



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

FACULTAD DE MEDICINA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DELEGACION NORTE DEL DISTRITO FEDERAL.

UMAE HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO

MEDICO NACIONAL "LA RAZA."

TITULO.

**ALTERACIONES ESPIROMETRICAS EN PACIENTES CON**

**ARTRITIS**

**IDIOPATICA JUVENIL**

TESIS QUE PRESENTA

**DRA. EUNICE NAVA HERNANDEZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

**PEDIATRIA**

**ASESOR: DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ**



**IMSS**

---



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.

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2010

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION NORTE DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CMN LA RAZA

**ALTERACIONES ESPIROMETRICAS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON**

**ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL**

TESIS QUE PRESENTA

**DRA. EUNICE NAVA HERNANDEZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRÍA

ASESOR DE TESIS

**DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ**

MEXICO, DF.

FEB.2010



**IMSS**

**REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

Delegación: 2 Norte Unidad de adscripción: UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza".

AUTOR.

Paterno: NAVA Materno: HERNÁNDEZ Nombre: EUNICE

Matrícula: 99163363 Especialidad: PEDIATRIA Fecha Grad. 28/02/2010

ASESOR:

Nombre SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ

Especialidad NEUMOLOGÍA PEDIATRICA

Matrícula 99361679

NUM. REGISTRO:

Título de la tesis:

**ALTERACIONES ESPIROMETRICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL.**

---

Dr. José Luis Matamoros Tapia.  
Director de Educación e Investigación en Salud.  
UMAE CMN La Raza, Hospital General —Dr. Gaudencio González Garza.

---

Dr. Jorge Menabrito Trejo.  
Jefe de División de Pediatría.  
UMAE CMN La Raza, Hospital General —Dr. Gaudencio González Garza.

---

Dr. Mario González Vite.  
Profesor Titular del Curso de Especialización de Pediatría Médica.  
UMAE CMN La Raza, Hospital General —Dr. Gaudencio González Garza.

---

Dra. Silvia Graciela Moysén Ramírez  
Asesora de tesis  
Médico adscrito a Neumología pediátrica  
UMAE CMN La Raza, Hospital General —Dr. Gaudencio González Garza.

---

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez  
Asesora Metodológica del proyecto  
Jefe de Servicio de Neumología pediátrica  
UMAE CMN La Raza, Hospital General – Dr. Gaudencio González Garza.

# **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios**

*Por darme la oportunidad de realizarme como profesionalista  
Por todas las bendiciones que me ha dado  
Incluyendo mi carrera, y la más especial a mí esposo Luis y mi futura bebita.*

**A mis padres Juan y Conchita**

*Que siempre han velado por mí y han estado cerca de mí a pesar de la distancia entre nosotros en estos últimos años de mi formación como médico, por brindarme su entera confianza, su apoyo incondicional, y su amor sincero y tan especial.*

**A mi hermanita**

*Que siempre me cuida, **Amabel** gracias por estar conmigo siempre te quiero mucho.*

**A mis maestros**

*Por enseñarme cuanto han podido y cuyo esfuerzo ha sido para hacer de mí una pediatra.*

**A la Dra. Silvia Moysén**

*Por apoyarme y ayudarme en la realización de mi protocolo, agradezco profundamente el tiempo que dedico para hacer posible este proyecto.*

**Dra. Uribe**

*Gracias por esas tardes que dedico en leer mi tesis y ayudarme en mi redacción, muchísimas gracias.*

**A los niños**

*del hospital quienes fueron nuestro mejor libro, y maestro, gracias por dejarnos entrar en sus vidas, y quienes se nos han adelantado ya en el camino los recordaremos con mucho cariño y admiración por su valentía y fuerza.*

## INDICE

Resumen.....	1
Definición AIJ.....	3
Epidemiología AIJ.....	3
Criterios de clasificación AIJ.....	3
Manifestaciones extraarticulares de AIJ.....	4
Enfermedad pulmonar intersticial.....	6
Asociación de daño pulmonar y uso de medicamentos en AIJ .....	8
Hallazgos radiológicos de la Enfermedad Pulmonar Intersticial.....	9
Pruebas de función pulmonar.....	10
Patrones de alteración espirométrica.....	11
Clasificación por grados de afectación por ATS.....	13
Justificación.....	14
Planteamiento del problema.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos.....	15
Diseño de la investigación.....	16
Criterios de selección.....	16
Variables de estudio.....	17
Tamaño de la muestra.....	18
Material y método.....	18
Análisis estadístico.....	19
Recursos y factibilidad.....	19
Difusión de resultados.....	20
Consideraciones éticas.....	20
Cronograma de Gant.....	21
Resultados .....	22
Discusión .....	24
Conclusiones.....	26
Graficas.....	27
Anexo 1.....	33
Anexo 2.....	35
Anexo 3.....	36
Bibliografía.....	38

