



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS Y FUNCIONALES
PULMONARES POSTERIOR AL TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA EN NIÑOS
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. LINDA KRISTEL PÉREZ JUÁREZ

TUTOR:

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE	PÀGINAS
1. Marco teórico	
1.1. Antecedentes	1
1.2. Epidemiología	3
1.2.1. Incidencia y Prevalencia	3
1.2.2. Mortalidad	4
1.3. Fisiopatología	5
1.3.1. El pulmón en el paciente sometido a Trasplante de Medula Ósea	5
1.3.2. Complicaciones pulmonares	5
1.3.3. Complicaciones pulmonares agudas	7
1.3.4. Complicaciones pulmonares crónicas	8
1.4. Diagnóstico	9
1.4.1. Características clínicas y radiológicas pulmonares.	9
1.4.2. Pruebas de Función Pulmonar o Respiratorias.	11
1.5. Diagnóstico Diferencial	15
1.6. Tratamiento	16
2. Planteamiento del problema	16
3. Pregunta de Investigación	17
4. Justificación	17
5. Objetivos	18
5.1 Objetivo general	18
5.2 Objetivo específico	18
6. Material y métodos	19
6.1. Tipo de estudio	19
6.2. Población objetivo	19
6.3. Población elegible	19
6.4. Criterios de inclusión	19

6.5.	Criterios de exclusión	19
6.6.	Ubicación del estudio	20
6.7.	Variables	20
6.8.	Recursos humanos	22
6.9.	Descripción general del estudio	22
6.10.	Tamaño de la muestra	22
6.11.	Análisis estadístico	22
7.	Consideraciones éticas	23
7.1.	Estimación de riesgo del protocolo	24
8.	Resultados	24
8.1.	Edad y sexo predominante	25
8.2.	Características clínicas presentadas posteriores al TMO	26
8.3.	Características radiológicas encontradas posteriores al TMO	28
8.4.	Características funcionales encontradas posteriores al TMO	30
8.5.	Complicaciones respiratorias encontradas posteriores al TMO	31
9.	Discusión	33
10.	Conclusión	35
11.	Bibliografía	37
12.	Cronograma de actividades	40
13.	Anexos	41
	Anexo 1. Tabla	41
	Anexo 2. Glosario de abreviaturas	42
	Anexo 3. Hoja de recolección de datos	43

1. MARCO TEÒRICO

1.1- Antecedentes:

El Trasplante de Médula Ósea (TMO) en el paciente pediátrico es en la actualidad el tratamiento de elección de diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, congénitas e inmunodeficiencias, reservado para aquellos pacientes que no tienen otra posibilidad de tratamiento.²⁰ Es un procedimiento en el que las células progenitoras hematopoyéticas son infundidas para restaurar la función de la médula ósea, afectada parcial o completamente por enfermedades propias o como consecuencia de una alteración secundaria, así como para tratar enfermedades congénitas en las que estas funciones están deprimidas o ausentes.^{2, 3, 16}

La decisión del TMO no depende simplemente del diagnóstico del paciente, es un proceso complejo en el que están involucrados un número de variables del paciente que incluyen edad, estatus, comorbilidades médicas, soporte estructural familiar, nivel socioeconómico y motivación por nombrar algunas pocas. Dentro del mismo surgen una serie de áreas clínicas a evaluar como parte integral de la valoración previa y posterior al trasplante, como la pulmonar, la cardiológica, la psicosocial, la neurológica, hemato-oncológica, renal, por mencionar algunas de las más importantes. Una de las principales áreas a evaluar es la pulmonar, la cual nos permite conocer las características presentadas por el órgano antes y después de realizarse el trasplante, lo cual nos ayudará a identificar riesgos en los pacientes que pudieran causarles complicaciones posteriormente. Ésta evaluación, se inicia con la entrevista del paciente y sus familiares, con la realización de Historia Clínica detalla, complementada con la Exploración Física y una serie de Estudios de Extensión que nos permitirán conocer las condiciones clínicas, bioquímicas, radiológicas y funcionales del paciente, entre las que se encuentran: la Radiografía de Tórax y las Pruebas de Funcionamiento Pulmonar o Respiratorias.⁸

Entre las complicaciones del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, las pulmonares tienen una incidencia del 40-60%. Son las más

temidas porque su alta morbilidad puede limitar el éxito del tratamiento. Una amplia variedad de causas infecciosas y no infecciosas desencadenan una reacción inflamatoria que tiene a los pulmones como blanco, dañando su función. La secuencia de aparición de las complicaciones pulmonares posteriores al Trasplante están clasificadas como tempranas o tardías, según ocurran antes o después de los primeros 100 días pos trasplante.¹³ Según el momento en que se producen las complicaciones, las clasificaremos en: período pre-trasplante (que suele durar 15-30 días), período pos-trasplante temprano (los primeros 100 días después del injerto), y período pos-trasplante tardío (después de los primeros 100 días del injerto).^{3,16}

De forma general la dificultad respiratoria tras TMO se relaciona con cambios restrictivos provocados por fibrosis del parénquima pulmonar, alteraciones en la difusión de la membrana alveolocapilar, e infección por patógenos que en el contexto de inmunosupresión provocan daño locorregional. La clínica asociada puede ser desde inexistente o larvada hasta catastrófica y de rápida evolución.⁵

El uso de pruebas de función pulmonar en la monitorización pos-trasplante, junto con la identificación de complicaciones no infecciosas e infecciosas, han permitido adoptar medidas tempranas terapéuticas en pacientes con alto riesgo de presentarlas. Las principales alteraciones funcionales respiratorias que se han observado después TMO en estudios realizados en diferentes poblaciones pediátricas son: defectos obstructivos ventilatorios, caracterizados por un volumen espiratorio forzado en el primer minuto disminuido y una capacidad vital disminuida; y la reducción en la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono.¹

A pesar de que aún se acompaña de importantes riesgos y de una alta tasa de complicaciones, este procedimiento ha permitido mejorar la supervivencia de pacientes de mal pronóstico y en muchos casos representa la única opción curativa, por lo que debe utilizarse siempre que ofrezca un mayor beneficio que el ofrecido por la terapia estándar.²

1.2.- Epidemiología:

1.2.1.- Incidencia y Prevalencia:

En los niños candidatos a TMO se ha evaluado el área respiratoria de manera integral encontrándose en algunos estudios reportes que indican que clínica, bioquímica y radiológicamente no hay una afectación pulmonar importante previo al trasplante, sin embargo sugieren que en aquellos pacientes que sí presentan pobre función pulmonar antes incrementan el riesgo de las complicaciones pulmonares y su mortalidad, ya que hasta el 60% de los niños que reciben TMO presentarán dificultad respiratoria. A pesar de que las infecciones continúan siendo la causa más frecuente de dificultad respiratoria en este grupo de pacientes, el número de casos de disnea de causa no infecciosa se ha visto incrementado. De este modo enfermedades como la bronquiolitis obliterante o la neumonía idiopática están viendo aumentada su incidencia e importancia. ⁵ Se ha encontrado que la neumonía idiopática tiene una incidencia posterior al TMO aproximada del 10% y se ha relacionado con infecciones bacterianas o fúngicas que no han sido diagnosticadas a pesar de realizar estudios complementarios; la neumonía intersticial tiene incidencia del 30%. En la hemorragia alveolar difusa la incidencia oscila entre el 5 y el 20% independientemente del tipo de TMO, suele producirse transcurridos 30 días desde el injerto. La incidencia de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) grados II a IV es de 40%, pero puede variar desde 10% a 80% según los factores de riesgo. Asimismo, su incidencia varía dependiendo del tipo de trasplante, presentándose en 30% a 50% de los pacientes sometidos a un trasplante de donador relacionado a los Antígenos leucocitarios Humanos (HLA) idéntico, y en 50% a 80% de los que reciben trasplante de un donador no relacionado.²

En cuanto incidencia en infecciones se ha encontrado hasta en 27%,⁷ con una prevalencia de Infección pulmonar bacteriana por flora colonizadora del aparato digestivo (gramnegativos y anaerobios) y la piel (grampositivos que invaden el torrente sanguíneo asociados al uso de catéteres venosos centrales y/o epicutáneos), e infecciones por hongos (subtipos de *Candida* y *Aspergillus*)

constituyendo el grupo con más prevalencia que generan infección pulmonar en el paciente con TMO. ^{2,4}

En cuanto a las pruebas de funcionamiento respiratorio se encontró que en un estudio realizado en el Centro Fred Hutchinson Cáncer Research durante los años de 1990 y 2001 con pacientes sometidos a TMO reportó que las pruebas de función pulmonar realizadas 25 días antes del trasplante en un total de 2852 pacientes, alrededor del 80% de los pacientes estaban normales. El número promedio de días después del trasplante en presentar falla respiratoria fueron 21 días. Se asoció que un Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (FEV1) menor del 70% antes del trasplante presentaba falla respiratoria de manera temprana. ⁴

En México existen unidades públicas y privadas donde se lleva a cabo el TMO, los centros con mayor número de trasplantes realizados de acuerdo a un estudio publicado en la Revista de Investigación Clínica en México en el 2005, refiere que el Centro Médico La Raza del IMSS cuenta con 37% del total de trasplantes y el INCAN con 20%, seguidos por el Hospital de Pediatría del CMN La Raza (8.6%), CMN Siglo XXI del IMSS (7.8%), Hospital de Especialidades del IMSS Puebla (7.7%), INCMNSZ (5.1%), Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla (5.1%), CMN 20 de Noviembre del ISSSTE (3.4%), Hospital Universitario de Monterrey (2.5%), Instituto Nacional de Pediatría (2.0%) y Hospital Infantil de México (0.8%). ^{21,24}

1.2.2.- Mortalidad:

Las complicaciones pulmonares posteriores al trasplante de médula ósea son diversas y representan morbilidad y mortalidad significativas. Más del 30% de las muertes relacionadas con trasplantes se atribuyen a trastornos respiratorios. Las complicaciones pulmonares se clasifican como tempranas o tardías, según ocurran antes o después de los 100 días posteriores al trasplante. ¹⁰

A pesar de ello la neumonía sigue siendo la principal causa de muerte y puede ocurrir tanto en forma precoz como tardía, pero su mayor incidencia se produce en los periodos de profunda neutropenia que se presenta dentro de las primeras semanas. ^{5,6} En el estudio de la unidad de pediatría en Toulouse Francia

