



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

**Evaluación funcional respiratoria en niños a 12
meses de haber presentado neumonía adquirida en
la comunidad**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

Dr. Jigal Hiram Meza Beltrán

ASESOR DE TESIS: Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel

SEDE: NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2016



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.

CIUDAD DE MEXICO. OCTUBRE 2016

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO DEL

Dr. Jigal Hiram Meza Beltrán

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director del Departamento de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dra. Margarita Fernández Vega
Sub Directora del Departamento de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dra. María Del Carmen Cano Salas
Jefa del Departamento de Enseñanza de Postgrado
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dr. Alejandro Alejandro García
Jefe de Servicio Neumología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dr. José Roberto Velázquez Serratos
Adscrito al Servicio Neumología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel
Jefe del Departamento de Fisiología Respiratoria
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”
Tutor de Tesis

Tabla de contenido

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	27
REFERENCIAS	27

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es uno de los problemas de salud más importantes que afectan a los niños en todo el mundo y es la causa principal de mortalidad en niños menores de 5 años de edad. Existe poca información sobre las posibles secuelas y hay reportes donde se menciona que las pruebas de función respiratoria no son necesarias para su seguimiento. Sin embargo existe por otra parte la literatura que asocia el antecedente de NAC en la infancia con problemas de obstrucción al flujo aéreo y riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la adultez. **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** ¿Existe modificación en los resultados de la función respiratoria posterior a un evento de neumonía adquirida en la comunidad, en niños de 5 a 13 años de edad? **JUSTIFICACIÓN:** No se conoce con precisión el efecto de una neumonía sobre la función pulmonar en niños. El presente estudio pretende obtener información sobre la evaluación de la función respiratoria en niños posterior a un episodio de neumonía adquirida en la comunidad, utilizando pruebas que evalúen mecánica respiratoria e intercambio de gases. **OBJETIVO:** Describir la función respiratoria en niños de 5 a 13 años de edad, posterior a un episodio grave de neumonía adquirida en la comunidad. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio transversal, descriptivo y observacional en pacientes que ingresaron con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, durante 2014 y hasta agosto de 2015. Criterios de inclusión: Niños y niñas de 5 a 13 años de edad. Historia de haber sido hospitalizados 12 meses previos, con diagnóstico de NAC durante 2014 y hasta agosto de 2015, sanos respiratorios previo a dicho evento. Criterios de exclusión: Pacientes con enfermedades cardiológicas, renales, hepáticas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedades neuromusculares, reumatológicas, o que estaban cursando con alguna enfermedad respiratoria aguda o crónica. Descripción del estudio: Se solicitó el registro de pacientes en edad pediátrica, hospitalizados bajo el diagnóstico de NAC, se revisaron dichos expedientes y se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de selección. Aquellos que aceptaron participar se les midió la estatura, peso, y se les realizó espirometría, oscilometría de impulso, DLCO, oximetría, PiMAX y PeMAX. **RESULTADOS:** En cuanto a los valores observados en espirometría con FEV1 1.93 ± 0.83 L, FVC 2.22 ± 0.87 L, relación FEV1/FVC 85.84 ± 4.49 , no se encontraron diferencia significativa entre el grupo estudiado y grupo control, la valoración de los resultados de IOS se realizó en puntuación Z, encontrando las resistencias a 5, 10 y 15Hz, sin diferencia significativa con el control sano, sin embargo en R20hz se encontró una mayor resistencia con (-0.15 ± 0.69 , $r = -0.58$, $p = 0.03$), así como una disminución en todos los valores de reactancia (Xrs 5Hz 0.65 ± 1.14 , $r = 0.77$, $p = 0.005$, Xrs 10Hz -1.04 ± 1.31 , $r = -1.22$, $p < 0.001$, Xrs 15Hz -1.05 ± 1.1 , $r = -1.22$, $p < 0.001$, Xrs 20Hz -1.2 ± 1.05 , $r = -1.21$, $p < 0.001$). En los valores de PiMAX, PeMAX, así como la valoración de intercambio gaseoso en DLCO, no se encontraron diferencia significativa con respecto al grupo control. **CONCLUSIONES:** En este estudio se pudo observar que después de haber presentado un evento de NAC, los niños existen resistencia elevadas y reactancias disminuidas; no se encontraron otras alteraciones en la mecánica pulmonar mediante espirometría, ni tampoco en el intercambio de gases mediante DLCO. Es necesario, sin embargo, aumentar el tamaño de muestra para obtener poder sobre estas conclusiones.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es uno de los problemas de salud más importantes que afectan a los niños en todo el mundo y es la causa principal de mortalidad en niños menores de 5 años de edad. La mayor incidencia se observa en los países en desarrollo, con más del 70 % de los casos diagnosticados en el África subsahariana y el sudeste Asia. Hay 4 a 5 millones de muertes anuales reportados en niños menores de 5 años de edad, de nuevo con la mayoría de éstas ocurren en poblaciones de bajos ingresos. ¹

En 2013, la incidencia por infecciones respiratorias agudas (IRAS) afecta principalmente al grupo de niños y niñas menores de un año (10 743 casos nuevos por cada 100 mil personas del mismo grupo de edad. En México, la tasa de mortalidad por IRAS en 2013, registra 78 defunciones por cada cien mil niños y niñas menores de un año, contra 28 por cada 100 mil niños. ¹

A pesar del esquema de vacunación para *S. Pneumoniae* y *Haemophilus Influenzae* tipo B (HiB) se estiman más de 13 millones de nuevos casos de neumonía neumocócica con esta estrategia, con una incidencia global de 2228 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años de edad que oscila entre 462 / 100.000 casos en Europa de 3397 / 100.000 casos en África. La tasa de mortalidad varió de 2 % en el Pacífico Occidental y el 11% en África. Hib causó cerca de 8 millones de casos de enfermedad grave y 371.000 muertes infantiles en 2000. La incidencia mundial estimada de la neumonía por Hib en ausencia de vacunación fue de 1.304 por cada 100.000 niños menores de 5 años de edad. ²

La neumonía puede ser ampliamente definida como la inflamación del tejido pulmonar causada por un agente infeccioso que estimula una respuesta de lo que podría dañar el tejido pulmonar. Resolución de daño puede ser completa o parcial. Las diferentes definiciones de neumonía se encuentran en la literatura médica, van desde la detección de patógenos pulmonares en las muestras de pulmón a la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, o criterios basados en clínicas tales como taquipnea o retracciones. Por razones prácticas, la mayoría de los expertos definen la neumonía como una asociación de hallazgos clínicos y evidencia de infiltrados radiográficos. En los países en vías de

desarrollo, el término preferido es a veces la infección aguda del tracto respiratorio inferior, posiblemente debido a las dificultades en la obtención de una radiografía de tórax. No es sorprendente, otras enfermedades respiratorias pediátricas comunes pueden solaparse esta definición como lo es el caso de la bronquiolitis viral.²

