzi P, Crance JP. Thoracic gas volumen at functional residual capacity measured with an integrated flow plethysmograph in infants and young children. *Eur Respir J* 1991;4:180-7.
- 175.- Stocks J, Beardsmore C, Helms P. Infant lung function: measurement conditions and equipment. *Eur Respir J* 1989;2 Suppl 4:123-129.
- 176.- Schwartz JG, Fox WW, Shaffer TH. A Method for measuring Functional Residual Capacity in Neonates with Endotraqueal Tubes. *IEEE Trans Biomed Eng* 1978;25:304-7.
- 177.- Gaultier Cl, Boulé M, Allaire Y, Clement A, Girard F. Growth of lung volumes during the first three years of life. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979;15:1103-16.

- 178.- Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung measurements in children. *Eur Respir J* 1989;2 suppl 4:184-261.
- 179.- Berglund G, Karlberg P. Determination of the functional residual capacity in newborn infants. *Acta Paediatr* 1956;45:541-4.
- 180.- Hanson JS, Shinozaki T. Hybrid computer studies of ventilatory distribution and lung volumes. I. Normal newborn infants. *Pediatrics* 1970;46:900-14.
- 181.- Chu JS, Dawson P, Klaus M, Sweet AY. Lung compliance and lung volume measured concurrently in normal full-term and premature baby. *Pediatrics* 1964;34:525-32.
- 182.- Doershuck CF, Mathews LW. Airway resistance and lung volumen in the newborn infant. *Pediatr Res* 1969;3:128-34.
- 183.- Gerhardt T, Reifenberg L, Hehre D, Feller R, Bancalari E. Functional residual capacity in normal neonates and children up to 5 years of age determined by a N₂ washout method. *Pediatr Res* 1986;20:668-71.
- 184.- Doershuck CF, Downs TD, Matthews LW, Lough MD. A method for ventilatory measurements in subjets 1 month to 5 years of age: normal results and observations in disease. *Pediatr Res* 1970;5:165.
- 185.- Phelan PD, Williams HE. Ventilatory studies in healthy infants. *Pediatr Res* 1969;3:425-32.
- 186.- Radford M. Measurements of airway resistance and thoracic gas volume in infancy. *Arch Dis Child* 1974;49:611-5.
- 187.- Stocks J, Godfrey S. Specific airway conductance in relation to postconceptional age during infancy. *J Appl Physiol* 1977;43:144-54.
- 188.- Cook CD, Helliesen PJ, Agathon S. Relation between mechanics of respiration, lung size and body size from birth to young adulthood. *J Appl Physiol* 1958;13:349-52.
- 189.- Bryan MH, Hardie MJ, Reilly BJ, Swyer PR. Pulmonary function studies during

- the first year of life in infants recovering from respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1973;52:169-78.
- 190.- Taussig LM, Harris TR, Lebowitz MD. Lung function in infants and young children: functional residual capacity, tidal volume, respiratory rate. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:223-39.
- 191.- Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig L and GMA Pediatricians. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:513-9. [Erratas en: *Am Rev Respir Dis* 1987;136:800]
- 192.- Hanrahan JP, Tager IB, Castile RG, Segal MR, Weiss ST, Speizer FE. Pulmonary function measures in healthy infants: variability and size correction. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1127-35.
- 193.- Tepper RS, Asdell S. Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in infants and very young children. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:250-4.
- 194.- Bar-Yishay E, Granit G, Springer C, Mogle P, Godfrey S. Radiographic determination of thoracic gas volume, $V_{tg}(R)$, in infants. *Physiologist* 1989;32:208.
- 195.- Gordon I, Helms P. Investigating the small lung: which imaging procedure? *Arch Dis Child* 1982;57:696-701.
- 196.- Chapman B, O'Callagan C, Coxon R, Glover P, Jaroskiewicz G, Howseman A, Mansfield P, Small P, Milner AD, Coupland RE. Estimation of lung volume in infants by echo planar imaging and total body plethysmography. *Arch Dis Child* 1990;65:168-70.
- 197.- Damgaard-Pedersen K, Qvist T. Pediatric pulmonary CT scanning. Anaesthesia induced changes. *Pediatr Radiol* 1980;9:145-8.
- 198.- Röhrer F. Der Stromungswiderstand menschlichen Atemwegan und der Einfluss der unregelmässigen Verzweigung de Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf verschiedenen Lungenbezirken. *Pfleugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1915;162:225-299.

