

**“Evaluación de la función pulmonar en pacientes
sometidos a resección pulmonar en el Instituto Nacional
de Pediatría durante el período de Junio 2012 - Junio
2017”**



**DR. JOSE NICOLAS REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEUMOLOGÍA PEDIATRICA**

TUTOR DE TESIS



DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“Evaluación de la función pulmonar en pacientes sometidos a
resección pulmonar en el Instituto Nacional de Pediatría
durante el período de Junio 2012 - Junio 2017”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. WILMER ALEJANDRO MADRID MEJIA

TUTOR:

DR. GABRIEL GUTIERRES MORALES



CIUDAD DE MEXICO.

2018

Índice

Antecedentes.....	3
Planteamiento del problema	15
Justificación	15
Objetivos	
Generales	16
Específicos	16
Metodología	
Criterios de inclusión y exclusión	17
Análisis estadístico	19
Resultados	19
Discusión	23
Conclusión	26
Bibliografía.....	28

ANTECEDENTES

La cirugía pulmonar en niños difiere de la patología de adulto por tener más lesiones de origen congénitas⁽¹⁾. Hasta hace unos años, las principales causas de resección pulmonar eran las enfermedades infecciosas o postinfecciosas con daño anatómico importante como: bronquiectasias, quistes hidatídicos, tuberculosis y secuelas de neumonía. Actualmente, las indicaciones más frecuentes son las malformaciones pulmonares congénitas (MPC), destacando entre ellas la malformación adenomatoidea quística (MAQ), el secuestro pulmonar (SP), enfisema lobar congénito (ELC) y los quistes broncogénicos (QB); así como la enfermedad pulmonar supurativa crónica, especialmente debida a bronquiectasias (BQ) ^(2,3).

Dentro del espectro de las resecciones pulmonares las mencionaremos dentro de 3 principales escenarios. La primera es el paciente con malformaciones pulmonares congénitas, donde la resección temprana electiva está bien descrita⁽⁴⁾. Esto sustentado por evitar complicaciones por la patología, evitar alteraciones en el desarrollo pulmonar y si bien estas son asintomáticas la mayoría pueden desarrollar síntomas, así también está bien definido la compensación pulmonar luego de la resecciones a edades tempranas⁽⁴⁾. La serie de malformaciones congénitas broncopulmonares recolectada en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 1971 al 2011, está integrada por 387 casos consecutivos en los cuales el diagnóstico de certeza se estableció a través del cuadro clínico, de los procedimientos auxiliares propios de la especialidad, de los hallazgos en la exploración quirúrgica y del estudio anatomopatológico de las piezas reseçadas, siendo la malformación adenomatoidea quística la más frecuente siendo el 33% de los quistes observados en la resección pulmonar, la mortalidad global del 13.08% y se relacionó con múltiples malformaciones congénitas mayores incompatibles con la vida e hipertensión pulmonar ⁽⁵⁾.

En cuanto a las bronquiectasias que es el otro grupo que puede obedecer a una resección pulmonar, se definen como la dilatación irreversible de uno o más bronquios, secundaria a trastornos de la pared bronquial que a su vez ocurren como consecuencia de gran cantidad de factores predisponentes o determinantes ⁽⁶⁾.

En 1929 Brunn inicia la práctica de lobectomía pulmonar. Los avances en la técnica quirúrgica pulmonar permitieron un mejor conocimiento de la bronquiectasia, sin embargo, en 1932, en una serie de 212 casos de lobectomía por bronquiectasia se informó una mortalidad del 10 al 80 % con frecuentes recidivas lo cual frenó el entusiasmo inicial por el tratamiento quirúrgico, planteándose la necesidad de precisar las indicaciones de tratamiento quirúrgico. Con el desarrollo de procedimientos diagnósticos no invasivos, estudios de función respiratoria y endoscopía de vías respiratorias, se ha logrado establecer el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, con un mejor pronóstico en la mayoría de los pacientes. La incidencia es desconocida pero se han hecho estimaciones de la misma en Finlandia en el año 2010, informando una incidencia de 3.9 por 100,000 por año en la población general (0.49 por 100,000 por año en menores de 15 años de edad ⁽⁵⁾. La indicación precisa de tratamiento quirúrgico es la bronquiectasia localizada, en estas condiciones la resección pulmonar lobar ofrece la curación sin secuelas. En bronquiectasias generalizadas y en presencia de enfermedades sistémicas de base la resección pulmonar esta contraindicada⁽⁶⁾.

En cuanto a el tercer punto en el cual se puede producir una resección pulmonar es el espectro de lesiones pleuropulmonares debidas a causas infecciosas, en donde en nuestro hospital con la experiencia de más de 40 años tenemos 3 indicaciones específicas de cirugía, entendiendo como tal la práctica de toracotomía; la persistencia de supuración pleuropulmonar a pesar de tratamiento médico supervisado, la sospecha fundada de lesiones destructivas, irreversibles, en pacientes con largos tiempos de cronicidad y la evolución rápidamente progresiva de la enfermedad que se presenta con signos de sepsis y de insuficiencia cardiorrespiratoria que amenazan la vida. En este último grupo están las fístulas broncopleurales de alto gasto. Durante el estudio, de 1893 casos consecutivos entre 1971 – 2005 solo el 14% requirió de una intervención quirúrgica ya sea toracotomía o resección y de estos la mortalidad operatoria fue de 3.39 % ⁽⁷⁾.

Durante la resección pulmonar se producen cambios en la fisiología pulmonar: disminuye la capacidad de difusión, disminuye el número del alveolos así como la vasculatura necesaria para intercambio gaseoso⁽⁸⁾. Durante la ligadura y la resección de lóbulo, segmento o pulmón, produce un cambio en el espacio que

produce movilización del mediastino hacia lado de la cirugía, por falta de esa parte del pulmón ⁽⁹⁾.

Adicionalmente el lado contralateral trata de compensar aumentando el volumen pulmonar, incrementando la ventilación durante la inspiración para reclutar más alveolos y también se ve un incremento en flujo pulmonar al tejido circundante. Como consecuencia anatómica postquirúrgica se produce un adecuado intercambio de gases explotando los cambios fisiológicos de reserva en pulmón que queda para mantener la capacidad de difusión ⁽⁹⁾.

Una segunda respuesta adaptativa es la compensación en crecimiento de los lóbulos remanentes, en donde se ha documentado bien en experimentos de animales donde se produce un rápido crecimiento de la masa pulmonar hasta estabilizarse luego de 2 días de la operación y llegan a completarse luego de 2 semanas ⁽¹⁰⁾. En humanos hay ciertas discrepancias en cuanto si hay en realidad un crecimiento o es por uso de las reservas pulmonares que hacen que se vuelva a normalizar los parámetros pulmonares, Por ejemplo en los adultos luego de resección pulmonar hay evidencia clínica en cuanto a que los cambios compensatorios se dan por las reservas funcionales esto acompañado por aumento en volumen residual debido a la dilatación de los espacios aéreos por los cambios.

Jones et al. (1960) demostró que en pacientes adultos luego de ser neumonectomizados la capacidad pulmonar era de un 58 de lo esperado y que el volumen residual era de un 85%, esto demuestra que en estos casos puede no haber crecimiento pulmonar. Estos estudios han sido cuestionados por otros, por ejemplo Butler y colaboradores en el 2012 documentaron en una paciente que se le había realizado neumonectomía a los 18 años a la cual se le realizó tomografía y resonancia magnética, a los 33 años , estos estudios demostraron un aumento del volumen pulmonar durante el tiempo, la resonancia con inhalación de helio demostró una dimensión homogénea comparada con sujetos normales ⁽¹¹⁾.