(1986 y 1995), se demostró que el rango de mortalidad en pacientes con falla respiratoria temprana requirió ventilación mecánica en su mayoría, así como que hay una potencial interacción entre el régimen de acondicionamiento de la función pulmonar antes del trasplante que parece influir en el riesgo de mortalidad.¹ En otra serie de casos de carácter retrospectivo realizado en una Unidad Hospitalaria en Brasil en los años de 1995 a 2004, en el que se incluyeron pacientes mayores de 12 años de edad sometidos a TMO, se realizó espirometría como prueba de función pulmonar, reportó que las alteraciones detectadas antes del trasplante persistían después del día 100 pos-trasplante, y que éstas no estaban asociadas a un incremento de complicaciones pulmonares sobreagregadas; sin embargo una historia de enfermedad pulmonar previa si fue asociada a mayor mortalidad pos-trasplante, por ello se determinó que es importante llevar a cabo el análisis pulmonar funcional previamente en aquellos pacientes que son candidatos a TMO.⁵ La hemorragia alveolar difusa asocia una mortalidad elevada sin tratamiento (hasta el 90%) alcanzando el 10-30% si muestra respuesta al mismo. El EICH Pulmonar posee una mortalidad aproximada del 26%, ocurriendo generalmente 3 días después del aumento de leucocitos en el hemograma. ^{5,24}

En el INP no se encontraron estudios que reporten la mortalidad en estos pacientes secundaria a complicaciones pulmonares.

1.3.- Fisiopatología:

1.3.1.- El pulmón en el paciente sometido a Trasplante de Médula Ósea.

Los mecanismos por los cuales el aparato respiratorio se defiende de la infección afectan a varios sistemas integrados. Estos sistemas incluyen barreras anatómicas, así como variedad de células y proteínas que integran nuestro sistema inmune que se ven alterados en el paciente inmunosuprimido, por lo cual son más propensos a un sinnúmero de infecciones oportunistas a nivel pulmonar. Su presentación clínica habitual y los hallazgos radiológicos muchas veces suelen ser inespecíficos y para llegar a un diagnóstico etiológico es necesario utilizar otras técnicas invasivas y no invasivas.¹

1.3.2.- Complicaciones Pulmonares

Considerando la inmunosupresión que presentan los pacientes con TMO se pueden distinguir tres fases con sus correspondientes complicaciones típicas:

-Fase neutropénica (semana previa al trasplante, se mantiene aproximadamente hasta 3 semanas después): mayor frecuencia de infecciones bacterianas y fúngicas.

- Fase de recuperación de neutropenia (semana 3-10): se añaden a bacterias y hongos las infecciones víricas por inmunidad celular alterada.

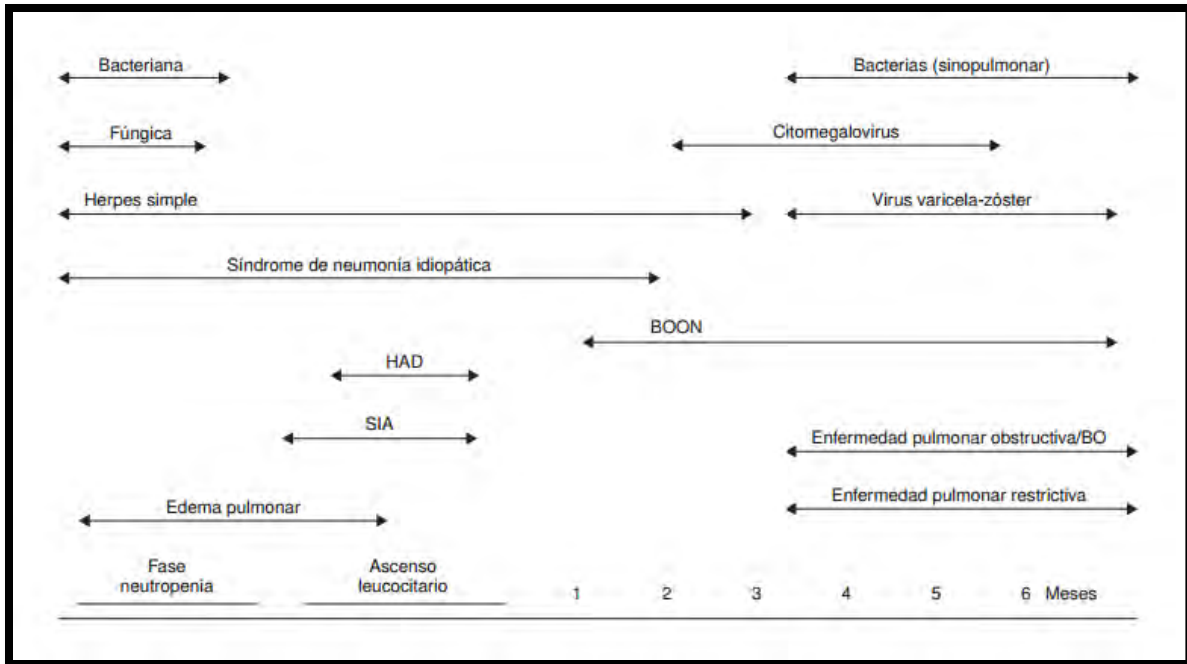
-Fase de reconstitución inmune e injerto medular (más allá del día 100 tras TMO): relacionado con fenómenos inflamatorios provocados por enfermedad injerto contra huésped (EICH).⁵

La etiología de este tipo de enfermedades es a menudo multifactorial siendo las causas más importantes las siguientes:

- a) Infecciones pulmonares: producidas por diferentes agentes entre ellos virales, bacterianos y hongos.
- b) Agentes quimioterapéuticos e irradiación: son responsables de neumonitis agudas y fibrosis pulmonar
- c) Enfermedades Injerto Contra Huésped (EICH): es la principal causa de afectación en los trasplantes alogénicos, tanto de la forma aguda aumentando la inmunosupresión y por lo tanto la probabilidad de infecciones como la crónica siendo la causa principal de la bronquiolitis obliterante.
- d) Mediadores celulares en el injerto leucocitario: son responsables de la hemorragia alveolar difusa y el síndrome de injerto autólogo.

Estas complicaciones pueden clasificarse en tempranas o tardías según ocurran antes o después de los primeros 100 días pos-trasplante, además su frecuencia de aparición depende del tipo de trasplante realizado.¹ (Figura 1).

Figura 1.- Cronología de las complicaciones pulmonares tras el trasplante. *BOON*, bronquiolitis obliterante organizando neumonía; *HAD*, hemorragia alveolar difusa; *SIA*, síndrome de injerto autologo; *BO*, bronquiolitis obliterante.



1.3.3.- Complicaciones pulmonares agudas.

***Causas infecciosas:**

La infección pulmonar varía según la entidad nosológica que causa el estado de inmunodeficiencia en niños con trasplante de órganos o médula ósea, con tratamientos oncológicos o inmunodeficiencias primarias; se asociarán a distintos patógenos específicos para cada entidad y tipo de inmunodeficiencia que presenten. La presentación clínica más habitual es la neumonía recurrente o persistente, tienen mayor facilidad para desarrollar neumonías por Virus Sincitial Respiratorio, Adenovirus, Enterovirus, neumonías micóticas (*Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*), por *Cándidas* y por *Pneumocystis carinii* y *Varicela-zoster*, por lo que deben de realizar quimioprofilaxis. Se ha encontrado en la literatura que en los pacientes Trasplantados, las complicaciones pulmonares dependen del momento en que se encuentren tras el mismo:

- PRIMERA ETAPA (0-30 DÍAS). Durante los primeros treinta días que siguen al trasplante los procesos infecciosos están en relación con dos factores principales: 1. La neutropenia prolongada. 2. Las mucositis

secundarias al uso de agentes quimioterapéuticos utilizados y a la necesidad frecuente de accesos vasculares. En consecuencia, los gérmenes provenientes de la piel, cavidad oral y tracto gastrointestinal son los más prevalentes en esta etapa, en donde predominan las infecciones bacterianas y por *Cándida spp.*

- SEGUNDA ETAPA (30-100 DÍAS). El segundo periodo se caracteriza por el deterioro de la inmunidad celular. Este deterioro inmune es observado tanto en receptores de trasplante autólogo como en alogénico. De manera característica en esta etapa las infecciones bacterianas son menos comunes y citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis jirovecii* y *Aspergillus sp.* se constituyen como los principales patógenos.
- TERCERA ETAPA (> 100 DÍAS) Esta última etapa se caracteriza por el deterioro persistente de la inmunidad celular y humoral, así como la alteración en el funcionamiento del sistema reticuloendotelial. Este deterioro es más grave en receptores de trasplante alogénico y condiciona un riesgo elevado de infecciones como CMV, varicela zoster, virus Epstein-Barr, virus respiratorios y organismos encapsulados (*S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), entre los más frecuentes. 1,9

***Causas No Infecciosas:**

Dentro de las causas no infecciosas encontramos neumonitis química, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades del colágeno, atelectasias por reactividad de la vía aérea o por obstrucción intrabronquial, hemorragias pulmonares, tromboembolismos pulmonares, edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, síndrome de distrés respiratorio, neumonitis por radiación, neumonitis por sensibilidad a drogas; neumonitis intersticial linfoide, neumonitis idiopática, metástasis pulmonares, secuestro pulmonar, hipertrofia tímica, bronquiolitis obliterante y síndromes linfoproliferativos y de toxicidad tardía, sobre todo estos últimos después de los 100 días pos-trasplante. 10,13

1.3.4.- Complicaciones pulmonares crónicas.