## RESUMEN

La artritis idiopática juvenil (AIJ), es la más frecuente de las enfermedades reumáticas en la infancia, de etiología desconocida y de carácter autoinmunitario, la incidencia reportada es de uno a cuatro casos por mil niños, se ha clasificado en varias categorías por la Liga Internacional contra las Enfermedades Reumáticas (ILAR) en 1997. La AIJ se define como la artritis que se presenta con una duración mayor a 6 semanas de evolución en menores de 16 años de edad e inexistencia de otras causas para el desarrollo de la misma. Dado el papel inmunológico que juega la enfermedad con el complejo mayor de histocompatibilidad y la intervención de células T principalmente CD4, se ha llegado a la conclusión de que la AIJ es una afección del tejido conectivo donde se ven involucrados otros tejidos tal es el caso del pulmón, como ejemplo de ello encontramos a la neumonitis y la enfermedad intersticial pulmonar. La enfermedad intersticial pulmonar se caracteriza por la inflamación del intersticio, que conlleva a fibrosis e hipertensión pulmonar, alteración de la pared alveolar y pérdida de la unidad funcional alveolocapilar, en muchas ocasiones es asintomática y no es hasta niveles avanzados de la enfermedad que se hace aparente, motivo por el cual surge la inquietud de ver qué tanta proporción guarda la afección pulmonar en relación a esta entidad. Dentro de los métodos diagnósticos para esta enfermedad la historia clínica es fundamental, el antecedente de enfermedad sistémica previa es importante y otros estudios son pruebas de función pulmonar (espirometría), estudios de radio imagen como la radiografía de tórax o tomografía de alta resolución y la biopsia. El tratamiento está dirigido a la causa desencadenante y en el paciente pediátrico el tratamiento es a base de esteroides. Justificación: Las manifestaciones pulmonares se encuentran dentro de las tres primeras complicaciones extrarticulares en la AIJ, muchas de ellas asintomáticas. Por lo que consideramos se debe realizar pruebas de función pulmonar para conocer el compromiso pulmonar y si se detectara alguna alteración funcional se podría enviar a los pacientes a Neumología Pediátrica para complementar estudio diagnóstico y así iniciar tratamiento oportuno. Planteamiento del problema: ¿Qué porcentaje de los pacientes con AIJ presentan alteración espirométrica? Objetivo general: Encontrar alteraciones espirométricas en pacientes con AIJ. Objetivos específicos: Detectar si interviene en el desarrollo de la enfermedad intersticial: El tiempo de evolución de la enfermedad y el número de recaídas de AIJ, Y si existe asociación entre el daño intersticial y las alteraciones espirométricas en pacientes asintomáticos, y/o el uso de medicamentos. Método: El estudio se realizará en el servicio de Neumología y reumatología pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, del CMN "La Raza" IMSS (HG CMN La Raza), se incluirán los pacientes que cumplan los criterios de AIJ de 6 a 16 años del servicio de Reumatología pediátrica del HG CMN "La Raza", se eliminarán aquellos con patología cardíaca o neurológica que les impida realizar las pruebas de función pulmonar. El tipo de estudio es epidemiológico, descriptivo, observacional y transversal el cual se realizará previo consentimiento informado y de acuerdo a los principios éticos y legales. Los resultados obtenidos serán analizados con medidas de tendencia central y dispersión, con IC 95%. Para el estudio de variables no paramétricas nominales y ordinales se empleará la Prueba de  $X^2$ . Los resultados serán graficados, reportados y difundidos a la comunidad médica.