En neumonectomía experimental, la pregunta que se hace es que si el crecimiento pulmonar compensatorio y el consiguiente aumento del volumen pulmonar se deben principalmente a la formación de nuevos alvéolos o a la expansión de los alvéolos preexistentes. Varios estudios han informado la adición de nuevos septos y por lo

tanto la formación de nuevos alvéolos en el pulmón residual (Cagle et al., 1988, Sekhon y Thurlbeck, 1992, Hsia et al., 1993), mientras que otros estudios han informado Crecimiento en los tamaños de los alvéolos existentes (Buhain y Brody, 1973, Fehrenbach et al., 2008). Gran parte de la controversia se basa en dificultades prácticas y teóricas para contar los alvéolos o calcular el número de alvéolos por unidad de volumen. Esto plantea problemas metodológicos porque a) los alvéolos no son discretos sino que constituyen una red de sáculos que se abren en un conducto alveolar, lo que dificulta la definición inequívoca de un alveolo individual en una única sección histológica y b) hay un alto grado de diversidad en el Forma geométrica de los alvéolos. De hecho, los primeros estudios se basaron en métodos morfológicos cuantitativos para contar los alvéolos que son sospechosos de sesgar porque: 1) sólo se utilizaron secciones simples, 2) se hicieron suposiciones sobre formas geométricas específicas de los alvéolos, 3) las muestras estudiadas fueron No uniforme (Weibel y Gómez, 1962, Weibel et al., 1998) ⁽¹¹⁾.

Fehrenbach et al. (2008) cuantificaron los números alveolares en el pulmón residual de ratones adultos después de un neumonectomía izquierda. En este estudio hubo un aumento significativo (33%) en el número de alvéolos 20 días después de neumonectomía versus ratones control. Curiosamente, se encontró que el 74% de los alvéolos recién formados ya estaban presentes en el día 6 postneumonectomía. Este hallazgo está de acuerdo con varios estudios en los que la síntesis de ADN y la proliferación celular se inducen rápidamente después de postneumonectomía (Brody et al., 1978, Thet & Law, 1984, Cagle y otros, 1990, Kuboi et al., 1992; Hsia et al., 1994, Voswinckel et al., 2004). Otro hallazgo notable fue que a pesar de la restauración completa del volumen pulmonar, sólo el 49% de los alvéolos eliminados por la cirugía se habían regenerado al día 20. Esto sugiere que en este estudio, el crecimiento en el tamaño de los alvéolos preexistentes hizo una contribución igual al crecimiento pulmonar compensatorio ⁽¹¹⁾.

Los estudios de cohorte que siguen los efectos a largo plazo de postneumonectomía realizados en niños sugieren que se produce un crecimiento pulmonar compensatorio. Stiles et al. (1969) encontraron que 17 años después de postneumonectomía en niños la capacidad pulmonar total restante era del 62% de la de una persona normal. Esta cifra es similar a la reportada en adultos que habían

sufrido postneumonectomía, excepto que no fue acompañada por el aumento de los volúmenes residuales medidos en los pacientes adultos. De hecho, el volumen residual reducido a las relaciones de capacidad pulmonar total observadas en los pacientes infantiles era consistente con el reclutamiento de nuevos alvéolos en el pulmón restante en lugar de la distensión de los alvéolos existentes observados en los pacientes adultos. Este hallazgo está de acuerdo con otro estudio de Werner et al. (1993), en la que todos los niños, excepto dos, de catorce que habían sufrido postneumonectomía entre la semana y los 30 meses de edad, habían aumentado su volumen pulmonar sin grandes aumentos de la capacidad funcional residual o volumen residual (11,6 años después) ⁽¹²⁾. En otro estudio, Laros & Westermann (1987) demostró que en un grupo de pacientes de más de 30 años después de la postneumonectomía realizado entre las edades de 1 día y 5 años, la capacidad pulmonar total era 96% de la prevista para dos pulmones, produciendo compensación completa de la pérdida de parénquima. Sin embargo, cuando PNX se realizó en pacientes mayores (media 25 años), la capacidad pulmonar total fue de alrededor del 70% del valor previsto para dos pulmones. Sobre la base de estos datos los autores especulan que los pacientes jóvenes tienen una mayor capacidad para compensar la pérdida de tejido pulmonar a través del crecimiento, mientras que la dilatación del pulmón restante se vuelve más importante en los pacientes mayores.

Cambios fisiológicos postcirugía

Se han propuesto una serie de factores fisiológicos para regular la iniciación y la modulación del crecimiento pulmonar, incluyendo la distensión mecánica del resto del pulmón y aumento del flujo sanguíneo al tejido residual. Sin embargo, no se ha demostrado que ningún estímulo tenga en cuenta toda la respuesta de crecimiento. El estiramiento o la distensión del pulmón restante se considera como el factor principal que regula el crecimiento pulmonar. Después de la cirugía, el pulmón restante y el mediastino se desplazan hacia el hemitórax vacío y el estiramiento es inducido en estructuras alveolares y endoteliales por aumento de la inflación del pulmón restante y aumento del flujo sanguíneo. Se cree que la deformación mecánica de estas fuentes genera las señales que inician el crecimiento pulmonar. La evidencia de esto se basa en varias observaciones indirectas. La presión positiva

constante en las vías respiratorias (sobreinflación ventilatoria) indujo cambios en el contenido de AMPc pulmonar y en la actividad de la proteína quinasa ⁽¹¹⁾. Se han hecho investigaciones en donde se realizó la resección pulmonar se colocó prótesis para evitar la desviación del mediastino y se midió luego el crecimiento pulmonar, estos datos indican que el crecimiento pulmonar no es simplemente una respuesta pasiva a una presión intratorácica negativa para llenar un espacio vacante. Parece haber otras señales que estimulan la expansión y el crecimiento pulmonar incluso cuando se alivia la tensión pulmonar y cuando el espacio no está fácilmente disponible. Los mecanismos por los cuales las fuerzas mecánicas regulan las respuestas celulares no se conocen.

La distribución del flujo sanguíneo pulmonar se altera de tal manera que todo el gasto cardíaco se desvía hacia el resto del pulmón o segmentos restantes. Se ha planteado la hipótesis de que el aumento de la perfusión podría modular el crecimiento pulmonar al suministrar una cantidad incrementada de nutrientes o factores estimulantes del crecimiento al pulmón restante, eliminando los factores supresores del crecimiento, aumentando la actividad metabólica de las células o distendiendo físicamente los vasos pulmonares ⁽¹³⁾. La hipoxia es un estimulante conocido del crecimiento pulmonar postnatal, la hipoxia alveolar amplifica el crecimiento alveolar iniciado por otras señales como la deformación mecánica durante la maduración, sin embargo la hipoxia sola no puede reiniciar el crecimiento alveolar. Su sugiere que el oxígeno ambiente puede alterar la respuesta en el crecimiento pulmonar. Se ha demostrado que los factores inducidos por la hipoxia, el factor-1 α inducido por hipoxia (HIF-1 α) y el factor mitogénico inducido por hipoxia (HIMF) se elevan durante el crecimiento. Otros factores fisiológicos implicados en la respuesta a PNx incluyen el sexo (Sekhon y Thurlbeck, 1992), el embarazo (Faridy et al., 1988; Khadempour et al., 1992; Sekhon & Thurlbeck, 1992) y hormonas por ejemplo, hormonas suprarrenales (Bennett et al., 1985, Faridy et al., 1988, Khadempour et al., 1992, Sekhon & Thurlbeck, 1992) y hormona de crecimiento (Brody y Buhain, 1973, Bennett et al., 1985, Faridy et al., 1988, Khadempour et al., 1992, Sekhon & Thurlbeck, 1992).

