



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina Secretaría de Salud

**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
INER
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

Función pulmonar en pacientes pediátricos con antecedente de prematurez.

T E S I S

Para Obtener el Diploma en la Subespecialidad de Neumología Pediátrica

P R E S E N T A

Dra. Mayda Gabriela Sánchez Urueta

T U T O R

Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez

México D.F. Agosto, 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

COLABORADORES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROTOCOLO:

Dr René Humberto Barrera Reyes
Jefe del Departamento de Seguimiento Pediátrico, INPer.

Dra Claudia Vargas Domínguez
Adscrito de la Unidad de Investigación, INER

Dra Ivette Buendía Roldán
Adscrito de la Unidad de Investigación, INER

Dr Alejandro Alejandro García
Jefe de Servicio de Neumología Pediátrica

Dra Deneb Arguedi Morales Barquet
Adscrito de la Unidad de Terapia Intermedia Neonatal, INPer

“Si he logrado ver más lejos, ha sido porque he subido a hombros de gigantes”.

Isaac Newton

**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"
NEUMOPEDIATRÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUNTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCIA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DRA. MARIA DE CARMEN CANO SALAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

**DRA. ROSANGELA DEL RAZO RODRÍGUEZ
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN NEUMOPEDIATRÍA
MÉDICO ADSCRITO A NEUMOPEDIATRÍA**

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Primero que nada a Dios, ser creador y dador de vida, fortaleza, paciencia, pero sobre todo de amor, el motor, el impulso de vida, la oportunidad de este aquí y ahora.

A Marien, la luz de mi vida, ese ser tan pequeñito que tiene el poder de mover todo el universo a su alrededor. Porque eres todo el motor de mi vida. Gracias angelito por enseñarme cada día a ser tu mami, por ser para siempre el amor de mi vida.

A mis padres, que sería sin su apoyo, gracias por haber sido mi abono, mi fortaleza, mi fuente inagotable de amor, gracias por enseñarme a ser y a estar, por acompañarme, y en lugar de solo sostenerme, impulsarme siempre.

Mis hermanos por su apoyo y comprensión, por estar ahí en las gradas y en la cancha dándome lecciones de vida, por ser mi inspiración, para continuar.

Mis abuelos, tíos, primos, gracias por estar en mi ADN, en mi programación, en mi vida, y tener el orgullo de pertenecer a su árbol genealógico.

Dra. Rosangela De Razo, maestra, asesora, colega, pero sobre todo amiga. Por las tardes de trabajo y el tiempo, gracias por la confianza.

A mis amigos por serlo, por dejarme serlo, por tantas cosas que jamás podré pagarles, y sin nombrarlos ya saben para quién pues siempre se los digo.

Mis maestros, por la orientación.

A la vida por la inspiración.

Y a mis niños, mi verdadera escuela, mi motivo de amar esta profesión, y por lo que cada sonrisa hace que todo valga la pena.

INDICE

INDICE	5
MARCO TEÓRICO	7
INTRODUCCIÓN	7
EPIDEMIOLOGÍA.....	7
DEFINICIONES	8
FACTORES ASOCIADOS.....	8
HISTOPATOLOGÍA	10
CUADRO CLÍNICO	10
PRONÓSTICO Y FUNCIÓN PULMONAR.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	12
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS	12
Objetivo principal.....	12
Objetivos secundarios	12
MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
Diseño del estudio	13
Descripción general del estudio	13
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión	13
Criterios de eliminación.....	13
Descripción de las maniobras para realización de pruebas de función pulmonar	14
Tamaño de la muestra	15
Análisis estadístico.....	15
<i>DEFINICIÓN DE VARIABLES</i>	16
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	18

RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSION	33
AREAS DE INVESTIGACIÓN	33
ANEXOS	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente del lactante, con una importante morbilidad en los primeros años de vida e implica un riesgo de secuela pulmonar a largo plazo¹⁻³. Es considerada la complicación más común en el nacimiento prematuro, afectando hasta el 30% de los recién nacidos (RN) de muy bajo peso al nacimiento (RNMBPN)⁴; se caracteriza por hipoplasia alveolar y falta de desarrollo vascular pulmonar⁴. Es considerado un padecimiento multifactorial, secundario a causas genéticas y ambientales (como ventilación mecánica, infecciones ante y postnatales e hiperoxia)³ que se presenta durante el periodo neonatal en RN de parto prematuro que necesitaron tratamiento por insuficiencia respiratoria en las primeras semanas de vida¹. La visión tradicional consideraba que el daño pulmonar era causado principalmente por estrés oxidativo y lesión propia por la ventilación, sin embargo se ha demostrado que el oxígeno solo puede disminuir la división de los pulmonares que se encuentran en etapa sacular, dando la “displasia broncopulmonar clásica”². Así, en contraste con la inflamación de la vía aérea, fibrosis e hipertrofia de musculo liso observada en estudios previos, la llamada “nueva displasia broncopulmonar” es principalmente una enfermedad debida a la detención de la alveolización⁵, donde la exposición del pulmón prematuro de manera no fisiológica a la respiración y al oxígeno (incluso con aire ambiente), puede contribuir a la lesión pulmonar o detención del crecimiento del pulmón, que condicionaría la DBP.

Se sugiere que la DBP probablemente comienza en el útero, y puede ser condicionada por la epigenética y las interacciones genéticas con el medio ambiente⁶

EPIDEMIOLOGÍA

Los avances en los cuidados neonatales han dado como resultado un incremento en la sobrevivencia de los niños que nacen prematuros extremos (PE)⁷. Se estima que en los Estados Unidos ocurren cada año aproximadamente 10,000 – 15,000 nuevos casos de DBP de los cuales el 97% se dan en niños con peso <1250gr⁸. Se ha mostrado, en la cohorte EPICure⁹, que al estudiar la función pulmonar de niños a los 11 años de edad, el 56% de los que nacieron antes de las 25 semanas de gestación (SDG) tuvieron anomalías en la espirometría basal y el 27% tuvieron una respuesta positiva al broncodilatador, así mismo el 25% tenían diagnóstico de asma⁹, aunque no tienen incremento en la prevalencia de atopía ni en el nivel de FeNO, sugiriendo una fisiopatología diferente a la usada normalmente en el asma de la infancia¹⁰.

DEFINICIONES

DISPLASIA BRONCOPULMONAR: RN que requieren oxígeno suplementario a los 28 días de vida extrauterina (DVEU).

DISPLASIA BRONCOPULMONAR CLÁSICA¹: Se presenta en recién nacidos prematuros (RNP) que cursaron dificultad respiratoria grave, requiriendo ventilación mecánica con parámetros elevados (altas presiones inspiratorias y concentraciones de oxígeno).

NUEVA DISPLASIA BRONCOPULMONAR¹: Cuanto menor sea la edad gestacional del RNP, mayor será el daño pulmonar por inmadurez y mayor la probabilidad de su aparición. Distintos mecanismos de lesión interrumpen el desarrollo normal del pulmón y detienen la alveolización y la vascularización. Las alteraciones son parcelares y se encuentra tejido normal adyacente.

FACTORES ASOCIADOS

La etiopatogenia de la DBP es multifactorial. Algunos factores asociados son^{1,2}:

Vulnerabilidad-inmadurez pulmonar: La mayor vulnerabilidad está dada por un pulmón que se encuentra en fase sacular², junto con la deficiencia de surfactante. La regulación de los mecanismos de reparación está alterada, lo que favorece la aparición de fibrosis.

Factores genéticos: Dado por la variabilidad observada en la incidencia y la gravedad de la enfermedad entre prematuros con similares factores de riesgo.

Agentes de daño:

- **Inflamación:** Es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la DBP. Niveles elevados de diversas citosinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, IL1B, FNT α en el líquido amniótico antes del parto prematuro, se ha asociado con mayor riesgo¹¹. La inflamación puede ser desencadenada por factores infeccioso y no infecciosos.

D.Carlton¹² observó que el pulmón prematuro contiene muy pocos macrófagos o granulocitos maduros, y que los granulocitos aparecen en el pulmón inmediatamente después del inicio de la ventilación en los modelos animales. La aparición de los granulocitos en los lavados alveolares se correlaciona con edema pulmonar y con la aparición de los primeros indicadores de la lesión y se produce en paralelo, con una disminución de los granulocitos séricos. Los RNP que tienen una disminución en los granulocitos séricos en la primer hora de vida, tienen un mayor riesgo de desarrollar DBP¹³. Las proteasas producidas por los leucocitos séricos activados en los pulmones, pueden contribuir a la progresión de la lesión pulmonar, como sugieren las mediciones iniciales de alfa 1 antitripsina (α 1AT)¹⁴.

Se han evaluado péptidos como bombesina (BLP)², producidos por las células neuroendócrinas como mediadores en el daño pulmonar¹⁵: en los bebés babuinos con daño pulmonar se encuentran incrementado el número de células neuroendócrinas, mastocitos y eosinófilos en los pulmones y el tratamiento de los babuinos prematuros con bloqueo con anticuerpos antibombesina resulta en menos daño pulmonar, además se correlacionó los niveles urinarios de bombesina con la severidad de la displasia: en babuinos prematuros y en lactantes destinados a tener DBP se encuentran

elevados niveles urinarios de bombesina, por lo que dicho péptido puede ser un indicador temprano para la identificación de bebés en riesgo de DBP².

- Infección: Hay una clara relación entre infección prenatal y postnatal y la aparición de DBP¹⁶. Los RNP de madre con corioamnionitis tienen mayor predisposición a presentar DBP. Uno de los agentes infecciosos que produce una respuesta inflamatoria es *Ureaplasma urealyticum*².

La corioamnionitis en ratones en etapa fetal, estimula angiogénesis y un tipo inflamatorio comparable con los pulmonares de infantes que desarrollan DBP.

Cabe mencionar que los pacientes expuestos a corioamnionitis severa, tienen una respuesta disminuida al tratamiento con surfactante e inclusive a la ventilación mecánica por largo tiempo y por tanto, menor respuesta favorable teniendo mayores posibilidades de desarrollar DBP¹⁷.

