



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Valores de referencia para la resistencia de las vías aéreas medida por el método de la interrupción en niños menores de seis años

T E S I S

PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

Presenta

Dra. Laura Patricia Thomé Ortiz

Tutores

Dr. Mario H. Vargas
Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez

Febrero, 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

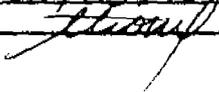
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Lara Patricia Thomé

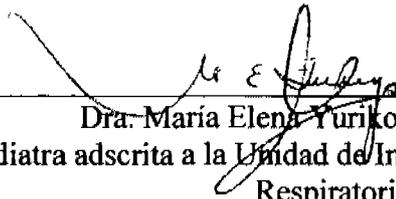
0917

FECHA: 08/03/16

FIRMA: 



Dra. Irina Elizabeth Juárez Muñoz
Jefa de la División de Educación Médica, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



Dra. María Elena Yuriko Furuya Meguro
Neumóloga pediatra adscrita a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades
Respiratorias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



Dra. Blanca Estela Martínez Martínez
Médico de Base adscrita al Departamento de Neumología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



Dr. Juan Carlos Marín Santana
Médico de Base adscrito al Departamento de Neumología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Agradecimientos

A Teo y Jaime por ser el gran amor y motivo en mi vida, a mis padres por haber sido un ejemplo, a todos mis maestros por su ayuda y guía, a mis compañeros por compartir esta gran experiencia de formación profesional y con un especial énfasis a nuestros pacientes que nos permiten aprender de su propio dolor y enfermedad.

Tesista

Dra. Laura Patricia Thomé Ortiz
Médico Residente de Neumología Pediátrica,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Investigadores

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra
Neumólogo, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez
Neumólogo, Jefe del Departamento de Neumología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Dra. Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro
Neumopediatra, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dr. Filiberto Martínez Ramírez
Anestesiólogo Pediatra, Departamento de Anestesiología, Hospital de Pediatría, Centro
Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

INDICE

RESUMEN	6
ANTECEDENTES.....	7
Medición de la resistencia por la técnica de interrupción	7
Figura 1. Medición de la Rint	8
JUSTIFICACIÓN.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Diseño del estudio	11
Sitio donde se llevó a cabo el estudio	11
Población.....	11
Descripción del estudio	11
Criterios de selección	11
<i>Criterios de inclusión</i>	11
<i>Criterios de exclusión</i>	12
<i>Criterios de eliminación</i>	13
Tamaño de la muestra.....	13
Variables de estudio	13
<i>Variable independiente</i>	13
<i>Variables dependientes</i>	14
Metodología.....	14
Análisis estadístico	14
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	15
Tabla 1. Características de los niños estudiados y valores de Rint	16
Tabla 2. Diagnósticos en la población estudiada	17
Tabla 3. Asociación de la Rint con edad, peso y estatura.....	18
Figura 2. Asociación de la Rint con la edad, el peso y la estatura	18
Figura 3. Líneas de regresión en hombres y mujeres	19
Tabla 4. Estudios que han descrito valores de referencia para la Rint en niños.....	20
Figura 4. Líneas de regresión de los valores de referencia de la Rint en niños	21
CONCLUSIÓN	22
REFERENCIAS	23
ANEXO 1	25
ANEXO 2	27

RESUMEN

Valores de referencia para la resistencia de las vías aéreas medida por el método de la interrupción en niños menores de seis años. Laura Patricia Thomé Ortiz, Mario Humberto Vargas Becerra, Guillermo Zúñiga Vázquez, Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro, Filiberto Martínez Ramírez. *Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias y Departamentos de Neumología y Anestesiología, Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS.*

ANTECEDENTES: Las pruebas de función pulmonar (PFP) son muy útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades respiratorias, pero la mayoría requieren la cooperación del paciente. Una técnica que puede ser empleada en niños menores de 6 años de edad es la medición de la resistencia de las vías aéreas por el método de la interrupción (Rint). Esta técnica sólo requiere que el sujeto respire tranquilamente, si es necesario con ligera sedación, a través de un neumotacógrafo; en un momento determinado el equipo hace una interrupción muy breve (~0.1 seg) durante la cual realiza mediciones que permiten calcular la resistencia de las vías aéreas. A nivel internacional hay algunos estudios que proponen valores de referencia para la Rint en niños, pero casi todos son en niños de 3 años o más y ninguno es en población mexicana.

OBJETIVO: Determinar los valores de la Rint en niños mexicanos menores de 6 años de edad bajo sedación. **MÉTODOS:** De forma prospectiva se incluyeron niños de cualquier sexo; menores de 6 años de edad; con peso para talla, talla para edad, y peso para edad dentro de las percentilas 3 y 97; con padres y abuelos mexicanos por nacimiento; que requirieron de sedación previa a cirugía electiva o a tomografía; sin diagnóstico o sospecha clínica de enfermedad pulmonar o cardíaca. El protocolo fue autorizado por el Comité Local de Investigación en Salud y se pidió consentimiento informado a los padres. Una vez que a criterio del anestesiólogo el niño entró en una fase de sedación con midazolam intranasal o sevoflurano, se midió la Rint con un equipo comercial (MicroRint, MicroMedical LTD, UK) programado para realizar una oclusión de la exhalación en 10 ciclos respiratorios. **RESULTADOS:** Se incluyeron 57 niños (36 hombres y 21 mujeres), con edades entre 24 días y 6 años. El número de oclusiones satisfactorias en cada niño varió entre 4 y 11, con una mediana de 9. Se encontró una asociación inversa curvilínea de la Rint con la edad, el peso y la estatura, pero difería poco del ajuste de línea recta. Con este último análisis la mejor asociación de la Rint fue con la estatura ($Rint = 4.233 - 0.031 \cdot \text{estatura en cm}$) con un coeficiente de correlación de $r = -0.593$. Coincidiendo con este resultado, la regresión lineal múltiple corroboró que el mejor modelo de regresión introducía únicamente a la variable estatura, excluyendo el sexo, la edad y el peso. Habiendo definido a la estatura como la mejor variable predictora de la Rint, se encontró que no había diferencias entre hombres y mujeres con respecto a sus líneas de regresión. **CONCLUSIONES:** En el presente estudio se determinaron los valores de referencia de la Rint para niños mexicanos recién nacidos, lactantes y preescolares, bajo sedación, siendo la fórmula $Rint = 4.233 - 0.031 \cdot \text{estatura en cm}$. Esta fórmula es aplicable tanto a hombres como mujeres. Hubo una dispersión inter-sujeto relativamente amplia de los valores de la Rint.