Hasta la fecha, hay poca investigación para conocer las vías celulares implicadas en la realveolarización en el contexto resección pulmonar. La comprensión de los

cambios celulares y morfológicos que se producen durante la formación de nuevos alvéolos se basa principalmente en estudios de desarrollo pulmonar normal (Morrisey & Hogan, 2010). Durante la alveologénesis, los sáculos formados durante la fase sacular del desarrollo pulmonar están subdivididos por el crecimiento de crestas conocidas como septos secundarios y tanto los progenitores de miofibroblastos como las células endoteliales vasculares migran a estas crestas. Los septos primarios y secundarios inmaduros contienen dos capas capilares, una a cada lado de una capa central de miofibroblastos intersticiales que contienen intersticio. A medida que los alvéolos maduran, los septos se vuelven más delgados, el miofibroblasto intersticial desaparece y los capilares se remodelan para formar una unidad con las células endoteliales que se unen estrechamente a los neumocitos tipo 1, permitiendo un eficiente intercambio gaseoso. El proceso de alveologénesis implica la coordinación temporal y espacial precisa de múltiples linajes celulares. La generación y diferenciación de los componentes vasculares y mesenquimatosos, así como las células epiteliales alveolares necesarias para realizar los alvéolos, requieren numerosas interacciones celulares y vías de señalización. Actualmente, se sabe poco sobre los puntos en común entre los mecanismos durante el desarrollo normal y durante la realveolarización después de PNx o durante la reparación alveolar en otros modelos de enfermedades pulmonares crónicas⁽¹⁴⁾.

Los neumocitos tipo 2 (NT2) productor de surfactante ha sido reconocido por muchos años como un papel en la homeostasis pulmonar normal y en la reparación tisular. Más recientemente se ha demostrado que los NT2 es auto-renovadora y progenitora de los neumocitos tipo 1 (NT1), la célula epitelial responsable del intercambio gaseoso. Hoy en día es ampliamente aceptado que las células SPC (Surfactant Proteína C), que es capaz de dividirse asimétricamente tanto para autorreducirse como para dar lugar a NT1 (revisado en Uhal, 1997). Sin embargo, una pérdida de NT1 debido a lesión epitelial desencadena la liberación de NT2 para luego recuperar la capacidad de proliferar y expresar numerosos genes relacionados con el ciclo celular (Bui et al., 1995). Otras células como las células progenitoras hematopoyéticas esta en discusión si tienen alguna repercusión en el crecimiento pulmonar ⁽¹⁵⁾.

Otra interacción celular que es crítica para la realveolarización es la que existe entre el endotelio vascular y el epitelio alveolar. Los experimentos endotelial / epitelial sugirieron que la activación de del factor de crecimiento endotelial vascular (Vegfr2) y del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblasto en células endoteliales capilares pulmonares (PCEC) después de PNx desencadena la producción de metaloproteinasa 14 de matriz (MMP14), estimulando a su vez la expansión de células epiteliales. Por lo tanto, la señalización de células endoteliales capilares pulmonares puede desempeñar un papel importante en la proliferación de células epiteliales durante el rebrote pulmonar compensatorio. Sin embargo, no está claro si la señalización recíproca de las células epiteliales está implicada en la proliferación y diferenciación de los otros tipos celulares que son claves para la generación de nuevas unidades funcionales de intercambio gaseoso (15).

Factores de crecimiento pulmonar

Factor	Detalle
Factor de crecimiento hepático (HGF)	En post neumonectomía se incrementa
Factor de crecimiento Keratonocítico (KGF)	Ha aumentado en animales 4 días luego de resección pulmonar
Factor de crecimiento epidermoide (EGF)	Se ha visto aumento en animales post operados
Factor 1 de transcripción tiroideo (TIF-1)	Se ha visto aumento en animales post operados de lado izquierdo
Acido retinoico	Se ha visto aumento en animales post operados
Receptor eritropoyetina	Se aumenta la expresión
Factor de crecimiento vascular (VEGF)	Aumenta el crecimiento pulmonar y su expresión esta aumentada
Oxido nítrico sintetasa endotelial	Se aumenta la expresión

Paisley, D. et. al.

Además de la información obtenida a través del estudio cirugía experimental, las investigaciones que utilizan modelos preclínicos en los que existe un déficit en el número alveolar también han proporcionado una visión de las vías moleculares que son importantes en la promoción de la realveorización. En particular, el modelo de la elastasa en enfisema ha demostrado ser importante en estas investigaciones (revisado en Stevenson & Birrell, 2011). En este modelo, una sola instilación

intratraqueal de elastasa o papaína induce una respuesta inflamatoria aguda transitoria seguida de una ampliación del espacio aéreo similar a la forma difusa de enfisema observada comúnmente en pacientes con deficiencia de α 1-antitripsina. Debido a la rápida aparición de enfisema progresivamente empeorando y en gran parte irreversible, este modelo ha demostrado ser particularmente útil para el estudio de abordajes terapéuticos dirigidos a la reparación o reversión de la destrucción enfisematosa del tejido alveolar. Quizás entre estos estudios se destacó la demostración de Massaro & Massaro (1997) de que el ácido todo-transretinoico (atRA) podría revertir los cambios enfisematosos inducidos por la administración de elastasa. Estos hallazgos fueron y siguen siendo polémicos, ya que varios grupos han sido incapaces de replicar los efectos de la ARA. El estudio FORTE (Viabilidad de la terapia retinóide para el enfisema) fue un ensayo a corto plazo, controlado con placebo, en pacientes que recibieron atRA o ácido retinoico 13-cis (Roth et al., 2006). Se ha sugerido que la falta de efecto de cualquiera de los tratamientos en este estudio es el resultado de los compuestos que inducen el auto-metabolismo (autoinducción). Para eludir esto, Hoffmann-La Roche desarrolló palovaroteno (RO3300074), un receptor selectivo de ácido retinóico oral γ (RAR- γ) agonista. Hasta la fecha, la eficacia clínica de Palovarotene se ha probado en dos ensayos clínicos. Tanto en el REPAIR (tratamiento con Retinoide de Enfisema en Pacientes en el Registro Internacional α 1-antitripsina) como en el TESRA (Tratamiento de Emphyse con un Agonista Retinoide Selectivo), el palovaroteno no mostró un beneficio significativo en términos de las medidas de resultado primarias (Stolk et al. Jones y Rames, 2011). Curiosamente, en el estudio REPAIR, a pesar de no haber mejorado significativamente el VEF1, en el grupo de estudio general, disminución significativa en la declinación en VEF1 ⁽¹⁷⁾.

Como podemos observar el crecimiento pulmonar ha sido estudiado de manera experimental así como ciertas de estas conclusiones de los estudios han sido probados y reafirmados en los humanos, otro método de poder ver si el pulmón luego haber sufrido resección vuelve a su función normal es mediante las pruebas de función pulmonar, hemos citado ciertos artículos para respaldar la normalización por ejemplo kajimu y colaboradores en 1998, evaluaron 27 pacientes que habían sido sometidos a lobectomía pulmonar por enfermedad quística pulmonar. La función pulmonar se evaluó una o dos veces al año de 1 mes a 13 años después de

la operación. El porcentaje de capacidad vital (% VC) disminuyó después de la lobectomía, pero los valores normales se recuperaron un año después de la operación. El porcentaje de volumen espiratorio forzado (% FEV) 1,0 aumentó después de la lobectomía y se mantuvo alto durante 10 años después de la cirugía. El volumen residual a la capacidad pulmonar total (RV / TLC) aumentó después de la lobectomía, pero había vuelto a la normalidad después de 1 a 2 años después de la cirugía. El trastorno para el cual el paciente fue operado no influyó en el VC correlacionado o RV / TLC, pero el porcentaje correlativo de FEV 1.0 fue mayor después de una enfermedad adenomatoide quística en comparación con la atresia bronquial. La infección preoperatoriamente disminuyó el VC correlacionado y los valores de RV / TLC aumentados en comparación con los casos no infectados. Los autores concluyen que la VC después de la lobectomía infantil aumenta a valores superiores a los esperados con respecto al volumen pulmonar restante en 2 años. La edad de más de 4 años y las infecciones preoperatorias son los principales factores que limitan la función pulmonar ⁽¹⁸⁾.