En la fase tardía predominan las infecciones oportunistas, la bronquiolitis obliterante (BO), la toxicidad por drogas y las manifestaciones del EICH Pulmonar crónico. La toxicidad por drogas y la Hemorragia Alveolar Difusa pueden presentarse en cualquier etapa y superponerse con otros diagnósticos. 3,13

Las causas diversas de la enfermedad de la fisiología pulmonar incluyen enfermedad pulmonar restrictiva, vasculopatía pulmonar, enfermedad pleural y proteinosis alveolar pulmonar. La enfermedad pulmonar restrictiva ocurre en hasta 20% de los pacientes, rara vez es sintomática y generalmente mejora en los años siguientes. El tratamiento no es requerido. La enfermedad pulmonar veno-oclusiva puede ocurrir de 3 a 4 meses después del TMO y es causada por trombosis venosa. El diagnóstico puede requerir un cateterismo cardíaco derecho con una angiografía pulmonar que revela un aumento de la presión de la arteria pulmonar con presión de cuña normal. La proteinosis alveolar pulmonar secundaria puede ocurrir especialmente en enfermedades mieloides. 3,10,16

Es por ello que es importante realizar el seguimiento respiratorio posterior al TMO, ya que como hemos mencionado es una de las principales causas de mortalidad posterior al mismo.

1.4.- Diagnostico:

1.4.1.- Características clínicas y radiológicas pulmonares.

Como se ha estado mencionando la neumonía es la principal causa infecciosa en los niños inmunodeprimidos que causan complicaciones pulmonares previas y posterior a ser sometidos a un trasplante de medula ósea; antes de encontrar una confirmación etiológica del germen causal, la primera valoración que realizamos atiende a criterios clínicos y radiológicos, mostrando cada patógeno causal una serie de peculiaridades. La técnica de imagen de elección en el estudio de la patología respiratoria en el niño continúa siendo la radiografía simple de tórax. En la mayoría de las ocasiones, será la única prueba radiológica que se lleve a cabo y, en otras, indicará la realización de otros procedimientos, como una tomografía computarizada pulmonar de alta resolución o una resonancia magnética.¹⁹ Al inicio las manifestaciones clínicas suelen ser sutiles y poco

específicas, la clínica puede variar desde un paciente completamente asintomático con radiografía compatible con el proceso pulmonar o con clínica característica de comienzo insidioso, tos, disnea (que suele ser el síntoma respiratorio más frecuente), taquipnea e intolerancia a las actividades. Algunos niños con síntomas característicos de enfermedad pulmonar intersticial pueden tener inicialmente radiografías normales. ^{12,19}

Las complicaciones por bacterias suelen presentar un cuadro clínico de presentación aguda, con fiebre, disnea y tos productiva. El estudio radiológico de tórax nos pone de manifiesto la existencia de un infiltrado de predominio alveolar, de localización predominante lobar o segmentaria. Dentro de los virus, Citomegalovirus (CMV) es el de mayor frecuencia de presentación, sobre todo en trasplantados y en ocasiones presentándose asociados con otros gérmenes oportunistas. La clínica de presentación suele cursar con fiebre, tos y disnea, observándose en casos graves un fallo respiratorio, el patrón radiológico es muy variado, presentando desde un tenue infiltrado intersticial a un patrón alveolar y difuso. Los hongos en los últimos años están ocasionando un mayor número de infecciones en pacientes inmunodeprimidos, destaca por su frecuencia y agresividad la infección por *Aspergillus Fumigatus* (sobre todo en pacientes trasplantados de médula ósea y neutropénicos). La fiebre elevada, tos, dolor pleurítico y la presencia previa de una infección bacteriana suelen ser los datos clínicos más relevantes. Desde el punto de vista radiológico podemos apreciar la presencia de múltiples infiltrados alveolares, parcheados, que pueden coalescer, observándose en la tomografía una densidad central con halo periférico de densidad intermedia, y en ocasiones estas lesiones pueden cavitarse. En caso de *Pneumocystis Carinii*, la instauración del cuadro clínico suele ser insidiosa, con afectación del estado general, fiebre, tos generalmente improductiva y disnea progresiva. Desde el punto de vista radiológico la afectación puede ser muy variable, siendo el patrón intersticial bilateral la forma de presentación más frecuente, aunque puede evolucionar a formas de consolidación alveolar. Las micobacterias pueden afectar a cualquier paciente inmunodeprimido, la que se aísla con mayor frecuencia es *Mycobacterium Tuberculosis*; el cuadro clínico suele

instaurarse de forma insidiosa con malestar general, febrícula, tos con expectoración y disnea. El parásito más usual en nuestro medio es toxoplasma, que generalmente cursa con fiebre, tos improductiva y disnea; su forma de presentación radiológica suele ser la existencia de un patrón intersticial difuso.^{14,21} La ausencia de fiebre puede sugerir la presencia de edema pulmonar pero no excluye infección ni otras patologías no infecciosas.²

Para el diagnóstico el primer paso es realizar un examen clínico completo y determinar si el compromiso pulmonar es aislado o forma parte de un cuadro sistémico. También es muy importante, si la forma de comienzo es subaguda, aguda o crónica, cuál es el nivel de deterioro de la función pulmonar y en qué momento aparece. El segundo paso será elaborar una estrategia diagnóstica. Dado que el tratamiento etiológico precoz permite mejorar la sobrevida, parece crucial documentar la etiología infecciosa y su coexistencia con alguna complicación pulmonar no infecciosa. La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar puede realizarse antes de iniciar el tratamiento antibiótico o después de detectarse la falta de respuesta. Es la herramienta diagnóstica más frecuentemente utilizada si los infiltrados pulmonares son difusos, y su morbilidad es muy baja. Su principal valor es el diagnóstico etiológico de la infección o la detección de la Hemorragia Alveolar Difusa. Su rendimiento diagnóstico es del 55%, el 70% de etiología infecciosa, y dentro de ellos la más frecuente es la bacteriana, en cambio, tiene bajo rendimiento para complicaciones no infecciosas.¹³ (Anexo 1: Tabla 1).

1.4.2.- Pruebas de Función Pulmonar o Respiratorias.

Existen diversas pruebas de función respiratoria (PFR) que son realizadas con diferentes propósitos. Desde un punto de vista práctico podemos clasificar a las PFR en pruebas de mecánica de la respiración, pruebas de intercambio gaseoso, pruebas de ejercicio (que exploran de manera integrada, tanto aspectos de la mecánica respiratoria como del intercambio de gases) y pruebas del control de la respiración. Son de utilidad en el diagnóstico de enfermedades respiratorias, permiten evaluar la respuesta a tratamientos, así como vigilar la progresión

funcional y tienen, además, utilidad en la valoración del riesgo perioperatorio y en el pronóstico de diversas enfermedades.²³ Se llevan a cabo de forma rutinaria antes del trasplante de células madre hematopoyéticas como una ventana para visualizar alteraciones respiratorias subyacentes y para proporcionar una línea de base de las mediciones previo al trasplante.² Éstas permiten identificar los trastornos del aparato respiratorio, caracterizar la disfunción fisiológica (obstrucción, restricción, hiperreactividad bronquial, variabilidad de la vía aérea), y así contribuir al diagnóstico de distintas patologías que afectan al aparato respiratorio en forma directa o indirecta. La mayoría de las pruebas que se utilizan habitualmente en el adulto pueden ser realizadas en niños mayores de 6 años, ya que a esta edad es cuando generalmente se alcanza el nivel de comprensión y coordinación necesarias para efectuarlas. La realización de este tipo de pruebas en pediatría requiere de consideraciones especiales, como son un ambiente adecuado, sin interferencias ni distracciones, personal habituado a trabajar con niños, y entrenamiento previo del niño. Esto permite un rendimiento máximo en la realización de las pruebas y lograr la menor variabilidad posible en los resultados, elementos que son fundamentales para una correcta interpretación del examen.^{17,18}

Los exámenes que más se utilizan en pediatría son: la espirometría, la curva flujo-volumen, pletismografía corpora y el DLCO; indicadas para determinar en forma objetiva si hay algún grado de alteración pulmonar en pacientes con síntomas respiratorios persistentes o recurrentes, como por ejemplo la tos crónica. Permiten clasificar el tipo de alteración fisiológica en: obstructiva (principal disminución de flujo) y restrictiva (principal disminución de volumen), miden el grado de severidad y nos ayudan a evaluar cómo se encuentra la difusión a nivel pulmonar. Son de gran utilidad para monitorizar el efecto del crecimiento en la función pulmonar, seguir el curso de las patologías respiratorias, evaluar el riesgo de procedimientos (cirugía, quimioterapia, trasplantes, etc.), evaluar pronóstico en ciertas patologías óseas y musculares, determinar la respuesta a broncodilatadores y pesquisar la presencia y grado de hiperreactividad bronquial.^{10,11,18,22.}

➤ La Espirometría.

Mide volúmenes y flujos pulmonares a través del registro de una espiración forzada a partir de una inspiración máxima, que permite medir los índices más utilizados. Se indica para diagnosticar alteraciones de la función pulmonar en pacientes con síntomas y signos respiratorios, patologías que pueden alterar la función pulmonar directa o indirectamente, exposición a factores de riesgo como el tabaco, contaminación ambiental, quimioterapia, radioterapia u otros fármacos con conocida toxicidad pulmonar; evaluar el riesgo y pronóstico anestésico o quirúrgico en pacientes con patología respiratoria; evaluar la respuesta a distintos tratamientos y controlar la progresión de patologías que afecten la función pulmonar en forma directa como el asma, o indirecta como la distrofia muscular.

15,18

Dentro de las alteraciones espirométricas podemos encontrar:

- *Alteración ventilatoria obstructiva con FVC normal:* el FEV₁ y/o la relación FEV₁/FVC están por debajo del percentil 95. La disminución del FEF₂₅₋₇₅ por debajo del percentil 95 también puede identificar obstrucción, pero es un índice de menor importancia que los anteriores debido a su gran variabilidad.

- *Alteración ventilatoria obstructiva con FVC disminuida:* esta condición puede observarse en una obstrucción severa, o cuando existe alteración obstructiva y restrictiva simultáneamente. La diferenciación de estas dos condiciones exige la evaluación de los volúmenes pulmonares del paciente, para descartar la presencia de restricción.

- *Alteración ventilatoria restrictiva:* la FVC está por debajo del percentil 95 y la relación FEV₁/FVC está normal o aumentada.

- *Grado de severidad:* se determina por el FEV₁ en las alteraciones obstructivas y por la FVC en las alteraciones restrictivas.