ANTECEDENTES

Las pruebas de funcionamiento pulmonar (PFP) que evalúan la mecánica respiratoria son una herramienta sumamente útil para realizar diagnósticos en diversas enfermedades respiratorias, evaluar su gravedad y vigilar su evolución o la respuesta al tratamiento. Desafortunadamente, la mayoría de estas PFP requieren la cooperación plena del paciente, ya que se necesita que este último realice diversas maniobras como exhalaciones forzadas o jadeos. La cooperación del paciente comienza a ser apropiada alrededor de los 5 ó 6 años de edad. Por lo tanto, para niños menores (neonatos, lactantes y preescolares) las técnicas habituales de PFP no son apropiadas. En los últimos años los avances tecnológicos han permitido diseñar equipos que pueden medir parámetros respiratorios sin la cooperación del niño, tales como el pletismógrafo corporal para infantes, la compresión tóraco-abdominal rápida mediante un chaleco inflable, o la medición de la resistencia de las vías aéreas mediante las técnicas de la oscilación forzada y de la interrupción.^{1,2}

Medición de la resistencia por la técnica de interrupción

Los fundamentos de la medición de la resistencia de las vías aéreas mediante la técnica de la interrupción (R_{int}) fueron descritos por primera vez en 1927, pero no es hasta años recientes en que se diseñó el equipo necesario para realizar esta prueba.³ Para la medición de la R_{int} el paciente respira normalmente (volumen corriente) a través de una mascarilla o boquilla, mientras el equipo registra de forma continua el flujo aéreo y su presión. En un momento predeterminado de la inspiración o la espiración el equipo realiza una interrupción muy breve del flujo aéreo, de alrededor de 0.1 seg de duración, mediante el cierre de una válvula. Durante la interrupción del flujo se produce un rápido equilibrio de las presiones dentro del sistema respiratorio, de tal modo que la presión medida por el equipo a nivel de la apertura de la vía aérea (P_{ao}) refleja la presión existente a nivel alveolar. Esto permite al equipo el cálculo automático de la resistencia de las vías aéreas al dividir el valor de la P_{ao} entre el flujo medido inmediatamente antes de la oclusión ($R_{int}=P_{ao}/\text{flujo}$) (*Figura 1*).



Figura 1. Medición de la Rint. A) Equipo utilizado para la medición de la Rint (MicroLab® con MicroRint®). B) Empleo del equipo mediante una mascarilla facial. C) Ejemplo de una curva para la medición de la resistencia de la vía aérea.

Cabe señalar que la medición de Rint debe realizarse estando el sujeto relativamente calmado y con una respiración relativamente tranquila, por lo que en niños pequeños pudiera ser necesario tener una ligera sedación para poder llevar a cabo esta medición.⁴

El método de medición de la Rint ha demostrado ser una alternativa útil en pacientes que no pueden realizar maniobras espiratorias forzadas, en un amplio rango de edad.⁵⁻⁷ La Rint correlaciona con la resistencia de las vías aéreas (Raw), medida a través de pletismografía corporal o a través del método de la oscilación forzada, y correlaciona también con parámetros clásicos de la espirometría como el volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV₁) y el flujo instantáneo al 50% de la capacidad vital (FEF₅₀).^{8,9} En neonatos, lactantes y preescolares existen algunos padecimientos como el asma, la displasia broncopulmonar o la fibrosis quística, en los que la determinación de la Rint es sumamente útil con fines diagnósticos, de seguimiento, de evaluación de respuesta terapéutica o de pronóstico.¹⁰ Sin embargo, al igual que con la mayoría de las pruebas diagnósticas, un aspecto esencial para poder interpretar correctamente los resultados de la Rint es comparar los valores observados con los valores de referencia obtenidos de población sana (también llamados valores normales, ideales o predichos). Si bien en la literatura médica se han publicado valores de referencia de Rint en diversas poblaciones, son pocos los que han sido hechos en niños menores de 6 años de edad y ninguno ha sido realizado en población mexicana.^{5,8,11-15} Esto es importante porque se sabe que la

etnicidad es un factor que influye sobre los parámetros de función pulmonar,^{13,16} por lo que usar valores de referencia de otras poblaciones para evaluar niños mexicanos podría ser erróneo.

Por todo lo anterior, en el presente estudio se buscó conocer cuáles son los valores de referencia para la Rint en neonatos, lactantes y preescolares mexicanos. Debido a que en esta población pediátrica suele haber inquietud o llanto al colocarles la mascarilla nasobucal o al escuchar el ruido de la oclusión transitoria, decidimos realizar el estudio en población de niños hospitalizados por enfermedades no respiratorias o cardiovasculares, y en quienes estaba indicado un procedimiento de sedación, lo que nos permitió realizar la medición durante la respiración tranquila.