- 199.- Asher MI, Coates AL, Collinge JM, Milic-Elimi J. Measurements of pleural pressure in neonates. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1982;52:491-4.
- 200.- Beardsmore CS, Helms P, Stocks J, Hatch J, Silverman M. Improved esophageal balloon technique for use in infants. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1980;49:735-42.
- 201.- Mead J, Whittenberger JL. Physical properties of human lungs measured during spontaneous respiration. *J Appl Physiol* 1953;5:779-96.
- 202.- Bhutani VK, Sivieri EM, Abbasi S, Shaffer TH. Evaluation of neonatal pulmonary mechanics and energetics: a two factor least square analysis. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:150-8.
- 203.- Tepper RS, Pagtakhan RD, Taussig LM. Non invasive determination of total respiratory system compliance in infants by the weighed-spirometer method. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:461-6.
- 204.- Rabbette PS, Fletcher ME, Dezateux CA, Soriano-Brucher H, Stocks J. Hering-Breuer reflex and respiratory system compliance in the first year of life: a longitudinal study. *J Appl Physiol* 1994;76:650-6.
- 205.- Mortola JP, Saetta M. Measurements of respiratory mechanics in the newborn: a simple approach. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:123-30.
- 206.- Beardsmore CS, Godfrey S, Shani N, Maayan CH, Bar-Yishay E. Airway resistance measurements throughout the respiratory cycle in infants. *Respiration* 1986;49:81-93.
- 207.- Springer C, Vilozni D, Bar-Yishay E, Avital A, Noviski N, Godfrey S. Comparison of airway resistance and total respiratory system resistance in infants. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1008-12.
- 208.- Valls i Soler A, Gastiasoro Cuesta L, López de Heredia Goya J. Estudio de la mecánica pulmonar en recién nacidos a término sin problemas respiratorios. *An Esp Pediatr* 1990;33:511-4.
- 209.- Gastiasoro Cuesta E, López de Heredia Goya I, Valls i Soler A. Estudio de la

- mecánica pulmonar en recién nacidos pretérmino sin problemas respiratorios. *An Esp Pediatr* 1992;36:363-6.
- 210.- Masters IB, Seindenberg J, Hudson I, Phelan PD, Olinsky A. Longitudinal study of lung mechanics in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:3-7.
- 211.- Marchal F, Crance JP. Measurement of ventilatory system compliance in infants and young children. *Respir Physiol* 1987;68:311-8.
- 212.- Guslits BG, Wilkie RA, England SJ, Bryan AC. Comparison of methods of measurements of compliance of the respiratory system in children. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:727-9.
- 213.- Martínez Gimeno A, García Hernández G, Medina Alarcón A, López-Silvarrey A, Villa Asensi JR, Marín Ferrer M. Comparación de una técnica estática y otra dinámica para la medida de las propiedades mecánicas respiratorias en lactantes. XV Reunión de la Sección de Neumología Pediátrica de la A.E.P. Maspalomas, 1993.
- 214.- Gerhardt T, Reifenberg L, Duara S, Bancalari E. Comparison of dynamic and static measurements of respiratory mechanics in infants. *J Pediatr* 1989;114:120-5.
- 215.- Morgan WJ, Geller DE, Robert S, Tepper, Taussig LM. Partial expiratory flow-volume curves in infants and young children. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:232-43.
- 216.- Beardsmore CS, Godfrey S, Silverman M. Forced expiratory flow-volume curves in infants and young children. *Eur Respir J*, 1989;2:supl4:154s-159s.
- 217.- Taussig LM, Landau I, Godfrey S, Arad I. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1982;53:1220-7.
- 218.- Silverman M, Prendiville A, Green S. Partial expiratory flow-volume curves in infancy: technical aspects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:257-62.
- 219.- Le Souef PN, Hughes DM, Landau LI. Shape of forced expiratory flow-volume curves in infants. *Am Rev Respir Dis* 1988;136:590-7.
- 220.- Godfrey S, Bar-Yishay E, Arad I, Landau LI, Taussig LM. Flow-volume curves in infants with lung disease. *Pediatrics* 1983;72:517-22.