El pulmón es el órgano que con mayor intensidad está en contacto con el medio ambiente. Un sujeto inhala aproximadamente 10 mil litros de aire al día, lo cual constituye un reto constante por la exposición de la gran área de superficie epitelial pulmonar, a una gran cantidad de partículas contaminantes, entre las que se incluyen también agentes infecciosos. Por ello el pulmón ha desarrollado los mecanismos de defensa necesarios tanto inespecíficos (inmunidad innata) como específicos (inmunidad adaptativa) para llevar a cabo el aclaramiento y eliminación de todo agente nocivo, y de esta manera mantener en estado estéril las vías aéreas a partir de la laringe hasta el parénquima pulmonar. El desarrollo de una infección respiratoria ya sea de vías aéreas altas o bajas, indica por una parte la falla de dichos mecanismos de defensa inmunológicos y por otra la capacidad del microorganismo de evadirlos. La participación de la inmunidad innata es fundamental debido a que es la primera línea de defensa en contra de la infección.²

Sus mecanismos están presentes aun sin un encuentro previo con los microorganismos, y su activación ocurre mucho antes de que se desarrolle una respuesta inmune adaptativa, que en último término, facilita e incrementa la actividad antimicrobiana de la respuesta inmune innata. La importancia de la actividad de la respuesta inmune innata para mantener a los seres vivos libres de infecciones, se manifiesta cuando al inhibir o eliminar sus mecanismos, la susceptibilidad a infecciones graves se incrementa sustancialmente, incluso cuando quede intacta la función de la respuesta inmune adaptativa, así mismo la virulencia de los microorganismos radica en su capacidad de resistir a los mecanismos de la inmunidad innata.³

El mayor número de casos de neumonía ocurre cuando las defensas pulmonares del huésped se encuentran disminuidas; éstas incluyen: barreras anatómicas mecánicas, inmunidad humoral-celular y el sistema fagocítico. En pacientes adultos mayores, los sistemas de defensa se encuentran disminuidos, existiendo un mayor número de microorganismos colonizando la oro faringe y disminuyendo el mecanismo de eliminación

mucociliar, el cual se encarga de atrapar los microorganismos de las vías respiratorias superiores y conductos aéreos. La aspiración de microorganismos del tracto respiratorio superior se predispone por un reflejo de tos insuficiente, disfunción del peristaltismo esofágico, alteración del nivel de conciencia, colocación de sonda de succión y tubo traqueal, que perturban las barreras mecánicas normales del organismo. La alta incidencia de neumonía en adultos mayores se genera por la aspiración silenciosa del contenido gástrico. Los cambios en el flujo de saliva y pH son frecuentes en los ancianos y se han asociado con una mayor adhesión de algunas cepas de *Klebsiella* a las células epiteliales orales.⁴

Existen importantes diferencias relacionadas con la edad en la etiología de la NAC durante la infancia. Hasta los 20 días de vida, la mayoría de las neumonías son causadas por estreptococos del grupo B o bacterias entéricas Gram- negativos. Los virus son los patógenos más frecuentes de NAC, especialmente en niños pequeños. *Chlamydia pneumoniae* y *M. pneumoniae* infecciones son más frecuentes en niños en edad escolar y en la adolescencia, aunque hay muchos informes de estos agentes causantes de la NAC en los niños más pequeños.⁵

Los recién nacidos hasta los primeros 3 meses de vida pueden presentar tos y dificultad respiratoria asociada con fiebre de bajo grado o no. Este cuadro clínico puede ser causada por *Chlamydia trachomatis*, diversos virus respiratorios, *Bordetella pertussis*, *Ureaplasma urealyticum*. El *Staphylococcus aureus* solía ser un patógeno neumonía mucho más frecuente en el primer año de vida, pero su papel ha disminuido en los últimos años. En los niños menores de 5 años de edad, los virus se asocian más frecuentemente con un diagnóstico de NAC que las bacterias. Las bacterias más comúnmente encontrados son neumococo y atípicos agentes (*M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*).⁵

Aunque en muchas situaciones de la vida real los virus pueden coexistir con las bacterias típicos y atípicos en el mismo niño como agentes causales de la NAC. Las vías respiratorias superiores son comensal colonizadas por una variedad de patógenos, a diferencia del tracto respiratorio inferior, lo que se considera que es estéril. Las infecciones bacterianas son frecuentemente precedidas por infecciones víricas (virus sincitial respiratorio en especial, o rinovirus) o infecciones por *Mycoplasma Pneumoniae*. El deterioro del reflejo de la tos, la interrupción de la depuración mucociliar debido a los cambios en la estructura

ciliar y la función secundario al proceso infeccioso, así como la mejora inducida por el virus de la adherencia bacteriana son algunos de los mecanismos que se cree que contribuye a esta cadena de acontecimientos que conducen a la larga a un cuadro de NAC.⁵

Los niños con neumonía no presentan necesariamente con una enfermedad aguda, y algunos pueden no tener signos o síntomas respiratorios específicos.²⁰ Los niños con neumonía pueden tener manifestaciones clínicas tales como fiebre, escalofríos, dolor abdominal y/o dolor en el pecho y tos productiva, todos lo que sugiere, pero no prueba la neumonía bacteriana típica. Por otro lado, un inicio más gradual clínica asociada con dolor de cabeza, malestar general, tos no productiva y fiebre baja o sin fiebre se asocia más comúnmente con la infección por patógenos atípicos como *M. pneumonie*.⁵

Las sibilancias se asocian más frecuentemente con las infecciones virales, Mycoplasma, o clamidia, lo cual hace una causa bacteriana poco probable en este escenario. Dichos hallazgos es controvertido dentro de la literatura.⁵

La taquipnea es un signo útil para el diagnóstico de la neumonía infantil y es más específica y reproducible que las señales de auscultación. Por lo general, los puntos de corte son una frecuencia respiratoria de 60 respiraciones por minuto en niños menores de 2 meses de edad, de 50 respiraciones por minuto para los niños de 2 a 12 meses de edad, y 40 respiraciones por minuto en niños de 1 a 5 años de edad. La taquipnea suele ser más sensible y específica que crepitantes en la auscultación, después de un diagnóstico de la bronquiolitis o asma ha sido excluido. El valor predictivo positivo de este hallazgo es alta; es por ello que se utiliza para el diagnóstico de la NAC en los países en vías de desarrollo, donde las neumonías bacterianas son altamente prevalentes.⁶