JUSTIFICACIÓN

Algunas de las principales afecciones crónicas en la edad pediátrica son de naturaleza neumológica. En especial, el asma tiene una muy alta frecuencia en México y en muchas partes del mundo, estimándose una prevalencia de entre 5 y 10% de la población. De acuerdo a la Dirección General de Epidemiología, cerca de una cuarta parte de los casos nuevos de asma ocurre en niños menores de 5 años de edad. Por otro lado, los avances en los cuidados intensivos neonatales han permitido que cada vez mayor número de recién nacidos prematuros sobrevivan, por lo que la frecuencia de presentación de displasia broncopulmonar ha ido en aumento. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI la displasia broncopulmonar constituye la primera causa de consulta externa del Departamento de Neumología, ya que alrededor de una tercera parte de las consultas de primera vez y el 40% de las subsecuentes son por este padecimiento. Estas dos enfermedades son solo dos ejemplos de afecciones donde la medición de Rint ofrece una gran ayuda para realizar el diagnóstico y llevar a cabo un seguimiento apropiado. Debido a que muchas de las variables que se analizan en las pruebas de función pulmonar se modifican según diversos factores como la edad y el sexo, para que se pueda hacer una correcta interpretación de la Rint en un sujeto determinado se necesita conocer cuál es el valor normal esperado. Desafortunadamente, todavía hay

pocos estudios que propongan valores de referencia de la Rint en recién nacidos y lactantes.

Las principales organizaciones neumológicas internacionales enfatizan que el grupo étnico (raza) debe también tomarse en consideración al momento de seleccionar valores de referencia apropiados para una población.¹⁶ Hasta el momento no existen valores de referencia para la Rint derivados de estudios en niños mexicanos. En el presente estudio se pretendió obtener dichos valores de referencia. La población ideal para obtener los valores de referencia deberían ser niños totalmente sanos. Sin embargo, una población alternativa que podría dar también información importante acerca de valores de referencia es la de niños eutróficos que clínicamente son sanos pulmonares, y que van a ser sometidos a sedación para tomografía o para cirugía electiva por alguna afectación que no tenga repercusión sobre vías aéreas superiores o inferiores, ni que curse con proceso inflamatorio sistémico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los valores de la Rint en neonatos, lactantes y preescolares mexicanos sin enfermedad cardiopulmonar?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los valores de la Rint en niños mexicanos menores de 6 años de edad.

Objetivos específicos

1. Medir la Rint en niños mexicanos menores de 6 años de edad durante el procedimiento de sedación para cirugía electiva o tomografía.
2. Determinar la fórmula matemática de la línea que mejor ajuste los valores de la Rint de acuerdo a edad, sexo y/o estatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trató de un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

Sitio donde se llevó a cabo el estudio

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, que es un hospital de tercer nivel dedicado a la atención de pacientes menores de 17 años, situado en la ciudad de México.

Población

Niños programados para cirugía electiva o tomografía sin patología pulmonar.

Descripción del estudio

A los padres de los niños que cubrían los criterios de inclusión se les explicó el estudio y se les pidió que firmaran la carta de consentimiento informado (**anexo 1**). El día del procedimiento quirúrgico o tomográfico, y como parte del manejo por Anestesiología, los niños se premedicaron con midazolam por vía nasal (200 a 300 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) o sevoflurano inhalado (2 a 3 volúmenes porcentuales durante 1 min). Una vez que a criterio del médico anestesiólogo el niño había entrado en una fase de sedación, se midió la Rint y una vez terminado esto, se continuó con el procedimiento programado.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Niños de cualquier sexo, menores de 6 años de edad.
2. Que el peso para la talla, talla para la edad y peso para la edad estuvieran entre los percentiles 3 y 97, según las gráficas de crecimiento y desarrollo del *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC).¹⁷
3. Que sus padres y abuelos sean mexicanos por nacimiento.

4. Que requirieran de un procedimiento de sedación previo a una tomografía o a una cirugía electiva para el manejo de afecciones que no repercuten sobre la resistencia de las vías aéreas, como las siguientes:
 - Cirugía oftalmológica (estrabismo, glaucoma congénito, catarata congénita, etc.).
 - Cirugía ortopédica (luxación congénita de cadera, pie equino varo, genus valgo, genus varo, etc.).
 - Cirugía urológica (epispadias, hipospadias, criptorquidia, dilatación uretral, etc.).
 - Cirugía plástica (polidactilia, etc.).
 - Cirugía otológica (colocación de tubos de ventilación, plastías, etc.).
 - Neurocirugía (plastía de mielomeningocele, etc.).
5. Sin diagnóstico establecido o sospecha clínica (por interrogatorio y exploración física) de enfermedad aguda o crónica a nivel pulmonar o cardíaco.
6. Sin antecedentes familiares de asma o rinitis alérgica en padre, madre o hermanos. (Este criterio es debido a que el niño podría heredar rasgos de atopia, y se sabe que los sujetos con atopia tienen más probabilidades de presentar disminución de la función pulmonar).
7. Que en las últimas 3 semanas no haya tenido infección de vías aéreas superiores.
8. Que no tengan las siguientes contraindicaciones para la sedación con midazolam o sevoflurano:
 - Administración reciente de depresores del sistema nervioso central.
 - Hipersensibilidad conocida al midazolam o a alguno de sus vehículos.
 - Inestabilidad cardiovascular.
 - Glaucoma de ángulo cerrado.
9. Que los padres acepten su participación en el estudio mediante la firma de consentimiento informado (**anexo 1**).

Criterios de exclusión

1. Diagnóstico establecido o sospecha clínica (por interrogatorio) de enfermedad renal.
2. Diagnóstico establecido o sospecha clínica (por interrogatorio) de enfermedad hepática.

3. Diagnóstico establecido o sospecha clínica (por interrogatorio) de reflujo gastroesofágico. Este criterio de exclusión es debido a que podría estar teniendo paso de material gástrico a la vía aérea y provocar irritación traqueobronquial (con broncoespasmo o edema de la pared) y/o neumopatía por aspiración.

Criterios de eliminación

1. Imposibilidad para realizar adecuadamente la medición de la Rint.

Tamaño de la muestra

Debido a que se trató de un estudio descriptivo y no epidemiológico, no se requirió calcular un tamaño de muestra ideal. Los estudios de esta naturaleza han incluido desde 14 hasta 509 sujetos.^{5,8,11-15} Se intentó que hubiera representatividad de todas las edades desde recién nacidos hasta menores de 6 años.

Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
<i>Variable independiente</i>				
Género	Categoría de un individuo basada en los cromosomas sexuales	Se determinará en femenino o masculino según fenotipo.	Cualitativa dicotómica	Masculino, Femenino
Edad	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo a partir de su nacimiento	La misma que la definición conceptual. Se calculará con la fecha de nacimiento.	Cuantitativa continua	Meses
Talla	Es la medición de una persona desde los pies hasta la cabeza	El valor que resulta de medir con cinta métrica desde la cabeza hasta los pies, en los menores de años en posición supina y con estadímetro en los mayores de ésta edad en posición erecta.	Cuantitativa continua	Centímetros

<i>Variables dependientes</i>				
Resistencia de las vías aéreas por el método de la interrupción	Oposición que presentan las vías aéreas al flujo de aire	Valor obtenido mediante el método de la interrupción del flujo, en el cual el equipo hace una oclusión súbita y breve (~0.1 segundo), calculando en ese momento cambios en flujo y presión	Cuantitativa continua	KPa·L·s ⁻¹

Metodología

Estando el niño en decúbito dorsal, bajo sedación con midazolam o sevoflurano y con respiración tranquila se le colocó una mascarilla sellando nariz y boca, conectada al dispositivo para medición de resistencia de las vías aéreas (MicroRint conectado a MicroLab, MicroMedical LTD, UK). El equipo se ajustó para que la oclusión del flujo aéreo ocurriera durante la espiración, durante un ciclo ventilatorio escogido aleatoriamente por el mismo equipo. Esta oclusión es tan breve (0.1 seg.) que suele pasar inadvertida para el niño, si bien al ocurrir la oclusión el equipo produce un chasquido claramente audible. El equipo se programó para que repitiera la oclusión 10 veces, con la finalidad de contar al menos con 4 mediciones confiables de acuerdo a las características de las curvas presión-tiempo y flujo-tiempo. El valor final de la Rint fue la mediana de estas mediciones. El tiempo total requerido para la medición de la Rint con 10 oclusiones duró menos de un minuto. Las mediciones de la Rint en todos los niños se realizaron por uno de los médicos participantes (Dra. Laura Patricia Thomé) que recibió capacitación para el uso del MicroRint®.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para la caracterización de la población en estudio. Mediante un programa computacional (CurveExpert v1.36, Daniel Hyams, EUA) se determinó la fórmula de la línea recta o curva que mejor ajustó los valores de la Rint vs edad y de la Rint vs estatura, ya sea en la población total o dividida por sexos. Como indicadores de dispersión se calculó el error estándar de la regresión, y a partir de este

último se calculó el intervalo de predicción al 95%, que se emplea como límites de normalidad.¹⁸ Se usó análisis de regresión lineal múltiple (método *stepwise*) para evaluar la relevancia de sexo, edad, peso y estatura para la predicción de la Rint. Finalmente, se empleó también análisis de covarianza para investigar si existían diferencias entre las líneas de regresión de hombres y mujeres. Se empleó el programa estadístico SPSS v10.0 para el análisis de los datos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La medición de la Rint es un procedimiento sencillo, breve, no invasivo y que no causa molestias para el paciente. Con respecto a la sedación, solamente se incluyeron en el estudio niños que recibirían midazolam o sevoflurano como parte del manejo anestésico integral de su procedimiento quirúrgico programado o para realización de tomografía. Por lo tanto, en el presente estudio la sedación no tuvo implicaciones éticas.

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación se trató de un estudio con riesgo mínimo. A los padres o responsables del niño se les explicó ampliamente las características del estudio y se les pidió que firmaran la carta de consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría con el número de registro R-2009-3603-10 (**anexo 2**).

RESULTADOS

Se estudiaron 65 niños, cuya sedación se llevó a cabo con midazolam en 41, sevoflurano en 21 y ambos medicamentos en un paciente; el anestesiólogo decidió no premedicar a dos niños de 5.4 y 4.2 años de edad; se incluyó un niño sano de 5.7 años de edad, no sedado. En general el procedimiento pudo realizarse sin problema en todos los niños. Sin embargo, en 6 niños el nivel de sedación fue excesivo y las curvas presión-tiempo fueron inadecuadas, con demasiada oscilación y horizontalizadas, por lo que estos niños se descartaron del análisis. Se descartaron también un niño de 13 meses de edad que no tuvo al menos 4 curvas presión-tiempo satisfactorias, así como una niña recién nacida de 21 días de edad que presentó un valor muy exagerado de la Rint (14.3 KPa·L/s) que fue considerado como un valor atípico (*outlier*).

Así, la población total estudiada consistió en 57 niños, de los cuales 36 fueron hombres y 21 mujeres, con edades entre 24 días y 6 años. Las características generales de la población se muestran en la **Tabla 1**. Como puede observarse en dicha tabla, las mujeres tuvieron una tendencia a ser de menor edad, peso y estatura en comparación con los hombres. Los diagnósticos por los cuales iban a ser realizados los procedimientos tomográfico o quirúrgico se desglosan en la **Tabla 2**.