- 221.- Martínez Gimeno A, García Hernández G, Marín Ferrer M, Villa Asensi JR, López Silvarrey A, Nogales Espert A. Valoración de la función pulmonar del lactante mediante curvas de flujo espiratorio parcial forzado con chaquetilla neumática: patrones normales y patológicos. *An Esp Pediatr* 1994;40:279-83.
- 222.- Hampton F, Beardsmore C.S, W. Morgan W, Williams A, Taussig L, Thompson JR. A Scoring system for lung function tests in infants. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:149-155.
- 223.- Tepper RS, Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:357-61.
- 224.- Nakayama DK, Motoyama EK, Mutich RL, Koumbourlis AC. Pulmonary function in newborns after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11:49-55.
- 225.- Kulick RM. Pulse oximetry. *Pediatr Emerg Care* 1987;3:127-30.
- 226.- Mok JYQ, McLaughlin FJ, Pinta M, Hak H, Amaro-Galvez R, Levison H. Transcutaneous monitoring of oxigenation: What is normal? *J Pediatr* 1986;108:365-371.
- 227.- Martínez Gimeno A, Padrones I, Villa Asensi JR. Estudio de la función pulmonar en neumología pediátrica: pruebas básicas. *Monografías de Pediatría* 1993;(85):12-31.
- 228.- Prendiville A, Green S, Silverman M. Bronchial responsiveness to histamine in wheezy infants. *Thorax* 1987;42:92-9.
- 229.- Tepper RS. Airway reactivity in infants: a positive response to methacholine and metaproterenol. *J Appl Physiol* 1987;62:1155-9.
- 230.- Young S, LeSouëf PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991;324:1168-73.
- 231.- Gutkowski P. Airway responsiveness following wheezy bronchitis in infants. *Eur Respir J* 1990;3:807-11.

- 232.- Stick SM, Arnott J, Turner DJ, Young S, Landau LI, LeSouëf PN. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1012-5.
- 233.- LeSouëf PN, Geelhoed G, Turner DJ, Morgan SEG, Landau LI. Response of normal infants to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:62-6.
- 234.- Stick SM, Turnbull S, Chua HL, Landau LI, LeSouëf PN. Bronchial responsiveness to histamine in infants and older children. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1143-6.
- 235.- Clarke JR, Reese A, Silverman M. Bronchial responsiveness and lung function in infants with lower respiratory tract illness over the first six months of life. *Arch Dis Child* 1992;67:1454-8.
- 236.- Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional β adrenergic receptors. *Thorax* 1987;42:100-4.
- 237.- Clarke JR, Aston H, Silverman M. Delivery of salbutamol by metered dose inhaler and valved spacer to wheezy infants: effect on bronchial responsiveness. *Arch Dis Child* 1993;69:125-9.
- 238.- Geller DE, Morgan WJ, Cota KA, Wright AL, Taussig LM. Airway responsiveness to cold, dry air in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:90-7.
- 239.- Murakami G, Igarashi T, Adachi Y, Matsuno M, Adachi Y, Sawai M *et al.* Measurement of bronchial hyperreactivity in infants and preschool children using a new method. *Ann Allergy* 1990;64:383-7.
- 240.- Wilson NM, Phagoo SB, Silverman M. Atopy, bronchial responsiveness, and symptoms in wheezy 3 year olds. *Arch Dis Child* 1992;67:491-5.
- 241.- Clarke JR, Reese A, Silverman M. Comparison of the squeeze technique and transcutaneous oxygen tension for measuring the response to bronchial challenge in normal and wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:244-50.
- 242.- Committee on drugs, American Academy of Pediatrics. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992;89:1110-5.