- *Respuesta a broncodilatadores:* Para medir la respuesta broncodilatadora se recomienda el empleo de salbutamol en aerosol presurizado de dosis medida utilizando espaciador con válvula, o en nebulización. La medición del FEV₁ postbroncodilatador debe realizarse 10 minutos después de la administración del mismo

- *Informe espirométrico*: Se debe definir en primer lugar el tipo de alteración, ventilatoria obstructiva con o sin FVC disminuida, o ventilatoria restrictiva. En segundo lugar se determina el grado de severidad de la alteración: mínima, leve, moderada y severa. 6,18

➤ Curva Flujo-Volumen.

Es el registro simultáneo en un sistema de coordenadas de los volúmenes pulmonares y los flujos generados al realizar una espiración forzada máxima a partir de capacidad pulmonar total (CPT), seguida de una inspiración forzada máxima.

Está indicada fundamentalmente para el diagnóstico y localización de la obstrucción de vía aérea superior, pero también permite identificar alteraciones de vía aérea pequeña. Es posible distinguir algunos patrones típicos:

- *Patrones obstructivos:*

- Obstrucción variable de la vía aérea superior extra-torácica.*

- Obstrucción variable de la vía aérea superior intra-torácica.*

- Obstrucción fija de la vía aérea superior.*

- Obstrucción bronquial periférica difusa.*

- *Patrón restrictivo*

La CVF y todos los flujos inspiratorios y espiratorios están disminuidos, manteniéndose la forma típica de la curva flujo-volumen normal, pero más pequeña. 4,18

➤ Pletismografía corporal

Es una prueba de función respiratoria que mide la capacidad funcional residual y la resistencia específica de la vía aérea. Es el estándar de oro para la medición de volúmenes pulmonares. Los resultados son útiles para confirmar la presencia de restricción pulmonar. Además, en las enfermedades obstructivas permite cuantificar la hiperinflación pulmonar y el atrapamiento aéreo.18

➤ Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono con Respiración Única (DLCO)

Es una prueba de intercambio gaseoso que permite evaluar el proceso de transferencia de oxígeno, desde el gas alveolar hasta su unión con la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos.¹¹ Para tal fin, el oxígeno debe cruzar la pared alveolar, la pared del capilar, el plasma, la membrana del eritrocito y finalmente unirse a la hemoglobina. La cantidad de oxígeno que puede ser transferido del gas alveolar hasta su unión con la hemoglobina está determinado por tres factores principales: el área de la membrana alveolocapilar; el grosor de la misma, y el gradiente de presión de oxígeno entre el gas alveolar y la sangre venosa. La medición de la capacidad de DLCO es simple y es una estimación válida de la capacidad de difusión de oxígeno. Al igual que para otras PFR, la utilidad de esta prueba es muy amplia pues sirve como prueba complementaria de diagnóstico para dar seguimiento y evaluar la respuesta terapéutica. Esta prueba, junto con una de mecánica pulmonar (espirometría simple o con broncodilatador) y con una dinámica, son las pruebas iniciales en la evaluación de la mayoría de los pacientes con enfermedad respiratoria. ^{12,18}

Para finalizar es importante considerar que hay tres importantes aspectos de las PFR a considerar al momento de usar los resultados de la función pulmonar, primero es importante que sean realizadas en un lugar con equipo certificado siguiendo las guías y normas necesarias, esto es particularmente importante cuando consideramos que hay cambios en los resultados de los estudios pulmonares cuando se usan diferentes laboratorios que no cumplen con estos requisitos; segundo, que la validez de los datos sea adecuada, y tercero el médico debe tener en cuenta que los resultados de estas pruebas son reportados en base a la población calculada para las cuales fueron hechas.^{8,9}

1.5.- Diagnóstico Diferencial:

Es tener en cuenta que el daño pulmonar posterior al TMO pudiera tratarse de progresión de la enfermedad como metástasis pulmonares de la enfermedad previa o la aparición de nuevas neoplasias, por lo que una de las herramientas más importantes es la biopsia realizada por videotoracoscopia o a cielo abierto, pues está considerada como estudio de mayor rendimiento para el diagnóstico de

las complicaciones pulmonares de tipo no infeccioso, por lo cual es considerada como recurso importante en diagnóstico diferencial una vez que se descartaron otras etiologías posibles.^{12,13}

1.6.- Tratamiento:

Si bien hay un sustancial progreso en prevenir el riesgo de las complicaciones infecciosas con la aplicación regular de regímenes profilácticos previo y posterior al TMO, sigue siendo un gran desafío el desarrollo de estrategias para estimular la tolerancia inmune, fundamentalmente en pacientes con TMO alogénico por ser los más expuestos a fármacos inmunosupresores luego de TMO.¹³ Actualmente y como consecuencia del mejor conocimiento de las complicaciones infecciosas se utiliza de manera generalizada profilaxis con aciclovir, fluconazol y trimetoprim/sulfametoxazol, con lo cual ha disminuido la frecuencia y gravedad de infecciones por herpes simple, Cándida y *P. jirovecii*; por otro lado, el uso de ganciclovir como profilaxis o tratamiento anticipado han tenido un efecto similar en la frecuencia de enfermedad por citomegalovirus en el periodo temprano después del trasplante. A pesar de todos estos avances en la profilaxis y prevención de las infecciones de los receptores de TMO las complicaciones infecciosas continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Es por ello que la evaluación y manejo adecuado y oportuno de la función pulmonar en los pacientes posterior al TMO es de suma importancia para prevenir estas complicaciones a futuro. ²⁴ Por ello la necesidad de estudiar las características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares en los niños de este Instituto Nacional de Pediatría posterior al Trasplante de Médula Ósea.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Trasplante de Médula Ósea (TMO) en el paciente pediátrico es en la actualidad el tratamiento de elección de diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, congénitas e inmunodeficiencias en donde los pacientes no tienen otra posibilidad de tratamiento.²⁰ Es un proceso complejo en el que están

involucradas un número de variables del paciente y una serie de áreas clínicas a evaluar como parte de la valoración integral previa al TMO, siendo una de las principales la pulmonar, ya que se ha reportado en la literatura que hasta un 60% de los niños pos-trasplantados presentan complicaciones pulmonares (infecciosas y no infecciosas) que constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad después del TMO.⁸

Se menciona además que el seguimiento del paciente trasplantado de médula ósea debe ser integral y es fundamental que sea evaluado por el neumólogo pediatra, ya que se deberá llevar una vigilancia estrecha de la clínica respiratoria, radiológica y funcional, puesto que con ello es posible detectar las complicaciones antes mencionadas y poder iniciar un tratamiento óptimo y oportuno en nuestro paciente.

Es por ello que el presente estudio va encaminado a describir las características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares presentadas posterior al TMO en los niños del Instituto Nacional de Pediatría, para ver las condiciones respiratorias que los niños presentan después del TMO, y con ello identificar las principales complicaciones pulmonares causantes de la morbimortalidad de nuestros niños en el INP y con ello poder establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno en los próximos pacientes sometidos al TMO en nuestro instituto.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares presentan los niños posterior al Trasplante de Médula Ósea en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

En la literatura se menciona la importancia de una valoración respiratoria previa y posterior al TMO, ya que se considera que el sistema respiratorio es uno

de los principales afectados posterior al trasplante, ya que es más propenso a desarrollar una complicación pulmonar dentro de los primeros 100 días posteriores al evento aumentando la morbimortalidad de nuestros pacientes. Se ha encontrado que dentro de las principales complicaciones agudas están las infecciosas, y de las tardías predominan las infecciones oportunistas, la bronquiolitis obliterante (BO), la toxicidad por drogas y las manifestaciones del EICH Pulmonar crónico, por lo cual en este estudio revisaremos cuales fueron las complicaciones que se presentaron en nuestros niños trasplantados de Médula Ósea, y en qué fase se encontraban, para ello describiremos las características clínicas y radiológicas de las manifestaciones de estas patologías que presentaron los niños, y como las pruebas de funcionamiento respiratorio son parte fundamental en el seguimiento del paciente trasplantado ya que nos guían hacia las patologías pulmonares de manera más específica y del grado del daño pulmonar que presenta el niño.

Por lo cual se describirán en este estudio las características respiratorias de manera integral en todos aquellos pacientes que fueron tratados con TMO en un lapso de tiempo determinado, para con ello poder realizar una mejor detección oportuna de las patologías respiratorias y establecer un tratamiento adecuado, y con ello disminuir la morbilidad asociada a las complicaciones pulmonares que han sido reportadas como las principales causas de muerte post-trasplante.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Describir las características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares posteriores al Trasplante de Médula Ósea en los niños sometidos a este tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.2 Objetivos específicos

1. Identificar las condiciones respiratorias encontradas posteriormente al TMO
2. Identificar el número de pacientes que se encuentran con una función respiratoria adecuada posterior al TMO en el INP.

3. Identificar las principales complicaciones respiratorias posteriores al TMO que desarrollaron los niños en el INP.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de Estudio

- Por su control de asignación es: *observacional*
- Por su finalidad es: *descriptivo*
- Por su secuencia temporal es: *transversal*
- Por su cronología es: *retrospectivo*

6.2 Población Objetivo

Expedientes de Pacientes Trasplantados de Médula Ósea del Instituto Nacional de Pediatría.

6.3 Población Elegible

Expedientes de Pacientes pos-trasplantados de Médula Ósea en el Instituto Nacional de Pediatría con Valoración Neumológica realizada por el servicio de Neumología Pediatría, en el periodo de Enero de 2011 a Enero 2016.

6.4 Criterios de Inclusión

- Expedientes de pacientes valorados por el servicio de Neumología Pediátrica posterior al Trasplante de Médula Ósea en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes que hayan sido valorados entre Enero 2011 y Enero 2016.

6.5 Criterios de Exclusión.

- Expedientes de pacientes que no hayan tenido valoración respiratoria por el servicio de Neumología Pediátrica del INP posterior al Trasplante de Médula Ósea.
- Expedientes de pacientes que hayan sido Trasplantados en otra Unidad fuera del Instituto Nacional de Pediatría.