El número de oclusiones satisfactorias en cada niño varió entre 4 y 11, con una mediana de 9 (en cuatro niños se repitió la secuencia completa de oclusiones por considerarse que las primeras podrían ser inadecuadas). Para evaluar la consistencia de

Tabla 1. Características de los niños estudiados y valores de Rint

	Total	Hombres	Mujeres	p *
Número de sujetos	57	36	21	
Edad (años)	1.94 (0.067 a 5.98)	2.01 (0.067 a 5.98)	1.52 (0.23 a 4.90)	0.071
Peso (Kg)	11.0 (3.4 a 23.5)	11.5 (3.4 a 23.5)	10.0 (4.0 a 22.0)	0.046
Estatura (cm)	83.0 (52.0 a 113.0)	85.5 (52.0 a 111.0)	75.0 (55.0 a 113.0)	0.084
Número de oclusiones	9 (4 a 11)	9 (4 a 11)	8 (5 a 11)	0.285
Rint (KPa·L/s)	1.69 (0.57 a 5.03)	1.50 (0.57 a 3.05)	1.73 (1.18 a 5.03)	0.027

Los valores corresponden a frecuencias o mediana (mínimo a máximo). * Prueba U de Mann-Whitney

Tabla 2. Diagnósticos en la población estudiada

Diagnóstico		Diagnóstico	
Urología		Oncología	
Hipospadias	5	Probable linfangioma	1
Estenosis uretral o ureteropiélica	5	Probable fibroma	1
Reflujo vesicoureteral	3	Teratoma frontal	1
Malformación anorrectal alta	1	Angiodisplasia en plerna	1
Valvas uretrales	1	Meningioma	1
Hiperplasia suprarrenal congénita	1	Nevo melanocítico	1
Oftalmología		Hemangioma	1
Endotropía	5	Tumor de Wilms	1
Glaucoma congénito	5	Misceláneos	
Dacriostenosis	2	Soplo en estudio	2
Ortopedia		Diarrea crónica	1
Tenosinovitis	3	Atresia yeyunal	1
Sindactilia	2	Adenopatía axilar en estudio	1
Pie equinvaro	2	Asfixia perinatal	1
Displasia de cadera	1	Sano	1
Neurología			
Stenosis craneal	3		
Probable hidrocefalia	2		
Meningocele sacro	1		

los valores medidos en cada una de las oclusiones se calculó el coeficiente de variabilidad, encontrando que éste tuvo una mediana de 14.7% (extremos, 3.6% a 39.4%).

En la población total el valor de la Rint tuvo una mediana de 1.69 (extremos, 0.57 a 5.03) (*Tabla 1*). En las mujeres la Rint alcanzó un valor más alto que en los hombres ($p=0.027$).

A través de un programa de cómputo se trató de identificar cuál era la línea (curva o recta) que mejor ajustaba los datos. Se encontró que los mejores ajustes de los datos eran con líneas curvas. Así, el valor de la Rint tuvo una asociación inversa con la edad, el peso y la estatura, siendo los mejores ajustes el exponencial [$y = -1.525(-0.754 - e^{(-0.600 \cdot \text{edad})})$, $r = -0.535$], el geométrico [$y = 2.732 \cdot \text{peso}^{(-0.018 \cdot \text{peso})}$, $r = -0.569$] y el hiperbólico [$y = -0.745 + 196.544/\text{estatura}$, $r = -0.611$], respectivamente. Sin embargo, de acuerdo a los coeficientes de correlación el grado de ajuste difería relativamente poco con respecto al simple ajuste por línea recta (*Tabla 3*), por lo que se decidió continuar el análisis mediante este tipo de ajuste.

Tabla 3. Asociación de la Rint con edad, peso y estatura

Rint vs	Pendiente	Intercepto	r	Error estándar de la regresión	Desviación estándar de residuos
Edad	-0.209	2.192	-0.476	0.052	0.660
Peso	-0.093	2.762	-0.564	0.018	0.621
Estatura	-0.031	4.233	-0.593	0.006	0.605

r= Coeficiente de correlación de Pearson

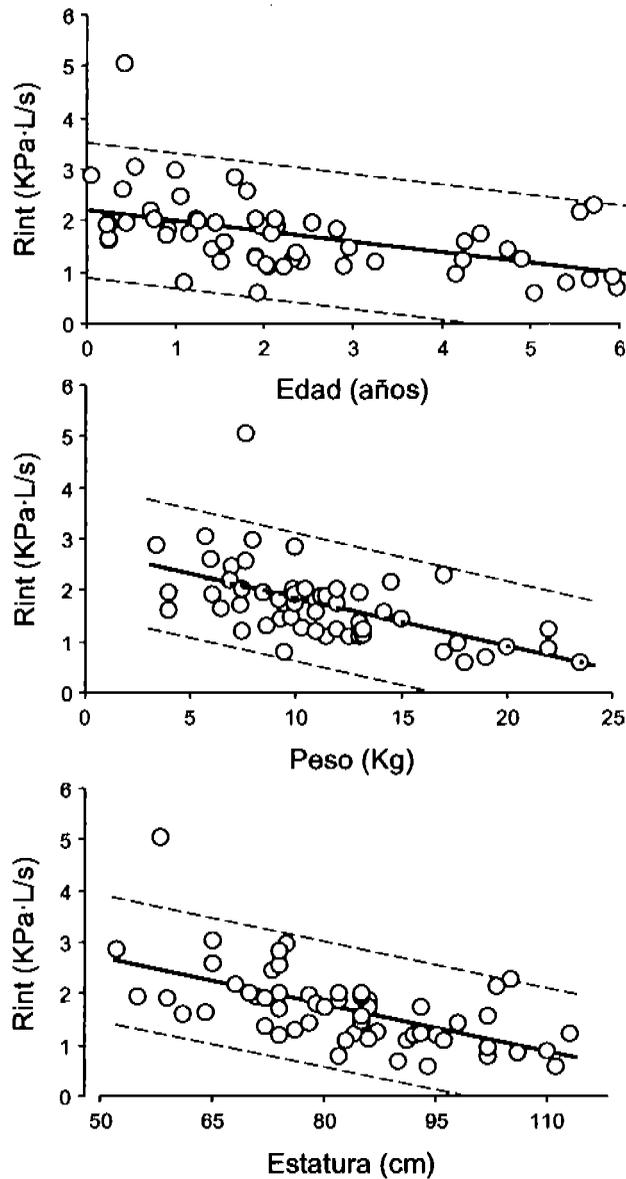


Figura 2. Asociación de la Rint con la edad, el peso y la estatura. Los círculos corresponden a cada uno de los 57 niños estudiados y su línea recta de regresión (línea continua), así como sus intervalos de predicción al 95% (líneas discontinuas). Los valores de las pendientes e interceptos de las líneas de regresión están en la Tabla 3.