- Cardiopatías: El conducto arterioso permeable es una complicación frecuente en las primeras semanas de vida en los prematuros extremos con insuficiencia respiratoria. Ocasiona aumento del flujo sanguíneo pulmonar con edema intersticial reduciendo la distensibilidad pulmonar y aumentando la resistencia de las vías aéreas.

- Oxígeno: Su administración puede alterar la permeabilidad capilar, con necrosis de células alveolares de tipo 1, hiperplasia escamosa epitelial y hemorragia tanto intersticial como alveolar. A esto se suma la inmadurez de los sistemas antioxidantes del prematuro^{2,11}. La hiperoxia neonatal puede exacerbar la respuesta inflamatoria dando una disrupción de los patrones de inmunoregulación innata en estos pacientes¹⁸.

Vento M et al¹⁹ explica que el uso de fracciones altas de oxígeno durante la reanimación de los pacientes prematuros, se asocia con mayor necesidad de apoyo ventilatorio e incremento significativo de DBP. Estos pacientes tuvieron altos indicadores de daño oxidativo en sangre y orina. Por lo tanto, la resucitación de los recién nacidos prematuros extremos, debe ser iniciada preferentemente con oxígeno suplementario con FiO₂ de 30-50%.

- Asistencia ventilatoria mecánica: Configura un daño potencial por la posibilidad de “volutrauma”, “barotrauma” y “atelectrauma”. El volutrauma es un tipo de daño asociado a la sobredistensión de las estructuras pulmonares por utilización de grandes volúmenes inspiratorios durante la ventilación mecánica, es el mayor problema asociado a la ventilación mecánica en la “nueva DBP”. El barotrauma es la lesión producida por las altas presiones durante la ventilación mecánica. El atelectrauma se refiere al colapso con posterior reexpansión alveolar, a pesar de que la ventilación con PEEP previene el daño alveolar difuso durante la ventilación con altos volúmenes.

La ventilación mecánica en los animales prematuros sin exposición simultánea a altos niveles de oxígeno suplementario resultó en lesión patológica de DBP. El inicio de la ventilación mecánica en animales prematuros tratados con surfactante causa una respuesta proinflamatoria lo que sugiere que el uso de ventilación mecánica en el paciente prematuro puede ser nocivo. El tratar de evitar la intubación y la ventilación mecánica con el uso de presión positiva continua de la vía aérea en la sala de partos, se asoció con una menor incidencia de DBP, aunque esto no ha sido validado en ensayos clínicos aleatorios. Por lo tanto, el desarrollo de estrategias de ventilación y exposición a oxígeno, que minimicen la lesión pulmonar es una prioridad².

- Nutrición y déficits carenciales: La desnutrición altera la estructura pulmonar de las fibras elásticas y colágena¹⁶.

HISTOPATOLOGÍA

La patología pulmonar de los lactantes con la forma clásica de DBP (dada por Northway, et al) se caracterizó por la evidencia de lesiones pulmonares graves, incluyendo la inflamación, edema pulmonar rico en proteínas, metaplasia extensa del epitelio de las vías respiratorias, fibrosis peribronquial, marcada hipertrofia de las vías respiratorias y del músculo liso vascular²⁰. En contraste, el nacimiento de los niños con muy bajo peso durante la fase canalicular y etapas de desarrollo de los pulmones en la fase sacular, interrumpe el desarrollo normal alveolar y vascular, dando lugar a la “nueva” DBP, caracterizada por simplificación alveolar, capilares dismórficos y el aumento de vasculares y células musculares lisas, también puede tener alteraciones en matriz extracelular con depósito anormal de elastina y colágeno y acumulación de líquido intersticial⁴.

CUADRO CLÍNICO

En cada paciente, la DBP se manifiesta de acuerdo con el tipo y la gravedad de la lesión pulmonar; también dependerá de la edad a la que se considere el paciente con DBP.

Dependiendo de las SDG y en qué momento se evalúa, se da la clasificación de DBP clásica^{1,21}, como se muestra en la tabla 1.

SDG al nacimiento	Requerimiento de oxígeno y momento en que se evalúa
≤32 SDG	36 SDG postconcepcional o al alta (lo que ocurra primero)
>32 SDG	56 días de edad o al alta (lo que ocurra primero)

Tabla 1. Clasificación de la DBP clásica.

La clasificación de la gravedad^{1,21} se da al evaluar qué tanta necesidad de oxígeno suplementario tiene al momento del diagnóstico, como se muestra en la tabla 2.

Gravedad	Necesidad de oxígeno
LEVE	Sin necesidad de oxígeno (aire ambiente, FiO2 21%)
MODERADA	FiO2 <30%
GRAVE	FiO2 ≥30%, apoyo mecánico respiratorio y/o CPAP

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de la DBP.

PRONÓSTICO Y FUNCIÓN PULMONAR

Se ha comentado recientemente, que los cambios en la función pulmonar en los niños con DBP, reflejan fundamentalmente el nacimiento prematuro, más que un daño pulmonar. De cualquier forma, al comparar los resultados de los niños prematuros sanos y los de DBP, se encontró que los niños de DBP muestran una disminución de los flujos de aire sugestivos de cambios en la función pulmonar en la DBP pueden no ser solo explicados por la prematuridad⁵.

Las modificaciones estructurales de la vía aérea se expresarán funcionalmente en el lactante como una disminución de los flujos espiratorios medidos mediante pruebas de función pulmonar (compresión tóracoabdominal con volumen corriente o elevado) que se mantienen bajos por lo menos durante los primeros años de vida²².

También se describieron alteraciones ventilatorias y disminución de la distensibilidad y de la capacidad residual funcional durante el primer año de vida. En algunos estudios se ha demostrado que existe hiperreactividad bronquial y respuesta broncodilatadora en algunos lactantes con DBP en lactantes con DBP²³.

Dado estos hallazgos funcionales, se explicarían la presencia de sibilancias recurrentes, tos crónica y riesgo aumentado de reinternamientos por causa respiratoria en los primeros años de vida en los niños prematuros con DBP o sin ella. En estudios longitudinales muestran que en los lactantes con DBP, la distensibilidad pulmonar mejora con el tiempo, mientras que la disminución de los flujos espiratorios debe persistir durante toda la infancia¹¹.

Actualmente existen métodos que permiten evaluar la función pulmonar en el lactante, el preescolar y el niño en edad escolar. En todo niño con antecedente de prematuridad, con DBP o no, debería realizarse por lo menos un estudio espirométrico y la evaluación de la respuesta al broncodilatador a partir de la edad escolar¹.

Los niños con DBP son conocidos por el riesgo elevado de sintomatología de enfermedades respiratorias en la etapa de lactante y en la niñez. Este efecto puede observarse principalmente en la disminución del calibre de la vía aérea, con incremento de las resistencias pulmonares y disminución de los volúmenes y flujos espiratorios, en los cuales las sibilancias pueden presentarse aún con una disminución mínima del calibre de la vía aérea⁷. Se consideraba en la DBP clásica, que el aumento de las resistencias pulmonares, puede asociarse con un incremento en el músculo liso bronquial y la disminución de la vía aérea se asocia con el uso de soporte ventilatorio intensivo prolongado⁷.

Sin embargo, no existen estudios a la fecha que comparen la función pulmonar de los pacientes prematuros en México, ya sea que cumplan criterios de displasia broncopulmonar o no, por lo que se propone el presente estudio para la obtención de estos datos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cómo es la función pulmonar en los niños con antecedente de prematuridad?

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años hay un incremento de los RNMBPN, siendo la DBP la enfermedad crónica más frecuente en lactantes. Esto hace necesaria la detección de alteraciones de la función pulmonar en los pacientes que son diagnosticados con DBP, pero además, se ha observado que en los pacientes prematuros que no cumplen con criterios de displasia, también muestran alteraciones en las pruebas de función pulmonar, sin que se haya comparado dichos grupos en población mexicana.

El presente estudio evaluará la función pulmonar de los pacientes prematuros que se clasifican como DBP vs los que no cumplen criterios para la misma.

HIPÓTESIS

No requiere hipótesis por ser un estudio observacional.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Describir la función pulmonar de los pacientes prematuros (volúmenes pulmonares, flujos aéreos, difusión pulmonar)

Objetivos secundarios

- Describir los antecedentes y cuadro clínico de los pacientes - historia de hiperreactividad de la vía aérea, neumonías, disnea al ejercicio, tos crónica (por más de 3 semanas)-.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Será un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, tomado de una cohorte.

Descripción general del estudio

Tomamos pacientes de la cohorte del INPer que da seguimiento a los pacientes desde que nacen en dicha institución hasta los 16 años de edad.

Acudimos a la consulta externa, revisamos los expedientes de los pacientes citados al azar para su seguimiento, tomamos los pacientes con antecedente de prematurez y los clasificamos como DBP vs prematuros sin DBP, según cumplieran o no criterios.

Realizamos espirometría simple y postbroncodilatador al paciente (previo consentimiento y asentimiento informado).

Se invitó a los pacientes a acudir al INER para realizar el resto de las pruebas de función pulmonar.

Se compararon los datos obtenidos de ambos grupos y se describen los hallazgos, utilizando el programa estadístico STATA 10.

Criterios de inclusión

1. Niños de cualquier sexo, entre 5 y 15 años de edad (la edad se escogió ya que es la edad a la que pueden realizar pruebas de función pulmonar, que tienen seguimiento en el INPer y que son admitidos en el servicio de Neumología Pediátrica para apertura de expediente).
2. Citados al azar para seguimiento de crecimiento y desarrollo en la Consulta Externa del INPer.
3. Que hayan nacido <37 SDG.
4. Sin enfermedad aguda de vías aéreas superiores en las últimos 15 días.
5. Que sus padres o tutores legales acepten la realización del estudio mediante su firma de una carta de consentimiento informado (**anexo 1**) y asentimiento a los niños (**anexo 2**).

Criterios de exclusión

1. Niños que se consideran limítrofes o de término (de ≥ 37 SDG).
2. Pacientes que no cooperen para la realización de pruebas de función pulmonar o imposibilidad para la realización de las mismas (como hipotonía o distrofias musculares).

Criterios de eliminación

1. Pacientes con antecedentes personales o familiares de atopia, así como tabaquismo pasivo. Estos se realizó un estudio por separado, ajustado a confusores.
2. Pacientes que realizaron pruebas de función pulmonar con bajo estándar de calidad (menor de D).