6.6 Ubicación del Estudio

- Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

6.7 Variables

NOMBRE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	MEDICION DE VARIABLE
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de la valoración pulmonar	Numérica continua	Meses xxx
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina. Estará acorde a los genitales externos del paciente	Dicotómica nominal	1.Masculino 2.Femenino
Enfermedad de Base	Padecimiento que adolece el individuo que lo lleva a la realización del TMO	Nominal	1.Hematologica 2.Oncologica 3.Inmunologica 4.Congenita
Frecuencia respiratoria	Es el número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso específico (suele expresarse en respiraciones por minuto).	Numérica continua	Respiraciones/ minuto xx
Tos	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias.	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
Disnea	Ahogo o dificultad en la respiración	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
Expectoración	Expulsión mediante la tos o el carraspeo de las flemas u otras secreciones formadas en las vías respiratorias.	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
Dolor Torácico	Sensación álgica o dolorosa localizada en la zona comprendida entre el diafragma y la base del cuello.	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
Saturación de oxígeno	Es la medida de la cantidad de oxígeno disponible en el torrente sanguíneo.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal
Ventilación pulmonar	Proceso mecánico por el cual el gas es transportado desde el aire hasta los alvéolos pulmonares y viceversa.	Nominal	1.-Normal 2.-Anormal

Integración de síndrome pleuropulmonar	Conjunto de signos y síntomas que conforman una patología pulmonar	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
Metástasis pulmonar	Células neoplásicas que se desarrollan en otros lugares del cuerpo y se propagan a través del torrente sanguíneo o el sistema linfático a los pulmones	Nominal	1.- SI 2.- NO
Régimen de acondicionamiento previo	Administración de altas dosis de quimioterapia, radioterapia, o ambas, con el objetivo de eliminar las células hematopoyéticas y tumorales del receptor; crear espacio medular para la posterior proliferación de los precursores trasplantados e Inmunodeprimir al paciente para reducir al mínimo el riesgo de EICH.	Nominal	1.- ninguno 2.-quimioterapia 3.- radioterapia 4.- ambas
Complicación pulmonar posterior al TMO	Enfermedad de la vía respiratoria presentada después del TMO	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
Tipo de complicación pulmonar	Tipo de afección pulmonar presentada.	Nominal	1.-Infecciosa 2.-No infecciosa
Etapa post-TMO en la que se presenta la complicación pulmonar	Días de evolución posterior al TMO en la que se presenta la complicación pulmonar.	Nominal	1.- Etapa 1 (0-30 días) 2.- Etapa 2 (30-100 días) 3.-Etapa 3 (>100 días)
Infecciones respiratorias posteriores	Enfermedad de la vía aérea causada por invasión de agentes patógenos posterior al TMO	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
Profilaxis medicamentos a	Conjunto de medidas que se toman para proteger de las enfermedades con medicamentos.	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
Radiografía de tórax	Estudio con rayos X para obtener una imagen de estructuras que forman el tórax.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal 3.-No descrita
Espirometria	Estudio indoloro del volumen y ritmo del flujo de aire dentro de los pulmones.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal 3.-No descrita
Pletismografía	Medición de cambios de presión y volumen que se utiliza	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal

	para medir parámetros orientados al diagnóstico de enfermedades pulmonares o cardiovasculares.		3.-No descrita
DLCO	Técnica que mide la capacidad del aparato respiratorio para realizar el intercambio gaseoso y así diagnosticar la disfunción de la unidad alvéolo-capilar.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal 3.-No descrito
TACAR pulmonar	Estudio del tórax que intenta optimizar la representación anatómica pulmonar.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal 3.-No descrita

6.8 Recursos Humanos

Médico residente de segundo año de Neumología Pediátrica quien realizará la investigación y captura de los datos de los expedientes y describirá los resultados obtenidos mediante la utilización de una base de datos a computadora. Se utilizó internet como medio de búsqueda de información.

6.9 Descripción General del Estudio

Del archivo institucional del INP, se revisarán los expedientes de pacientes Trasplantados de Medula Ósea en el periodo de tiempo señalado, y se seleccionarán aquellos expedientes donde los pacientes hayan sido valorados por Neumología posterior al trasplante.

Se describirán las características clínicas descritas del paciente, revisando la sintomatología y exploración física expresada en las notas de valoración neumológicas, así como los estudios de extensión solicitados en la misma valoración posterior al trasplante de medula ósea.

6.10 Tamaño de la muestra

Se incluirán todos expedientes de los pacientes Trasplantados de Medula Ósea que hayan tenido una valoración respiratoria por el servicio de Neumología en el período de Enero del 2011 a Enero del 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría.

6.11 Análisis Estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de las variables del estudio, primero elaboradas en una base de datos en Excel, la cual se exportará al programa estadístico SPSS versión 21, en donde se calculará la estadística descriptiva de acuerdo a las variables y se presentarán en gráficos y tablas.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han

sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.

- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se iniciará hasta que se haya obtenido la aprobación por los comités de investigación y de ética.
- 9) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.
- 10) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

7.1. Estimación del riesgo del protocolo.

Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención, únicamente se hizo revisión retrospectiva de la documentación del expediente.

8. RESULTADOS.

De un total de 84 expedientes proporcionados por el archivo clínico del INP de pacientes pediátricos Trasplantados de Medula Ósea que se encuentran registrados en el período de Enero del 2011 a Enero del 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría, se encontró que 2 expedientes no se encontraban activos,

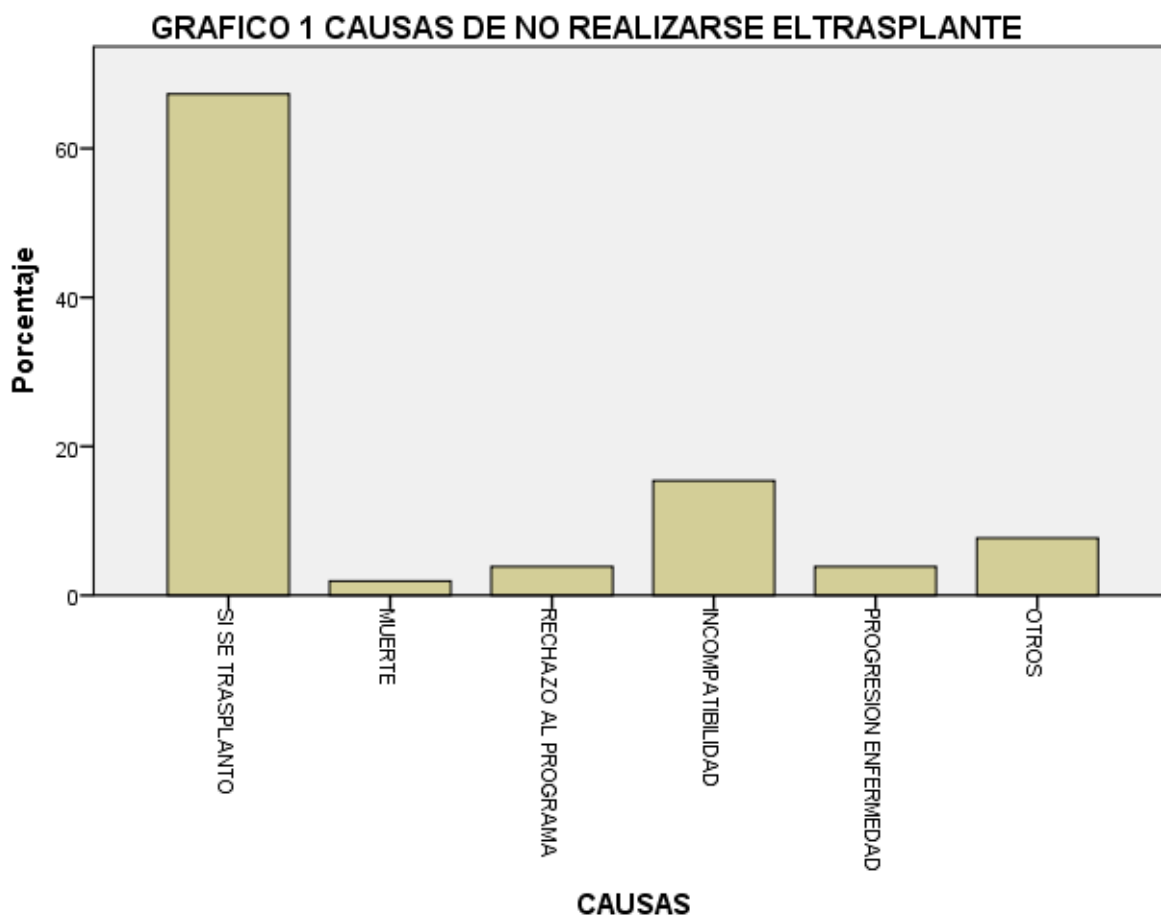
4 pacientes fueron valorados por Neumología fuera del INP, 16 expedientes no correspondían al diagnóstico de Trasplante de Médula Ósea, y 10 expedientes estaban incompletos; por lo cual al no cumplir con los criterios de inclusión fueron eliminados para evitar sesgos de selección. Considerando lo anterior, un total de 52 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio.

8.1 Edad y Sexo predominante

Se encontró que de los pacientes evaluados previamente para protocolo de trasplante de Médula Ósea, solo el 67.3% (35 pacientes) si logró trasplantarse dentro de este lapso de tiempo (como se observa en tabla 1), el mayor número de pacientes trasplantados se encuentra entre el rango de 1 a 60 meses de edad con un porcentaje del 65.7%; así como un predominio del sexo masculino en un 77.14% (27 pacientes) contra un 22.86% (8 pacientes) del sexo femenino. De los 17 pacientes que no se logró el trasplante dentro de las principales causas se encuentran la incompatibilidad entre donador y receptor, el rechazo al protocolo por parte de los padres y/o paciente, así como la muerte del mismo por diversas causas (Grafico 1).

TABLA 1. PACIENTES QUE SI SE TRASPLANTARON

	Frecuencia	Porcentaje
SI	35	67.3
Válidos NO	17	32.7
Total	52	100.0



8.2 Características clínicas presentadas posteriores al TMO

Se ha descrito en la literatura que se considera al sistema respiratorio como uno de los principales afectados posterior al trasplante, ya que es más propenso a desarrollar una complicación pulmonar dentro de los primeros 100 días posteriores al evento aumentando la morbimortalidad; en nuestro estudio encontramos que de la población trasplantada el principal síntoma/signo respiratorio referido es la polipnea (42.9%), seguido por la disnea (31.4%), la tos (28.6%) sin expectoración, y por último el dolor torácico (8.6%). (Ver tablas 2).

