



Curvas de flujo-volumen máximas en lactantes

Flujos espiratorios forzados desde volúmenes pulmonares aumentados

*Flow-volume maximum curves in newborns:
forced expiratory flows initiated at elevated lung volumes*

Javier Mallol*, Viviana Aguirre**

La información fisiológica y fisiopatológica obtenida de los flujos espiratorios forzados máximos, y de sus relaciones con el volumen de aire espirado, es un pilar fundamental en el estudio de la función pulmonar en niños y adultos.

En el lactante, no se cuenta con la colaboración necesaria para realizar una maniobra de capacidad vital forzada (CVF). A esta edad, la espiración forzada se logra con el niño durmiendo bajo sedación, mediante una compresión tóraco-abdominal rápida (CTR) al final de la inspiración, ya sea en el rango de volumen corriente (curvas de flujo-volumen parciales, CFVP), ó más recientemente, empleando un volumen pulmonar aumentado mediante una inflación (curvas de flujo-volumen máximas, CFVM). Otras técnicas para generar curvas de flujo-volumen máximas en lactantes, y que requieren de anestesia general e intubación endotraqueal, están restringidas a situaciones muy especiales y no serán analizadas en el presente artículo.

Definiciones y bases fisiológicas

La espiración forzada de un volumen de aire en un tiempo determinado permite analizar las

relaciones entre tiempo volumen y flujo volumen. Existe consenso global en que la maniobra de capacidad vital forzada (inspiración máxima hasta capacidad pulmonar total y espiración rápida y forzada hasta volumen residual) otorga parámetros de máximo valor para el estudio de la función pulmonar en sujetos sanos y enfermos, especialmente en la evaluación del calibre de la vía aérea y de sus relaciones con los volúmenes pulmonares.

Durante una maniobra de espiración forzada, el flujo aéreo espiratorio aumenta inicialmente a medida que se incrementa la presión pleural, pero a volúmenes pulmonares bajo 75 % de la CVF, el flujo espiratorio se torna independiente del esfuerzo espiratorio y no sigue aumentando. Esto último es lo que se conoce como limitación de flujo y es el concepto en el cual se basa de la espirometría siendo un determinante fundamental para la alta sensibilidad y reproducibilidad de esta técnica⁽¹⁻⁵⁾. Si el flujo permanece constante en presencia de un aumento en la presión de conducción del flujo aéreo, entonces la resistencia al flujo aéreo aumentará proporcionalmente (a mayor presión de conducción

Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, Laboratorio de Función Pulmonar en Lactantes, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital CRS El Pino, Universidad de Santiago de Chile (USACH).

Abreviaciones: CVFP: Curva de flujo-volumen parcial; CVFM: Curva de flujo-volumen máxima; CTR: Compresión tóraco-abdominal rápida; CVF: Capacidad vital forzada; FEV: Volumen espiratorio forzado en el tiempo; $V'_{máx\text{FRC}}$: Flujo máximo en capacidad residual funcional; CRF: Capacidad residual funcional; VR: Volumen residual; CPT: Capacidad pulmonar total; $FEF_{25-75\%}$: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75 % de la FVC; VEF_1 : Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; $VEF_{0.5}$: Volumen espiratorio forzado en 0.5 segundo; $VEF_{0.75}$: Volumen espiratorio forzado en 0.75 segundo; $V'_{50\%}$: Flujo espiratorio forzado en 50% de CVF; $V'_{75\%}$: Flujo espiratorio forzado en 75% de CVF.

Artigo recebido para publicação no dia 30/01/2000 e aceito no dia 15/3/2000, após revisão.

mayor flujo; presión de conducción para el flujo aéreo espiratorio = presión alveolar - presión de vía aérea abierta; sabiendo que la presión alveolar aumenta a medida que aumenta la presión pleural durante los esfuerzos espiratorios crecientes). Durante una espiración forzada máxima, en algún punto a lo largo de la vía aérea, el descenso en la presión intrabronquial iguala a la presión de retracción elástica del pulmón. En este punto de igual presión la presión dentro de la vía aérea iguala a la presión peribronquial (pleural), y la presión transmural es cero. Este punto de igual presión divide a la vía aérea en dos segmentos conectados en serie: el segmento proximal (desde el alvéolo al punto de igual presión) y el distal (desde el punto de igual presión a la boca); este último sujeto a la compresión dinámica⁽⁴⁻⁵⁾. De esta manera los principales determinantes del flujo espiratorio máximo son la presión de retracción elástica del pulmón, la presión de cierre crítico de la vía aérea, y la resistencia de la vía aérea proximal desde el segmento compresible.