Resultados: se estudiaron 14 pacientes con diagnóstico de AIJ en el 100% de ellos forma poliarticular; con factor reumatoide positivo en el 42% de este grupo de pacientes, por género se encontró que el 78.57% eran mujeres en edades entre 8 a 16 años de edad y 21.42% hombres en edades entre 9 y 15 años de edad, el promedio de edad fue de 13.2 años para ambos géneros y el peso promedio de 46kg y talla 1.50mts dentro de los antecedentes de importancia solo el 28% con antecedentes de enfermedades reumáticas en parientes de primer grado y neumopatía en el 7% de ellos. El promedio de enfermedad fue de 5 años, 71% de los pacientes con antecedentes de recaídas y el 100% con tratamiento a base de Metrotexate, solo en un paciente (7%) de la muestra tenía asociación con otro fármaco que puede estar relacionado a enfermedad intersticial a base de Etanercept. Los síntomas respiratorios más importantes encontrados fueron en el 35% de los pacientes tos, en el 35% disnea al esfuerzo, en 21% opresión torácica. La saturación de oxihemoglobina en el 100% de los pacientes fue normal. De los estudios de radiodiagnóstico 35% de los pacientes se encontraron con radiografías normales, 57% con afectación intersticial de tipo reticular y solo en un paciente 7% asociada a sobredistención pulmonar. Las alteraciones espirométricas se encontraron en el 14% de los pacientes con relación hombre mujer de 1:1, en el 100% de ellos de patrón restrictivo ambos con forma de AIJ poliarticular y FR positivo, solo en uno de ellos en el varón con comorbilidad asociada Síndrome de Sôrgen. Ambos con tratamiento a base de Metrotexate y en un paciente 7% asociado a Etanercept (en el varón), ambos con alteración en radiografía de tórax con patrón intersticial reticular bilateral y en el varón con sobredistención pulmonar. De acuerdo a la clasificación por grados de severidad establecido por la ATS se encontró afección moderada en el 7% de los pacientes afectados y en 7% (el varón) moderadamente severo. Discusión: La enfermedad articular es más frecuente en género femenino sin embargo la afección pulmonar tiene mayor frecuencia en el masculino encontrándose una prevalencia estimada en adultos del 30% se desconoce la frecuencia en niños. En nuestro estudio encontramos la frecuencia de AIJ en relación Mujer: Hombre de 3.6:1, sin embargo la afectación pulmonar fue de 1:1, coincidiendo con el estudio realizado por Madu Rao en algunos puntos ya que la afección espirométrica fue de tipo restrictivo, sin relacionarse para ello la edad, el género o el tipo de la enfermedad, dentro de la asociación de fármacos con el desarrollo de afección intersticial el uso de Metrotexate se encontró en el 100% de los pacientes y en el 50% asociado a Etanercept. Con respecto a los hallazgos de radiodiagnóstico diferimos con el reportado en algunas series mencionando hallazgos radiográficos en 1 a 5% de los pacientes, encontrando en nuestro estudio hallazgos de tipo intersticial con patrón reticular bilateral en 64% de los pacientes sometidos a este estudio. Conclusiones: Las características clínicas y biológicas de la población pediátrica en el caso de AIJ son semejantes a las reportadas en la literatura en los adultos con diagnóstico de AR. Para emitir conclusiones más objetivas se requiere mayor tiempo de seguimiento en el grupo de pacientes pediátricos y aumentar el tamaño de la población estudiada. Dado los hallazgos encontrados en este estudio preliminar

consideramos que el estudio integral de paciente y abordaje con radiografía de tórax inicial y pruebas de función pulmonar al diagnóstico y durante el desarrollo de la enfermedad son fundamentales ya que sabemos que en la asociación de daño pulmonar a esta entidad se relacionan el papel inmunológico que juega un papel importante entre estas 2 entidades al afectar el tejido conectivo y el daño que se sabe se puede producir al asociar el riesgo basal por la misma enfermedad al asociar los fármacos modificadores de la enfermedad entre los más representativos encontramos al Metrotexate , Etanercept los cuales obligan el estudio en este grupo de pacientes para detección temprana de complicaciones pulmonares y tratamiento oportuno para mejorar la calidad de vida en ellos.

## *DEFINICION*

Se define la artritis idiopática juvenil (AIJ) como la enfermedad que afecta a una o más articulaciones durante al menos 6 semanas sin una causa aparente y que aparece antes de los 16 años de edad (1).

La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática crónica más común en niños. Su etiología es aún desconocida y causa discapacidad, la edad más frecuente de presentación se da entre el primer y los tres años de vida. Los estudios realizados proponen que no se trata de una sola enfermedad, sino de un grupo heterogéneo de enfermedades o un grupo de trastornos inflamatorios (2).