El diagnóstico de neumonía se debe sospechar en todos los niños con fiebre, tos, taquipnea, dificultad respiratoria, y crepitantes en la auscultación torácica. La presencia de taquipnea es utilizada por la Organización Mundial de la Salud en el diagnóstico de neumonía. La mejor manera de evaluar la frecuencia respiratoria es más de un periodo de 60 segundos con la alerta del niño y la calma. ⁶

El diagnóstico diferencial incluye la bronquiolitis viral, asma, causas cardiogénica de taquipnea, enfermedades pulmonares intersticiales, y neumonitis química, especialmente secundaria a síndromes de aspiración. Los recién nacidos y niños pequeños que se presentan con fiebre y síntomas respiratorios se envían con frecuencia para una radiografía de tórax y, a menudo reciben tratamiento antimicrobiano para un diagnóstico presuntivo de la neumonía bacteriana. Ninguno de los dos recuentos de glóbulos blancos ni radiología pueden diferenciar de manera fiable entre etiologías virales y bacterianas, que pueden coexistir en verdad. Los signos radiológicos de infiltrados intersticiales bilaterales pulmonares o atelectasia, signos de bronquitis, así como datos sugestivos de hiperinflación generalizada, son muy propensos a identificar las neumonías virales.⁷

La tuberculosis siempre debe ser considerada como un posible diagnóstico, especialmente entre los niños que viven en, o en familias que se han mudado recientemente de, las zonas endémicas como lo es en nuestra sociedad. Un cuadro de neumonía la cual no resuelva, con persistencia o recurrencia de los hallazgos radiológicos debe alertar al médico a causas no infecciosas primarias o infección con agentes bacterianos tales como *Mycobacterium tuberculosis*. Otra diferencia importante en el diagnóstico es el de las neumonías redonda, las cuales son malformaciones congénitas probablemente infectadas o masas torácicas puede tener presentación radiológica similar.⁵

Dentro de los diversos estudios que se han realizado para valorar el desenlace en etapa adulta de un proceso neumónico, se han encontrado diversos hallazgos, así como riesgo incrementado para asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en edad adulta, se inicia mencionando el Shaheen, Barker y colaboradores, publicado en American Journal of Respiratory Care en 1994, en el cual involucran adultos mayores entre 64 y 72 años, involucrando 650 sujetos, y realizan un ajuste matemático mediante regresión lineal para obtener resultados estimados de valores de FEV 1, así como realizan un ajuste para asma e historia de tabaquismo así como para aquellos que cursaron con un cuadro de neumonía previo a los 2 años de edad. En el cual como resultados ellos comentan que el estudio ha demostrado que los hombres que tenían neumonía antes de los 2 años de edad tenían un FEV inferior a 70 años de edad. Esto es consistente con los resultados del estudio de Hertfordshire. La reducción en FEV1 era grande. El defecto ventilatorio fue obstructiva, como se muestra

por la reducción en la relación FEV1/FVC. Si esta asociación se explica por el sesgo de selección que surge a través de la negativa a asistir para la evaluación, la neumonía antes de los 2 años de edad tendría que estar asociado con una mejor función pulmonar en los que no se continuó el seguimiento, lo que parece poco probable. Los sujetos nacidos en Derbyshire 70 años antes que sobrevivieron a ser reclutados en este estudio pueden haber experimentado NAC menos grave en la infancia temprana que aquellos que murieron. Esto es apoyado por el seguimiento de una cohorte de nacimientos británicos nacional, en el que los hombres y las mujeres que tenían antes de 2 años de edad eran casi dos veces más propensos a morir en unos 43 años de edad. Por lo tanto la magnitud potencial de la reducción de la función pulmonar asociada con la neumonía en la infancia temprana puede haber sido subestimado. La clasificación errónea de NAC en la infancia en los registros de visitantes de salud tendría el mismo efecto, ya que tendería a ser aleatorio con respecto a la función pulmonar de adultos. La relación entre infección del tracto respiratorio inferior y el asma en la infancia es compleja. Por otra parte, se ha sugerido que las infecciones de vías respiratorias bajas en niños, se asocian a una tendencia sibilante, puede simplemente identificar sujetos en los que un rasgo asmático persiste en la vida adulta. Sin embargo no se tenía información sobre la infancia sibilancias, hemos utilizado la presencia de obstrucción del flujo aéreo reversible a 70 años de edad como un indicador de posible asma en la infancia. En los hombres, la gran reducción en FEV asociado con la neumonía antes de los 2 años de edad se mantuvo sin cambios después del ajuste para fumar y el asma. Esto es consistente con los hallazgos en un estudio de niños en el que el ajuste para el asma no disminuyó la asociación entre la neumonía infantil y una menor tasa de crecimiento de la función pulmonar en varones. En el estudio no fueron capaces de evaluar de forma fiable la relación entre la neumonía antes de los 2 años de edad y la función pulmonar en los hombres asmáticos. Sin embargo, en los hombres sin asma, neumonía antes de 2 años de edad, se asoció con una gran reducción en la función pulmonar, que era de una magnitud similar a la encontrada en todos los hombres como un todo. Si los sujetos en este estudio habían nacido en los años más recientes, el tabaquismo materno, especialmente durante el embarazo, podría haber sido un importante potencial variable de confusión, ya que se asocia con una mayor incidencia de infecciones respiratorias infantiles y puede perjudicar de forma independiente de pulmón el crecimiento en el útero. ⁷

Las grandes deficiencias de este estudio fueron el no poder determinar la patología infantil con certeza, al haber sido un cohorte en etapa adulta tenemos diversos factores que pueden enmascarar resultados, y los resultados obtenidos sean un riesgo obtenido no asociado, probablemente se pueda a un error en el tipo del diseño del estudio sin embargo dicho estudio da paso a continuar con esta investigación sobre el riesgo de dicha entidad. ⁷