Relajación de la musculatura respiratoria y pausa respiratoria refleja

Los lactantes respiran continuamente con escasa pausas mientras controlan activamente tanto la inspiración como la espiración⁽⁶⁻⁹⁾. Con el objeto de producir una curva flujo-volumen que no esté afectada por este ciclo respiratorio obligado, es necesario recurrir a un método para interrumpir electivamente la respiración. Se sabe que en lactantes y adultos durmiendo, la hiperventilación mecánica resultará en una cesación breve del esfuerzo respiratorio después de un descenso de la PaCO₂ de sólo 3 a 6 cm de H₂O. Además, los receptores de distensión del pulmón, mediados por el vago, y que se encuentran en el músculo liso de la vía aérea, serían estimulados por un aumento en el volumen pulmonar o de la presión transpulmonar (la elongación de los receptores en la inspiración sería el estímulo específico). Uno de sus efectos es la prolongación de la duración de la espiración y el retardo del inicio de la siguiente inspiración (reflejo de inflación de Hering-Breuer)⁽¹⁰⁾. De este modo, aumentando la ventilación en un lactante por medio de la entrega de varias respiraciones grandes tipo suspiros (inflaciones), en fase con la inspiración espontánea, resultará en una pausa respiratoria al final de la espiración. Esta pausa es lo suficientemente larga

para permitir la realización de una maniobra flujo-volumen espiratoria máxima completa (MEFV) sin que el lactante genere un esfuerzo inspiratorio durante la espiración forzada⁽¹¹⁾.

La compresión torácica rápida

La técnica de CTR para producir curvas de flujo volumen parciales (es decir en el rango del volumen corriente), se describió por primera vez su uso en lactantes en 1978⁽¹²⁾, siendo modificada en 1982 adicionando una chaqueta inflable⁽¹³⁾. Desde esa fecha las curvas de flujo volumen parciales (VmaxFRC) han sido usada extensamente para evaluar la fisiología de la vía aérea tanto en lactantes sanos como enfermos⁽¹⁴⁻²⁹⁾. En esta técnica la CTR se efectúa en el rango del volumen corriente, iniciándose al final de la inspiración y terminándose la espiración forzada al alcanzar la capacidad residual funcional (CRF); la extrapolación del flujo a ese nivel de volumen pulmonar se denomina flujo espiratorio máximo a CRF (V'maxFRC). Las mediciones de flujos espiratorios forzados en el rango del volumen corriente otorgan mucho menos información que aquellas que se realizan empleando curvas máximas de flujo volumen producidas al comprimir desde capacidad pulmonar total (CPT) hasta volumen residual (VR). Otra desventaja de las curvas de FVP parciales es su volumen de referencia, es decir la CRF. En los lactantes, la CRF no es un volumen estable^(6,8,9) lo que introduce una variabilidad significativa para las mediciones valores de VmaxFRC^(30,11).

Flujos espiratorios forzados desde volúmenes pulmonares aumentados

Un avance fundamental, y que ha significado un "desplazamiento" a segundo plano del uso de curvas de flujo-volumen parciales (VmaxFRC), es el empleo de CTR desde volúmenes pulmonares que han sido aumentados inmediatamente antes de la CTR⁽³¹⁻⁴¹⁾. En el niño mayor y en el adulto, la medición de la espiración forzada en un rango de volumen pulmonar completo produce información más útil que el uso en el rango de volumen corriente. Varios aspectos importantes de tales mediciones espirométricas han sido identificados: el volumen pulmonar empleado se extiende completamente a través del rango fisiológico, es decir entre capacidad pulmonar total (CPT) y volumen residual (RV), estos últimos dos volúmenes son muy reproducibles y representan excelentes pun-

tos de referencia. En tercer lugar, con esta técnica se puede medir el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) el cual es un parámetro muy útil debido a su alta sensibilidad y reproducibilidad.