- 243.- Committee on drugs and committee on environmental health, American Academy of Pediatrics. Use of chloral hydrate for sedation in children. *Pediatrics* 1993;92:471-2.
- 244.- Hershenson M, Brouillette RT, Olsen E, Hunt CE. The effect of chloral hydrate on genioglossus and diaphragmatic activity. *Pediatr Res* 1984;18:516-9.
- 245.- Biban P, Baraldi E, Pettenazo A, Filippone M, Zacchello F. Adverse effect of chloral hydrate in two young children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 1993;92:461-3.
- 246.- Godfrey S, Beardsmore CS, Maayan C, Bar-Yishay E. Can thoracic gas volume be measured in infants with airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:245-51.
- 247.- Krieger I. Mechanics of respiration in bronchiolitis. *Pediatrics* 1964;33:45-54.
- 248.- Phelan PD, Williams HE, Freeman M. The disturbances of ventilation in acute viral bronchiolitis. *Aust Paediatr J* 1968;4:96-104.
- 249.- Wohl MEB, Stigol LC, Mead J. Resistance of the total respiratory system in healthy infants and infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1969;43:495-508.
- 250.- Stokes GM, Milner AD, Groggins RC. Work of breathing, intrathoracic pressure and clinical findings in a group of babies with bronchiolitis. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:689-94.
- 251.- Amsallem F, Ariole M, Voisin M, Jean R. Bronchiolites du nourrisson: exploration fonctionnelle respiratoire en phase aiguë. *Arch Fr Pediatr* 1988;45:329-36.
- 252.- Steinbrugger B, Fabian J, Zach MS. The influence of occlusion time on measuring respiratory resistance and compliance in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res* 1993;33:273-7.
- 253.- Tepper RS, Rosemberg D, Eigen H. Airway responsiveness in infants following bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:1-3.
- 254.- Domenech Massons JM. *Estadística para las Ciencias de la Salud*. Barcelona: Signo 1993.

-
- 255.- Snedecor WS, Cochran WG. Statistical methods, 8th edition. Ames: Iowa State University Press 1989.
- 256.- Doménech Massons JM, Sarriá Arrufat A. Regresión con variables categóricas: confusión e interacción. Barcelona: Signo, 1993.
- 257.- Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la investigación clínica. Barcelona: Doyma, 1993.
- 258.- Milner M. Predicted values: how should we use them? Thorax 1988;43:265-7.
- 259.- Quanjer PH. Predicted values: how should we use them? (carta) Thorax 1988;43:663-4.
- 260.- Doménech Massons JM, Sarriá Arrufat A. Modelo de regresión simple. Barcelona: Signo, 1993.
- 261.- Godfrey K. Simple linear regression in Medical Research. En: Bailar JC, Mosteller F. Medical uses of statistics. 2nd Ed. Boston: NEJM Books, 1992.
- 262.- Domenech Massons JM. Tablas de estadística. Barcelona: Herder, 1992.
- 263.- Argimón Pallas JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación. Barcelona: Doyma, 1991:167-75.
- 264.- Domenech Massons JM, Sarriá Arrufat A. Modelo de regresión múltiple. Barcelona: Signo, 1993.
- 265.- Domenech Massons JM, Sarriá Arrufat A. Construcción de un modelo de regresión múltiple. Barcelona: Signo, 1993.