Se revisa otro estudio el cual son lleva como nombre las secuelas a largo plazo de neumonía en la infancia, una revisión sistemática y meta análisis, por los autores Edmon Scott y colaboradores publicado en la base de datos PlosOne, en la cual se valoran un total de 13 manuscritos. Los objetivos de este estudio fueron: estimar los riesgos de secuelas respiratorias después de la neumonía en niños menores de cinco años; estimar la distribución de los diferentes tipos de secuelas respiratorias; y comparar el riesgo secuelas por el estado de la hospitalización y el patógeno. Dentro de los métodos Se revisaron sistemáticamente los documentos publicados entre 1970 y 2011. Se categorizaron las enfermedades como posibles secuelas, tales como: enfermedad pulmonar restrictiva, enfermedad pulmonar obstructiva, bronquiectasias, además fueron etiquetados como importantes secuelas. También se incluyeron secuelas menores; bronquitis crónica, asma, otra función pulmonar anormal, otras enfermedades respiratorias, y múltiples deficiencias. Se seleccionaron trece documentos para su inclusión. Síntesis fue por efectos aleatorios meta-análisis y meta-regresión. En sus resultados se comentan el riesgo de al menos una secuela importante fue del 5,5% (95% intervalo de confianza [IC 95%] 2.8 a 8.3%) en niños no hospitalizados y 13,6% [6,2-21,1%]) en niños hospitalizados. Neumonía por adenovirus se asoció con el riesgo más alto secuelas (54,8% [39,2-70,5%]), pero los niños hospitalizados con ningún agente patógeno aislado también tenían alto riesgo (17,6% [10,9-24,3%]). El tipo más común de las principales secuelas fue la enfermedad pulmonar restrictiva (5,4% [2.5 a 10.2%]). Posibles factores de confusión tales como pérdidas durante el seguimiento y la edad mediana a la infección no se asociaron con el riesgo de secuelas en los modelos finales. En dicho estudio se concluye que los niños con neumonía diagnosticada por un profesional de la salud deben ser considerados en riesgo de secuelas a largo plazo. La evaluación de las intervenciones de la neumonía infantil debería estudiar el impacto potencial sobre secuelas respiratorias a largo plazo sin

embargo logran demostrar un riesgo bajo para el desarrollo de dichas enfermedades, algo no concluyente.⁴

Otro de los estudios más potentes encontrados es de los autores Chan, Stern y colaboradores, el cual lleva por título neumonía en la infancia y disminución en la función pulmonar en adultos, un estudio longitudinal. Este forma parte del estudio prospectivo respiratorio de Tucson niños, el proceso de infección de vías respiratorias bajas durante los 3 primeros años de vida fueron comprobados por pediatras. La espirometría se realizó a los 11, 16, 22, y 26 años. La aparición del asma / sibilancias durante el año anterior se determinó a los 11, 13, 16, 18, 22, 24, 26, y 29 años. Se utilizaron modelos longitudinales de efectos aleatorios y ecuaciones de estimación generalizadas se utilizaron para evaluar la relación de la función pulmonar, neumonía y el asma. Dentro de sus resultados se menciona que en comparación con los participantes sin principio de su vida de atopía y aquellos con neumonía tenían, un deterioro de la función pulmonar más severo, con una media de 6 DE, déficit de 23,9% \pm 0,9% (P, 001) y el 22,5% \pm 0,8% (P =. 001) para el pre y post broncodilatador FEV1: FVC de 11 años a 26 años, respectivamente. La neumonía se asocia con un mayor riesgo para el asma (odds ratio [OR]: 1,95; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,11 a 3,44) y sibilancias (OR: 1,94; IC del 95%: 1,28 a 2,95) en el mismo rango de edad. La neumonía temprana con datos de atopía como asma se asocia con daño ligero pre-broncodilatador FEV1 (262,8 \pm 27,9mL, P = .024) y el FEV1: FVC (21,1 \pm 0,5%; p = 0,018), y sibilancias (OR: 1,37; 95 % IC: 1,09-1,72). Dentro de las conclusiones a las que llegan los autores, a pesar de que sean fuera de su objetivo para dicho estudio, la neumonía comprobada radiológicamente antes de los 3 años está asociada con el asma y la alteración de la función de las vías respiratorias que es sólo parcialmente reversible con broncodilatadores y que persiste en la vida adulta. Debido a que existe considerable evidencia de que el asma asociada con la limitación del flujo aéreo es un fuerte factor de riesgo para la enfermedad subsiguiente pulmonar obstructiva crónica, la prevención de la neumonía temprana de la vida y de los factores que determinan la función pulmonar baja en la infancia puede contribuir significativamente a disminuir la salud pública carga de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁶

Cabe mencionar que el estudio diagnóstico realizado en dichos proyectos es únicamente la espirometría, y ante dichos hallazgos y riesgos del desarrollo de enfermedad

pulmonar, sería de utilidad el estudio de la vía aérea distal para valorar dichos hallazgos, así como los cohortes de la valoración se han realizado años después de los eventos infecciosos, en los cuales se podría debatir los confusores asociados con el tiempo.⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe modificación en los resultados de la función respiratoria posterior a un evento de neumonía adquirida en la comunidad, en niños de 5 a 13 años de edad?

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud la neumonía es la principal causa de mortalidad infantil en México y en todo el mundo. No se conoce con precisión el efecto de una neumonía sobre la función pulmonar en niños. Gracias a los avances tecnológicos y a la disponibilidad de equipos de medición de función pulmonar en este grupo de edad en la actualidad es posible evaluar funcionalmente a estos pacientes. Existe controversia sobre el efecto que tiene una infección respiratoria baja sobre la función respiratoria en niños; lo cual es importante para poder realizar un adecuado pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Es indispensable realizar un estudio en el cual se evalúe la función respiratoria en niños posterior a un episodio de neumonía adquirida en la comunidad, utilizando pruebas que evalúen mecánica respiratoria e intercambio de gases. Los resultados del presente estudio permitirá generar conocimiento de interés para la divulgación científica que permita describir las posibles secuelas que puedan generarse tras un episodio de neumonía adquirida en la comunidad.

OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO

Describir la función respiratoria en niños de 5 a 13 años de edad, posterior a un episodio grave de neumonía adquirida en la comunidad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir el número de pacientes con diagnóstico de NAC hospitalizados durante el 2014 y hasta agosto de 2015.

2. Describir la mecánica respiratoria de niños con antecedente de neumonía grave adquirida en la comunidad mediante espirometría, oscilometría de impulso y presiones respiratorias máximas.

3. Describir el intercambio de gases en niños con antecedente de neumonía grave adquirida en la comunidad mediante difusión pulmonar de monóxido de carbono y oximetría de impulso.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio:

Estudio transversal, descriptivo y observacional

Población del estudio:

Pacientes que ingresaron con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, durante 2014 y hasta agosto de 2015. Grupo control sano pareado por edad, sexo y estatura 3:1

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Niños y niñas de 5 a 13 años de edad
2. Historia de haber sido hospitalizados 12 meses previos, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” bajo el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad durante 2014 y hasta agosto de 2015
3. Sanos respiratorios previo a dicho evento, por cuestionario
4. Contar con consentimiento informado firmado por padre, madre o tutor del menor.

Criterios de exclusión:

Pacientes con enfermedades cardiológicas, renales, hepáticas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedades neuromusculares, reumatológicas, o que estén cursando con alguna enfermedad respiratoria aguda o crónica.