Método de acumulación de volumen (o raised volume)

Hace solamente unos pocos años, las primeras mediciones con volumen pulmonar aumentado en lactantes fueron hechas usando la técnica de acumulación de volumen en la cual se bloquea la espiración, permitiendo el aumento de volumen inspiratorio hasta presiones de 15 cmH₂O y posteriormente se aplica la CTR, esta es la técnica del volumen aumentado o raised volume y es una modalidad empleada activamente en el presente para la evaluación de la función pulmonar en lactantes sanos y enfermos^(31,34-39).

Método de las inflaciones múltiples

Otra modalidad, más reciente y relativamente más avanzada, es la conocida como método de las inflaciones múltiples, en la cual se aumenta el volumen inspiratorio aplicando una presión de inflación de 30 cmH₂O y luego se permite una espiración pasiva (tipo suspiro). Después de realizar varias de estas maniobras se produce una breve pausa respiratoria determinada por el reflejo de Hering-Breuer, entonces se infla el pulmón a 30 cmH₂O y se efectúa una CTR produciéndose una espiración forzada desde un volumen cercano a la capacidad pulmonar total hasta volumen residual; esto permite la obtención de una curva de flujo volumen máxima, muy similar en forma, y con los mismos parámetros, que la generada en una maniobra de capacidad vital forzada en niños mayores^(32,33,36,41).

El uso de ambos métodos ofrece varias ventajas potenciales: **1)** el volumen pulmonar es aumentado rápidamente y con relativa facilidad, **2)** tanto la presión de inflación como de compresión pueden ser estandarizadas, lo cual disminuye la variabilidad, **3)** se obtienen mediciones volumen-tiempo y volumen-flujo y **4)** permite obtener limitación de flujo.

La técnica que empleamos en nuestro Laboratorio de Función Pulmonar en lactantes es el método de inflaciones múltiples^(11,36,41); y cumple con las especificaciones de estandarización de los test de función pulmonar en lactantes recomendados

por la ERS / ATS^(42,43). A continuación haremos una breve descripción. El paciente con su madre son recibidos en la clínica ambulatoria, donde un médico le explica a la madre la naturaleza del examen y consigna los antecedentes mórbidos y el motivo por el cual se le solicita el examen de función pulmonar. Las mediciones se realizan en una sala destinada a ese fin con una temperatura ambiental entre 20-25°C, con un equipo de resucitación siempre disponible, y bajo monitoreo continuo de pulso, frecuencia respiratoria y saturación arterial de oxígeno.

Una vez cumplida la calibración diaria del equipo, se procede a ingresar los datos del paciente (nombre, edad, sexo, dirección, antecedentes perinatales, historia respiratoria, historia de tabaquismo, peso, talla, condición respiratoria actual, medicamentos en uso, consignando además la dosis de sedante administrado y las condiciones ambientales de temperatura, presión barométrica y humedad relativa. Las mediciones (BTPS) se realizarán con el lactante durmiendo bajo sedación con hidrato de cloral (dosis 70-100mg/kg por dosis). Se adosa una mascarilla facial conectada a un neumotacógrafo y también a un transductor de presión diferencial. La máscara y el neumotacógrafo están conectados mediante una pieza en T a un circuito de mangueras con un extremo conectado a la fuente de gas y el otro conectado a una válvula operada por un solenoide que permite su oclusión con el fin de desviar el flujo de aire hacia el pulmón inflándolo, y también que se libere la presión dentro del circuito cuando se alcanzan los 30 cmH₂O permitiendo la espiración. Al producir inflaciones a 30 cmH₂O pronto se desencadena el reflejo de Hering-Breuer el cual producirá una breve pausa respiratoria durante la cual se inflará y luego comprimirá el pulmón mediante una maniobra de CTR. Así, se obtiene una curva máxima de flujo volumen. Posteriormente, las presiones de compresión torácica se aumentan paulatinamente hasta que el flujo espiratorio no sigue aumentando. Nosotros repetimos tres curvas a una presión ligeramente inferior y luego se considera la curva con la mejor forma y los valores más altos para el análisis. Entre los criterios de aceptabilidad que se emplean están los siguientes: el flujo máximo debe alcanzarse rápidamente dentro de la porción inicial del volumen espiratorio forzado; la relación flujo-volumen espiratorio debe ser regular; no debe haber inspiración antes que la cur-