En 1998 Nakijama y colaboradores concluyeron que el VC después de la lobectomía se recupera por encima del valor predicho para el volumen pulmonar a partir de 2 años donde aumenta en la misma medida que en niños sanos. Los principales factores que limitan la normalización en pruebas de función pulmonar después de la lobectomía parecen ser la edad en la operación de más de 4 años y las infecciones pulmonares preoperatorias ⁽¹⁸⁾. También se ha estudiado la resecciones pulmonares en cuanto a las malformaciones congénitas de la vía aérea demostrando una recuperación de la función pulmonar normal en la mayoría de los niños que se sometieron a la resección pulmonar especialmente en menores de 1 año. Cuando estos resultados se combinan con la seguridad establecida de la resección pulmonar en el período neonatal e infantil, parece haber amplia evidencia para apoyar una filosofía de la intervención previa en los lactantes con lesiones pulmonares congénitas sin el temor de causar morbilidad respiratoria a largo plazo. Sin embargo, es claro que se necesita más evidencia, basada en una población más grande, evaluada prospectivamente, para responder definitivamente a esta pregunta ⁽²⁰⁾.

El factor más importante para determinar el pronóstico después de la resección pulmonar es la selección del paciente, siendo los mejores candidatos los que presentan una enfermedad pulmonar localizada acompañada de síntomas persistentes. Esto coincide con lo observado en nuestros pacientes: aquellos con una enfermedad difusa (secuela de adenovirus, inmunodeficiencia, fibrosis quística) presentaron una disminución parcial de su sintomatología previa, y aquellos con BQ localizadas, ésta desapareció. En la FQ los pulmones están afectados en forma difusa pero en algunos pacientes puede predominar la enfermedad focal, siendo el lóbulo más frecuentemente comprometido el superior derecho. La lobectomía puede ser una opción útil de tratamiento en estos pacientes cuando la terapia médica ha fallado, permitiendo cierto grado de recuperación pulmonar. Esta situación clínica también se ha demostrado en pacientes con disinesia ciliar y BQ, principalmente localizadas en un lóbulo. No siempre se observa mejoría en los parámetros de función pulmonar postoperatoria, lo que está relacionado al volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) preoperatorio; si éste es superior al 40%, la evolución es mejor ⁽¹⁹⁾.

Las pruebas de función respiratoria son un elemento fundamental para evaluación preoperatoria, también ayuda a evaluar riesgo y morbilidad operatoria, así como el seguimiento de los pacientes luego de ser operado. La espirometría es una prueba de función pulmonar que evalúa la mecánica respiratoria que mide principalmente la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo con esto estima el FEV₁/FVC determinando si hay obstrucción, restricción o normal tomando en cuenta el límite inferior de la normalidad, de las indicaciones de esta prueba tenemos que pueden ser diagnóstica, monitorización de enfermedades, en salud ocupacional, seguimiento para pacientes expuestos a tóxicos, salud pública. Dentro de las indicaciones diagnósticas tenemos; Evaluación de riesgo preoperatorio donde es indispensable antes de cirugía de resección pulmonar, dentro de la indicación de monitorización se usa antes y después de intervenciones terapéuticas en enfermedades pulmonares⁽²⁴⁾.

Existen otras pruebas de función pulmonar que nos ayudan a valoración preoperatoria y postoperatoria una de estas es la pletismografía corporal la cual es una prueba que mide la mecánica pulmonar midiendo principalmente la capacidad

residual funcional, logrando finalmente medir los volúmenes pulmonares por eso es considerada prueba Gold estándar para medición de volúmenes pulmonares, esta medición utiliza la ley de Boyle para poder calcular FRC en donde en condición isotérmica el volumen es inversamente proporcional a la presión que se calcula al obturarse boquilla y calculando la capacidad residual funcional. Esta prueba tiene su indicación para la evaluación preoperatoria de cirugía de reducción de volumen, así como luego de esta para Monitorización y vigilancia de enfermedad con fines clínicos. Los resultados de esta prueba pueden interpretarse partiendo de los volúmenes pulmonares si están normales, aumentados o disminuidos según el límite inferior de la normalidad, pudiendo tener datos de hiperinsuflación, normal o restricción y pudiendo ver si hay datos de atrapamiento aéreo según los otros volúmenes que se obtienen⁽²⁵⁾.

La capacidad de difusión de monóxido de carbono es una prueba que nos mide la transferencia de oxígeno desde los alveolos hasta los eritrocitos que pasan en los capilares pulmonar, principalmente se hace a través de una sola respiración utilizando monóxido de carbono, también se puede medir la ventilación alveolar y volúmenes pulmonares ya que a la mezcla de gases se agrega un gas inerte que puede ser helio, metano o neón. También precisa de indicación en evaluación preoperatoria en resección pulmonar y en cirugía de reducción de volumen por lo que nos puede dar una idea la capacidad de difusión previa a la cirugía y luego de la cirugía esperando que por los cambios que se producen luego de una lobectomía o neumonectomía compensen la pérdida de volumen pulmonar que puede intercambiar oxígeno y dióxido de carbono⁽²⁶⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad pleuropulmonar complicada es una de las patologías que ha incrementado su incidencia en los últimos años; el diagnóstico temprano y manejo oportuno disminuyen la morbimortalidad a largo plazo de los pacientes y al realizarse estas acciones se modifica el curso de la enfermedad, siendo el manejo quirúrgico bajo criterios específicos uno de los pilares fundamentales del tratamiento.

El seguimiento de los pacientes postoperados es importante ya que la meta final de un paciente que ha sido sometido a un procedimiento quirúrgico es que siga su vida normal sin limitaciones, es por ello que el presente trabajo pretende aportar información sobre cuáles son los resultados de las pruebas de función respiratoria en los pacientes sometidos a resección pulmonar en el Instituto Nacional de Pediatría, para así probar que el crecimiento pulmonar se puede documentar mediante la realización de pruebas de función pulmonar y que los pacientes igualan los valores normales para los predichos establecidos.

Pregunta de investigación: ¿Cuáles son los resultados de las pruebas de función pulmonar en los pacientes postoperados de resección pulmonar?

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento en el Instituto Nacional de Pediatría no se ha realizado una tesis donde se evalué la función pulmonar por medio de espirometría, pletismografía y DLCO en los pacientes sometidos a resección pulmonar. Existe un solo estudio de 1998 donde se realizó espirometría a 7 pacientes y se encontraron los valores aumentados para su predicho, de ahí la importancia de realizar este estudio y documentar el crecimiento pulmonar mediante otras pruebas de función pulmonar. Los resultados de este estudio se podrían utilizar como referencia ya que no hay muchas investigaciones en pediatría que nos demuestren de manera cuantitativa la función pulmonar en pacientes postoperados, también podrían generalizarse los resultados a otras poblaciones y países ya que el Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia de tercer nivel.

OBJETIVOS:

GENERAL

Describir los hallazgos funcionales respiratorios encontrados en los pacientes post operados de resección pulmonar en el servicio de neumología pediatria del Instituto Nacional de Pediatría durante el período Junio 2012 a Junio 2017.