Cabe mencionar que anteriormente la ahora llamada artritis idiopática juvenil recibió los nombres de artritis crónica infantil, artritis reumatoide juvenil.

## *EPIDEMIOLOGIA DE ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL*

Oen y Cheang realizaron una revisión descriptiva de la epidemiología de la artritis crónica infantil, se analizaron los factores de riesgo y las tasas de incidencia y prevalencia. La prevalencia de la artritis idiopática juvenil se encontró de aproximadamente 1 a 2 por 1,000 niños y la incidencia de 11 a 14 nuevos casos por 100,000 niños. Como factor de riesgo se ha sugerido la posible influencia genética para el desarrollo de la artritis idiopática juvenil ya que en 1999 se encontró que el componente genético es complejo y probablemente se involucren múltiples genes, la mejor evidencia se encontró en el antígeno leucocitario humano (Human Leukocyte Antigen [HLA]) locus HLA -A, HLA -DR /DQ y HLA- DP (3).

La edad de comienzo de AIJ es habitualmente entre el año y los 3 años de vida, siendo raro su evento antes de los 6 meses de edad.

## *CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LA ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL.*

Con el objetivo de unificar los criterios europeos y americanos, el Comité de Reumatología Pediátrica de la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) se reunió en Santiago de Chile en 1994, donde se propuso el término artritis idiopática juvenil, se establecieron nuevos criterios diagnósticos y clasificación, que posteriormente se revisaron y modificaron en Durban, Sudáfrica, en 1997 denominados "Criterios de Durban o de ILAR".

Bajo el término de AIJ se engloban todas las artritis de causa desconocida, de más de 6 semanas de duración, que aparecen antes de los 16 años de edad.

Para su clasificación es necesario observar su evolución durante los primeros 6 meses de la aparición de la enfermedad (4).

La AIJ se clasifica en siete grupos o categorías:

1. Artritis sistémica.
2. Oligoartritis (persistente y extendida).
3. Poliartritis con FR negativo.
4. Poliartritis con FR positivo.
5. Artritis psoriásica.
6. Artritis relacionada con entesitis.
7. Otras artritis (las que no cumplen criterios para ninguna de las otras categorías o cumplen criterios para más de Una).

La distribución por edad varía según el tipo de enfermedad y su presentación con respecto al género es 2 veces más frecuente en niñas. Solo en presentación sistémica se observa por igual en ambos géneros (2).

Para este estudio nos enfocamos en la afectación pulmonar de la enfermedad como parte de las manifestaciones extraarticulares.

#### *MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES*

Las manifestaciones extraarticulares se cree que son especialmente frecuentes en la enfermedad severa y activa, aunque se han visto mayormente en la población adulta.

Su frecuencia es difícil de estimar, la mayoría de los estudios se han realizado en centros altamente especializados, con zonas de captación mal definidas.

El inicio del daño pulmonar no está relacionado con la duración de la enfermedad, que varía entre uno a 53 años después del diagnóstico (5). No hay indicadores fiables para su inicio aunque muchos han sugerido que intervienen factores constitucionales; tales como el género masculino, la asociación con genes HLA relacionados a auto-anticuerpos (factor reumatoide [RF], anticuerpos antinucleares [ANA] y anticuerpos anti péptido citrulados cíclicos [anti – CCP]), inclusive como factor ambiental se ha relacionado

con el tabaquismo. Su participación en las vías aéreas respiratorias se presenta como: pleuritis, neumopatía intersticial difusa, fibrosis y la formación de nódulos reumatoideos (6) que también se encuentran más frecuentemente en la población adulta que en la pediátrica.

El pulmón es particularmente vulnerable a esta enfermedad articular debido a su abundante vasculatura y gran cantidad de tejido conectivo. Aunque la enfermedad articular es más frecuente en mujeres, la afección respiratoria es más frecuente en hombres en una relación que se ha descrito de 3:1. La neumopatía intersticial difusa tiene una prevalencia del 30% en los pacientes adultos con artritis reumatoide (7).

El daño pulmonar difuso ha tenido controversia, ya que algunos estudios no han encontrado evidencia que indique que el proceso inmunológico es el responsable de la afectación pulmonar, pero otros estudios lo consideran como parte importante de esta enfermedad articular.