Descripción de las maniobras para realización de pruebas de función pulmonar

Espirometría. En primer lugar se explicó detenidamente y se ejemplificó el procedimiento al niño. Posteriormente, estando el paciente sentado y usando una pinza nasal, realizó una inspiración máxima seguida inmediatamente de una espiración forzada sobre la boquilla de un espirómetro, animándolo a que realice el mayor esfuerzo posible y durante el mayor tiempo posible. La maniobra se repitió por lo menos 3 veces, pero no más de 8 veces. El equipo rechaza automáticamente aquellas maniobras que no cumplen los criterios de aceptabilidad propuestos por la *American Thoracic Society*, y selecciona 3 curvas que cumplen los criterios de repetitividad, a partir de las cuales mide los parámetros que se evaluaron en este estudio: FEV₁ y FVC y la relación FEV₁/FVC. Estos parámetros espirométricos se expresaron tanto en valores absolutos como en porcentaje del ideal predicho para sexo, edad y estatura. Para evaluar el grado de respuesta a un agente broncodilatador, después de esta primera espirometría el paciente inhaló salbutamol (200 µg depositados en un espaciador con mascarilla) y 10 minutos después se repitió la espirometría. Los cambios en los parámetros espirométricos se expresaron como porcentaje con respecto a la espirometría basal.

Pletismografía: Se explicará el procedimiento al paciente. Se coloca dentro de la cabina con cierre hermético, el paciente sentado respirando tranquilamente a través de la boquilla, con pinzas nasales y con las manos firmemente en las mejillas y suelo de la boca con el fin de evitar las vibraciones y cambios de presión en boca. Cuando se estabiliza el volumen corriente, el técnico indica al paciente que “respire más rápido o jadee” con una frecuencia entre 120-180, a las 3-4 respiraciones y en posición de FRC (final de una espiración) se escucha el sonido del cierre del obturador automático, que el técnico maneja desde el exterior. En posición de FRC (la presión en boca y alveolar es igual a la presión atmosférica y no existe flujo de aire) se cierra la válvula atrapándose un volumen de gas que denominamos TGV. Con los movimientos respiratorios a frecuencia elevada contra el tubo cerrado, el paciente comprime y descomprime el aire existente en el tórax, sin existir flujo de aire y manteniéndose la temperatura constante.

El esfuerzo inspiratorio disminuye la presión alveolar y aumenta ligeramente el volumen alveolar o gas torácico, al mantenerse constante la relación presión por volumen. Este aumento del TGV ocasiona un incremento proporcional de presión en la cabina. Durante el esfuerzo espiratorio con tubo cerrado, la presión alveolar aumenta por encima de la atmosférica originando una disminución del TGV y en consecuencia reduce la presión en cabina. Se asume que al no existir flujo, los cambios de presión alveolar son iguales a P_{mo} y como al cabina del pletismógrafo es de volumen constante, los incrementos de volumen alveolar son iguales y de signo contrario a los incrementos de volumen del aire situado entre el paciente y las paredes de la cabina y proporcionales a los cambios de presión de dicha cabina. Estos cambios se reflejan en una gráfica que se representa por un eje de coordenadas en el que las abscisas representan la P_{cab} y las ordenadas P_{ml}.

Raw. El sujeto respira conectado a un sistema dotado de un obturador dentro de la cabina del pletismógrafo. Durante la inspiración, el gas fluye solo si la presión alveolar es menor que la presión de la cabina. En la espiración, el gas solo fluirá si la presión alveolar supera a la de la cabina. Al iniciar la inspiración, los músculos respiratorios aumentan la jaula torácica descendiendo la presión alveolar, comparada con la atmosférica. El aumento de la capacidad del tórax, también da un aumento de la presión en cabina, ya que es hermética. Con la capacidad para medir el flujo de aire en boca y los cambios de presión en la cabina, la medición de la Raw puede realizarse requiriendo dos

maniobras: con el obturador abierto y con el obturador cerrado. Con el sistema del obturador abierto, el sujeto efectúa entre 3-8 jadeos. Puede medirse la relación entre los cambios de presión en la cabina que son proporcionales a los cambios en la presión alveolar y el flujo aéreo. Si representamos gráficamente se produce una curva en forma de S. Se construye una línea a través de la porción central de la curva (+5l) y se calcula la tangente a esta línea A (tangente ángulo A) que será utilizada en cálculos. Inmediatamente se procede al cierre del obturador y el sujeto efectúa 3-8 jadeos. La relación entre los cambios de presión en cabina y los cambios de la presión en boca es cuantificada y reflejada en una gráfica. Se construye una línea B a través de una serie de trazados efectuados. Se determina la tangente a esta línea B (tangente ángulo B) que se utilizará para los cálculos de la Raw y el TGV.

DLCO: Se explica el procedimiento. Se coloca al niño sentado con la posición correcta de la boquilla y la pinza nasal. Se permite al niño que haga varias respiraciones normales para asegurarse que está cómodo con la boquilla. Deben evitarse inspiraciones profundas previo a la inhalación de CO, ya que aumentan la captación de CO. La maniobra comienza con una espiración hasta llegar al RV, la espiración no es forzada y es recomendado que llegue a aproximadamente 6 segundos (equivalente a la maniobra de FVC). Una vez que el individuo está en RV, el sistema cambia a la fuente del gas de prueba y se realiza inhalación máxima hasta llegar a TLC. La inspiración debe ser rápida, menor de 4 segundos; si se requieren tiempos inspiratorios mayores, esto debe anotarse en el reporte, ya que estos disminuye la cantidad de tiempo que el CO de carbono este en el pulmón, lo que puede disminuir la captación del mismo. Se revisarán la aceptabilidad de las maniobras así como la repetibilidad según estándares ATS/ERS. Para hacer el ajuste por altitud en la ciudad de México, se realizará la fórmula: $DLCO \text{ ajustada por altitud} = DLCO \text{ medida} / (0.8705)$.

Tamaño de la muestra

No existen estudios similares al respecto que nos permitan calcular un tamaño de muestra. De acuerdo a la población de pacientes con DBP que acuden al INPer, se espera reclutar al menos una muestra de 15 pacientes de cada grupo (30 total).

Análisis estadístico

Para resumir las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó el promedio y desviación estándar o, en caso de no tener una distribución normal, mediana e intervalo intercuartilar. Se aplicó prueba de t de Student para comparar las medias de las variables numéricas con distribución normal y encontrar si había diferencia entre los grupos (por ejemplo con DBP vs sin DBP) y prueba de Wilcoxon en las que no tenían distribución normal. Se utilizó la prueba de chi cuadrada para comparar entre los grupos las variables nominales y realización de cuadros de 2x2. Se utilizó un modelo de regresión para tratar de determinar qué variables pudieran estar relacionadas con DBP. En todos los casos se considerará un valor de $p < 0.05$ a dos colas para significancia estadística.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

Prematuros con Displasia broncopulmonar:

Definición conceptual: Pacientes que nacieron prematuros (≤ 37 SDG) que persistió con necesidad de oxígeno suplementario al menos por 28 días después del nacimiento.

Escala de medición: Categórica dicotómica.

Valores: Sí, No

Prematuros sin Displasia broncopulmonar:

Definición conceptual: Pacientes que nacieron prematuros (≤ 37 SDG), que requirieron oxígeno suplementario menos de 28 días después del nacimiento, con o sin dificultad respiratoria, con o sin necesidad de ventilación mecánica.

Escala de medición: Categórica dicotómica.

Valores: Sí, No

VARIABLES DEPENDIENTES

FVC:

Definición conceptual: Capacidad vital forzada. Máximo volumen de aire que puede exhalarse después de una inspiración máxima

Escala de medición: Continua

Valores: Litros y porcentaje del predicho

FEV1:

Definición conceptual: Volumen espiratorio en un segundo. Cantidad de aire que puede sacar un individuo un segundo después de iniciar la exhalación teniendo los pulmones completamente inflados y haciendo un máximo esfuerzo

Escala de medición: Continua

Valores: Litros y porcentaje del predicho

%FEV1/FVC:

Definición conceptual: Cociente FEV1/FVC. Porcentaje de aire que exhala un individuo de forma forzada teniendo los pulmones inflados al máximo

Escala de medición: Continua

Valores: Porcentaje

FRC:

Definición conceptual: Capacidad residual funcional. Volumen de gas existente en pulmones y vías aéreas al final de la espiración a volumen corriente. $FRC = RV + ERV$

Escala de medición: Continua

Valores: Litros

Raw:

Definición conceptual: Resistencia de las vías aéreas.

Escala de medición: Continua

Valores: $H_2O/L/s$

TLC:

Definición conceptual: Capacidad pulmonar total. Volumen de gas contenido en el pulmón al final de una espiración máxima. $TLC = FRC + IC$

Escala de medición: Continua

Valores: litros

RV:

Definición conceptual: Volumen residual. Volumen de gas restante en el pulmón al final de una espiración máxima. $RV = FRC - ERV$ o $RV = TLC - IVC$

Escala de medición: Continua

Valores: Litros

DLCO:

Definición conceptual: Capacidad de difusión del monóxido de carbono. La capacidad de difusión de un gas en los pulmones equivale a su proporción de intercambio a través de la membrana alveolo capilar dividida entre el gradiente de transferencia, para la CO la presión pulmonar es prácticamente de cero.

Escala de medición: Continua

Valores: Porcentaje

VA:

Definición conceptual: Volumen alveolar. Es una estimación del volumen del pulmón donde se distribuye el CO y por lo tanto el volumen en el que puede transferirse a los capilares

Escala de medición: Continua

Valores: ml/kg

Variables de grupo

Edad:

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. Es la resta que resulta de la fecha actual menos la fecha de nacimiento.

Escala de medición: Continua.

Valores: Años

Peso:

Definición conceptual: Fuerza resultante de la acción de la gravedad sobre un cuerpo. Medición del niño colocándolo sobre una báscula.

Escala de medición: Continua.

Valores: kg

Talla:

Definición conceptual: Es la medición de una persona desde los pies hasta la cabeza.

Definición operacional: El valor que resulta de la medición con un estadímetro desde la cabeza hasta los pies, en los menores de años en posición supina y en los mayores de ésta edad en posición erecta.