va espiratoria haya alcanzado el eje horizontal de volumen (VR); el nivel de fin de espiración debe ser estable inmediatamente previo a la compresión del tórax. La CVF se obtiene por diferencia de volumen entre el inicio de la maniobra con una presión de inflación de 30 cmH₂O y el volumen residual al final de la maniobra forzada. Puede medirse el volumen espiratorio forzado en el tiempo (FEVt) y como en el caso de los lactantes la espiración suele completarse antes del primer segundo, se emplean el volumen espiratorio forzado en 0.3, 0.5 y 0.75 seg de espiración (FEV_{0.3'}, FEV_{0.5'}, FEV_{0.75'}). Los parámetros de flujo espiratorio versus CVF son los convencionales: flujo en 50 % y 75% de la FVC exhalada (V'_{50%}, V'_{75%}), y el flujo promedio sobre el rango medio de la FVC (FEF_{25-75%}).

En la figura 1 se observa una curva de flujo volumen máximo en un lactante con antecedentes de asma del lactante, y asintomático al momento del estudio y que sin embargo evidencia un aumento significativo de su función pulmonar después de la administración de broncodilatadores.

Factores a considerar. Variabilidad de las pruebas de función pulmonar

Existen varias fuentes potenciales de variabilidad al realizar las maniobras involucradas en la medición de la función pulmonar en lactantes. Entre las principales descritas se encuentran las que derivan de cambios en la postura del cuello y soporte de la mascarilla facial, ya que el grado de flexión del cuello altera la colapsabilidad de la faringe, y también la forma en que es aplicada la bolsa inflable y la chaqueta pues podrían alterar la eficiencia de transmisión de presión de la bolsa al pulmón⁽²²⁾; el simple cambio de posición del lactante durante las mediciones o intervenciones (ejemplo pre y post nebulización), aumenta significativamente la variabilidad del VmaxFRC, y también de otras pruebas de función pulmonar^(30,40,44). Otra potencial fuente de variabilidad en las pruebas de función pulmonar en lactantes es el grado de sedación en el momento de las mediciones. Se ha visto que las dosis de hidrato de cloral comúnmente usadas pueden causar una depresión respiratoria significativa en lactantes sibilantes⁽⁴⁵⁾. Debido a lo descrito, las mediciones de función pulmonar en lactantes debieran ser muy bien estandarizadas

y con mínimos cambios en las condiciones de medición durante las pruebas.

Así, y aunque resulte obvio, la variabilidad de la técnica es un aspecto fundamental que debe ser determinado, considerado, y comunicado, por los laboratorios de función pulmonar en lactantes como una de sus primeras medidas de validación, y con el fin de garantizar la reproducibilidad y confiabilidad de los datos producidos.

Indicaciones para la medición de la función pulmonar en lactantes

Aunque aun puede haber cierta controversia en este terreno, las indicaciones para medir la función pulmonar en lactantes en la actualidad pueden ir desde las de tipo fisiológico hasta las de tipo terapéutico, y también de acuerdo a sus eventuales aplicaciones en investigación y en clínica.

Por ahora, es predominantemente en el campo de la investigación donde estas nuevas técnicas de medición de función pulmonar representan un avance espectacular. Se puede por primera vez efectuar mediciones en rangos de flujo-volumen máximo, con una posibilidad cierta de medir parámetros que se usan en niños mayores y adultos, y que representan parámetros-hitos de función pulmonar en humanos como FEVt, CVF, FEVt/CVF, FEF25-75.