Inicialmente se mencionó la lesión intersticial como una forma de presentación de la afectación pulmonar. Por ejemplo en 1948 Ellman realizó la primera descripción de los pacientes adultos con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial. Dentro de los datos clínicos se encontraron tos, disnea, dolor torácico; sin embargo en ocasiones cursaron asintomáticos a pesar de tener afección pulmonar (8), pero se ha sugerido que esta asociación podría no establecerse porque la enfermedad intersticial es una manifestación clínica infrecuente de la enfermedad reumatoidea.

Esto ha originado que se realicen otros estudios en los cuales se intenta demostrar la relación entre la enfermedad articular idiopática juvenil y la afectación difusa pulmonar, aunque la mayoría de los estudios se han realizado en adultos con artritis reumatoide. En un estudio realizado por el Dr. Porfirio Cervantes-Pérez y cols (México 1977) se incluyeron 140 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y en cuanto a la evaluación de síntomas respiratorios, se les realizó espirometría, volúmenes pulmonares, diferencia de la tensión de oxígeno alveolo arterial, determinación de cortocircuito intrapulmonar, radiografía posteroanterior de tórax y pruebas serológicas. Las alteraciones en la función respiratoria se clasificaron en 2 categorías: alteración respiratoria restrictiva (capacidad vital baja) y alteración de la ventilación – perfusión.

Además en este estudio se realizó biopsia pulmonar en 25 pacientes, el tipo de afectación se clasificó en: intersticial, vascular, alveolar y bronquial de acuerdo a las estructuras histológicas involucradas. El grado de afectación pulmonar se clasificó en leve, moderado y severo. El componente vascular se presentó en 76%, la afección alveolar en 64%, la alteración bronquial en 76% y solamente 8% de los pacientes tuvo enfermedad intersticial. Dentro de la enfermedad intersticial las características predominantes fueron depósitos de material fibrinoide, edema alveolar, infiltrado inflamatorio intersticial y fibrosis intersticial

(presencia de fibroblastos y depósito de colágena) de grado variable. Se concluyo que 12 pacientes presentaron función pulmonar normal, y solo 8 tuvieron afección intersticial de moderada a severa y el grado de restricción pulmonar no fue relacionado con el grado de daño pulmonar. Se considero como causa de enfermedad pulmonar la circulación de pequeños complejos inmunes IgG-FR, este fenómeno podría ser el detonante de la respuesta inflamatoria que contribuyó a la neumonitis y vasculitis que eventualmente pueden progresar a fibrosis. Además se encontró IgG en el líquido alveolar (por inmunofluorescencia) que es un indicador del depósito de complejos inmunes en tejido intersticial (9).

#### *ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL.-*

La enfermedad pulmonar intersticial es una de las manifestaciones sistémicas de las enfermedades de la colágena y la asociación enfermedad pulmonar intersticial-enfermedad reumatoidea tiene un mejor pronóstico que la enfermedad pulmonar intersticial idiopática.

Para la enfermedad intersticial pulmonar se han establecido diferentes clasificaciones, y de acuerdo al reciente consenso realizado por la American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society se clasifican en 7 entidades clínico radiológicas: Fibrosis pulmonar idiopática, Neumonía intersticial usual, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial aguda, bronquiolitis asociada a neumonía intersticial, neumonía intersticial descamativa, y neumonía intersticial linfoidea. (10)

La enfermedad intersticial podría ser considerada como un síndrome caracterizado por taquipnea, estertores crepitantes, hipoxemia y patrones difusos en pulmón. Se ha estimado la prevalencia en niños de 3.6 casos por millón. Es una entidad extremadamente rara donde la patogenia y la historia natural de la misma son pobremente entendidas, en la mayoría de los casos de origen idiopático, sin embargo se ha asociado a enfermedades reumatológicas. En los adultos se encontró en aproximadamente 70% de los pacientes con esclerodermia, 50% con lupus eritematoso sistémico, 50% con artritis reumatoide, 40% polimiositis y 5% en dermatomiositis (11).