Escala de medición: Continua.

Valores: cm

Sexo:

Definición conceptual: Constitución orgánica que distingue entre macho y hembra. Aspecto fenotípico del niño que lo distingue en hombre o mujer.

Escala de medición: Dicotómica.

Valores: Hombre, mujer

IMPLICACIONES ÉTICAS

Los sujetos participantes fueron invitados y los padres o tutores legales completaron un consentimiento informado por escrito (**anexo 1**). En los mayores de 6 años, se recabó también la firma de asentimiento del niño. El proyecto fue evaluado por el Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del INER con código C25-15 asignado por el Comité, el día 11 de junio del 2015. Toda la información se maneja de manera anónima. El estudio será conducido de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1996 en Sudáfrica, así como la buena práctica clínica.

RESULTADOS

Se utilizó exclusivamente un espirómetro Volkspirometer EasyOne Line®, Marca NDD, con tecnología de medición ultrasónica del flujo respiratorio del paciente con modo espiratorio únicamente, que cumple con los criterios de calidad recomendados por la ATS²⁴, el cual es libre de calibración y mantenimiento. Antes de cada estudio se registró en la base de datos, los aspectos demográficos, antecedentes del paciente, así como datos antropométricos como el peso y la talla. La Dra Mayda Sánchez fue capacitada en el INER, de acuerdo con los lineamientos del curso de espirometría de los Institutos Nacionales de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH, por sus siglas en inglés), de Estados Unidos de América.

Se utilizaron los procedimientos estandarizados que sugiere la ATS²⁴ para la realización de espirometrías. Las boquillas eran desechables. Se les explicó al paciente y al familiar el motivo del estudio y la técnica que se sigue para realizar la espirometría, misma que fue demostrada por la Doctora. Se realizó un máximo de ocho maniobras espirométricas con el objetivo de completar tres aceptadas por el espirómetro, de acuerdo con los criterios de la ATS²⁴. Las espirometrías se hicieron manteniendo a los sujetos sentados. Los 3 mejores esfuerzos (de las ocho maniobras espiratorias forzadas), se registraron en la memoria del espirómetro que posteriormente genera una base de datos en un programa de la misma empresa llamado Easyware®. El programa da una calificación, basándose en criterios ya predichos por la empresa (Pérez Padilla) para emplearse en adultos, sin embargo, al ser guardadas también en el programa, pudimos revisarlas para posteriormente hacer la selección de las espirometrías adecuadas y descartar las de baja calidad. La calidad de las espirometrías se valoró con base en varios criterios de uso frecuente. El número de maniobras aceptables por sujeto de acuerdo con criterios de la ATS²⁴ puede ir de cero hasta tres; este último es el máximo que el programa espirométrico almacena y se le considera como el ideal.

Se utilizaron las calificaciones dadas por el manual NIOSH para espirometrías, basadas en la reproducibilidad interprueba. Se valoró la reproducibilidad de los esfuerzos para FEV₁ y FVC. Se consideraron reproducibles cuando los dos mejores esfuerzos no difirieron en más de 200 ml en ambas.

Las maniobras grado A tienen 3 maniobras aceptables con diferencia FEV1 y FVC menor de 150ml (considerada muy aceptable y muy reproducible), las B teniendo 3 maniobras aceptables, con diferencia FEV1 y FVC menor de 200ml (considerada aceptable y repetible) y las C teniendo 2 maniobras aceptables con menos de 200ml (considerada menos aceptable pero repetible).

Para la exclusión de maniobras, el manual de espirometría de ALAT 2005²⁴, menciona que en los niños conviene ser más conservador con el rechazo de maniobras, sobre todo cuando no cumplen con el criterio de la espiración por 6 segundos. En muchos niños, se logra una espiración completa en

menos de 6 segundos, observando una meseta en la curva volumen tiempo y en los datos espirométricos un cambio de volumen al final de la espiración muy bajo (end expiratory volume). Aun en maniobras demasiado cortas, parte de la información es útil, como el PEFr o el FEV1 por lo que no deben desecharse. Para el grupo que incluye niños y adolescentes (9 a 18 años) las recomendaciones son las mismas que las realizadas para los adultos.

Se realizaron espirometrías simples y postbroncodilatador a 67 pacientes, encontrándose con una calidad adecuada para ser interpretadas -calidad A,B,C- en 33 (49%).

La calidad de las espirometrías fue calificada de forma manual.

En cuanto al sexo, en total fueron 20 pacientes de sexo masculino (60.61%) y 13 (39.39%) de sexo femenino. Se encontraron que del total de los pacientes analizados, 16 cumplieron criterios de DBP, de los cuales 10 (62.5%) fueron clasificados como moderada (tabla 3).

Para efecto del análisis se dividió la población en 2 grupos: los que cumplieron criterios definidos para displasia y aquellos que solo tenía antecedente de prematuridad.

	Sin DBP N(%)	Con DBP N(%)	p
Sexo			
- Femenino	6(35.29)	7(43.75)	0.619
- Masculino	11 (64.71)	9 (56.25)	
Severidad			
- Leve		4 (25)	
- Moderada		10 (62.5)	
- Grave		2(12.5)	

Tabla 3. Características demográficas de la población. Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística.

La media de la edad, de los pacientes incluidos en el análisis es de 9.67 años (DE ± 2.21). En la tabla 4 se mencionan los datos antropométricos de los pacientes, sin embargo al compararlos entre ambos grupos, no mostraron significancia estadística.

VARIABLE	Sin DBP	Con DBP	Total	p
Edad (años)	9.793715 ± 1.996975	9.547774 ± 2.483274	9.674471 ± 2.213629	0.7553
Indice de masa corporal (kilogramos/metros ²)	18.7 ± 2.450765	17.44375 ± 3.685461	18.09091 ± 3.126736	0.2550
Peso actual (kilogramos)	33 (29-36)	26.5 (22.5-38)	31 (26-37)	0.2001
Talla actual (centímetros)	132.8235 ± 10.02644	134.5625 ± 16.76889	133.6667 ± 13.52236	0.7182

Tabla 4. Antropometría de los pacientes y edad. Valor de $p \leq 0.05$

Se encontró una media de la edad gestacional de 31.60606 (± 2.511715 DE) semanas con un peso al nacimiento con una media de 1488.515 (± 394.7681 DE) gramos, y a su vez la talla al nacer con una mediana de 40 (ICC 39-42) cms. En los antecedentes perinatales se encontró que 12 pacientes (70.59%) sin DBP pesan entre 1500 y 2500gr vs 5 pacientes de los que tenía DBP (31.25%), encontrándose el resto de ellos con peso menor a 1500gr ($p=0.024$).

Al comparar la edad gestacional de ambos grupos encontramos que los pacientes con DBP nacen a una menor edad gestacional que los que no cumplían criterios, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (33 vs 30.12 SDG, $p=0.0004$), de la misma forma los pacientes con DBP tienen un menor peso y talla (1652.412 vs 1314.375gr, $p=0.0115$; 41 vs 39cm, $p=0.0028$).

Al comparar el tiempo que requirieron ventilación mecánica invasiva, CPAPn y puntas nasales, todos muestran que se requieren por mayor tiempo en el grupo de DBP, pero al hacer una regresión, solo fue significativo al comparar entre los grupos el tiempo que usaron puntas nasales ($p=0.041$).

Se encontró un mayor número de pacientes que requirieron intubación orotraqueal, surfactante, ventilación mecánica invasiva y CPAPn, en el grupo con DBP ($p=0.000$)

En la tabla 5 y 6 se describen el resto de los antecedentes perinatales, así como en las tablas 7 y 8 se describen los antecedentes personales patológicos.

De igual forma se encontró un mayor número de pacientes con historia de neumonía intrauterina, cardiopatía congénita (PCA), apneas y anemia (por tanto necesidad de transfusión) en el grupo con displasia ($p<0.05$)

En los antecedentes personales patológicos, encontramos tendencia a la significancia estadística, al observa un mayor número de pacientes con antecedente de neumonía en el grupo de DBP (3, 18.75%, $p=0.06$), así como un mayor número de pacientes con rinitis alérgica en el grupo sin DBP (7, 41.18%, $p=0.06$), como se muestra en la tabla 8.

VARIABLE	Sin DBP	Con DBP	Total	p
Semanas de gestación (semanas)	33 ± 1.414214	30.125 ± 2.604483	31.60606 ± 2.511715	0.0004*
Peso al nacimiento (gramos)	1652.412 ± 247.6442	1314.375 ± 451.9472	1488.515 ± 394.7681	0.0115*
Talla al nacimiento (centímetros)	41 (40-43)	39 (36-40)	40 (39-42)	0.0028*
Apgar 0	6.176471 ± 2.186187	451.9472 ± 2.394438	6.090909 ± 2.255045	0.8263
Apgar 5	9 (8-9)	9 (8-9)	9 (8-9)	0.3315
Tiempo de ventilación mecánica invasiva (días)	0.5 (0.5-0.5)	4 (2-11)	4 (1-7)	0.0506*
Tiempo de presión continua de la vía aérea (días)	0.75 (0.5-1)	3 (2-8)	2 (1-4)	0.0081*
Tiempo de oxígeno por puntas nasales o indirecto(días)	6.382353 ± 7.043458	52.125 ± 20.8866	28.56061 ± 27.71725	0.0000*

Tabla 5. Descripción de los pacientes prematuros sin DBP y con DBP, mostrando los antecedentes perinatales (variables numéricas). Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

VARIABLE	Sin DBP N(%)	Con DBP N(%)	P
Peso bajo	12 (70.59)	5 (31.25)	0.024*
Peso muy bajo	5 (29.41)	8 (50)	0.226
Peso extremadamente bajo	0	3 (18.75)	0.061
Intubación orotraqueal	3 (17.65)	14 (87.50)	0.000*
Surfactante	2 (11.76)	13 (81.25)	0.000*
Ventilación mecánica invasiva	2 (11.76)	15 (93.75)	0.000*
Presión positiva de la vía aérea	4 (23.53)	13 (81.25)	0.001*
Oxígeno con puntas nasales o indirecto	17 (100)	16 (100)	-
Ventilación de alta frecuencia oscilatoria	0	1 (6.25)	0.295
Hemorragia intraventricular	1 (5.88)	5 (31.25)	0.059