ESPECÍFICOS

- Determinar la indicación de la neumonectomía (parcial o total)
- Identificar el grupo de edad y el sexo más frecuente en los que se realizaron las pruebas de función pulmonar.
- Describir cual es la prueba de función pulmonar más utilizada en los pacientes post operados de pulmón.
- Describir los valores obtenidos en las espirometrías de los pacientes postoperados.
- Determinar los resultados los resultados en la pletismografía y comparar con los valores normales para la edad.
- Identificar los valores de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en los pacientes post operados.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en el cual se tomarán los pacientes postoperados de resección pulmonar (neumonectomía, lobectomía, o segmentectomía) durante los 5 últimos años y se revisarán los archivos de las pruebas de función pulmonar procediendo a realizar una descripción de los hallazgos encontrados con los parámetros medidos según la prueba de función respiratoria realizada.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Niños mayores de 6 años con diagnóstico post operado de resección pulmonar y que se les haya realizado alguna prueba de función respiratoria en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Junio 2012

a Junio 2017.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Niños menores de 6 años
- Pacientes los cuales tienen patologías pulmonares que puedan afectar las pruebas de función respiratoria (afección intersticial, fibrosis pulmonar, deformidades torácicas)
- Pacientes que no pueden realizar prueba de función respiratoria por otros impedimentos físicos

TABLA DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Postoperado Neumonectomía	La neumonectomía consiste en la extirpación quirúrgica total o parcial de uno o ambos pulmones. Las indicaciones de este procedimiento son varias siendo en pediatría las más frecuentes secundarias a neumonías complicadas.	Nominal	1=Parcial 2= Total
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta es que a menor edad mejores resultados de función pulmonar	Intervalo	Años

Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Pruebas de función pulmonar	Son aquellas que se realizan para valorar el estado funcional del aparato respiratorio	Nominal	1.- Espirometría 2.-Pletismografía 3.- Capacidad de difusión de monoxido de carbono
Aceptación del Tratamiento	Del latín acceptatio que se refiere a la acción y efecto de aceptar algo, recibir algo sin oposición. Esta variable es importante para saber por qué sí o no fue aceptado el tratamiento quirúrgico	Nominal	1= Si 2= No (por qué)
Resultado de las pruebas de función pulmonar	Se sabe que es un nombre de efecto formado a partir del participio del verbo resultar y este a su vez proviene del latín resultare (saltar hacia atrás, rebotar, ser devuelto, etc.). En pocas palabras cuando hablamos de resultado no es más que un efecto o la consecuencia de un hecho	Nominal	1.- Normal 2.- Disminuida en DLCO, sugestiva restricción en espirometría, restricción en pletismografía 3.- Aumentada en DLCO, obstrucción en espirometría, hiperinsuflación en pletismografía

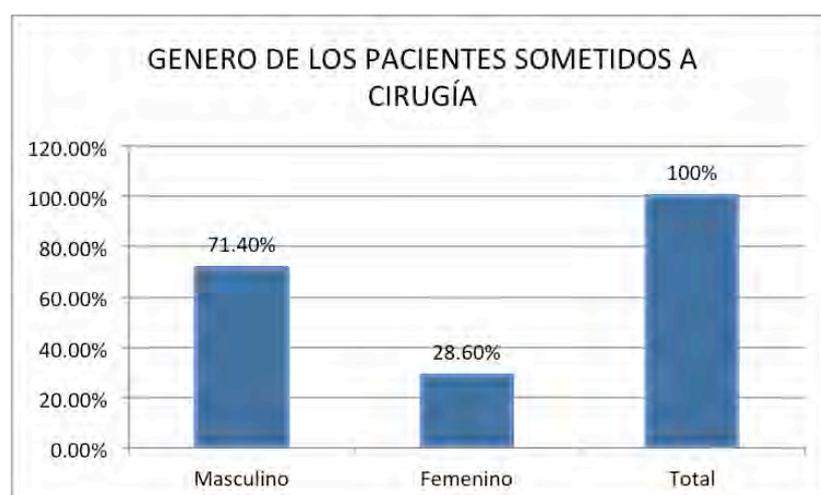
Análisis Estadístico

Se elaboro una base de datos que incluyo las variables seleccionadas en el estudio, para ello se utilizara el programa Microsoft Excel 2011 versión 14.7.2, de donde se obtuvieron graficas, así como también se utilizaron algunas medidas de tendencia central de los datos obtenidos.

Resultados

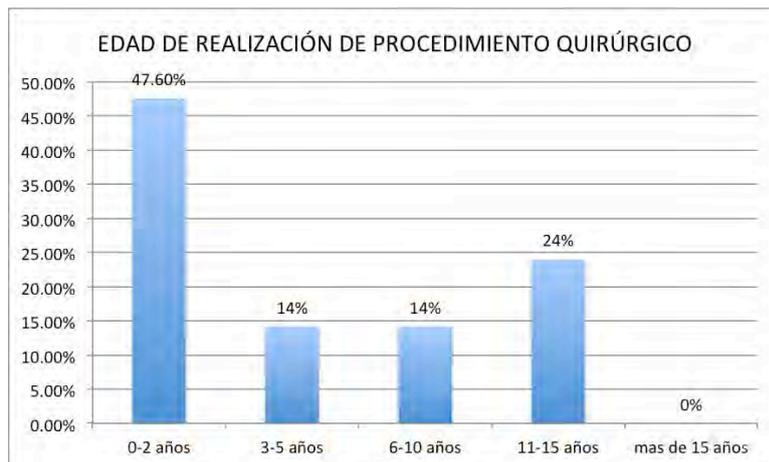
Se busco los archivos de los pacientes post operados en el departamento de neumología y cirugía de tórax, de los cuales se operaron un total de 55 pacientes durante el periodo estudiado (5 años) de estos se incluyeron 42 pacientes (76%), 13 pacientes no cumplían con criterios de inclusión y contaban con otras patologías que podrían afectar las pruebas de función pulmonar.

Dentro de la población estudiada de los 42 pacientes sometidos a algún procedimiento quirúrgico de tórax 30 eran del sexo masculino (71.4%) y 12 del sexo femenino(28.6%).

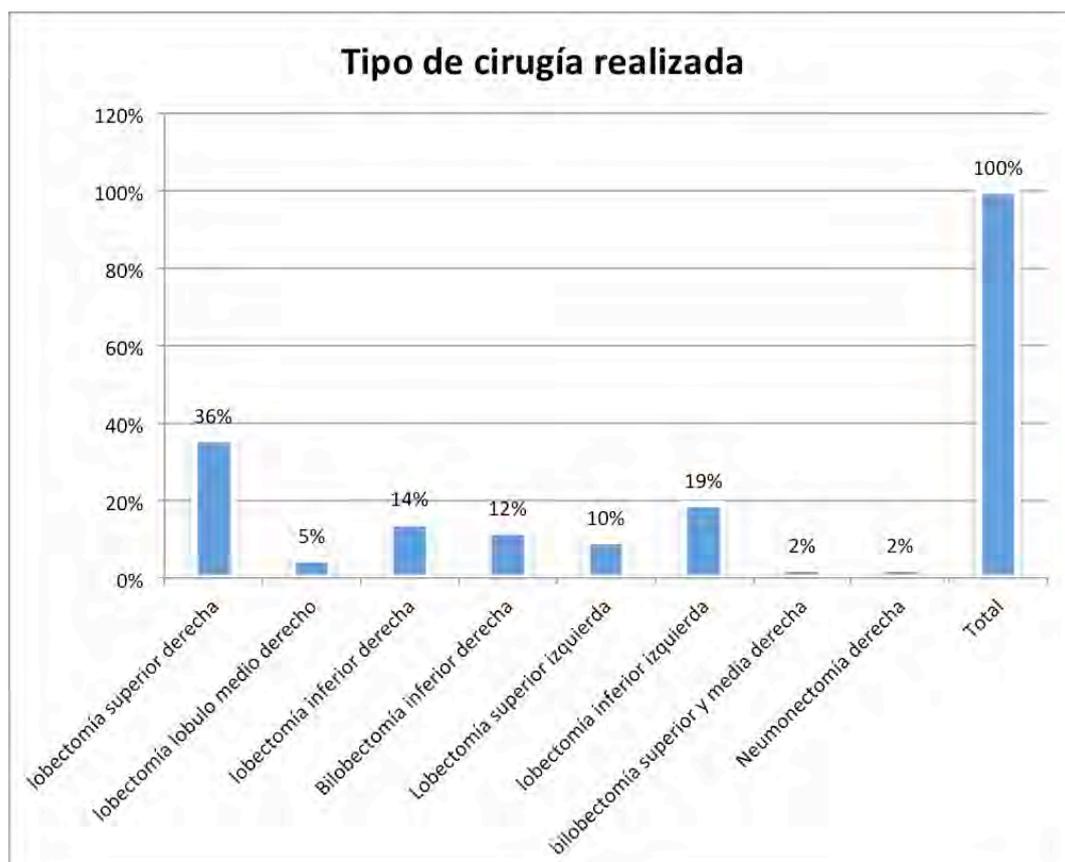


La edad de realización del procedimiento quirúrgico fue la mas frecuente comprendida entre los 0-2 años con total de 20 niños que corresponde al 47,2% del total de la población estudiada, seguido con 10 pacientes (24%) la edad comprendida entre 11-15 años, por ultimo las edades comprendidas entre 3-5 años y 6-10 años en un 14%, y no hubo pacientes mayores a 15 años. Se incluyo inicialmente a los pacientes menores de 6 años ya que por el periodo de estudio

comprende 5 años estos podían realizar pruebas de función respiratoria al cumplir los 6 años.