Criterios de eliminación:

Sujetos que no lograran realizar la maniobras exitosamente.

Descripción del estudio

Se solicitó el registro de pacientes en edad pediátrica, hospitalizados bajo el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, se revisaron dichos expedientes y se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de selección. Se obtuvieron los datos de contacto, y se les realizó una llamada telefónica para invitar a participar a los padres de dichos niños. Aquellos que aceptaron participar se les agendó una cita. El día de la cita y posterior a obtener la aceptación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado, se les midió la estatura, peso, y se les realizó espirometría, oscilometría de impulso, DLCO, oximetría, PiMAX y PeMAX.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Género	Categoría de un individuo basada en los cromosomas sexuales y su expresión fenotípica	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	Años
Talla parado	Es la medición de una persona de pie, desde la tangente superior de la cabeza hasta el plano de sustentación de los pies	El valor que resulta de la medición desde la cabeza hasta los pies estando el niño en posición erecta.	Cuantitativa continua	Centímetros
Espirometría (FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, FET, PIF)	Prueba que evalúa los volúmenes y capacidades pulmonares, medidos de forma forzada, y la relación que existe entre ellos	Valores del volumen espirado forzado en un segundo y al final de la espiración, flujo espiratorio máximo, tiempo de espiración forzada y flujo inspiratorio máximo.	Cuantitativa continua	Litros, L/s
Oscilometría (r5, r10, r15, r20, x5, x10, x15, x20, resfres, ax, deltar5r20, difr5r20)	Es una prueba de función respiratoria que permite evaluar la impedancia del sistema respiratorio a diferentes frecuencias..	Valores que resultan a partir de la Z se derivan la resistencia (R) y la reactancia (X), las cuales son valoradas a diferentes frecuencias de oscilación.	Cuantitativa continua	kPa/l/s
Difusión de monóxido de carbono en respiración única (DLco, TLC, VA, VI, RV)	Prueba que permite evaluar el intercambio gaseoso	Valor que resulta del proceso de transferencia del oxígeno, gas alveolar y su unión con la hemoglobina. Así como valor de volumen pulmonar.	Cuantitativa continua	ml/min/mm Hg, Litros
Oximetría (SpO2%)	Valoración del estado de oxigenación.	Medición utilizando las propiedades diferenciales de absorción de la luz oxigenada y no oxigenada	Cuantitativa continua	Porcentaje

PiMAX y PeMAX	Pruebas las cuales permiten estimar la función neuromuscular del diafragma, así como musculosa abdominales e intercostales.	Valor de presión inspiratoria máxima y presión espiratoria máxima.	Cuantitativa continua	cmH2O
----------------------	---	--	-----------------------	-------

Mediciones antropométricas

1. Talla en bipedestación: estando el niño en posición de pie, se obtendrá la estatura con un estadímetro de pared marca SECA modelo 206 (Seca GMBH & Co., Hamburgo, Alemania). Esta medición se realizará colocando los talones juntos, pegados a la pared, así como las pantorrillas, las nalgas, las escápulas y la cabeza. La cabeza será posicionada pidiéndole al sujeto que mire hacia enfrente, manteniendo el canto externo de la órbita horizontal en relación con el meato auditivo (plano de Frankfurt).
2. El peso fue obtenido en una báscula digital de precisión marca SECA modelo 813 (Seca GMBH & Co., Hamburgo, Alemania). Aquí te falta decir que onda con esto, me imagino es el peso
3. Espirometría: El niño estará sentado (silla fija y con soporte/brazos), tronco erguido, cabeza ligeramente elevada, se coloca una boquilla y pinza nasal, se instruye al paciente de iniciar una inhalación máxima y posteriormente se explica que haga una exhalación explosiva y sostenida sin inhalar nuevamente, se debe obtener tres maniobras con criterios aceptabilidad y repetitividad, si es necesario con cada maniobra se debe estimular vigorosamente para obtener un buen resultado. Se aplicarán los criterios de calidad de la ATS/ERS 2005.¹⁸
4. Oscilometría: Es una prueba de función respiratoria que permite evaluar la impedancia del sistema respiratorio (Z) a diferentes frecuencias de oscilación. A partir de la Z se derivan la resistencia (R) y la reactancia (X) que son las fuerzas que deben ser vencidas para que el aire pueda ser desplazado dentro y fuera del sistema respiratorio. La prueba se realizó sentado, en un equipo IOS de Jaeger, colocando una pinza en la nariz, realizando medición por lo menos durante 30 segundos, cumpliendo con los criterios de aceptabilidad y repetibilidad.^{20,23.}

5. DLCO: Para llevar a cabo la prueba de DLCOsb se utiliza una mezcla especial de gases (CO al 0.03%, helio al 8%, oxígeno al 21% y nitrógeno para balancear la mezcla). El resultado es expresado en mL de CO/min/mmHg. La maniobra que el enfermo debe realizar consiste en respiraciones a VC estable seguido de una espiración hasta VR, posteriormente, la realización de una inspiración completa. Una vez que el técnico está seguro de haber conseguido ésta, le pide al sujeto que haga una apnea de 10 segundos (tiempo durante el cual se distribuye y homogeniza la mezcla de gases en los espacios alveolares), y que finalmente lleve a cabo, otra vez, una espiración completa. Es al inicio de la maniobra espiratoria que el analizador de gases realiza las mediciones de las concentraciones de CO exhalado. Para dicha prueba se utiliza un equipo Easy One Pro NDD.¹⁹
6. Oximetría: Los oxímetros de pulso evalúan la transmisión de la luz roja e infrarroja a través de un tejido translúcido con un adecuado flujo sanguíneo (idealmente el dedo o el pabellón auricular) y estiman el porcentaje de hemoglobina oxidada y reducida en el componente pulsátil de la señal. En otras palabras, durante cada pulsación existe un incremento transitorio del volumen de sangre arterial en el lugar de la medición, lo que produce mayor absorción de luz comparada contra la absorción basal también medida por el oxímetro. La absorción basal está dada por la piel, los tejidos blandos, el esmalte de uñas y la sangre venosa mientras que la absorción adicional, en la parte pulsátil, permite estimar de manera muy eficiente el componente arterial. El oxímetro de pulso es utilizado para evaluar tendencias y no valores absolutos; sin embargo, las estimaciones que se realizan por medio de estos equipos suelen ser muy precisas y exactas. Se utilizó un equipo Welch Allyn modelo “The Connex vital signs monitor” en el cual se tiene incorporado un oxímetro de tipo Massimo o Nellcor, con sus respectivos algoritmos.²²
7. PiMAX y PeMAX: La medición de las presiones inspiratoria y espiratoria máximas en términos generales, la Pimax estima la fuerza de músculos inspiratorios (diafragma) y la Pemax la de los músculos abdominales e intercostales. Las pruebas consisten en que el paciente debe generar las máximas presiones inspiratorias y espiratorias contra una boquilla ocluida. La técnica estándar indica que la Pimax debe realizarse a partir de VR y la Pemax de CPT.