Tabla 6. Comparación de los pacientes prematuros sin DBP y con DBP, mostrando los antecedentes perinatales (variables categóricas). Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

VARIABLE	Sin DBP	Con DBP	Total	p
Número de cuadros de sibilancias	2 (2-3)	3 (2-10)	2 (2-6)	0.4393
Número de cuadros de neumonías	0	2.333333 ± 1.527525	2.333333 ± 1.527525	-
Número de cuadros de otitis	1.5 ± .7071068	7 ± 7.211103	4.8 ± 5.932959	0.3825
Número de cuadros sinusitis	1 ± 0	0	1 ± 0	-

Tabla 7. Descripción de los antecedentes personales patológicos. Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

	Sin DBP N(%)	Con DBP N(%)	p
Neumonía intrauterina	2 (11.76)	10 (62.50)	0.002*
Neumonía perinatal	0	1 (6.25)	0.295
Cardiopatía	2 (11.76)	7 (43.75)	0.039*
Persistencia de conducto arterioso	2 (11.76)	7 (43.75)	0.039*
Hipertensión arterial pulmonar	0	0	-
Neumotórax	0	1 (6.25)	0.295
Apneas	3 (17.65)	14 (87.50)	0.000*
Anemia	1 (5.88)	11 (68.75)	0.000*
Transfusiones	2 (11.76)	11 (68.75)	0.001*
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11 (64.71)	13 (81.25)	0.286
Alteración de la mecánica de la deglución	0	0	-
Probable apnea del sueño	6 (35.29)	2 (12.5)	0.127
Asma	1 (5.88)	1 (6.25)	0.965
Rinitis alérgica	7 (41.18)	2 (12.5)	0.065
Dermatitis atópica	3 (17.65)	6 (37.5)	0.201
Síntomas de reflujo gastroesofágico	1 (5.88)	3 (18.75)	0.221
Sibilancias	7 (41.18)	10 (62.5)	0.258
Neumonías	0	3 (18.75)	0.061
Otitis	2 (11.76)	3 (18.75)	0.576
Sinusitis	2 (11.76)	0	0.157

Tabla 8. Comparación de los pacientes prematuros sin DBP y con DBP, mostrando los antecedentes personales patológicos. Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares y los personales no patológicos, ninguno tuvo significancia estadística al comparar los pacientes prematuros con DBP y sin ella (ver tabla 9 y 10).

VARIABLE	Sin DBP N(%)	Con DBP N(%)	p
Rinitis alérgica	4 (23.53)	4 (25)	0.922
Asma	2 (11.76)	2 (12.50)	0.948
Dermatitis atópica	1 (5.88)	3 (18.75)	0.258

Tabla 9. Comparación de los pacientes prematuros con DBP y sin DBP, mostrando los antecedentes heredofamiliares Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

	Sin DBP N(%)	Con DBP N(%)	P
Tabaquismo pasivo	3 (17.65)	3 (18.75)	0.935
Exposición a biomasa	1 (5.88)	0	0.325
Exposición a Perros	1 (5.88)	0	0.866
Exposición a Gatos	92 (52.94)	8 (50)	0.325
Exposición a Pájaros	2 (11.76)	4 (25)	0.935
Exposición a Flora	3 (17.65)	3 (18.75)	0.849
Vacunación completa	8 (47.06)	7 (43.75)	0.061
Alergias medicamentos	17 (100)	13 (81.25)	0.325
Alergias alimentos	2 (11.76)	42 (12.5)	0.680
Alérgenos alimentarios antes del año	3 (17.65)	2 (12.5)	0.475
Seno materno	9 (52.94)	8 (50)	0.383
Infecciones de vías urinarias durante el embarazo	5 (29.41)	3 (18.75)	0.866
Cultivo positivo para <i>Ureaplasma</i> durante el embaraz	0	0	-
Cervicovaginitis durante el embarazo	0	0	-
Esteroides antenatales	12 (70.59)	13 (81.25)	0.475

Tabla 10. Comparación de los pacientes prematuros sin DBP y con DBP, mostrando los antecedentes personales no patológicos. Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

Al comparar la sintomatología respiratoria referida hasta este momento en ambos grupos, no se encontró significancia estadística, con excepción de 3 pacientes (18.75%) con DBP que presentan disnea vs ninguno del otro grupo ($p=0.061$), como se muestra en la tabla 11.

	Sin DBP	Con DBP	p
	N(%)	N(%)	
Tos	3 (17.65)	3 (18.75)	0.935
Disnea	0	3 (18.75)	0.061
Tos matutina	2 (11.76)	1 (6.25)	0.582
Tos nocturna	2 (11.76)	1 (6.25)	0.582
Tos o disnea al ejercicio	6 (35.29)	4 (25)	0.520
Uso de β agonistas de acción corta	7 (41.18)	6 (37.5)	0.829
Uso de esteroide inhalado	2 (11.76)	2 (12.5)	0.948
Uso de β agonistas de acción larga	3 (17.65)	1 (6.25)	0.316

Tabla 11. Comparación de los pacientes prematuros sin DBP y con DBP, mostrando la sintomatología actual. Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

En la tabla 12, se describen los valores espirométricos de la población estudiada.

VARIABLE	Sin DBP	Con DBP	Total	p
SatO2	93.11765 ± 93.11765	92.5 ± 1.36626	92.81818 ± 1.157976	0.1276
%FEV1/FVC prebroncodilatador	85 (83-86)	82.5 (75.5-87)	85 (81-86)	0.1688
%FEV1 prebroncodilatador	93.5 (87.5-101)	90 (83-103)	90 (86-103)	0.1257
%FVC prebroncodilatador	97.5 ± 8.532292	94.6 ± 14.25182	96.09677 ± 11.54803	0.4940
%FEV1/FVC postbroncodilatador	88 (87-90)	88.5 (83-92)	88 (85-91)	0.4819
%FEV1 postbroncodilatador	98 (93-108.5)	100 (89-107)	99 (92-107)	0.3564
%FVC postbroncodilatador	97 (93.5-104.5)	102 (88-106)	97 (92-106)	0.7399
Reversibilidad del FEV1 en mililitros		262.8571 ± 121.479	262.8571 ± 121.479	-
% reversibilidad del FEV1		15.85714 ± 3.023716	15.85714 ± 3.023716	-
Reversibilidad del FVC en mililitros		95.71429 ± 85.02101	95.71429 ± 85.02101	-
% reversibilidad del FVC		4.428571 ± 4.035556	4.428571 ± 4.035556	-

Tabla 12. Descripción de los valores espirométricos de los pacientes. SatO2=saturación de oxígeno al aire ambiente por pulsoximetría. Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

Al analizar la espirometría pre y postbroncodilatador, utilizamos diversos medios para su interpretación ya que no contamos con LIN en niños mexicanos; así mismo se dividieron también en 2 grupos, los pacientes que cumplían criterios de DBP y lo que no. Realizamos su interpretación por predichos espirométricos mencionados en NIOSH (curso de espirometría de los Institutos Nacionales de Salud y Seguridad Ocupacional de Estados Unidos de América), así mismo por los predichos y LIN dados por el proyecto EMPECE (impulsado por el Dr Pérez Padilla y Dr Juan Carlos Vázquez donde se estudió la repetibilidad de las espirometrías en adultos y se obtuvieron ecuaciones mediante regresión para obtener estudio de valores de referencia espirométricos y LIN, realizado en México y se menciona que puede ser usado para interpretación espirométrica en niños de 8 años hasta adultos) y el tercer método de calificación fue usando LIN según GLI (Global Lung Initiative), que cuenta con predichos espirométricos para niños europeos, como se muestra en la tabla 13.

Espirometría prebroncodilatador	Sin DBP	Con DBP	p	Espirometría postbroncodilatador	Sin DBP	Con DBP	p
Calidad				Calidad			
A	8 (47.06)	7 (43.75)		A	7 (41.18)	6 (37.5)	
B	6 (35.29)	6 (37.5)		B	8 (47.06)	5 (31.25)	
C	3 (17.65)	3 (18.75)		C	2 (11.76)	5 (31.25)	
Interpretación LIN EMPECE			0.059	Interpretación LIN EMPECE			0.49
Normal	16 (94)	11 (68.75)		Normal			
Obstruido	1 (5.88)	5 (31.25)		Obstruido	1 (100)	4 (66.67)	
Sugestivo restricción				Sugestivo restricción		2 (33.33)	
Interpretación NIOSCH			0.080	Interpretación NIOSCH			0.170
Normal	15(88.24)	9 (56.25)		Normal	16 (94.12)	12 (75)	
Obstruido	1 (5.88)	6 (37.50)		Obstruido	0	3 (18.75)	
Sugestivo restricción	1 (5.88)	1 (6.25)		Sugestivo restricción	1 (5.88)	1 (6.25)	
Grado de obstrucción (NIOSCH)			0.659	Grado de obstrucción (NIOSCH)			0.083
Leve	1 (100)	5 (83.33)		Leve		2 (66.66)	
Moderado		1 (16.67)		Moderado		1 (33.33)	
Grave				Grave			
Interpretación EMPECE			0.081	Interpretación EMPECE			0.323
Normal	16 (94.12)	10 (62.5)		Normal	17 (100)	14 (87.50)	
Obstruido	1 (5.88)	5 (31.25)		Obstruido		1 (6.25)	
Sugestivo restricción		1 (6.25)		Sugestivo restricción		1 (6.25)	
Grado de obstrucción EMPECE			0.62	Grado de obstrucción EMPECE			--
Leve		4 (80)		Leve			
Moderado	1 (100)			Moderado		1 (100)	
Grave		1 (20)		Grave			
Interpretación Pérez Padilla			0.080	Interpretación Pérez Padilla			0.083
Normal	1 (5.88)	1 (6.25)		Normal	2 (11.76)	4 (25)	
Obstruido	1 (5.88)	6 (37.50)		Obstruido	0	3 (18.75)	
Sugestivo	15 (88.24)	9 (56.25)		Sugestivo	15 (88.24)	9 (56.25)	
Restricción				Restricción			
Grado de obstrucción (Pérez Padilla)			0.670	Grado de obstrucción (Pérez Padilla)			-
Leve		1 (16.67)		Leve			
Moderado	1 (100)	2 (33.33)		Moderado		2 (66.67)	
Moderadamente grave		1 (16.67)		Moderadamente grave		1 (33.33)	
grave		2 (33.33)		grave			
Interpretación GLI			0.35	Interpretación GLI			0.659
Normal		3 (50)		Normal	1 (100)	5 (83.33)	
Obstruido	1 (100)	3 (50)		Obstruido		1 (16.67)	
Sugestivo				Sugestivo			
Restricción				Restricción			
Grado de obstrucción (GLI)			-	Grado de obstrucción (GLI)			-
Leve	1 (100)	3 (100)		Leve		1 (100)	
Moderado				Moderado			
Moderadamente grave				Moderadamente grave			
grave				grave			
Reversibilidad	0	7 (43.75)	0.02				