Si bien los análisis de regresión lineal bivariada y de correlación mostraron claramente la asociación inversa de la Rint con la edad, el peso y la estatura (*Figura 2*), la mejor asociación se obtuvo con la estatura, como se puede observar en la *Tabla 3*. Coincidiendo con este resultado, mediante análisis de regresión lineal múltiple en el cual se introdujeron como variables independientes el sexo, la edad, el peso y la estatura, se corroboró que el mejor modelo de regresión introducía únicamente a la variable estatura, excluyéndose las demás.

Habiendo definido a la estatura como la mejor variable predictora de la Rint, se evaluó si la línea de regresión entre estas dos variables era diferente entre hombres y mujeres. El análisis de covarianza para líneas de regresión mostró que ambas líneas eran similares tanto en pendientes ($p=0.46$) como en interceptos ($p=0.15$). De igual forma no hubo diferencias entre las líneas de regresión al dividir la población entre quienes recibieron midazolam o sevoflurano, ni en pendientes ($p=0.22$) ni en interceptos ($p=0.94$) (*Figura 3*).

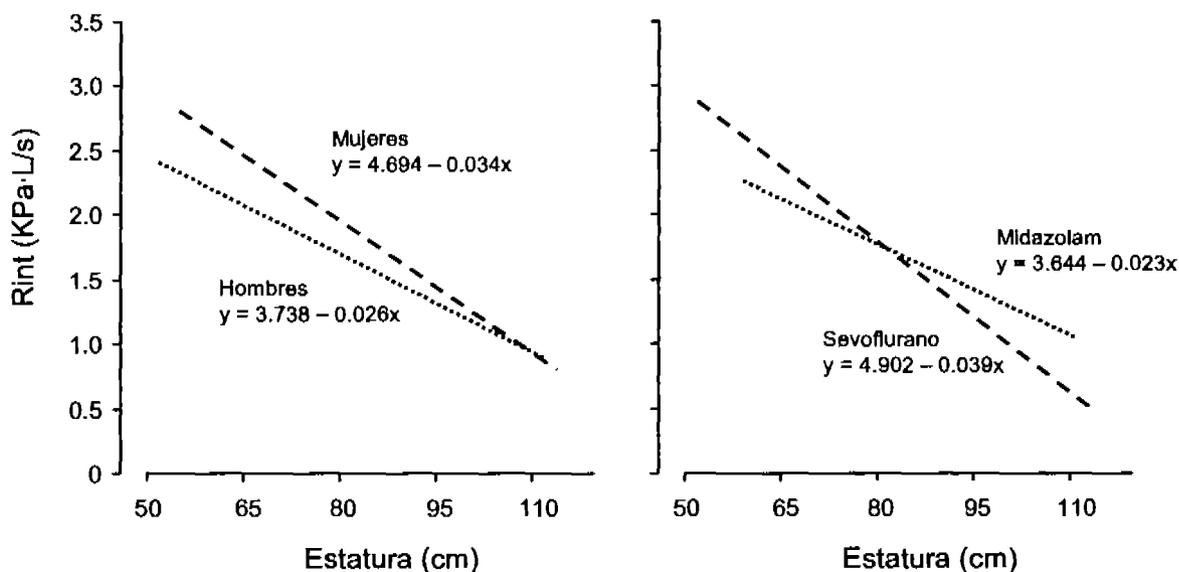


Figura 3. Comparación de líneas de regresión de acuerdo a sexo y método de sedación. Para cada línea, se muestra la fórmula de la recta.

DISCUSIÓN

En el presente estudio la fórmula para los valores de referencia en recién nacidos, lactantes y preescolares (de 24 días a 6 años de edad) bajo sedación fue la siguiente:

$$R_{int} = 4.233 - 0.031 \cdot \text{estatura en cm}$$

Diversos estudios en poblaciones de otros países han producido valores de referencia para la R_{int} en población infantil, los cuales se resumen en la **Tabla 4**, y sus líneas de regresión se grafican en la **Figura 4**. Hasta donde sabemos, el único estudio realizado en México pero que aún no ha sido publicado es el de Gochicoa y col, en el que se estudiaron 211 niños preescolares sanos de la ciudad de Texcoco. Como se puede observar, prácticamente todos los estudios previos han reportado valores de referencia para población alrededor o mayor de 3 años de edad. Es por esto que, con el fin de llenar este vacío de información, uno de los objetivos centrales de nuestro estudio fue evaluar niños menores de 3 años de edad.

Al igual que los estudios ya publicados,^{5,8,12-15} nosotros también encontramos que la estatura era el parámetro antropométrico que ofrecía un mejor ajuste de la línea de regresión y, al igual que éstos, tampoco encontramos diferencias significativas entre las líneas de regresión de hombres y mujeres.

Tabla 4. Estudios que han descrito valores de referencia para la R_{int} en niños.

Autores	País	n (n)	Edad (años)	Fórmula de regresión
Lombardi y col. (2001) ¹²	Italia	284	3 a 6.4	$R_{int} = 2.126878 - 0.012538 \cdot \text{estatura}$
McKenzie y col. (2002) ¹³	Inglaterra	236	3 a 10	$\log_{10}R_{int} = 0.528 - 0.00569 \cdot \text{estatura}$
Merkus y col. (2002) ⁵	Holanda	208	3 a 13	$R_{int} = 1.927 - 0.00992 \cdot \text{estatura}$
Beydon y col. (2002) ¹⁴	Francia	91	2.9 a 7.9	$R_{int} = 2.021 - 0.0112 \cdot \text{estatura}$
Arets y col. (2003) ⁸	Holanda	125	-3 a -14	$R_{int} = 0.0001 \cdot \text{estatura}^2 - 0.0399 \cdot \text{estatura} + 4.0288$
Li y col. (2009) ¹⁵	China	509	4 a 6	$R_{int} = 2.54 - 0.015 \cdot \text{estatura}$
Gochicoa y col	México	211	2.2 a 6.6	$R_{int} = 2.057 - 0.011 \cdot \text{estatura}$
Thomé y col.	México	57	24 días a 6	$R_{int} = 4.233 - 0.031 \cdot \text{estatura}$

* La estatura está expresada en cm.