De las cirugías realizadas en los 42 pacientes estudiados la resección del lóbulo superior derecho fue el mas frecuente encontrando este lobectomía en 36% de los pacientes (15), seguido por la lobectomía inferior izquierda en un 19% (8), y en tercer lugar con un 12% la lobectomía inferior derecha. Las bilobectomías que se realizaron la mas frecuente fue la inferior derecha (incluyen lóbulo medio y lóbulo inferior) y solo se realizo en 1 paciente neumonectomia derecha (2%).



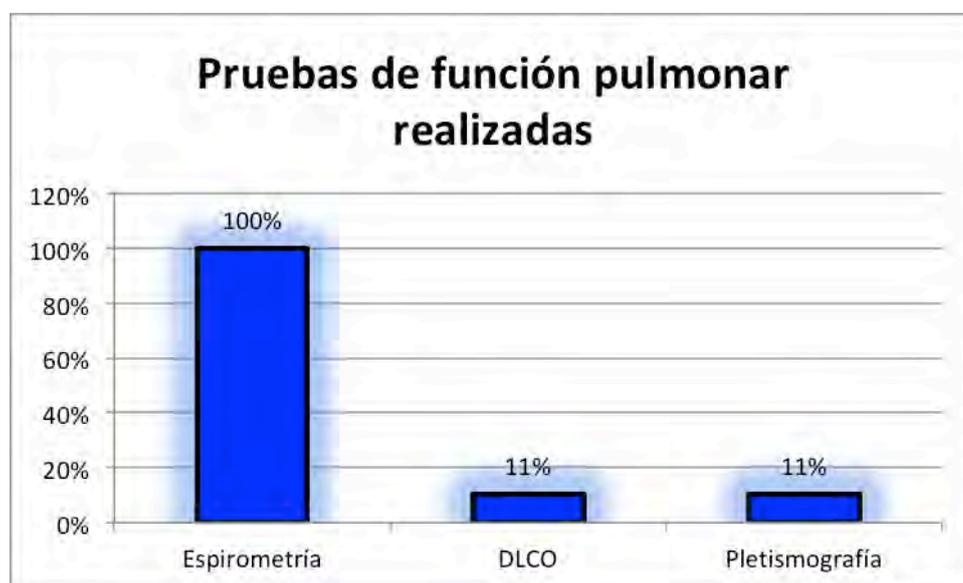
Los pacientes sometidos a estas resecciones se busco cuales fueron las causas de dichos procedimientos encontrándose que la neumonía complicada es la causa mas frecuente por la cual se realizo resección pulmonar en un 26% que equivale a 11 pacientes, en segundo lugar con 8 pacientes fue la neumonía necrosante que ocupa el 19% del total, en tercer lugar con 14% se encuentra el absceso pulmonar, seguidas por malformación adenomatoidea quística y bronquiectasias localizadas con un 12%.



Del total de 42 pacientes que se incluyeron en el estudio en el 55% de los pacientes no se realizo ninguna prueba de función respiratoria, en 45% (19) se hizo alguna prueba de función respiratoria, de las cuales el 100% de estas pruebas fueron hechas post procedimiento y ninguna previa a este.



De las 19 pruebas realizadas a 2 pacientes se les hizo mas de 1 prueba (DLCO y pletismografía), del total de los 19 pacientes a cuales se les realizo prueba de función pulmonar la prueba que mas se realizo fue la espirometría realizándose en un 100% (19) seguido en 11% por la pletismografía y capacidad de difusión de monóxido de carbono.



La espirometría es la prueba que mas se realizo en los pacientes estudiados en un total de 19, de estas pruebas el 47% de los pacientes a los cuales se les realizo tuvo como resultado restricción, seguidos por una espirometría normal en 37% de los pacientes y solo el 16% de estos con datos de obstrucción. A 31.5% se les realizo espirometría control al año después de la primera solo habiendo un cambio en 4 pacientes (21%) siendo el mas frecuente de restricción a una prueba normal, si se suma el 47% mas el 21% que al año tuvieron pruebas con valores normales al final un total 58% tuvieron una espirometría normal para la edad. La edad media de realización de la espirometría fue de 11.5 años de edad, siendo la edad mas frecuente de realización 14 años y la mediana 10 años, la edad mínima de realización de la prueba fue de 7 años y la máxima 18, el promedio de edad que se realizo la espirometría luego de haber sido operado fue de 4.6 años siendo el intervalo mínimo 1 año y máximo 12 luego de la cirugía.



De las otras pruebas de función pulmonar realizadas del total de 19 pacientes solo el 11% se les realizó otra prueba diferente a la espirometría, de las cuales en la DLCO a los 2 pacientes post operados que se les realizó tuvieron una prueba normal ajustado por altitud, y en la pletismografía a los 2 pacientes que se les realizó tuvieron atrapamiento aéreo los cuales se clasificó como grave.



Discusión

Durante el estudio pudimos observar datos similares a la literatura revisada, en estudios epidemiológicos los cuadros infecciosos a nivel pulmonar son más frecuentes en hombres concordando con lo observado en nuestro estudio donde la relación hombre: mujer fue de 2.5:1 siendo el 71.4% concordando con datos CJ Lozano et al donde reportaron la máxima incidencia de casos de IRA en varones con un promedio de edad de 19 meses. La edad de realización de la cirugía siendo

el grupo etario de edad mas frecuente en menores de 2 años con el 47% de toda la población estudiada concordando con los datos citados previamente y el estudio realizado en el instituto nacional de pediatría de 1893 casos entre los años 1971 – 2005, donde el grupo etario mas frecuente fueron los menores de 2 años y tuvieron una relación H:M de 2:1 que es similar a las obtenidas en nuestro estudio^(5, 21).

Solo el 14% de todas las neumonías requieren alguna intervención quirúrgica en nuestro estudio la causa principal de resección pulmonar fue la neumonía complicada en un 26% que si se suman las otras causas de complicaciones como la neumonía necrosante y el absceso pulmonar suman un 59% comparado con las malformaciones congénitas en donde la malformación adenomatoidea quística fue la causa del 12% de la resección pulmonar si se suman las otras malformaciones solo ocupan el 18% de la población en estudiada. Dentro de la cirugía realizada solo en 1 caso se realizo neumonectomía y en 97% de los casos fue parcial que puede ser explicada por los casos obtenidos ya que la mayoría fue secundaria a una neumonía complicada seguidos por malformaciones congénitas y como se ha descrito en la literatura internacional la mayoría de estas 2 patologías se confieren a un lóbulo pulmonar o segmento pulmonar. En lo anatómico se observo que el 36% el lóbulo superior derecho fue el mas resecado seguido por la lobectomía inferior derecha en 19% no observándose en este estudio ninguna predilección por la malformaciones congénitas de algún lóbulo como se describen en estudios epidemiológicos de malformaciones pulmonares, encontrando que lóbulo mas afectado por neumonía complicada es el superior derecho en donde se tuvo que realizar resección lobar esto podría darse ya que son áreas de buena ventilación pero no tienen buena irrigación y pudiese afectar la respuesta inflamatoria del huésped y consecuente la respuesta inmunitaria causando enfermedad pleuropulmonar complicada, comparado con datos de ciertas complicaciones observadas en neumonías por ejemplo los abscesos pulmonares observados por Asher MI et.al donde es mas frecuente en segmentos superiores de lóbulos inferiores y segmento posterior de lóbulo superior derecho lo cual concuerda con nuestro estudio, no encontrando un patrón especifico para la afección de lóbulos en malformaciones congénitas como las descritas por Pérez Fernández et. al ^(5,27).