Tabla 13. Comparación de los pacientes prematuros con DBP y sin DBP, mostrando la interpretación de la espirometría según los diferentes valores de referencia y límites inferiores de la normalidad. LIN=límite inferior de la normalidad. Los valores están expresados como N(%).Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

Al realizar tablas de 2x2 como se muestra en la tabla 14, comparando los pacientes con y sin DBP a los pacientes con espirometría normal/sugestiva de restricción vs pacientes obstruidos, encontramos que al comparar las espirometrías prebroncodilatador de los pacientes, por NIOSH y Pérez Padilla hubo significancia estadística en cuanto que hubo más pacientes con DBP obstruidos (6 (37.5%), $p=0.026$). al comparar los mismos grupos por EMPECE (tanto predichos como LIN), solo se muestra el mismo hecho pero con tendencia a la significancia.

Espirometría prebroncodilatador	Sin DBP	Con DBP	p	Espirometría postbroncodilatador	Sin DBP	Con DBP	p
Interpretación LIN EMPECE				Interpretación LIN EMPECE			
Normal	16 (94.12)	11 (68.75)	0.059	Normal	17 (100)	14 (87.5)	0.13
Obstruido	1 (5.88)	5 (31.25)		Obstruido		2 (12.5)	
Interpretación NIOSCH				Interpretación NIOSCH			
Normal	16(94.11)	10 (56.25)	0.026	Normal	17 (100)	13 (81.23)	0.6
Obstruido	1 (5.88)	6 (37.50)		Obstruido	0	3 (18.75)	
Interpretación EMPECE				Interpretación EMPECE			
Normal	16 (94.12)	11 (62.5)	0.059	Normal	17 (100)	15 (93.75)	0.29
Obstruido	1 (5.88)	5 (31.25)		Obstruido		1 (6.25)	
Interpretación Pérez Padilla				Interpretación Pérez Padilla			
Normal	16 (94.12)	10 (62.5)	0.026	Normal	17 (100)	13 (81.25)	0.06
Obstruido	1 (5.88)	6 (37.5)		Obstruido		3 (18.75)	
Interpretación GLI				Interpretación GLI			
Normal	16 (94.12)	13 (81.25)	0.25	Normal	1 (100)	5 (83.33)	0.659
Obstruido	1 (5.88)	3 (18.75)		Obstruido		1 (16.67)	

Tabla 14. Comparación de los pacientes prematuros con DBP y sin DBP, mostrando la interpretación de la espirometría comparando entre pacientes con obstrucción vs no obstrucción. Los valores están expresados como N(%).Valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística (*)

Al comparar las espirometrías postbroncodilatador de los pacientes, solo por Perez Padilla encontramos que hubo significancia estadística en cuanto a que hubo más pacientes que quedan obstruidos aún postbroncodilatador en el grupo de los pacientes con DBP (3(18.75%), $p=0.06$).

Al comparar la reversibilidad de las pruebas de los pacientes con DBP vs no DBP, encontramos que del grupo sin DBP, ninguno fue reversible y en el grupo con DBP, 7 (43.75%), $p=0.002$) son reversibles, siendo estadísticamente significativo, como se muestra en la tabla 12 comentada previamente.

Al analizar los pacientes que tenían DBP, se encontró 1 con diagnóstico de asma, el cual tuvo una espirometría con reversibilidad y 6 que no tenían diagnóstico de asma pero que tienen una espirometría reversible. En dicho grupo de pacientes con DBP sin asma, 9 tuvieron espirometrías no reversibles.

Al analizar los pacientes que no tienen DBP, encontramos que ninguno reversibilidad en la espirometría, sin embargo, uno de ellos había sido diagnosticado como asma, como se muestra en la tabla 15.

	Sin DBP		Con DBP	
	Reversible	No reversible	Reversible	No reversible
Con Asma		1	1	
Sin Asma		16	6	9

Tabla 15. Descripción de la reversibilidad de los pacientes sin DBP y con DBP, comparando con los que tenían diagnóstico previo de asma.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio interpretamos las espirometrías simples y postbrocodilatador de 33 pacientes, las cuales calificamos por calidad aceptable para ser interpretada. Cabe mencionar que la mayoría de las espirometrías, al ser analizadas no cumplían con criterios de terminación por lo que fueron excluidas de este estudio; consideramos que la causa en la algunos pacientes fue por cierre glótico.

La calidad de las espirometrías fue calificada de forma manual, encontrando discrepancia por la calificación dada por el equipo EasyOne referido, lo cual atribuimos a que es un equipo validado para pruebas de función pulmonar en adultos.

En cuanto a la reproducibilidad, también se comenta que es una condición que aumenta con la edad. De cualquier manera se han reportado cifras buenas de reproducibilidad entre por lo menos 2 maniobras aceptables (<90% de los casos) y de hasta 3 maniobras aceptables en el 60%²⁵; en nuestro estudio incluimos el 49% de las espirometrías realizadas de manera inicial, según calificación manual de la aceptabilidad y repetibilidad.

En artículos previos, se comenta que estudios comparativos confirman que a menor edad gestacional y peso, mayor es la incidencia de DBP ya así mismo que los pacientes con mayor morbilidad son aquellos con formas más graves que en los que tiene formas leves o moderadas¹. En nuestra población de estudio, encontramos que los pacientes con DBP tienen en su mayoría una DBP moderada (62.5%); tienen edad gestacional peso y talla al nacimiento más bajo que los pacientes sin DBP: más pacientes sin DBP tienen pesos entre 2500 y 1500gr comparado con los que tienen DBP siendo estadísticamente significativo, éstos pacientes parecen tener pesos muy bajos y extremadamente bajos (1500-1000gr y <1000gr, respectivamente) aunque en nuestro estudio, no encontramos significancia estadística. Nuestro protocolo encontró el hecho de que más pacientes con DBP requieren intubación orotraqueal, surfactante, ventilación mecánica invasiva y CPAPn, siendo estadísticamente significativo. Sin embargo, al realizar la regresión de dichas variables, solo se encuentra asociación entre DBP y el uso de ventilación mecánica (p=0.004).

Cabe mencionar que estudios de Launghon M et al llevados a cabo en 1340 lactantes nacidos entre 23-27 SDG (entre 2002 y 2004) encontraron lo que ya se mencionó que los principales predictores para DBP eran prematuridad y uso de VM al día 7²⁶.

También es estadísticamente significativo, el hecho de que más pacientes con DBP requieren mayor tiempo de utilización de ventilación mecánica, CPAPn y oxígeno suplementario por puntas nasales o indirecto. El realizar una regresión con dichos datos, encontramos que solo se encuentra asociación entre el tiempo de uso de puntas nasales u oxígeno indirecto con el desarrollo de DBP ($p=0.041$).

La etiopatogenia de la DBP es multifactorial. Algunos factores asociados son^{1,2}:

- Inflamación
- Infección
- Administración excesiva de líquidos
- Edema pulmonar
- Persistencia o reapertura del conducto arterioso
- Aumento de las resistencias de las vías aéreas
- Inmadurez de los sistemas antioxidante
- Deficiencias nutricionales
- Insuficiencia suprarrenal temprana
- Predisposición genética

En nuestro estudio, más pacientes con DBP, comparado con los que no la tienen, presentaron neumonía intrauterina, cardiopatía (conducto arterioso persistente –PCA- en todos los casos), apneas, anemia y requirieron transfusiones, siendo estadísticamente significativo, sin embargo, al realizar la regresión, encontramos que solo hay asociación entre DBP y apneas ($p= 0.002$). Se ha descrito que el PCA es una complicación frecuente en las primeras semanas de vida en los prematuros extremos con insuficiencia respiratoria, ocasiona aumento del flujo sanguíneo pulmonar con edema intersticial reduciendo la distensibilidad pulmonar y aumentando la resistencia de las vías aéreas.

No encontramos comorbilidades que se asociaran estadísticamente con el hecho de tener DBP o no, sin embargo se comenta en literatura previa que puede haber la presencia de comorbilidades como reflujo gastroesofágico, patología subglótica y traqueal (estenosis laríngea asociada o no a estenosis traqueal, traqueomalacia y broncomalacia), cortocircuitos sistémico-pulmonares y trastornos deglutorios¹

La falla de medro y la malnutrición son comunes en los pacientes con DBP. Las causas precisas del pobre crecimiento son desconocida, pero se piensa que podría ser secundaria a la disfunción de órganos o sistemas, disminuyendo la capacidad de toma de nutrientes e incrementando los requerimientos energéticos⁵.

Ningún antecedente heredofamiliar o ambiental, así como sintomatología actual, pudo asociarse significativamente a DBP, pero se sabe que las manifestaciones clínicas dependerán del tipo y gravedad del compromiso predominante: Si en etapas tempranas de la DBP el niño ha presentado compromiso de vía aérea, durante la infancia predominarán los episodios de sibilancias recurrentes, hiperreactividad bronquial o tos persistente. Si la lesión que ha predominado inicialmente fue la falla en la alveolización y en la vascularización pulmonar, la manifestación clínica predominante durante la infancia será taquipnea e insuficiencia respiratoria, con un mayor riesgo de HTAP¹. En un gran número de niños van a coexistir ambos patrones.