Algunas de los temas de investigación más promisorios e interesantes se relacionan con la Influencia de eventos precoces en la vida en el desarrollo pulmonar y riesgo relativo en el desarrollo de enfermedad respiratoria (infecciones respiratorias agudas, exposición pasiva al humo de cigarrillo, terapia ventilatoria u oxígeno, contaminación ambiental, prematuridad, relaciones atopia-reactividad bronquial). Es también importante el estudio de cuales son los principales determinantes de la función pulmonar a esta edad y de las características diferenciales relacionadas con factores como la talla corporal, edad, madurez, sexo, grupo étnico, historia familiar de atopia e historia de exposición in útero. Esta pruebas también pueden ser empleadas en profundizar el conocimiento acerca del crecimiento y desarrollo de la función pulmonar en lactantes sanos y enfermos, lo cual podría aportar valiosos datos complementarios a estudios epidemiológicos.

Es muy probable que las pruebas de FPL como las descritas en este artículo, permitan obtener una

información más fidedigna y reproducible que la aportada hasta ahora por las pruebas empleadas en el pasado, especialmente en la evaluación de intervenciones terapéuticas como terapia farmacológica (surfactante, esteroides y broncodilatadores inhalados), ventilación mecánica, cirugía de pulmón, corazón y corrección de defectos de pared torácica, etc.

Algunas de las aplicaciones clínicas son el reconocimiento precoz de enfermedad respiratoria, efectos de la debilidad neuromuscular, identificación de daño iatrogénico (IPPV, oxigenoterapia), determinación del tipo y severidad del defecto pulmonar, estudio de la reactividad bronquial, evaluación de la respuesta a tratamientos con agentes broncoactivos inhalados, y de intervenciones quirúrgicas de la vía aérea.

Sin embargo como toda técnica nueva, tiene sus limitaciones y requiere aún de demostrar su real utilidad en el mediano plazo y de la realización de una mayor cantidad de estudios comparativos para conocer su verdadero rol en la clínica e investigación. Algunas comunicaciones recientes, así como nuestros propios estudios en fase de publicación, la señalan como una de las técnicas con más alta reproducibilidad^(11,40,41). Debido a lo anterior, más el hecho de emplear parámetros espirométricos que permitirán comparaciones futuras (CVF, VEf, etc.), la medición de flujos espiratorios forzados desde volúmenes pulmonares aumentados en lactantes, se consolida como una de las pruebas de función pulmonar más promisorias disponibles, y como un verdadero avance real para la evaluación y el seguimiento de la función pulmonar en la temprana infancia, tanto en la investigación como en la práctica clínica.