Tablas 2. Principales Síntomas Respiratorios

TOS POST-AMO

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	10	28.6
	NO	25	71.4
	Total	35	100.0

DISNEA POST-AMO

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	11	31.4
	NO	24	68.6
	Total	35	100.0

DOLOR TORACICO POST-AMO

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	3	8.6
	NO	32	91.4
	Total	35	100.0

POLIPNEA POST-AMO

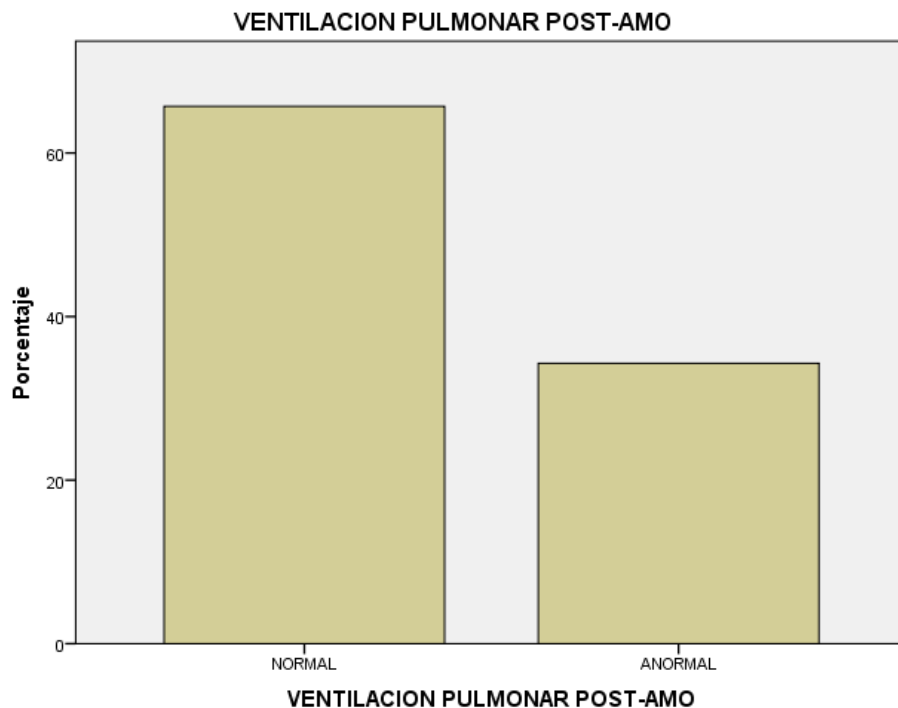
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	15	42.9
	NO	20	57.1
	Total	35	100.0

Además de que la saturación de oxígeno, como parámetro medible, se encontró normal en un 65.7% de los trasplantados (que corresponde a 23 pacientes), y solo se reportaron 34.3% con alteración en la ventilación. (Ver tabla 3, Grafico 2).

Tabla 3. Saturación de Oxígeno

SATURACION DE OXIGENO POST-AMO			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NORMAL	23	65.7
	ANORMAL	12	34.3
	Total	35	100.0

Grafico 2. Ventilación Pulmonar



8.3 Características radiológicas encontradas posteriores al TMO

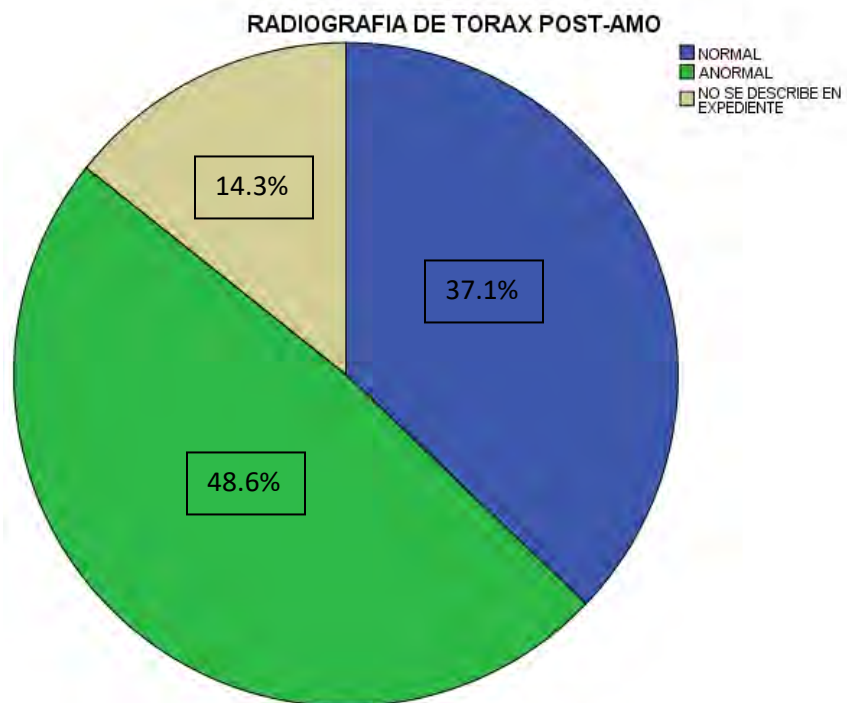
Sabemos que dentro de la primera valoración que se realiza en un paciente con una afección respiratoria posterior al trasplante o simplemente como seguimiento del mismo, atiende a criterios clínicos y radiológicos, y que la imagen de elección para evaluar el parénquima pulmonar continúa siendo la radiografía simple de tórax, ya que en la mayoría de las ocasiones será la única prueba radiológica que se lleve a cabo y, en otras, indicará la realización de otros procedimientos, como una tomografía computarizada (TC). Se encontró en los expedientes que a los pacientes que presentaron algún síntoma respiratorio de los

anteriormente mencionados, se les solicitó una radiografía de tórax como primera evaluación radiológica, siendo esto un 85.7% (30 pacientes) del total, donde un 37.1% (13 pacientes) se describen sus estudios como normales, y hasta un 48.6% (17 pacientes) se refieren con una radiografía anormal, dentro de lo cual se mencionan características como áreas de consolidación compatibles con neumonías, o patrones de afección intersticial sin origen determinado (Gráfico 3). Para lo cual solo a 7 pacientes que conforman el 20% de los trasplantados, se les realizó TACAR pulmonar como parte de la evaluación, refiriéndose en un 85.7% (6 pacientes) como anormales, algunas con presencia de imágenes sugestivas de abscesos por Aspergillus, patrones intersticiales y bronquiectasias bilaterales como hallazgos principales, e inclusive en un estudio se refiere descartar Enfermedad Injerto Contra Huésped a nivel pulmonar.(Tabla 4).

Tabla 4. TACAR PULMONAR POST-AMO

	Frecuencia	Porcentaje
NORMAL	1	2.9
ANORMAL	6	17.1
Válidos NO CUENTA CON ESTUDIO	28	80.0
Total	35	100.0

Gráfico 3.



8.4.- Características funcionales encontradas posteriores al TMO

Dentro de las pruebas de Funcionamiento pulmonar que se realizaron como parte del seguimiento en estos pacientes, se encuentra la Espirometria, es importante recalcar que esta prueba solo se puede realizar en pacientes mayores de 5 años de edad ya que es necesario que el niño pueda realizar una adecuada espiración forzada y seguir instrucciones para realizar una maniobra adecuada, por lo cual se ha estandarizado que en pacientes menores de 5 años no se solicita este estudio; se encontró que en nuestra población estudiada solo 3 pacientes de los 35 trasplantados se realizaron el estudio, reportándose 1 de ellos con resultado normal, y 2 pacientes con resultados anormales, dentro de los cuales se describían con obstrucción leve al flujo sin respuesta significativa al broncodilatador. (Tabla 5). Además se pudo identificar que solo estos pacientes completaron la evaluación funcional respiratoria con Pletismografía corporal (reportada 1 normal y resto con atrapamiento aéreo), y solo 3 pacientes se realizaron Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono con Respiración Única (DLCO) de las cuales una se reportó normal, dos con disminución leve. Se puede observar que un factor que afectó el realizarse éstas pruebas de función respiratoria en este grupo de niños pos trasplantados, fue la edad, ya que como mencionamos anteriormente, en niños menores de 5 años no se logran realizar de manera correcta las maniobras y podríamos dar una mala interpretación a los resultados.(Tabla 6 y 7).

TABLA 5.- ESPIROMETRIA POST-AMO

	Frecuencia	Porcentaje
NORMAL	1	2.9
ANORMAL	2	5.7
Válidos NO SE DESCRIBE EN EXPEDIENTE	32	91.4
Total	35	100.0

TABLA 6.- DLCO POST-AMO

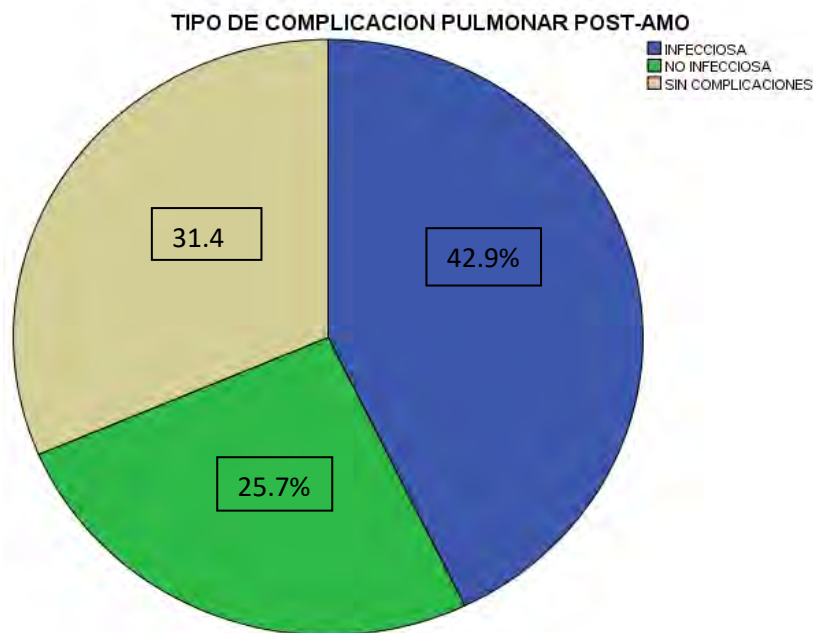
	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NORMAL	1 2.9
	ANORMAL	2 5.7
	NO DESCRITO	32 91.4
	Total	35 100.0

TABLA 7.- PLETISMOGRAFIA POST-AMO

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NORMAL	1 2.9
	ANORMAL	3 8.6
	NO DESCRITA	31 88.6
	Total	35 100.0

8.5.- Complicaciones respiratorias encontradas posteriores al TMO

Se revisó la evolución respiratoria en los pacientes trasplantados, encontrándose que un 68.6%, que corresponde a 24 pacientes, presentaron complicaciones a nivel del sistema respiratorio; dentro de las cuales se observó que un 42.9% (15 pacientes) eran de tipo infeccioso, y un 25.7% (9 pacientes) fueron de tipo no infeccioso; y que el 31.4% de la población estudiada no presentó complicaciones. (Gráfico 4).