En niños las causas conocidas de la enfermedad intersticial son variadas pueden ser primarias o secundarias, se han descrito más de 150 tipos de las mismas entre las cuales destacan como de las más frecuentes: (tabla 1)

Causa	Tipos
Síndromes de aspiración	Reflujo gastroesofágico , trastornos de la deglución, malformaciones
Infecciones crónicas	Virales (virus de Epstein Bar, Citomegalovirus) Bacterianas ( Mycoplasma sp.Chlamydia sp. )
Agentes físicos y ambientales	Neumonitis por hipersensibilidad, Toxicidad a oxígeno y otros gases, minerales y orgánicos del polvo, drogas, radiación.
Enfermedades de la colágena y otras enfermedades reumáticas.	AIJ, Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerodermia, entre otras.

En cuanto a la prevalencia de neumonía intersticial asociada con enfermedades reumatológicas en niños, un estudio realizado por Madu Rao y cols. de pruebas de función pulmonar en pacientes con artritis idiopática juvenil, reportó que la enfermedad pulmonar clínicamente obvia es rara y por lo tanto las pruebas de función pulmonar no se realizan frecuentemente, por lo cual realizaron un estudio longitudinal de las pruebas de función pulmonar en 13 niños con AIJ, cuya edad fue de 6 a 16 años y la relación hombre: mujer de 8:5; se resumen los hallazgos en la (tabla 2).

Tabla 2. TIPO DE ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL

	POLIARTICULAR (n=9)	PAUCIARTICULAR (n=4)
Anormalidades en rayos X	2	1
Anormalidades en pruebas de función pulmonar	5	2
Enfermedad restrictiva	5	2
Enfermedad obstructiva	1	0
Disminución en difusión	3	2
Broncoespasmo inducido por el	4	2

ejercicio.		
------------	--	--

Las pruebas de función pulmonar fueron anormales en el 53.8% de los pacientes y no fueron relacionados con la edad, género o el tipo de la enfermedad, pero parece ser más frecuente con el aumento en la severidad de la artritis idiopática juvenil, refiriendo que también podría influir en estas alteraciones el tipo de fármacos utilizados en la enfermedad. Inclusive un niño de 6 años de edad murió durante la realización del estudio por fibrosis fulminante (12).

#### ASOCIACION DE DAÑO PULMONAR Y USO DE MEDICAMENTOS

Ha habido una creciente preocupación sobre el desarrollo de la enfermedad pulmonar en pacientes con artritis reumatoide que reciben determinados medicamentos denominados modificadores de la enfermedad. La preocupación sobre los efectos colaterales de los fármacos relacionados con la enfermedad pulmonar no es nueva, se han descrito reporte de casos en donde se ha presentado bronquiolitis inducida por la penicilamina; el pulmón de oro y la neumonitis por el uso de sulfazalazina.

La neumonitis puede ser un efecto secundario del tratamiento con metrotexate y es ahora una característica frecuente con el uso de este agente, la incidencia estimada varía ampliamente desde 0.86 a 6.9%, el riesgo máximo se da en el primer año de tratamiento, su frecuencia global es de 1 en cada 100 pacientes por año. La toxicidad pulmonar es especialmente descrita en el *British National Formulary (BNF)*. La mortalidad por neumonitis secundaria al uso de metrotexate varía pero es alrededor del 20% en algunas series. Por tal motivo se recomienda la realización de pruebas de función pulmonar como monitoreo en este grupo de pacientes y en especial los que son de mayor riesgo como es el caso de los fumadores o que

tengan enfermedad pulmonar preexistente.

Es de preocupar también que en adultos los efectos de los fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa a nivel pulmonar, las infusiones de infliximab administrado para la enfermedad articular activa ha provocado la aceleración de la enfermedad pulmonar intersticial subyacente y la muerte de algunos pacientes tratados con este fármaco. Más recientemente se han publicado datos de pacientes que recibieron etanercept en artritis reumatoide que indican que este agente también potencia la neumonitis aguda y que puede ser demostrada por medio de tomografía de alta resolución con imágenes en vidrio despulido así como evidencia histopatológica de neumonitis granulomatosa. La Leflunomida se estudió en Reino Unido en un periodo de 5 años y solo se registraron informes esporádicos de enfermedad pulmonar asociada a este fármaco por lo que se pudiera considerar como primera elección en pacientes de mayor riesgo o en quienes el metrotexate a tenido efectos deletéreos a nivel pulmonar (13).

#### *HALLAZGOS RADIOLOGICOS*

Dentro de los estudios de radiodiagnóstico, en el caso de las radiografías de tórax se reporta una incidencia de hallazgos radiológicos de 1 a 5% y la prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial detectada mediante radiografía de tórax es solo del 1 al 12%.