Se informan el valor máximo alcanzado en tres maniobras cuya variabilidad sea menor del 20%.^{21,24.}

Tamaño de la muestra:

Al tratarse de un estudio exploratorio, se incluyeron todos los niños que aceptaran participar durante el período de estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Debido a que las variables presentaban distribución paramétrica se utilizaron medias y desviaciones estándar para caracterizar a la población. Para obtener las diferencias entre el grupo de pacientes con NAC y el grupo control sano se utilizó la prueba T de Student y se consideró una $p < 0.05$ como significativa.

RESULTADOS

El número de individuos con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad durante el año 2014 y hasta agosto de 2015 fue de 196 pacientes. De estos, solo 44 cumplían los criterios de selección, de los cuales únicamente fue posible contactar a 20 paciente y de estos 13 aceptaron participar en el estudio.

De los 13 niños incluidos, 10 (77%) fueron mujeres; la edad promedio de la población fue de 8.6 ± 2.5 años, con un peso de 35.2 ± 16 kg y talla de 132.6 ± 20.1 cm. Excepto por un paciente, todos los niños tuvieron afectados solamente un lóbulo pulmonar, ninguno estuvo intubado, dos presentaron atelectasia durante la hospitalización y un niño tuvo derrame pleural y fue intervenido quirúrgicamente. Solamente en tres pacientes se logró aislar el germen causante, uno por enterovirus/rinovirus, uno por H. Influenzae, y uno por Mycoplasma Pneumoniae.

En cuanto a los valores observados en espirometría con FEV1 1.93 ± 0.83 L, FVC 2.22 ± 0.87 L, relación FEV1/FVC 85.84 ± 4.49 , no se encontraron diferencia significativa entre el grupo estudiado y grupo control. Dichos parámetros fueron valorados en litros así como en porcentaje para el valor predicho sin encontrar alteración en el flujo.

En contraste con los resultados previamente mencionados, la valoración de los resultados de IOS se realizó en puntuación Z, encontrando las resistencias a 5, 10 y 15Hz, sin diferencia significativa con el control sano, sin embargo en R20hz se encontró una mayor resistencia con (-0.15 ± 0.69 , $r = -0.58$, $p=0.03$), así como una disminución en todos los valores de reactancia (Xrs 5Hz 0.65 ± 1.14 , $r=0.77$, $p=0.005$, Xrs 10Hz -1.04 ± 1.31 , $r=-1.22$, $p<0.001$, Xrs 15Hz -1.05 ± 1.1 , $r=-1.22$, $p<0.001$, Xrs 20Hz -1.2 ± 1.05 , $r=-1.21$, $p<0.001$) Así como en el área de reactancia y frecuencia de resonancia con respecto a los sujetos sanos.

En la valoración de los músculos respiratorios el valor de presión inspiratoria máxima con un promedio de 63.2 ± 22.5 cmH₂O, sin presentar diferencia significativa, sin embargo en la presión espiratoria máxima se encontró un valor de 75.6 ± 29.1 cmH₂O con un valor de $p 0.007$.

En la difusión de monóxido de carbono se encontraron los valores de DLCO 19.73 ± 6.05 ml/min/mmHg, así como es expresado en puntuación Z con -0.38 ± 1.08 , sin representar una diferencia significativa con el grupo control, en lo cual no representa una alteración en el intercambio gaseoso.

	Promedio \pm DE	Coficiente	p
FEV1, L	1.93 ± 0.83	0.056	0.5
FEV1, % pred	98.2 ± 12.3	3.54	0.32
FVC, L	2.22 ± 0.87	0.09	0.31
FVC, % pred	99.2 ± 10.5	4.8	0.14
FEV1/FVC	85.84 ± 4.49	-1.32	0.4
DLCO, ml/min/mmHg	19.73 ± 6.05	-1.07	0.33
DLCO, valor-z	-0.38 ± 1.08	-0.3	0.33
VA, L	2.57 ± 0.98	-0.15	0.3
VA, valor-z	0.91 ± 1.58	-0.71	0.1
Pimax, cmH2O	63.2 ± 22.5	13.45	0.056
Pemax, cmH2O	75.6 ± 29.1	7.99	0.007
Fig.1			

	Promedio	Coefficiente	p
Rrs 5Hz	0.64 ± 1.16	0.43	0.15
Rrs 10Hz	-0.03 ± 0.84	-0.21	0.45
Rrs 15Hz	-0.13 ± 0.68	-0.48	0.07
Rrs 20Hz	-0.15 ± 0.69	-0.58	0.03
Xrs 5Hz	0.65 ± 1.14	0.77	0.005
Xrs 10Hz	-1.04 ± 1.31	-1.22	<0.001
Xrs 15Hz	-1.05 ± 1.1	-1.22	<0.001
Xrs 20Hz	-1.2 ± 1.05	-1.21	<0.001
AX	1.02 ± 1.07	1.15	<0.001
Fres	2.79 ± 3.86	2.15	0.003
Rrs5-Rrs20	0.93 ± 1.48	1.15	0.002
Las variables están expresadas en valores -Z			

Figura 1. Diferencias en las resistencias entre niños sanos y niños con antecedente de NAC. (los cuadros representan a los niños enfermos y los triángulos al grupo control) Los datos están expresados en valores -Z