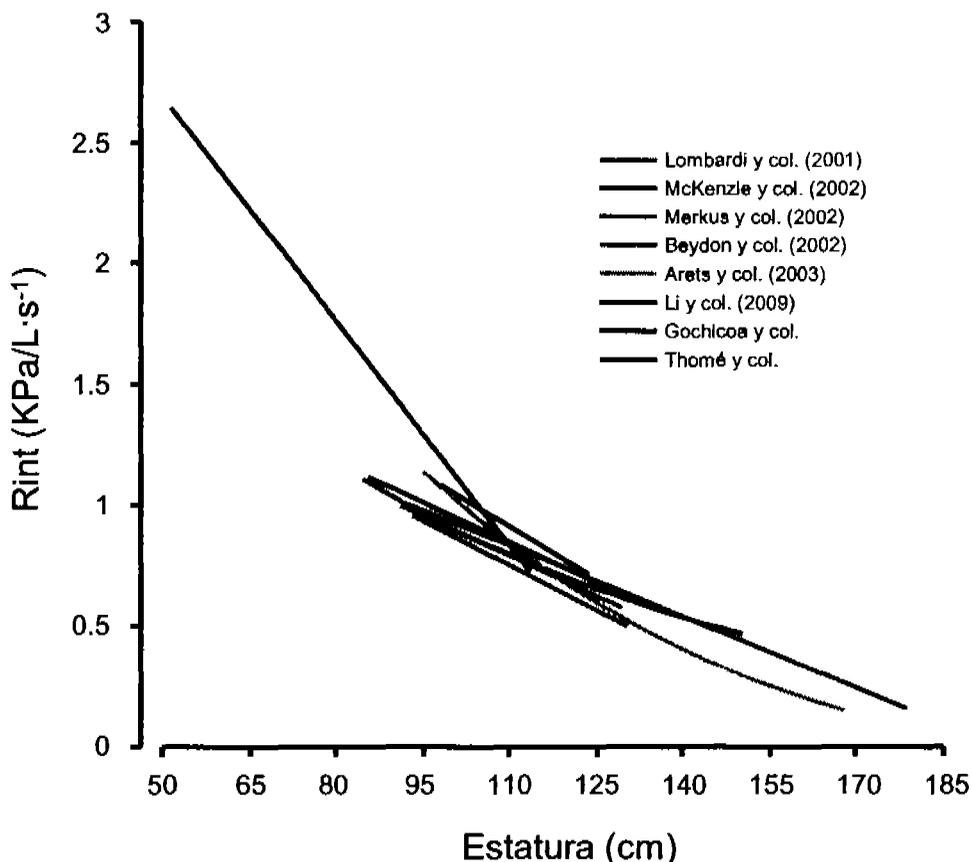


Figura 4. Líneas de regresión de los valores de referencia de la Rint en niños. Los autores corresponden a las referencias mencionadas en la Tabla 4.

Como puede observarse claramente en la **Figura 4**, a primera vista la línea de regresión obtenida en nuestra población parece tener una mayor pendiente que el resto de los estudios. Sin embargo, nuestra población incluyó población de menor edad (y por ende, menor estatura) que el resto de los estudios, por lo que una posible explicación para esta diferencia en pendientes es que la asociación entre la Rint y la estatura no sea una línea recta sino más bien una línea curva cuya zona de inflexión esté alrededor de los 3 años de edad. De hecho, nuestro análisis inicial encontró que el mejor ajuste de Rint vs estatura era con un ajuste curvilíneo hiperbólico, y al menos dos de los estudios previos encontraron también que el mejor ajuste era mediante línea curva.^{8,13} En nuestro análisis decidimos usar el ajuste de línea recta puesto que no encontramos mucha diferencia con el ajuste curvilíneo. Sin embargo, no podemos descartar que si el número

de niños menores de un año hubiera sido mayor este ajuste curvilíneo se hubiera hecho más aparente.

Un aspecto importante que corroboramos en nuestro estudio es que la medición de la Rint tuvo una gran variabilidad entre los niños. Este es un aspecto que ha sido descrito previamente en la literatura y que desafortunadamente limita de forma parcial su empleo en la evaluación clínica de los pacientes.¹⁹

En nuestro estudio se emplearon dos técnicas para la sedación, midazolam intranasal y sevoflurano inhalado. De acuerdo a la experiencia que obtuvimos, cuando el grado de sedación es excesivo hay una disminución importante del volumen corriente, lo que hace que las curvas presión-tiempo sean inadecuadas para el cálculo de la Rint.

Finalmente, una limitante de nuestro estudio es que la población de niños estudiados no era una población sana sino de pacientes atendidos en un centro hospitalario por alguna enfermedad no cardiopulmonar. Sin embargo, se tuvo cuidado de incluir en el estudio solamente a niños que no tuvieran alteraciones que potencialmente pudieran modificar la medición de la Rint.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se determinaron los valores de referencia de la Rint para niños mexicanos recién nacidos, lactantes y preescolares, bajo sedación. Dichos valores están definidos por la fórmula $Rint = 4.233 - 0.031 \cdot \text{estatura en cm}$. Esta fórmula es aplicable tanto a hombres como mujeres. Hubo una dispersión inter-sujeto relativamente amplia de los valores de la Rint.