En el caso de la tomografía de alta resolución de tórax (TACAR) se reporta una alta sensibilidad para la enfermedad pulmonar intersticial, ya que es anormal en el 80% de los pacientes, y la prevalencia de la enfermedad puede llegar a ser hasta de 80% en pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial y artritis reumatoide. Dentro de los hallazgos más comunes por tomografía se encuentran bronquiectasias (75%), nódulos pulmonares (28%), atrapamiento aéreo (25%), vidrio despulido (28%), panalización (28%), y opacidades reticulares (63-93%) (14).

Yousem et al describieron las características histopatológicas de los pacientes con artritis reumatoide incluyendo, nódulos reumatoideos, neumonía intersticial usual, neumonía organizada, hiperplasia linfoidea, neumonía intersticial no específica.

En base a las características patológicas se realizó un estudio para describir las alteraciones de cada una de éstas por medio de tomografía computada realizado entre 1991 y 2002 en el Centro de Ciencias y Salud de la Universidad de Colorado, Denver, siendo un estudio retrospectivo tomando las tomografías de 63 pacientes quienes cumplieron los criterios de la Asociación Americana de Reumatología; En este estudio se encontró que el hallazgo más común fue la imagen en vidrio despulido en (91%) e imágenes reticulares (98%). En los pacientes con neumonía intersticial usual se encontraron imágenes reticulares, en panalización, y vidrio despulido siendo este último el de mayor frecuencia en este grupo de pacientes. Los hallazgos más comúnmente encontrados en la neumonía intersticial no específica se encontraron imágenes en vidrio despulido en áreas de manera bilateral y su distribución más predominante fue en la periferia o áreas subpleural y zonas bajas del pulmón y asociación de anomalías reticulares ver ( tabla 3) (15).

Tabla 3. Hallazgos radiográficos en pacientes con neumopatía intersticial difusa asociados a artritis reumatoide

	Neumonía intersticial usual	Neumonía intersticial no específica	Neumonía organizada	Daño alveolar difuso.
Radiografía	Opacidades reticulares periféricas basales	Opacidades reticulares	Áreas de consolidación en parches	Opacidades alveolares difusas
TACAR	Opacidades reticulares panalización subpleural, bronquiectasias por tracción	Vidrio despulido y opacidades reticulares	Consolidados, vidrio despulido	Consolidaciones difusas y vidrio despulido.

#### PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR

La espirometría constituye un elemento fundamental, es una prueba fisiológica que mide cómo una persona inhala o exhala un volumen de aire en función de tiempo. Las principales mediciones pueden ser en función de flujo o volumen. Es de gran valor como prueba de detección de salud respiratoria, sin embargo por su propia cuenta no conduce a un diagnóstico etiológico clínico directamente pero sí es posible:

- 1) Valorar la existencia de limitación ventilatoria.
- 2) Establecer dos grandes grupos de procesos: limitación ventilatoria restrictiva y obstrucción al flujo aéreo.
- 3) Determinar la severidad de la afectación funcional
- 4) Valorar la respuesta al tratamiento.

La espirometría puede llevarse a cabo con diferentes tipos de equipo y requiere la cooperación entre el sujeto y el examinador, los resultados obtenidos dependerán de la técnica y los factores personales.

En taller de Snowbird celebrado en 1979 se dio lugar a la declaración de la American Thoracic Society (ATS) sobre la primera normalización de la espirometría, esto se actualizó en 1987 y nuevamente en 1994, una iniciativa similar se llevó a cabo por la Comunidad Europea para el acero y el carbón, resultando en primer documento de la normalización europea en 1983. Esta fue actualizada en 1993 como la declaración oficial de la sociedad respiratoria europea (ERS) (16).

La espirometría nos permite medir tres tipos de parámetros: Volúmenes pulmonares dinámicos, tasas de volumen espirado en un tiempo determinado, y flujos aéreos.

El rol de la medición de los volúmenes pulmonares en la evaluación de la enfermedad, severidad, discapacidad funcional, curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento queda por determinar tanto en niños como adultos, sin embargo en circunstancias particulares estas mediciones son útiles para un correcto diagnóstico fisiológico (17).

Los aspectos más importantes de la espirometría son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).