Los niños con DBP son conocidos por el riesgo elevado de sintomatología de enfermedades respiratorias en la etapa de lactante y en la niñez (taquipnea, retracción, tiraje, quejido, alteración del patrón respiratorio, sibilancias persistentes, broncorrea, estridor, tos metálica, episodios de cianosis al llanto, deformidad torácica). Este efecto puede observarse principalmente en la disminución del calibre de la vía aérea, con incremento de las resistencias pulmonares y disminución de los flujos espiratorios y volúmenes, en los cuales las sibilancias pueden presentarse aún con una disminución mínima del calibre de la vía aérea⁷, sin embargo en nuestro estudio no tuvimos asociación estadísticamente significativa que evidencie que los niños con DBP vs sin DBP, tuvieran más cuadros de sibilancias, neumonías, otitis o sinusitis.

El aumento de las resistencias pulmonares en niños con DBP, pero no en los que no la tienen, puede asociarse con un incremento en el músculo liso bronquial y la disminución de la vía aérea asociada con el uso de soporte ventilatorio intensivo prolongado recibido por estos niños. Estos hallazgos de alteraciones funcionales son consistentes con los datos morfométricos de sobrevivientes de DBP⁷.

Actualmente existen métodos que permiten evaluar la función pulmonar en el lactante, el preescolar y el niño en edad escolar. En todo niño con antecedente de prematuridad, con DBP o no, debería realizarse por lo menos un estudio espirométrico y la evaluación de la respuesta a los broncodilatadores a partir de la edad escolar¹.

Algunos estudios de función pulmonar en el lactante requieren sedación, son prolongados y su accesibilidad es menor. Están destinados casi siempre a los estudios de investigación. Este tipo de estudio en la práctica clínica se limitaría a los pacientes con patrones clínicos no habituales ya la evaluación de la respuesta terapéutica, y debe ser indicado por el neumólogo¹.

La decisión de realizar, en los preescolares estudios (Rint IOS, espirometría) que no requieren sedación, pero sí una mínima colaboración de parte del paciente, se tomará en función de la clínica, las características del paciente y la disponibilidad para efectuarlos¹.

Debemos hacer incapié en que el patrón funcional de los niños con DBP no es patognomónico los hallazgos deben analizarse teniendo en cuenta el contexto clínico particular de cada paciente¹.

Al comparar mediante diferentes valores de referencia y LIN de espirometría, no se encontró significancia estadística al comparar los pacientes con DBP vs sin DBP, solo tendencia a la significancia al interpretarse con predichos del Dr. Pérez Padilla ($p=0.08$), que muestra mayor número de pacientes con obstrucción en el grupo de DBP y mayor número de pacientes con espirometría sugestiva de restricción en el grupo sin DBP. La reversibilidad si fue más frecuente en los pacientes con DBP ($p=0.02$).

De acuerdo a dichas interpretaciones, encontramos que el método que tiene valores más elevados son por Pérez Padilla, seguido por EMPECE y finalmente GLI, ya que muestran en total obstrucción inicial en 7 pacientes, seguidos por 6 y 6 pacientes respectivamente. No hubo significancia estadística al tratar de demostrar que hubiese diferencias entre las espirometrías de los niños con DBP vs los que no; lo mismo sucedió al tratar de determinar grados de obstrucción.

Al realizar cuadros de 2x2 con análisis de χ^2 , encontramos que al interpretar mediante NIOSH y Pérez Padilla, hay un mayor número de pacientes con obstrucción con DBP vs sin DBP, así como hay mayor número de espirometrías normales o sugestivas de restricción en el grupo de pacientes sin DBP. También podemos afirmar que los pacientes sin DBP tienen en su mayoría espirometrías normales o sugestivas de restricción al igual que el grupo de pacientes con DBP ($p=0.026$).

En estudios de función pulmonar publicados en otras poblaciones, se menciona que las espirometrías realizadas en niños que fueron prematuros pueden ser normales o mostrar limitación al flujo aéreo de distinta gravedad. Estos hallazgos son aún más frecuentes en los niños que padecieron DBP, al igual que en nuestro estudio. Generalmente el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) se encuentra normal o ligeramente disminuido y el compromiso de la vía aérea se expresa en una disminución de la relación VEF1/FVC y en las medidas de flujos espiratorios forzados (FEF 25-75)²⁷. Se describió respuesta a broncodilatadores en un 32% de los niños que presentaron DBP, en nuestro estudio se dio en el 47% de los pacientes con DBP. Las alteraciones funcionales también se observan durante el ejercicio, con un aumento de la frecuencia respiratoria y bajo volumen corriente y menor consumo pico de oxígeno²⁷, en estos pacientes la obstrucción de la vía aérea puede persistir durante la edad escolar y la adolescencia, por lo que daremos seguimiento a éstos pacientes. Se ha estimado en un estudio de Noruega, que los RNPT menores de 28 SDG muestran una mayor obstrucción al flujo aéreo a la edad de 25 años, pero con un desarrollo pulmonar paralelo a los controles. El tabaquismo, la hiperreactividad bronquial, las neumonías en la infancia y el asma producen un declive de la función pulmonar que contribuye a la aparición precoz de la EPOC²⁸. Un estudio de cohorte sueco muestra que las mujeres RNPT presentan un mayor riesgo de padecer asma y EPOC por lo que sería importante establecer estrategias preventivas en esta población²⁹.

En nuestro estudio mostramos que en el grupo sin DBP ninguno fue reversible, sin embargo en el de DBP se encuentra que el 43.75%) mostraron reversibilidad siendo estadísticamente significativo con $p=0.02$, lo que contrasta con el 25% comentado por la cohorte EPICure⁹ que evaluó la función pulmonar a los 11 años de edad de los niños prematuros. De igual forma, nuestro estudio muestra que en este mismo grupo, estos solo 1 tenía ya diagnóstico de asma (confirmado por su reversibilidad, sin haberse practicado previamente una espirometría) y 6 más fueron también reversibles, sin haber tenido el diagnóstico de asma, lo cual nos hace pensar que requieren revisión de la historia clínica y la sintomatología para determinar cuales se tratan realmente de asma y cuales pudieran pertenecer al 5% de la población normal que tienen respuesta al broncodilatador.

En el grupo de DBP sin diagnóstico previo de asma, 9 niños tuvieron espirometrías no reversibles.

Del grupo sin DBP, uno de los pacientes tiene diagnóstico de asma, sin embargo, habrá que corroborarlo posteriormente con una prueba de esfuerzo, ya que no muestra reversibilidad.

Otro aspecto importante a mencionar es que el uso de surfactante no se asoció significativamente a evitar el desarrollo de DBP acorde a lo que se ha reportado en estudios de niños en edad escolar con

historia de DBP leve-moderada, concluyendo que aún en quienes recibieron tratamiento con surfactante⁵, muestran alteraciones persistentes de la función de las vías aéreas pequeñas.

En lo referente a la obtención de un número elevado de pacientes que al ser calificados por Pérez Padilla con patrón sugestivo de restricción (grupo sin DBP 15 pacientes (88.24%) de los pacientes y grupo con DBP 9 pacientes (56.25%), se les realizará pletismografía complementaria para confirmar si tienen patrón restrictivo, ya que está descrito que si bien muy pocos niños prematuros demuestran evidencia de enfermedad pulmonar restrictiva, usando la definición liberal basada en FVC disminuido con FEV1/FVC normal. En un estudio⁷, el 76% de los pacientes con prematuridad con una pletismografía técnicamente con volúmenes pulmonares aceptables, solo el 3% tuvieron evidencia de restricción. Aunque ya se conoce que la pletismografía puede usarse para confirmar una enfermedad pulmonar restrictiva, esta técnica es difícil en niños pequeños especialmente en aquellos con retraso del desarrollo.

Hay estudios⁵ que concluyen que las mediciones longitudinales de la función pulmonar de los lactantes y niños con DBP muestran una obstrucción de la vía aérea significativa y una modesta restricción las cuales pueden persistir a través del tiempo, en contados casos, se ha dado a los lactantes recibieron hormona de crecimiento y tuvieron un crecimiento pulmonar mayor que sus pares que no la recibieron.

Tenemos contemplado la realización de una prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO), ya que en los prematuros con compromiso predominantemente del desarrollo alveolar, se ha observado una disminución en la superficie de intercambio gaseoso, poniendo de manifiesto la afectación parenquimatosa de los prematuros extremos²³. La disminución de la capacidad de difusión en los niños prematuros probablemente refleja una disrupción del desarrollo alveolar (mayores pero menor en los alveolos), disminución de la superficie de intercambio de gases y angiogénesis.

Habrá que realizar una regresión para evaluar posteriormente si existe asociación entre la obstrucción de la vía aérea y reversibilidad de estos pacientes y asma, ya que se ha sugerido que al realizar estudios previos en los pacientes con DBP, no tienen incremento en la prevalencia de atopía ni en el nivel de FeNO en estos niños, sugiriendo una fisiopatología diferente a la usada normalmente en el asma de la infancia¹⁰.

En cuanto a otras técnicas de función pulmonar a edades más tempranas, encontramos que el advenimiento de la técnica del volumen reclutado por compresión tóracoabdominal (TVRCTA) ha permitido una descripción de la función de la vía aérea y los volúmenes pulmonares en niños con una historia de DBP. Los valores normales para flujo espiratorio forzado en niños usando esta técnica ha sido establecida. Se ha demostrado que los lactantes con DBP continúa teniendo reducciones significativas de los flujos espiratorios y un incremento del volumen pulmonar indicativo de hiperinsuflación y atrapamiento aéreo y que los lactantes con una obstrucción más grave, demuestran incremento en la respuesta al broncodilatador³⁰. Pocos estudios han examinado la función pulmonar en paciente con DBP, Tepper et al²³ encontraron que la FRC (capacidad funcional residual) y el VmaxFRC (volumen máximo de FRC), el flujo espiratorio obtenido durante una maniobra de espiración forzada parcial, fue encontrada disminuida significativamente en los niños con DBP. El FRC consecuentemente incremento más de lo normal, pero el VmaxFRC permanece a

más de la mitad de lo normal, por lo que indica un pobre crecimiento de las vías aéreas. Los niños con la “nueva” DBP muestran valores persistentemente bajos de VmaxFRC²³.