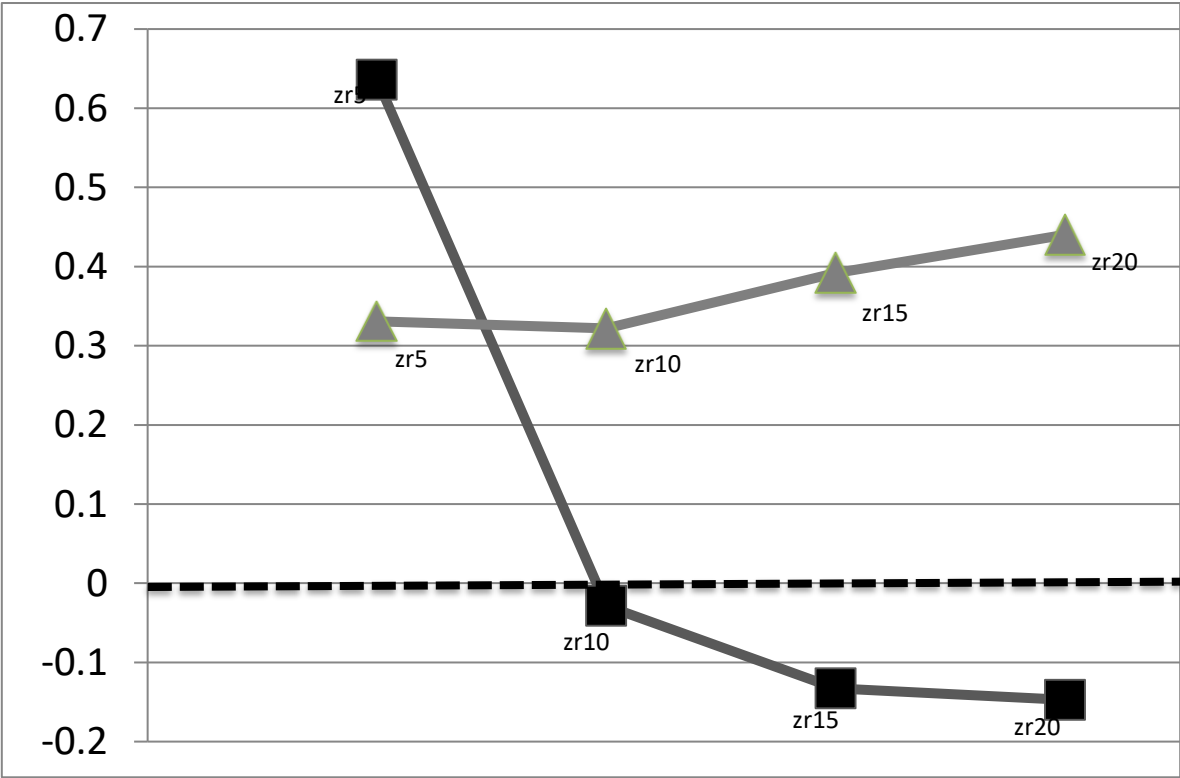
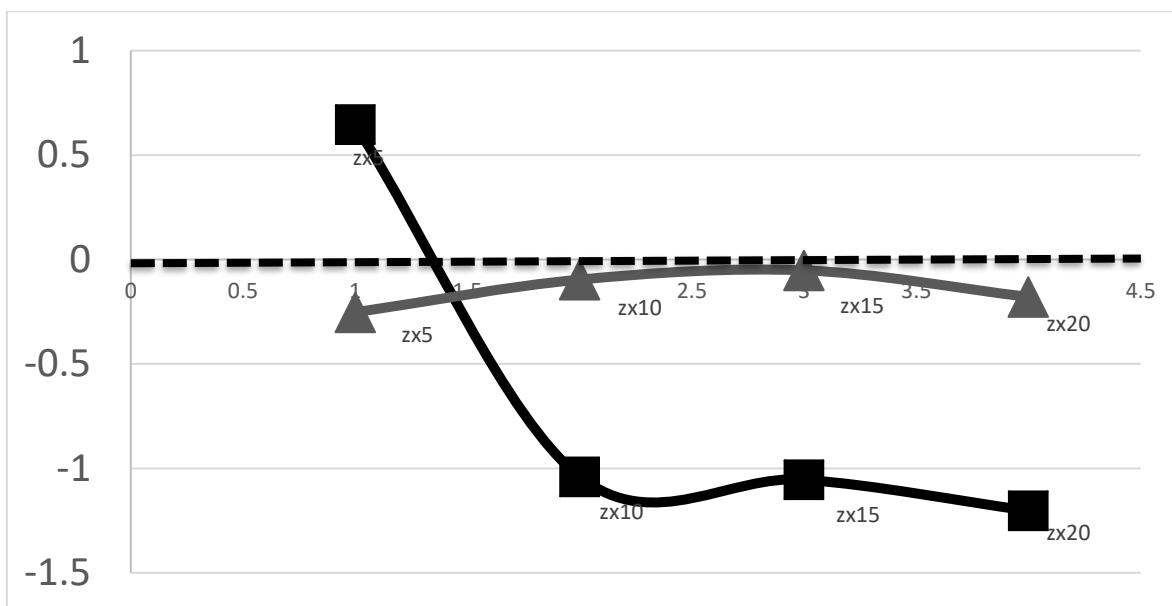


Figura 2. Diferencias en las reactividades entre niños sanos y niños con antecedente de NAC. (los cuadros representan a los niños enfermos y los triángulos a los grupo control) Los datos están expresados en valores -Z



DISCUSIÓN

En este estudio se encontraron valores similares a los descritos en la literatura previamente en cuanto a los hallazgos en espirometría, en el cual el autor Jiménez Ortega, en su artículo Estudio de la función pulmonar en niños tras neumonía adquirida en la comunidad en edad preescolar, no se encontraron diferencia significativa en valores de espirometría, lo cual apoyaría a la conclusión mencionada, la cual no sugiere el seguimiento con pruebas de función respiratoria tras un episodio de NAC. Así como los resultados encontrados también difieren del estudio a cargo del autor Chan, Martinez y colaboradores, en el cual su hallazgo en espirometría fue una relación FEV1/FVC disminuida en relación al grupo control, ya que en dicho parámetro en nuestra población se encontró normal.

Sin embargo al realizar un estudio más extenso incluyendo la oscilometría de impulso, se encontraron diferencia significativa en valores de resistencia a 5Hz y en todos los valores de reactancia. Lo cual nos puede dirigir a que encontramos un compromiso en la vía aérea distal, sitio el cual es afectado por la patología a relacionar.

Si bien dicho hallazgo en el cual la reactancia del sistema respiratorio se encuentra alterada, la cual representa el componente reactivo de la impedancia respiratoria e incluyen las fuerzas de masas inerciales del movimiento de la columna de aire en las vías aéreas de conducción, siendo estas las propiedades visco elásticas del pulmón²⁶, los cambios encontrados y esta asociación no han sido descritos hasta el momento. Una hipótesis de este hallazgo puede ser la secuela inflamatoria a nivel de musculo liso así como cambios en la morfología vascular con los cuales puede cursar.²⁷

Dicho cambio puede producirse en la etapa de hepatización, en la cual se produce congestión vascular, con extravasación de las células hemáticas al espacio alveolar, con un incremento en la cantidad de neutrófilos y producción de fibrina, produciendo así el exudado que se asocia a los hallazgos de consolidación. Si bien lo esperado sería que dicha respuesta inflamatoria sea resuelto por los macrófagos en la etapa de recuperación, así como el exudado sea drenado vía linfática.²⁸