En cuanto a la realización de pruebas de función pulmonar idealmente todo paciente

que se someta a procedimiento quirúrgico tiene que tener evaluación preoperatoria de su función pulmonar para dar una idea cual si el área que será resecada todavía participa de los cambios gaseosos pulmonares y para poder realizar cálculo final debe hacerse para estimar los valores residuales de la función pulmonar, en nuestro estudio no se realizo ninguna prueba preoperatoria que puede explicarse que no hay un protocolo preoperatorio para pacientes que serán sometidos a resección pulmonar y que también la mayoría de los pacientes que se someten a esto son por complicaciones de neumonías y estas son mas frecuentes en niños menores de 2 años⁽²²⁾. En las evaluaciones preoperatorias el VEF₁ es el parámetro espirométrico usado más a menudo para dicho fin, seguido de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) o del consumo máximo de oxígeno VO₂ máximo. A los valores estimados se le suma la designación *ppo* para indicar que el parámetro se estimó para el postoperatorio tardío, o sea, de 3 a 6 meses después del procedimiento operatorio (VEF₁ ppo, DLCO ppo y VO₂ máximo ppo), para poder obtener estos calores se usa este método: Valor preoperatorio = (valor preoperatorio/T) × R donde T = 19 - número de segmentos obstruidos y R = T - número de segmentos funcionantes que serán resecados, Se ha estudiado que los valores VEF₁ y/o DLCO postoperatorios inferiores al 30% esta considerados contraindicaciones absolutas para la cirugía de resección pulmonar debido a la alta incidencia de complicaciones. Los valores entre 30 y 40% frecuentemente ofrecían riesgos mayores que los beneficios previstos por la cirugía, por lo que habría que complementar estudios mas avanzados en estos pacientes⁽²³⁾. De los 42 pacientes que inicialmente se incluyeron luego de la cirugía se realizo pruebas a 45% de estos, de los cuales tal como se comenta en otros estudios de pacientes postoperados, la espirometria fue la que se realizo en 100% de los 19 pacientes, seguidos por pletismografía y DLCO, en cuanto a la espirometria la cual fue la prueba mas indicada en donde el promedio luego de haber sido operado fue de 4.6 años pudiéndose realizar de manera mas precoz estas pruebas como las descritas por Nakajima C et. al en donde encontró normalización de las pruebas a partir de 1-2 años luego del procedimiento⁽¹⁸⁾. En nuestro estudio la espirometría es una importante prueba de monitorización la cual nos arrojo valores normales en 36% de los pacientes , restricción en 47% que puede explicarse por la falta de volumen que se pierde al ser extirpado un lóbulo pulmonar, cabe mencionar que en ninguna de las espirometrías se hizo corrección por peso

seco del pulmón y lóbulos expresados como porcentaje del peso pulmonar total que se utiliza con mas frecuencia en pacientes adultos siendo estos los valores promedios; lóbulo superior derecho 19.52%, lóbulo medio 8.34%, lóbulo inferior derecho 25.26%, lóbulo superior izquierdo 22.48% y lóbulo inferior izquierdo 24.61% en comparación con el paciente pediátrico donde esta bien documentado el reclutamiento de nuevos alvéolos en el pulmón restante en lugar de la distensión de los alvéolos existentes observados en los pacientes adultos descritas en 1969 por Stielle⁽¹²⁾ . De esto pacientes a 31.5% se les realizo una nueva prueba de función respiratoria al año de edad y 21% cambiaron de restricción a normal 4 pacientes cambiando el porcentaje de espirometría normales a 58% pudiendo explicar la compensación teórica del resto de segmentos pulmonares. En cuanto a la pletismografía se realizo en 2 pacientes en donde se observo volúmenes pulmonares normales con atrapamiento aéreo grave, esto puede deberse que cuando existe resección pulmonar hay una compensación con hiperinsuflacion en los otros lóbulos aumentando grado de atrapamiento aéreo para compensar la falta de volumen pulmonar en el tórax⁽¹⁸⁾. La capacidad de difusión de monóxido de carbono se realizo en 11% de los 19 pacientes estudiados dando como normal, esto es lo esperado ya que los cambios postoperatorios con hipertrofia de los alveolos, aumento del flujo vascular a las áreas que aumenta su volumen compensan las perdidas de difusión que se produjo durante la resección pulmonar^(11,18).

Conclusión

- ✓ La indicación mas frecuente de procedimiento quirúrgico son secundarias a neumonía complicada en el grupo menor a 2 años con una relación H:M de 2.5:1 , siendo la lobectomía superior derecha la mas realizada
- ✓ La edad media de realización de pruebas de función respiratoria después de procedimiento quirúrgico fue de 4.6 años siendo mas frecuente en hombres.
- ✓ La prueba de función pulmonar mas realizada fue la espirometría, realizada en 45% de los sujetos que se incluyeron para el estudio, de las cuales no se documento ninguna preoperatoria todas realizadas luego del procedimiento.
- ✓ Otras pruebas realizadas fueron pletismografía y DLCO realizándose solo en

11% de los casos, siendo normal la capacidad de difusión en los pacientes incluidos y en la pletismografía el 100% tenía datos de atrapamiento aéreo.

- ✓ Las pruebas de función pulmonar son un elemento importante en la evaluación preoperatoria nos ayudan a estratificar el riesgo, predecir mortalidad y morbilidad durante y posterior a procedimiento de resección pulmonar, también nos ayuda a poder predecir la función pulmonar residual de los pacientes, concluimos que todo hospital se beneficiaría de contar de protocolos preoperatorios de los pacientes que serán sometidos a procedimientos de resección pulmonar.

Bibliografía

1. Caussade S, Zúñiga S, García C, González S, Campos E, Soto G, et al. Resección pulmonar en pediatría. Serie clínica y evaluación de la función pulmonar postoperatoria. Archivos de Bronconeumología. [Revista en internet] 2001[citado 20 septiembre 2017]; 37(11): Pp. 482-488. doi:10.1016/S0300-2896(01)75127-7. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289601751277>
2. Wilmott R, Bush A, Deterding R, Ratjen F. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. [Libro en internet] 1998[citado 10 octubre 2017]; 6ta edición: Pp.120-121
3. Salinas JA. Patología pulmonar congénita: Evaluación y manejo perinatal. Revista médica clínica los condos. [Revista en internet] 2016[citado 13 marzo 2018]; 27(4): Pp. 485-498. doi: 10.1016/j.rmclc.2016.07.008. Disponible en internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401630058X>
4. Laberge JM, Puligandla P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg. [Revista en internet] 2005[citado 26 septiembre 2017]; 14(1): Pp. 16-33. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2004.10.022>. Disponible en internet: <https://pdfs.semanticscholar.org/0112/fc5ee2e3c9f7b8e7b17fe93e55fb7e27646d.pdf>
5. Pérez-Fernández L, Cabrera RJ, Figueroa BV. Malformaciones Congénitas Broncopulmonares. Toma de Decisiones para Diagnostico, Clasificación y Tratamiento.
6. Pérez-Fernández L, Cuevas Schacht FJ, D'arago V, Ramiro Jorge Cabrera Meneses. Bronquiectasias
7. Pérez-Fernández L. El Espectro De Las Complicaciones Pleuropulmonares De Las Neumonías Infecciosas. Aspectos Esencialmente Quirúrgicos
8. Ojeda-González J, Paret- Correa N, Ojeda-Delgado L. Consideraciones sobre anestesia en cirugía torácica. Medisur. [Revista en internet] 2013[citado 5 diciembre 2017]; 11(5): Pp. 1-21. Disponible en internet en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2568/1332>