REFERENCIAS

1. Lucas JS, Foreman CT, Clough JB. Measuring lung function in infancy. *Respir Med* 2000; 94:1442-1449.
2. Quanjer H, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J* 1989; 4:184s-261s.
3. Lombardi E. Measurement of lung function in preschool children using the interrupter technique. *Thorax* 2003; 58:742-744.
4. Larsen G, Brian JK, Gilbert T, Morgan W. Assessing respiratory function in young children: Developmental considerations. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:657-666.
5. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsbergen JY, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age. *Eur Respir J* 2002; 20:907-911.
6. Chan EY, Bridge PD, Dundas I, Pao CS, Healy MJR, McKenzie SA. Repeatability of airway resistance measurements made using the interrupter technique. *Thorax* 2003; 58:344-347.
7. Beelen RM, Smit HA, van Strien RT, Koopman LP, Brussee JE, Brunekreef B, et al. Short and long term variability of the interrupter technique under field and standardized conditions in 3-6 year old children. *Thorax* 2003; 58:761-764.
8. Arets M, Brackel L, van der Ent CK. Applicability of interrupter resistance measurements using the MicroRint® in the daily practice. *Respir Med* 2003; 4:233-242.
9. Black J, Baxter-Jones ADG, Gordon J, Findlay AL, Helms PJ. Assessment of airway function in young children with asthma: Comparison of spirometry, interrupter technique, and tidal flow by inductance plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:548-553.
10. Voter K, McBride J. Diagnostic test of lung function. *Ped Rev* 1996; 17:53-63.
11. Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WCJ, de Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1350-1355.
12. Lombardi E, Concutelli G, Veneruso G, Frongia G, Bernardini R, Vierucci A. Reference values of interruptor respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001; 56:691:695.
13. McKenzie SA, Chan E, Dundas I, Bridge PD, Pao CS, Mylonopoulou M, et. al. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2-10 years old of three

- ethnicities. Arch Dis Child 2002; 87:248-251.
14. Beydon N, Amsallem F, Ballet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A. et. al. Pre/postbronchodilatador interrupter resistance values in healthy young children. Am J Respir Crit Care Med 2002; 156:1388-1394.
 15. Li AM, Lam HS, So HK, Leung M, Tsen T, Au CT, et. al. Interrupter respiratory resistance in healthy Chinese preschool children. Chest 2009; 136:554-560.
 16. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144:1202-1218.
 17. National Center for Health Statistics, Center for Diseases Control and Prevention. U.S. Growth Charts. Disponible en la URL <http://www.cdc.gov/growthcharts>, accesada el 8 de enero de 2009.
 18. Zar JH. Biostatistical analysis. 4ª ed. Upper Saddle River: Prentice Hall. 1999, 340-341.
 19. Beydon N on behalf of the ATS/ERS Working Group on Infants, Young Children Pulmonary Function Testing. Interrupter resistance: What's feasible? Paediatr Respir Rev 2006; 7:S5-S7.

ANEXO 1



Estudio:

Valores de referencia para la resistencia de las vías aéreas, medida por el método de la interrupción, en pacientes neonatos, lactantes y preescolares mexicanos sanos pulmonares

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México DF, a ____ de _____ de 2009

Por medio de la presente acepto que mi hijo(a) _____ participe en el proyecto de investigación titulado *"Valores de referencia para la resistencia de las vías aéreas, medida por el método de la interrupción, en pacientes neonatos, lactantes y preescolares mexicanos sanos pulmonares"*

Se me ha explicado que el objetivo de este estudio es conocer cuáles son los valores normales en niños mexicanos de una prueba llamada "resistencia de las vías aéreas por el método de la interrupción" (que es una prueba que le dice al médico qué tan fácilmente entra y sale el aire a los pulmones).

Estoy enterado(a) que debido a su enfermedad principal, a mi hijo(a) se le va a practicar una intervención quirúrgica, y que poco antes de la operación un anestesiólogo le va a aplicar un medicamento que lo va a tranquilizar o dormir, llamado midazolam. Entiendo que los investigadores quieren aprovechar ese momento en que mi hijo esté tranquilo(a) o dormido(a) para medir la resistencia de las vías aéreas. Se me ha explicado que esta medición se realiza colocando una mascarilla en la nariz y boca de mi hijo(a), a través de la cual mi hijo(a) respirará tranquilamente; un equipo llamado MicroRint® captará las respiraciones, y después de algunas de ellas el equipo hará automáticamente una interrupción súbita, muy breve (de alrededor de una décima parte de un segundo) y casi imperceptible, con la cual calculará la resistencia de las vías aéreas; el tiempo total requerido para esta medición es de menos de dos minutos.

Se me ha explicado que la medición de la resistencia de las vías aéreas por este método es un procedimiento sencillo, breve, y que no causa molestias al paciente. Además, entiendo que para asegurar que este estudio cumple con las normas éticas, el protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité Científico y Bioético del Hospital de Pediatría (registro No. _____).

Se me ha explicado que mi hijo(a) no obtendrá un beneficio directo de su participación en este estudio, pero que servirá para que los médicos conozcan cuáles son los "valores normales" de la resistencia de las vías aéreas, lo que les ayudará mucho cuando interpreten esta prueba en otros pacientes que posiblemente tengan una enfermedad respiratoria.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relativo a la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirar del estudio a mi hijo en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta, y que esto no afectará en nada la cirugía que tiene programada ni la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha asegurado que no se identificará a mi hijo por su nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y firma de la madre

Dra. Laura P. Thomé Ortiz
Médico Residente de Neumología,
Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI
Tel: 5627-6900 Ext. 22289, 22290
Celular: 04455-9938-3964

Nombre y firma del padre

Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez
Jefe del Departamento de Neumología,
Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI
Tel: 5627-6900 Ext. 22289, 22290

TESTIGO

TESTIGO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3603

FECHA 29/06/2009

Estimado Mario Humberto Vargas Becerra

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

Valores de referencia para la resistencia de las vías aéreas medida por el método de la interrupción en pacientes neonatos, lactantes y preescolares mexicanos sanos pulmonares

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2009-3603-10

Atentamente

Dr.(a). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ANEXO 2