Sin embargo esto podría verse alterado ante los mecanismos por los que la cápsula bacteriana consigue un efecto antifagocitario, el cual no está suficientemente aclarado. Aunque durante mucho tiempo se ha creído que dependían del tamaño físico y de la carga electrostática, al parecer la invasividad de la cepa depende más de la composición de la cápsula que de su tamaño, y actualmente se cree que su acción antifagocitaria se debe al bloqueo o interferencia de la actividad opsonizante de la vía alternativa del complemento.²⁸

La pared celular es una estructura rígida que rodea a la membrana citoplasmática, y al igual que en otros gérmenes gram positivos, está constituida por una trama mucopéptica (peptidoglucano) a la que se unen proteínas, hidratos de carbono y lipoproteínas. En la pared celular también se encuentran los determinantes antigénicos de grupo, la sustancia C o polisacárido C, y un antígeno de tipo, la proteína M. Aunque no está claro si la sustancia C tiene algún papel definido en la virulencia de los agentes capsulados, se sabe que interviene activamente en la modulación de la respuesta inflamatoria que acompaña a la infección, de modo que la sustancia C se une por su área fosfato fosfato-colina con la proteína C reactiva y precipita formando un complejo, la proteína C reactiva-sustancia C, capaz de activar al complemento por la vía alternativa y mediar la fagocitosis.²⁹ Ante estos cambios en la modulación inflamatoria, podría ser la causa de los cambios en la vía aérea distal a largo plazo en los pacientes estudiados.

CONCLUSIONES

En este estudio se pudo observar que después de haber presentado un evento de NAC, los niños existen resistencia elevadas y reactivancias disminuidas; no se encontraron otras alteraciones en la mecánica pulmonar mediante espirometría, ni tampoco en el intercambio de gases mediante DLCO. Es necesario, sin embargo, aumentar el tamaño de muestra para obtener poder sobre estas conclusiones.

REFERENCIAS

1. Rudan I, BoschiPinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86:408.
2. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53:e25.
3. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2:ii1.
4. Edmond K, Scott S, Korczak V, Ward C, Sanderson C, Theodoratou E, Clark A, Griffiths U, Rudan I, Campbell H. Long Term Sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta analysis. *PloS one* 2012 7(2): e31239. doi:10.1371/journal.pone.0031239
5. Community acquired pneumonia guideline team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based care guidelines for medical management of community acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. Guideline 14. www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/healthpolicy/evbased/pneumonia.htm (Accessed on September 22, 2011).
6. Chan JYC, Stem D, Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. *Pediatrics* 2015; 135:4 DOI: 10.1542/peds.2014-3060
7. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *American Journal of Respiratory and critical care medicine* 1994 vol 149:616-619.
8. Quinton LJ, Mizgerd JP. Dynamics of lung defense in pneumonia: Resistance, resilience and remodeling. *Annual Review of Physiology*. 2015 February 10:77:407-430
9. Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community acquired pneumonia in ambulatory children. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:1.
10. Johnston IDA, Strachan DP, Anderson R. Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function. *The new England Journal of Medicine* 1998. February vol 338:9:581-587
11. Hayden LP, Hobbs BD, Cohen RT, Wise RT, Checkley W, Crapo JD, Hersh CP. Childhood pneumonia increases risk for the chronic obstructive pulmonary disease: the COPD Gene Study. *Respiratory Research* 2015 16:115.
12. Honkinen M, Lahti E, Svedstrom E, Jartti T, Virkki R, Peltola V, Ruuskanen O. Long term recovery after parapneumonic empyema in children. *Pediatric pulmonology* 2014; 49:1020-1027.
13. Shaheen SO, Sterne JAC, Tucker JS, Florey CV. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax* 1998;53: 549-553.
14. Melo RR, Silva KS, Costa AM, Ramos JRM. Longitudinal assessment of the lung mechanics of very low birth weight preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Sao Paulo Med J*. 2015; 133(5): 401-7
15. Gern JE. The ABCs of Rhinoviruses, wheezing and asthma. *Journal of Virology* 2010;84:15:7418-7426
16. Vargas y col. Pruebas de función respiratoria, ¿cuál y a quién? *Neumología y Cirugía de Tórax*, Vol. 70, No. 2, Abril-junio 2011
17. SALUD. Secretaria de Salud, Dirección General de Información en Salud. 1990-2013.
18. Miller MR, Hankinson J, Bruscasco V et cols. Standardization of spirometry ATS/ERS Task Force. *European Respiratory Journal* 2005;26:319-338.

19. MacIntyre N, Crapo O, Viegi G et cols. Standardization of the single breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. ATS/ERS Task Force. *European Respiratory Journal* 2005;26:720-735.
20. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et ál. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-13 45
21. Vargas DC, Gochicoa RL, Velazquez UM, Mejía AR, Vazquez GJC, Perez PR, Torre BL. Pruebas de función respiratoria ¿Cuál y a quién?. *Neumol Cir Torax* 2011 70, 2:101-117 .
22. Vargas-Domínguez C, Mejía -Alfaro R, Martínez-Andrade R, Silva-Cerón M, Vázquez-García JC, Torre-Bouscoulet L. Prueba de desaturación y titulación de oxígeno suplementario. Recomendaciones y procedimiento. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2009;68:162-173
23. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, Bisgaard H, Davis GM, Ducharme FM, Eigen H, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304–1345.
24. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Statement on respiratory muscle testing *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166 (2002), pp. 518–624
25. Jimenez OA, Lopez NA, Sanz SV, Alvarez CJ, Villa AJ. Estudio de la función pulmonar en niños tras neumonía adquirida en la comunidad en edad preescolar. *Estud An Pediatr* 2011;75:314-9 - Vol. 75 Núm.5 DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.05.002
26. Al-Mutairi SS, Sharma PN, Al-Alawi A, Al-Deen JS. Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorise obstructive pulmonary disorders. *Clin Exp Med* 2007;7(2):56-64.
27. Gochicoa-Rangel L, Vargas MH, Alonso-Gomez, JL, Rodriguez-Moreno L, Martinez-Briseño D, Baños Mejía O y Torre-Bouscoulet L. Respiratory impedance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric Pulmonology* 2016. DOI 10.1002/ppul.23434
28. Cotran, Ramzi S.; Kumar, Vinay; Fausto, Nelson; Nelso Fausto; Robbins, Stanley L.; Abbas, Abul K. (2005). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders. p. 749. ISBN 0-7216-0187-1.
29. Avila CFJ et cols. *Infecciones respiratorias en pediatría: Neumonía por S. Pneumoniae*, McGraw Hill 2009, Capítulo 30:156-157. ISBN: 978-970-10-7343-8