Se encontró que la mayoría de las complicaciones se presentaron durante la primera etapa pos trasplante (0-30 días) en un 28.6%, seguida por la segunda etapa en un 25.7%, dentro de las cuales se encontraban las neumonías o infecciones de vías respiratorias superiores; se observó que en la tercera etapa y después de ésta la principal complicación fue EICH a piel, intestinal y escasamente a pulmón.

En el 100% de los pacientes trasplantados presentando o no presentando las complicaciones respiratorias mencionadas, recibieron medicamentos profilácticos como cobertura de gérmenes oportunistas.(Tabla 8).

TABLA 8. ETAPA POST-AMO EN LA QUE SE PRESENTA LA COMPLICACION RESPIRATORIA

		Frecuencia	Porcentaje
	ETAPA 1 (0-30 DIAS)	10	28.6
	ETAPA 2 (30-100 DIAS)	9	25.7
Válidos	ETAPA 3 (>100 DIAS)	5	14.3
	SIN COMPLICACIONES	11	31.4
	Total	35	100.0

A pesar del manejo oportuno con antibioticoterapia para las infecciones un gran porcentaje (60%) de los pacientes no tuvieron éxito en el trasplante, ya que presentaban otras complicaciones de otro aparato y sistema (Gastrointestinal, Piel, Falla de injerto, Sepsis) que complicaron la evolución clínica del paciente, incurriendo inclusive hasta la muerte de muchos de ellos (Tabla 9).

TABLA 9.-EXITO DEL TAMO

		Frecuencia	Porcentaje
	SI	14	40.0
Válidos	NO	21	60.0
	Total	35	100.0

9.- DISCUSION

Las complicaciones pulmonares ocurren en el 40-60 % de los pacientes trasplantados, constituyendo una importante causa de morbimortalidad; la etiología de este tipo de enfermedades es a menudo multifactorial pudiéndolas agrupar como de causa infecciosa o no infecciosa, por lo cual hicimos esta investigación en busca de las características clínicas respiratorias que presentaban los niños trasplantados, aunados a estudios radiológicos, que nos definan cuales son las principales afecciones respiratorias que llegan a presentar estos niños, en qué etapa las presentaban de manera más frecuentes, y así poder hacer un mejor tratamiento, profilaxis y vigilancia post-TMO.

Se ha reportado en la literatura que el cuadro clínico de afección o infección pulmonar en este tipo de población puede variar desde un paciente completamente asintomático o con un comienzo insidioso con tos, polipnea, disnea e intolerancia a las actividades diarias, hasta de una manera súbita asociado sobre todo a procesos infecciosos y de rechazo al trasplante; comparando estos síntomas con los hallazgos en nuestro estudio, se encontró que el síntoma/signo más frecuente es la polipnea (42.9%), seguido por la disnea (31.4%), la tos (28.6%) sin expectoración, y por último el dolor torácico (8.6%), éstos sobre todo presentándose antes de cumplir los 100 días de trasplante, y referidos como asociados a procesos infecciosos de las vías respiratorias altas y bajas, e inclusive como secundarios al mal estado general producido por el EICH gastrointestinal y de otros órganos; resultados que son similares a los descritos en la literatura. Se observó que como complemento de la evaluación pulmonar se les solicitó una radiografía de tórax a un 85.7% (30 pacientes), donde un 48.6% presentaban anormalidad en la placa de tórax, lo cual ayudó a realizar diagnósticos oportunos, sobre todo de tipo infeccioso como las neumonías, y con ello permitir realizar un ajuste de tratamiento o un mayor abordaje de la afección respiratoria; solo 7 pacientes se reportaron con TACAR pulmonar posterior al trasplante, indicadas por sospechas de infecciones oportunistas como Aspergilosis pulmonar, o por presencia de cambios a nivel del parénquima por bronquiectasias

o afecciones de tipo intersticial (hecho que coincide con la literatura general); al resto de pacientes trasplantados no se les solicitó TACAR, no se refiere en los expedientes el motivo de ello, pero si se pudo constatar que uno de los motivos fue el fallecimiento temprano del paciente.

En cuanto a evaluaciones posteriores al día 100 pos-trasplante y la función respiratoria, solo 3 pacientes se realizaron el estudio (ya que cumplían con el requisito de edad y lograron realizar las maniobras adecuadamente), reportándose 1 de ellos con resultado normal, y 2 con obstrucción leve al flujo sin respuesta significativa al broncodilatador; Pletismografía corporal una normal y dos con atrapamiento aérea; así como la Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono, dos con disminución leve y una normal. Resultados que al ser comparados con los descritos en estudios en la literatura reflejan lo esperado en cuanto al patrón obstructivo y la disminución del DLCO, ambos reportados como base de la monitorización respiratoria para poder darle un seguimiento al curso de la patología pulmonar y su pronóstico.

Uno de los principales inconvenientes encontrados en este estudio fue que la mayoría de los pacientes sí contaban con una evaluación clínica, radiológica y funcional constada por una nota en el expediente por el neumólogo pediatra previo al trasplante, pero fue muy notable que después de ser trasplantados, son pocos los pacientes que acudieron de manera dirigida al servicio de neumología pediátrica del INP para completar la misma evaluación de manera adecuada y dirigida por el neumólogo antes de los 100 días, lo que nos traduce que aún no se ha llegado a la meta de completar estos protocolos en este grupo de pacientes, y que debemos actuar de manera comprometida en estos niños para mantener una mejor vigilancia de la función pulmonar.

Otro punto a destacar fue que la mayoría de los fallecimientos de éstos pacientes trasplantados se debió sobre todo a afecciones de tipo infecciosa y no infecciosa, sobre todo del sistema gastrointestinal, argumento que difiere con el de la literatura, en la cual se refiere con mayor riesgo de mortalidad la afección pulmonar. Y por último enfatizar que la mayoría de los trasplantados se

encontraron dentro del grupo menores de 5 años y con un padecimiento de base de tipo inmunológico.

10.- CONCLUSION

En este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes pediátricos de nuestro instituto contaron con una valoración por el servicio de Neumología Pediátrica antes de realizarles el Trasplante de Medula Ósea, pero muy pocos completaron una evaluación clínica, radiológica y funcional posterior a la TMO; que se encontró a la polipnea como principal criterio respiratorio alterado y que se asoció sobre todo a procesos de tipo infeccioso que predominaron durante la 1er fase post-trasplante; que un 85.7% de los pacientes sí contaron con una radiografía de tórax y que un 48.6% de éstos presentaban alguna alteración radiológica que ayudaba a realizar el diagnóstico respiratorio (la mayoría neumonías) y que muy pocos de los mismos se realizaron TACAR pulmonar complementaria, solo en aquellos que se sospechaba de agentes oportunistas como la Aspergilosis pulmonar, tuberculosis, o que presentaban afección intersticial y/o presencia de bronquiectasias; en ninguno de los pacientes se realizó Broncoscopia para toma de cultivos y evaluación complementaria. Y en cuanto a la funcionalidad pulmonar con la Espirometría, la Pletismografía y el DLCO; realmente solo 3 pacientes completaron este seguimiento, encontrando resultados con patrones obstructivos y DLCO disminuidos, los que coinciden con los descritos en la literatura; en la mayoría de los pacientes no se les realizó las pruebas ya que no cumplían con criterios de edad y de técnica para las mismas.

Por lo cual podemos concluir que el TMO en el INP se ha realizado con mayor frecuencia en pacientes menores de 5 años que cuentan con una patología base inmunológica y/o hematológica, que la principal afección respiratoria pos trasplante se observa dentro de la fase aguda y dentro de la primera etapa que corresponde a los primeros 30 días del trasplante, sobre todo complicaciones de tipo infecciosas con cuadro insidioso y progresivo, caracterizado por la polipnea, tos, y disnea como principales síntomas, con cuadro radiológico de consolidación

y afección intersticial; saturaciones y patrón ventilatorio hasta en un 65.7% normal, con lo que nos damos una idea de que la función pulmonar se encontraba conservada en los menores de 5 años hasta el momento de la evaluación; que en el INP uno de los principales órganos afectados a parte del respiratorio, fue el gastrointestinal y que de manera secundaria afectó al sistema respiratorio, y en algunos casos llevando a un desenlace fatal. Y por último que debemos encaminarnos a completar estas evaluaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias en todos los pacientes que sean trasplantados de médula ósea, para con ello conseguir una monitorización respiratoria adecuada y poder actuar ante cambios de la misma de manera oportuna.

11. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alonso Riofrío R. El pulmón en el paciente sometido a trasplante de médula ósea. *An Pediatr* 2004; 60 (1): 27-33.
2. - Gaytan Morales F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013; 12(3):174-181.
3. - López Carballeira A, Liñares Paz M, Trujillo Ariza M, et al. Complicaciones de los trasplantes de médula ósea en edad pediátrica. *Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM)*. 10.1594/seram2014/S-0438
- 4.- Levene H, Brémont F, Rubie H, et al. Respiratory Function in Children Undergoing Bone Marrow Transplantation. *Pediatric Pulmonology* 1999; 28:31–38.
- 5.- García Salido A, Nieto Moro M, Casado Flores J. Dificultad respiratoria en el niño sometido a trasplante de medula ósea. *Med Intensiva* 2011; 35 (9):569-577.
- 6.- Viana Mancuzo E, Espada da ilva W, Alves de Rezende N. Pre-operative and post-operative spirometry in bone marrow transplant patients. *J Bras Pneumol* 2007; 33 (1): 36-42.
- 7.- Blua AE, Vallone TZ, Casas JP, Pérez J, et al. Complicaciones Respiratorias en Trasplante de Médula ósea. *Revista argentina de medicina Respiratoria* 2007; 1: 3-9.
- 8.- Hamadani M, Craig M, Awan FT, Devine SM. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 1259-1268.
- 9.- Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004; 25: 189-201.
- 10.- Breuer R, Lossos IS, Berkman N, et al. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Respiratory Medicine* 1993; 87: 571-579.
- 11.- Fanfulla F, Locatelli F, Zoia MC, et al. Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children. *Eur Respir J* 1997; 10: 2301–2306.

- 12.- Patriarca F, Poletti V, Costabel U, et al. Clinical Presentation, Outcome and Risk Factors of Late-Onset Non-Infectious Pulmonary Complications After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Current Stem Cell Research & Therapy* 2009; 4: 161-167.
- 13.- Irrazábal CL. Complicaciones pulmonares en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Hematología N° Extraordinario 1er Congreso Argentino de Trasplante 57 de Células Progenitoras Hematopoyéticas • 2do Congreso del LABMT 2017*; 21: 57-62.
- 14.- Gentile G, Micozzi A, Girmenia C, et al. Pneumonia in Allogeneic and Autologous Bone Marrow Recipients. *Chest* 1993; 104:371-75.
- 15.- Patzik SB, Smith C, Kubicka RA, et al. Bone Marrow Transplantation: Clinical and Radiologic Aspects. *RadioGraphics* 1991; 11: 601-610.
- 16.- Levine DS, Navarro OM, Chaudry G, et al. Imaging the Complications of Bone Marrow Transplantation in Children. *RadioGraphics* 2007; 27:307–324.
- 17.- Frisk P, Arvidson J, Bratteby LE, et al. Post-transplant complications, Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 645–650.
- 18.- Linares P. Marcela, Sánchez D. Ignacio, Corrales V. Raúl, Díaz C. Armando, Escobar C. Ana María. Pruebas de función pulmonar en el niño. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2000 Mayo; 71(3):228-242. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php>.
- 19.- Kaya Z, Weiner DJ, Yilmaz D, et al. Lung Function, Pulmonary Complications, and Mortality after Allogeneic Blood and Marrow Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:817-826.
- 20.- Barriga C. Francisco, Baeza B. Ramón, Pereira G. Jaime, Besa D. Pelayo, Caldumbide S. Isabel, Medel F. Miriam. Trasplante de médula ósea en pacientes pediátricos. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 1999 Mayo; 70 (3): 194-200.
- 21.- Castañeda Narváez JL, Anzures Gutiérrez SA, Hernández Orozco H. Infecciones nosocomiales en pacientes hemato-oncologicos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2007; 28 (5): 171-3.

- 22.- Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G, et al. Lung Function Abnormalities After Bone Marrow Transplantation in Children. CHEST 2001; 120:1900–1906.
- 23.- Cárdenas Cardos R. Trasplante de Médula Ósea. Médica Sur 2000; 7 (2): 68-72.
- 24.- Pérez Juárez L. Características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares previo al trasplante de medula ósea en niños del Instituto Nacional de Pediatría. [Tesis especialidad]. México: Instituto Nacional de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.

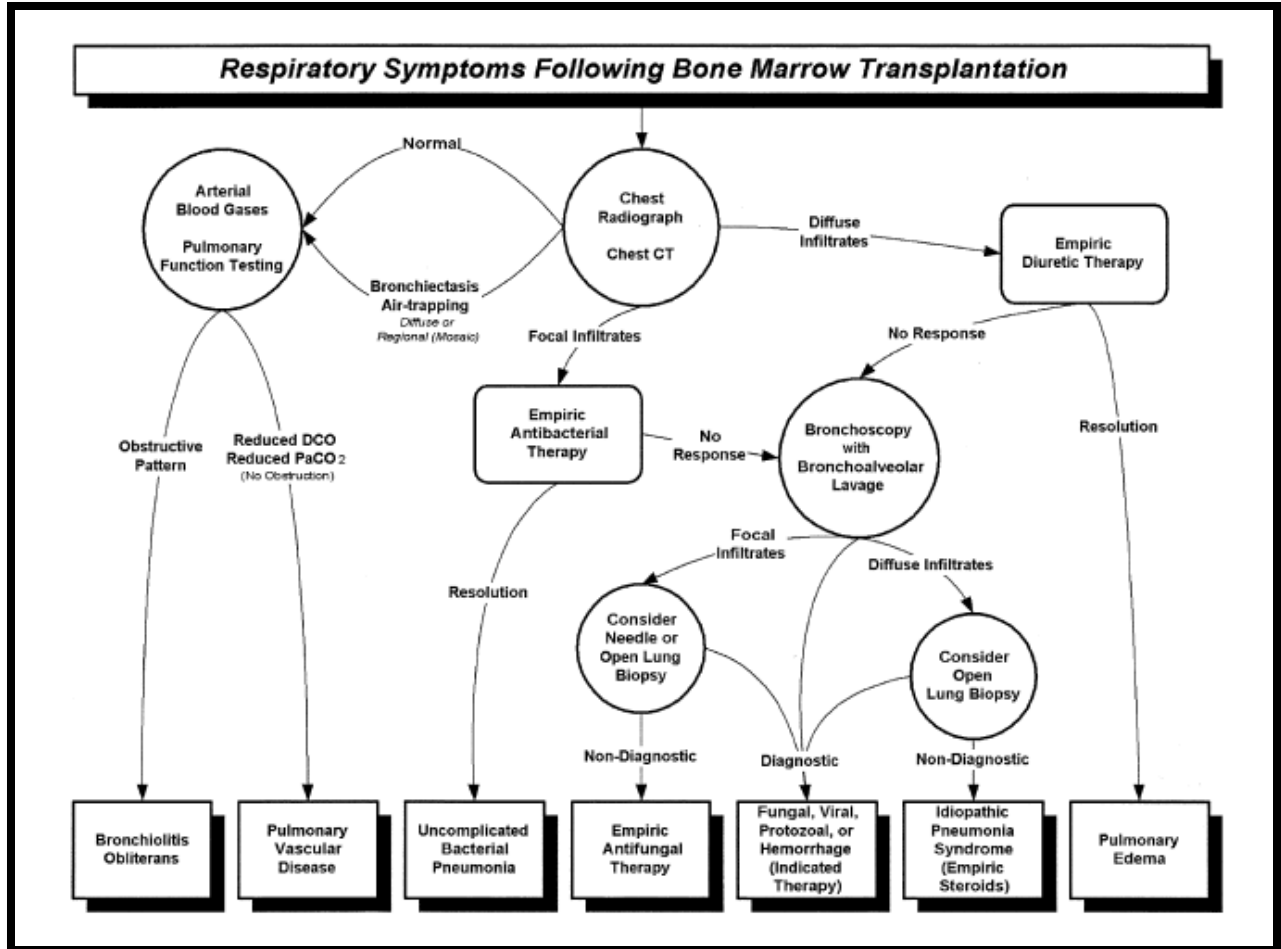
12.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

	Diciembre 2017	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018	Agosto 2018	Septiembre 2018	Octubre 2018	Noviembre 2018	Diciembre 2018
Búsqueda de la literatura	X	X	X										
Elaboración de protocolo de investigación			X	X									
Corrección del protocolo				X	X								
Presentación de protocolo a los Comités de Investigación y Ética del INP					X								
Revisión de los expedientes						X	X						
Captura de datos.							X	X					
Análisis estadístico de los datos.									X	X			
Redacción del escrito e informe final.											X		
Envío del estudio para su publicación.												X	

13.- ANEXOS:

ANEXO 1.- TABLAS

Tabla 1. – Síntomas Respiratorios Posteriores al Trasplante de Médula Ósea.



Enfoque algorítmico para el diagnóstico de complicaciones respiratorias comunes después del trasplante de médula ósea.

ANEXO 2.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CMN: Centro Médico Nacional

DLco: Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono

FEV1: Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo

FVC: Capacidad Vital Forzada

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

INCAN: Instituto Nacional de Cancerología

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INP: Instituto Nacional de Pediatría

CMN: Centro Médico Nacional

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

SPP: Subtipos de especies

TLC: Capacidad Pulmonar Total

BO: Bronquiolitis Obliterante

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos

EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped

TMO: Trasplante de Médula Ósea

ANEXO 3.- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CARACTERISTICAS CLINICAS, RADIOLOGICAS Y FUNCIONALES PULMONARES EN NIÑOS POSTERIOR AL TRASPLANTE DE MEDULA OSEA			
Número consecutivo de Expediente			
Registro			
Edad _____ años			
Sexo 1.Masculino 2.Femenino			
Enfermedad Base 1. Hematológica 2. Oncológica 3. Inmunológica 4. Congenita			
Frecuencia espiratoria _____ respiraciones/minuto			
Tos 0.Sí 1. No			
Disnea 0.Sí 1. No			
Expectoración 0.Sí 1. No			
Dolor torácico 0.Sí 1. No			
Saturación oxígeno 1.Normal 2.Anormal			
Ventilación pulmonar 1.Normal 2.Anormal			
Integración de Sx Pleuropulmonar 0.Sí 1. No			
Metástasis Pulmonares 0.Sí 1. No			
Régimen de acondicionamiento 0.Sí 1. No			
Complicación Pulmonar posterior al TMO 0.Sí 1. No			
Tipo de complicación pulmonar 1.Infecciosa 2.No infecciosa			
Etapa en la que se presenta la complicación 1. Etapa 1 2.Etapa 2 3.Etapa 3			
Infecciones respiratorias posteriores 0.Sí 1. No			
Profilaxis medicamentosa 0.Sí 1. No			
Radiografía de tórax 1.Normal 2.Anormal			
Espirometria 1.Normal 2.Anormal			
Pletismografía 1.Normal 2.Anormal			
DLCO 1.Normal 2.Anormal			
TACAR Pulmonar 1.Normal 2.Anormal			