9. Langston C, Sachdeva R, Cowan MJ, Haines J, Crystal RG, Thurlbeck WM. Alveolar multiplication in the contralateral lung after unilateral pneumonectomy in the rabbit. *Am Rev Respir Dis.* [Revista en internet] 1977[citado 20 noviembre 2017]; 115(1): Pp. 7-13. doi: 10.1164/arrd.1977.115.1.7. Disponible en internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/835893>
10. Brown LM, Rannels S, Rannels E. Implications of post-pneumonectomy compensatory lung growth in pulmonary physiology and disease. *Respir Res.* [Revista en internet] 2001[citado 25 octubre 2017]; 2(6): Pp. 340-347. doi: 10.1186/rr84. Disponible en internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC64801/>
11. Paisley D, Bevan L, Choy KJ, Gross C. The pneumonectomy model of compensatory lung growth: Insights into lung regeneration. *Pharmacol Ther.* [Revista en internet] 2014[citado 15 Octubre 2017]; 142(2): Pp. 196-205. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.12.006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333263>
12. Werner HA, Pirie GE, Nadel HR, Fleisher AG, LeBlanc JG. Lung volumes, mechanics, and perfusion after pulmonary resection in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* [Revista en internet] 1993[citado 5 diciembre 2017]; 105(4): Pp. 737-742. Disponible en internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8469008>
13. McBride JT, Kirchner KK, Russ G, Finkelstein J. Role of pulmonary blood flow in postpneumonectomy lung growth. *J Appl Physiol.* [Revista en internet] 1992[citado 15 octubre 2017]; 73(6): Pp. 228-2451. doi:10.1152/jappl.1992.73.6.2448. Disponible en internet: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1992.73.6.2448>
14. Morrissey EE, & Hogan BL. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. *Dev Cell.* [Revista en internet] 2010[citado 10 enero 2018]; 18(1): Pp. 8-23. doi: 10.1016/j.devcel.2009.12.010. Disponible en internet: [https://www.cell.com/developmental-cell/fulltext/S1534-5807\(09\)00527-9](https://www.cell.com/developmental-cell/fulltext/S1534-5807(09)00527-9)
15. Uhal BD. Cell cycle kinetics in the alveolar epithelium. *Am J Physiol.* [Revista en internet] 1997[citado 15 enero 2018]; 272(6 Pt 1): Pp. 1031-1045. doi: 10.1152/ajplung.1997.272.6.L1031. Disponible en internet:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227501>
16. Ding BS, Nolan DJ, Guo P, Babazadeh AO, Cao Z, Rosenwaks Z, et al. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. *Cell*. [Revista en internet] 2011[citado 20 febrero 2018]; 147(3): Pp. 539-553. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.003. Disponible en internet: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)01194-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411011949%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)01194-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411011949%3Fshowall%3Dtrue)
 17. Stolk J, Stockley RA, Stoel BC, Cooper BG, Piitulainen E, Seersholm N, et al. Randomised controlled trial for emphysema with a selective agonist of the gamma-type retinoic acid receptor. *Eur Respir J*. [Revista en internet] 2012[citado 10 noviembre 2017]; 40(1): Pp.306- 312. doi: 10.1183/09031936.00161911. Disponible en internet: <http://erj.ersjournals.com/content/40/2/306>
 18. Nakajima C, Kijimoto C, Yokoyama Y. Longitudinal follow-up of pulmonary function after lobectomy in childhood-factors affecting lung growth. *Pediatr Surg Int*. [Revista en internet] 1998[citado 15 febrero 2018]; 13(5-6): Pp. 341-345. doi: 10.1007/s003830050334. Disponible en internet: <https://link.springer.com/article/10.1007/s003830050334>
 19. Wilson JF, Decker A. The surgical management of childhood bronchiectasis. A review of 96 consecutive pulmonary resections in children with nontuberculous bronchiectasias. *Ann Surg*. [Revista en internet] 1982[citado 12 enero 2018]; 195(3): Pp.354-363. Disponible en internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1352643/>
 20. Beres A, Aspirot A, Paris C, Berube D, Bouchard S, Laberge JM, et al. A contemporary evaluation of pulmonary function in children undergoing lung resection in infancy. *Journal of Pediatric Surgery*. [Revista en internet] 2011[citado 5 diciembre 2018]; 46(5): Pp. 829-832. doi: 10.1016/j.pedsurg.2011.02.012. Disponible en internet: [https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(11\)00124-2/abstract](https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(11)00124-2/abstract)
 21. Lozano CJ, Yáñez PL, Lapadula AM, Lafourcade RM, Burgos FF, Herrada HL, et al. Infección por metapneumovirus humano en niños hospitalizados por una enfermedad respiratoria aguda grave: Descripción clínico-epidemiológica. *Rev Chil Enferm Respir*. [Revista en Internet]. 2009[citado 19

- octubre 2017];25(4): Pp.211-217. Disponible en internet: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482009000400002&lng=es
22. Degani-Costa LH, Faresin SM, dos Reis-Falcão LF. Evaluación preoperatoria del paciente neumópata. Rev Bras Anesthesiol. [Revista en internet] 2012[citado 21 marzo 2017]; 64(1): Pp. 22-34. doi: 10.1016/j.bjanes.2012.11.002. Disponible en internet: http://www.scielo.br/pdf/rba/v64n1/es_0034-7094-rba-64-01-0022.pdf
23. Lau KK, Martin-Ucar AE, Nakas A, Waller DA. Lung cancer surgery in the breathless patient- the benefits of avoiding the gold standard. Eur J Cardiothorac Surg. [Revista en internet] 2010[citado 10 abril 2018]; 38(1): Pp. 6-13. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.01.043. Disponible en internet: <https://academic.oup.com/ejcts/article/38/1/6/470748>
24. Benitez-Pérez RE, Torre-Bouscoulet L, Villca-Alá N, Del Río-Hidalgo RF, Pérez-Padilla R, Vásquez- García JC, et al. Espirometría: Recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Torax. [Revista en internet] 2016[citado 2 julio 2018]; 75(2): Pp.173-190. Disponible en internet: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2016/nt162g.pdf>
25. Guerrero-Zúñiga S, Vázquez-García JC, Gochicoa-Rangel L, Cid-Juárez S, Benítez-Pérez R, del-Río-Hidalgo R, et al. Pletismografía corporal: recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Torax. [Revista en internet] 2016[citado 3 julio 2018]; 75(4): Pp. 296-307. Disponible en internet: <http://www.scielo.org.mx/pdf/nct/v75n4/0028-3746-nct-75-04-00296.pdf>
26. Vázquez-García JC, Gochicoa-Rangel L, Del Río-Hidalgo RF, Cid-Juárez S, Silva-Cerón M, Miguel-Reyes JL, et al. Prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbon con técnica de una sola respiración (DL,COsb). Recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Torax. [Revista en internet] 2016 [citado 30 junio 2018]; 75(2): Pp. 161-172. Disponible en internet: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2016/nt162f.pdf>
27. Asher MI, Spier S, Beland M, Coates AL, Beaudry PH. Primary lung abscess in childhood. Am J Dis Child. [Revista en internet]1982 [citado 29 junio 2018]; 136(6): Pp.491–494. doi: 10.1001/archpedi.1982.03970420015002. Disponible en internet: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/510478>