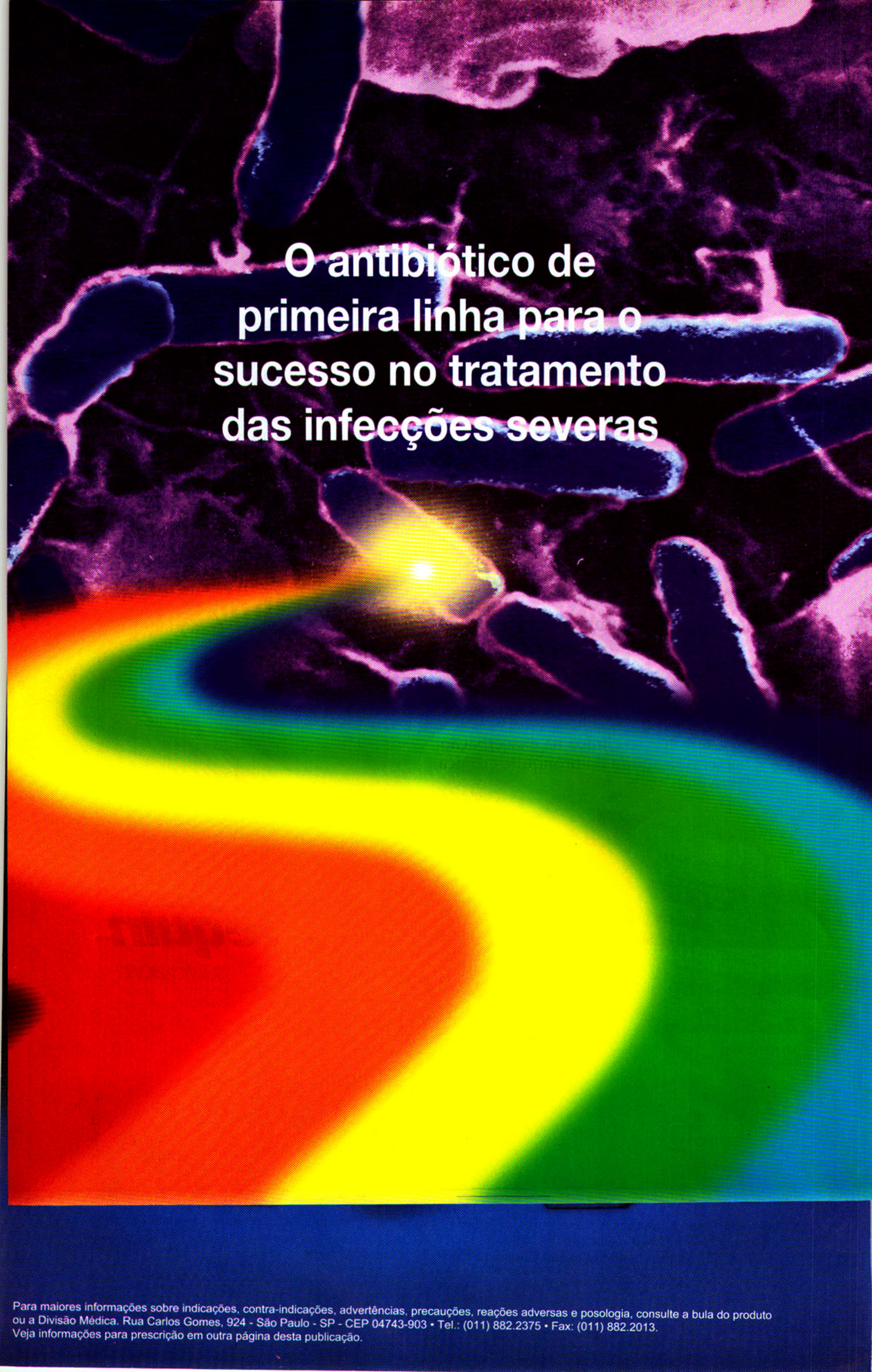
REFERENCIAS

- 1-Hyatt RE, Schilder DP and Fry DL. Relationship between maximum expiratory and degree of lung inflation. *J Appl Physiol* 1958; 13: 331-336.
- 2-Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22: 95-108.
- 3-Dawson SV, Elliot EA. Wave speed limitation on expiratory flow- a unifying concept. *J Appl Physiol* 1977; 43: 498-515.
- 4-Kinasewitz GT. Respiratory mechanics. In: Conrad SA, Kinasewitz GT, George RB. *Pulmonary Function Testing Principles and Practice*. Churchill Livingstone, New York, 1984; 29-52.
- 5-West JB. *Respiratory Physiology Mechanics of breathing - the essentials*, Fifth edition. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995; 89-116.
- 6-Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1126-1133.
- 7-Kosch PC, Hutchison AA, Wozniak JA, Carlo WA, Stark AR. Posterior cricoarytenoid and diaphragm activities during tidal breathing in neonates. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1968-1978.
- 8-Colin AA, Wohl MEB, Mead J, Ratjen FA, Glass G, Stark AR. Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2107-2111.
- 9-Stark AR, Cohlan BA, Waggener TB, Frantz ID, Kosch PC. Regulation of end-expiratory lung volume during sleep in premature infants. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1117-1123.
- 10-Cross KW, Klaus M, Tooley WH, Weisser K. The response of the new-born baby to inflation of the lung. *J Physiol* 1960; 151: 551-565.
- 11-LeSouëf PN, Castille R, Turner DJ, Motoyama E, Morgan WJ. Forced expiratory maneuvers. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ. *Infant Respiratory function testing*. New York, Wiley-Liss, 1996; 379-409
- 12-Adler S, Wohl ME. Flow-volume relationship at low lung volumes in healthy term newborn infants. *Pediatrics* 1978; 61: 636-640.
- 13-Taussig LM, Landau LI, Godfrey S, Arad I. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1220-1227.
- 14-Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 513-519.
- 15-Morgan WJ, Geller DE, Tepper RS, Taussig LM. Partial expiratory flow-volume curves in infants and young children. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 232-243.
- 16-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: 1127-1135.
- 17-Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986; 109: 1040-1046.
- 18-Tepper RS, Hiatt P, Eigen H, Scott P, Grosfeld J, Cohen