Aunque está claro la disrupción del desarrollo pulmonar en los niños pretermino *per se*, ambos, la morbilidad respiratoria y reducciones de la función pulmonar es más grave en pacientes con prematuridad con BDP, luego entonces la mayoría de los niños con prematuridad que sobrevivieron sin DBP funcionan adecuadamente a los 11 años de edad, según el estudio EPIcore⁹. El hecho de estas anomalías funcionales que son persistentes en la adolescencia temprana, hace pensar que el daño observado en la infancia puede ser permanente ²¹.

CONCLUSION

Los pacientes con antecedente de prematuridad en México muestran alteraciones espirométricas, independiente de si cumplen criterios de displasia broncopulmonar o no, algunos muestran reversibilidad al broncodilatador sin que cuenten con diagnóstico de asma, principalmente en el grupo con displasia, por lo que la función pulmonar debe ser evaluada en todos los pacientes.

El uso de puntas nasales y ventilación mecánica, se asocia al desarrollo de displasia en niños con antecedente de prematuridad en la población mexicana.

AREAS DE INVESTIGACIÓN

- Proponemos una guía dirigida a neumólogos pediatras, pediatras en general y otros profesionales de la salud y afines vinculados al seguimiento y la atención de los niños nacidos en parto prematuro.
- Las áreas de seguimiento de pruebas de función pulmonar en los niños con DBP y con enfermedad crónica pulmonar del recién nacido.
- Faltan estudios concluyentes sobre el uso de oxido nítrico en pacientes con factores de riesgo para desarrollar DBP.

ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado.

Página 1 de 2

Versión 22 de abril del 2015

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“Ismael Cosío Villegas”



Función pulmonar en pacientes con antecedente de prematuridad

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

México DF, a _____ de _____ de 20____.

Por medio de la presente acepto que mi hijo(a) _____
_____ participe en este proyecto de investigación. Se me ha explicado que el objetivo de este estudio conocer si mi hijo tiene alguna anomalía en la función de su pulmón por el hecho de que nació antes de 37 semanas de gestación. Por lo tanto, acepto al firmar este consentimiento la realización de la espirometría simple y postbroncodilatador a mi hijo, así como las pruebas complementarias de función pulmonar en el INER (pletismografía, DLCO, Raw).

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 relacionado con la investigación. Entiendo que la participación de mi hijo(a) es totalmente voluntaria, que conservo el derecho de retirarlo del estudio en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta, y que esto no afectará la atención médica que recibo del hospital. El investigador principal me aseguró 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.

Función pulmonar en pacientes con antecedente de prematurez

Versión 29 de abril del 2015

Si requiere mayor información sobre el estudio o avisar de cualquier incidente que ocurra durante el desarrollo del mismo, puede comunicarse directamente con: Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez a los teléfonos: 044 (55) 27 51 22 29 ó vía Internet: rosangelarr@yahoo.com. Si necesita información sobre sus derechos como participante de este estudio, puede consultar al Comité de Ciencia y Bioética en Investigación de este instituto al teléfono 54871700 extensión 5110 y 5254. Tu participación es importante!

Padre, madre o tutor

Investigadores principales

Dra Mayda G. Sánchez Urueta

Dra Rosangela Del Razo Rodríguez

Testigo

Testigo

Relación:

Relación:

Dirección:

Dirección:

2

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**“Dr. Ismael Cosío Villegas”****CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN****Función pulmonar en pacientes con antecedente de prematuridad****Investigadores principales:**

Dra Mayda G. Sánchez Urueta, Dra Rosangela Del Razo Rodríguez.

¿Por qué te pedimos que leas esto? Porque queremos platicarte de un estudio que estamos haciendo en niños que, como tú, nacieron prematuros. Queremos saber si quieres participar en este estudio y en esta hoja de diremos de qué se trata. Si algo no entiendes, puedes preguntar lo que quieras a nosotros o a tu mamá o papá. Hemos discutido esta investigación con tus padres y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tienes por qué hacerlo, aún cuando tus padres lo hayan aceptado. Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

¿Por qué se está haciendo este estudio? En este estudio queremos saber como es la función del pulmón en niños que nacieron prematuros o “antes de tiempo”.

¿De qué se trata el estudio? Si deseas participar en el estudio harás lo siguiente:

El estudio durará solo algunos minutos.

Se te dará un aparatito llamado espirómetro, a través del cual tienes que soplar para medir cuanto aire entra y sale de tus pulmones, y que tan rápido puedes sacar el aire. Luego te aplicaremos un medicamento en spray llamado salbutamol a través de una cámara con mascarilla, esperaremos 15 a 20 min y te realizaremos nuevamente la prueba para ver qué tanta respuesta tienen tus pulmones a dicho medicamento.

Además te daremos un cuestionario que tardarás máximo 10 minutos en llenarlo y en él te preguntaremos como te sientes de la displasia broncopulmonar.

Cuando vayas al INER te haremos un estudio llamado pletismografía, DLCO y Raw, los cuales se hacen en unos aparatos especiales, que es una cabina, donde también harás maniobras de meter y sacar el aire según se te vaya explicando, no son complicadas y tendrás técnicos que son expertos en realizar estas pruebas en niños.

¿Me causará dolor participar en el estudio? Te comento que la realización de las pruebas no te ocasionarán ningún dolor y si no las puedes realizar en los primeros intentos, no te angusties, tendrás varios intentos para aprender a hacer las maniobras.

¿Te sentirás mejor si participas en el estudio? Este estudio puede no hacerte sentir mejor, pero los doctores podrán encontrar algo que puede ayudar a otros niños como tú después.

¿Tienes alguna pregunta? Puedes preguntar cualquier cosa en cualquier momento, ahora o después. Puedes preguntar a los doctores, a tus padres o a quien tú quieras.

¿Quién sabrá que participaste en el estudio? Cualquier información que proporciones y se obtenga en el estudio será privada (secreta). Tu nombre no aparecerá en ningún papel del estudio, sólo los doctores y tu familia sabrán que estás participando en el estudio.

¿Tienes que participar en el estudio? No tienes que participar en el estudio, si no lo deseas. No pasará nada malo si decides no participar. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiará nada. También les preguntaremos a tus padres si desean que tú participes en el estudio. Aún cuando tus padres decidan que puedes participar tú puedes decir que no. Aún cuando digas que sí, podrás cambiar de opinión después, al igual que si dices que no y después deseas participar.

¿Tienes alguna duda o pregunta?

Asentimiento

Deseo participar en este estudio, sé que puedo cambiar de opinión en cualquier momento.

Nombre del niño _____

Asentimiento verbal Sí___ No___

Firma del niño _____

Edad _____ Fecha _____

Confirmando que he explicado el estudio al participante y el participante ha aceptado participar en el estudio.

**Nombre y firma de quien
 Obtuvo el asentimiento**

Fecha

Nombre y firma de un testigo

Si requiere mayor información puede comunicarse directamente con: Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez a los teléfonos: 044 (55) 27 51 22 29 ó vía Internet: rosangelarr@yahoo.com. Tu participación es importante!

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giubergia V RF, Bauer G, González-Pena H, et al. Follow-up of infants with bronchopulmonary dysplasia after NICU discharge. Part I: epidemiology, pathophysiology and clinical. *Arch Argent Pediatr* 2013;111:165-72.
2. Jobe AH BE. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
3. V B. Drug therapy trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: current and future targets. *Frontiers in pediatrics* 2014;2:1-3.
4. Hilgendorff A RI, Ehrhardt H, Eickelberg O, Alvira CM. Chronic Lung Disease in the Preterm Infant. Lessons Learned from Animal Models. *AM J Respir Cell Mol Biol* 2013;50:233-45.
5. Filbrun AG PA, Linn MJ, McIntosh NA, Hershenson MB. . Longitudinal measures of lung function in infantis with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:369-75.
6. McEvoy CT JL, Schmidt B, Abman S. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the primary prevention of chronic lung diseases. *AnnalsATS* 2014;11:146-51.
7. Lum S KJ, Welsh L, Marlow N, Hennessy E, Stocks J. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J* 2011;37:1199-207.
8. Bhandari A BV. "New" bronchopulmonary dysplasia. A clinical review. *Clin Pulm Med* 2011;18:137-43.
9. Fawke J LS, Kirkby J. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in extremely preterm children: the EPICure Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:237-45.
10. Baraldi E BG, Zacchello F. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:68-72.
11. A. B. Actualización en presentación y patogénesis de la displasia broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2009;80:213-24.
12. Carlton DP AK, Cho SC. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol* 1997;83:1307-17.
13. Ferreira PJ Brunch TJ AK, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000;137:466-72.
14. Stiskal JA DM, Shennan AT, et al Alpha 1 proteinase inhibitor therapy for the prevntion of chronic lung disease of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 1998;101:89-94.
15. Sunday ME YB, Cuttitta F, HARley KJ, Emanuel RL Bombesin-like peptide mediates lugn injury in a baboon model lf bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest* 1998:584-94.
16. Biniwale M ER. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:200-8.
17. Been JV RI, Kornelisse RF, et al Chorioaminionitis alters the response to surfactant in preterm infants *Journal of Pediatrics* 2010;156:10-5.
18. O'Reilly MA MS, Yee M. Neonatal hyperoxia enhances the inflammatory response in adult mice infected with influenza A virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1103-10.
19. Vento M MM, Escrig R, Arruza G, Izquierdo I, Roberts LJ. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflamation and chronic lung disease. *Pediatrics* 2009;124:e439-49.
20. Hislop AA HS. Pulmonary vascular damage and the development of cor pulmonale following hyaline membrane disease. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:152-61.
21. Baraldi E FM. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
22. Friedrich F PP, Stein R, Goldani M, et al. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1269-73.
23. Tepper RS MW, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986;6:1040-6.

24. Society AT. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
25. Enright PL, Connett JE, Voelker H, Buist S. Spirometry in the lung health study. Methods and quality control. *Am Rev Respir Dis* 1991;123:1215-23.
26. Laughon M, Boce C, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009;123:1124-31.
27. Welsh L, Lum S, Odendaal D. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010;65:165-72.
28. Kerstjens HA, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures and fallacies. *Thorax* 1997;52:820-7.
29. Broström EB, Katz-Salamon M, Jaraj D, Kaijser M. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol* 2013;28:79-85.
30. Jones M, Davis S, Kisling J, Filbrun D, Flucke R, Goldstein A, Emsley C, Ambrosius W, RS T. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:353-9.