Um novo tipo de fluorquinolona

Curvas de flujo-volumen máximas en lactantes: Flujos espiratorios forzados desde volúmenes pulmonares aumentados

- M. Infants with cystic fibrosis: pulmonary function at diagnosis. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 15-18.
- 19-Tepper RS. Airway reactivity in infants: a positive response to metacholine and metaproterenol. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1155-1159.
- 20-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: 1168-1173.
- 21-Turner DJ, Morgan SEC, Landau LI, LeSouëf PN. Methodological aspects of flow-volume studies in infants. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 289-293.
- 22-LeSouëf PN, Hughes DM, Landau LI. Effect of compression pressure on forced expiratory flow in infants. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1639-1646.
- 23-American Thoracic Society / European Respiratory Society. Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 474-496.
- 24-Morgan WJ, Geller DE, Tepper RS, Taussig LM. Partial expiratory flow-volume curves in infants and young children. State of the art review. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5:232-243.
- 25-Henschen M, Stocks J. Assessment of airway function using partial expiratory flow-volume curves. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 480-486.
- 26-Tepper RS, Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 357-361.
- 27-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: 1012-1015.
- 28-Beardsmore CS, Godfrey S, Silverman M. Forced expiratory flow-volume curves in infants and young children. *Eur Respir J* 1989; 2(suppl 4): 154-159.
- 29-LeSouëf PN, Hughes DM, Landau LI. Shape of forced expiratory flow-volume curves in infancy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 590-597.
- 30-Mallol J, Hibbert M, Robertson C, Olinsky A, Phelan PD, Sly PD. Inherent variability of pulmonary function tests in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 152-157.
- 31-Turner DJ, Stick SM, LeSouëf KL, Sly PD, LeSouëf PN. A new technique to generate and assess forced expiration from raised lung volume in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1441-1450.
- 32-Tepper R, Feher A, McLean A. Comparison of forced expiratory flows initiated at end-tidal inspiration and at elevated lung volumes in normal infants (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A222.
- 33-Castile R, Fibrun D, Flucke R, Shani N, McCoy K. Measurement of full flow-volume curves in sedated infants (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A37.
- 34-Turner DJ, Lanteri CJ, LeSouëf PN, Sly PD. Pressure transmission across the respiratory system at raised lung volumes in infants. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1015-1020.
- 35-Turner DJ, Sly PD, LeSouëf PN. Assessment of forced expiratory volume-time parameters in detecting histamine-induced bronchoconstriction in wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 220-224.
- 36-Feher A, Castile R, Kisling J, Angelicchio C, Filbrun D, Flucke R, Tepper R. Flow limitation in normal infants: a new method for forced expiratory maneuvers from raised lung volumes. *J Appl Physiol* 1996; 80(6): 2019-2025.
- 37-Turner DJ, Stick SM, Sly PD, LeSouëf PN. Respiratory function from raised lung volumes in normal and wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A248.
- 38-Turner DJ, Lanteri CJ, LeSouëf PN, Sly PD. Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volumes in infants with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A222.
- 39-Hayden MJ, Devadason SG, Sly PD, Wildhaber JH, LeSouëf PN. Metacholine responsiveness using the raised volume forced expiration technique in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1670-1675.
- 40-Modl M, Eber E, Weinhandl E, Gruber W, Zach M. Reproducibility of forced expiratory flows and volume measurements in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1999;28: 429-435
- 41-Mallol J, Aguirre V, Figueroa L. Low variability of forced expiratory flows using the multiple inflations technique in infants with recurrent wheezing. *Rev Chil Enfer Respir* 1999;
- 42-Gaultier C, Fletcher ME, Beardsmore C, England S, Motoyama E. Respiratory function measurements in infants: measurements conditions. Report of working group / ERS-ATS statement. *Eur Respir J*, 1995;8: 1057-1066.
- 43-Quanjer PH, Sly PD, Stocks J. Respiratory function measurements in infants: Symbols, abbreviations and units. Report of working group / ERS-ATS statement. *Eur Respir J*, 1995;8: 1039-1056.
- 44-Malmberg LP, Pelkonen A, Haakulinen A, Hero M, Pohjavuori M, Skyttä J, Turpeinen M. Intraindividual variability of infant whole-body plethysmographic measurements:effect of age and disease. *Pediatr pulmonol* 1999;28: 356-362.
- 45-Mallol J, Sly PD. Effect of chloral hydrate on arterial oxygen saturation in wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 96-99. ■



**O antibiótico de
primeira linha para o
sucesso no tratamento
das infecções severas**

TAZOCIN

(piperacilina sódica/tazobactama sódica)

Amplo espectro, potência e eficácia comprovada no tratamento das infecções severas

Menor indução de Beta-lactamases

TAZOCIN possui baixo potencial de indução de Beta-lactamases de classe I (classificação Richmond e Sykes).⁽¹⁻²¹⁾

Excelente espectro de ação

A cobertura dos principais patógenos é fundamental para obter resultados clínicos favoráveis no tratamento das infecções severas.⁽¹⁻²¹⁾

Atividade bactericida de amplo espectro contra

Gram-positivos	Gram-negativos	Anaeróbios
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus*</i> <i>Staphylococcus coagulase negativa*</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacteróides fragilis</i> <i>Bacteróides sp</i>

* Oxacilina sensível

Excelente eficácia clínica e bacteriológica

TAZOCIN proporciona excelente resposta clínica e bacteriológica nas infecções severas.⁽¹⁻²¹⁾

TAZOCIN

Caixas com frascos contendo:

4g de piperacilina sódica + 0,5g de tazobactama sódica

2g de piperacilina sódica + 0,25g de tazobactama sódica



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1 - Sanders CC. Chromosomal Cephalosporinases Responsible for Multiple Resistance to Newer B-Lactam Antibiotics. *Ann Rev Microbiol* 1987; 41:573-593. 2 - Murray et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 19:111-120. 3 - Hecht et al. 34th ICAAC, Orlando - October 1994. 4 - Nord et al. *Int Care Med* 1994; 20:S35-S38. 5 - Neu HC. *Eur J Surg* 1994; Suppl 573:7-18. 6 - Eklund et al. *JAC* 1993; 31 (Suppl. A): 79-85. 7 - Ninikoski et al. *Surg Gyn Obst* 1993; 176:255-261. 8 - Polk et al. *Am Surgeon* 1993; 59:598-605. 9 - Vestweber et al. *Abdomen* 1993; 12 (Suppl. A):33-42. 10 - Vestweber et al. *Eur J Surg* 1994; Suppl 573:57-60. 11 - Pankey GA. 34th ICAAC, Orlando - October 1994. 12 - Joshi et al. 6th ICID, Prague - April 1994. 13 - Jaccard et al. 36th ICAAC 1996. 14 - Shlaes et al. *JAC* 1994; 34:565-577. 15 - Mouton et al. *JAC* 1993; 31 (Suppl. A): 87-95. 16 - Sörgel et al. *Intensive Care Med* 1994; 20:S14-S20. 17 - Data on File, Medical Affairs Department, Wyeth-Ayerst International Inc. 18 - Cornetta et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:445-452. 19 - Marie et al. *Presse Med* 1995; 24:397-401. 20 - Ellen Jo Baron and Ronald N. Jones. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21:141-151. 21 - Winstanley et al. *JAC* 1992; 29(5):594-595.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA, MEDIANTE SOLICITAÇÃO.
RESUMO DE BULA DE TAZOCIN NO CORPO DESTA PUBLICAÇÃO.



Rua Alexandre Dumas, 2200 - 5º andar
CEP 04717-910 - São Paulo - SP
Tels.: (011) 5180-0989 - 5180-0932
Fax: (011) 5181-9010 - 5181-9012
Fabricado por: Lederle Parenterals
Carolina - Puerto Rico