*Capacidad vital forzada (FVC).-*

Es el volumen máximo de aire exhalado con un esfuerzo máximo y forzado desde una inspiración máxima, es expresado en litros a una temperatura corporal y presión ambiente saturada de vapor de agua. Depende de la edad del sujeto, características antropométricas, concretamente de la talla, se expresa en porcentaje de la considerada como normal para una persona de características semejantes al del sujeto estudiado. Se considera normal un valor igual o superior a 80% del valor de referencia.

#### *Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).-*

Es el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de una espiración forzada para una posición o inspiración completa expresado en litros a una presión ambiente saturada de vapor de agua (18). Su valor depende igualmente de la talla y edad del individuo, se expresa en porcentaje con respecto al valor de referencia. Se considera FEV1 normal cuando se encuentra en o por encima de 80% de su valor de referencia.

Relación FEV1/FVC en condiciones normales expresa su valor en porcentajes debe superar el 70%. En espirometría además de interpretar las cifras se debe interpretar la morfología de la curva de flujo-volumen utilizadas para medir la obstrucción al flujo aéreo.

#### *PATRONES DE ALTERACION ESPIROMETRICA*

Dentro de los patrones de alteración espirométrica se distinguen dos grandes grupos: La afección ventilatoria obstructiva y la afección ventilatoria restrictiva.

##### *Patrón espirométrico obstructivo:*

Se caracteriza por la afectación de las tasas de volumen-tiempo de los flujos espiratorios y de las relaciones volumen/flujo, encontrándose normales o escasamente alterados los volúmenes pulmonares. Comportamiento de volúmenes y flujos en alteración espirométrica obstructiva:

- FEV1 disminuido
- FVC moderadamente reducida.
- FEV<sub>1</sub>/FVC reducida, por debajo del 70%.

El valor del FEV1 resulta fundamental no solo para establecer el diagnóstico sino también para

establecer el grado de severidad de la enfermedad. El hallazgo de una espirometría obstructiva obliga a la realización de una prueba con broncodilatador. Se considera que existe una respuesta significativa siempre que el FEV1 aumente por encima del 12% del valor basal, a condición que el valor absoluto supere los 200 cc.

*Morfología de la curva.*- Característicamente, la morfología de la curva flujo/volumen en las alteraciones obstructivas muestra, tras la aparición de un PEF que puede ser normal o estar reducido, una caída brusca y una incurvación de concavidad hacia arriba.

*Entidades nosológicas.*- Las enfermedades que cursan con limitación ventilatoria obstructiva son, fundamentalmente, las que afectan a las vías aéreas, pero también las enfermedades granulomatosas y algunas enfermedades intersticiales se asocian a obstrucción al flujo aéreo. Dentro de las vías aéreas hay que considerar: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, enfermedad de pequeñas vías, bronquiolitis. Entre las enfermedades granulomatosas, la sarcoidosis y, sobre todo la histiocitosis X suele cursar con limitación ventilatoria obstructiva. En cuanto a otras enfermedades intersticiales, la obstrucción severa al flujo aéreo es característica de la linfangioleiomiomatosis pulmonar.

#### *Patrón espirométrico restrictivo.*

Se caracteriza por la reducción de los volúmenes pulmonares, mientras que las tasas de volumen tiempo de los flujos espiratorios las relaciones volumen/flujo pueden encontrarse normales o aumentadas.

Comportamiento de flujo y volúmenes en patrón restrictivo:

- FVC disminuida.
- FEV1 normal, aumentado, o ligeramente disminuido
- FVC/FVC superior al 75% e incluso en torno al 90%.

*Morfología de la curva.*- En los procesos restrictivos encontramos una curva flujo/volumen de morfología muy picuda, debido a la disminución de la FVC con unos flujos normales o incluso elevados.

*Entidades nosológicas.*- Enfermedad restrictiva por afectación parenquimatosa pulmonar: Dentro de este grupo los procesos más importantes son fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades por inhalación de polvos orgánicos e inorgánicos, enfermedad pulmonar secundaria a medicamentos o a radioterapia, sarcoidosis, *enfermedades del colágeno*, amiloidosis, proteinosis alveolar, etc. Enfermedad restrictiva por afectación de la caja torácica o enfermedad neuromuscular: fibrotórax, cifosis, escoliosis, espondilitis anquilopoyética, distrofias musculares, afectaciones del diafragma, miastenia

gravis, esclerosis lateral amiotrófica.

Clasificación por grados de afectación de los parámetros espirométricos utilizados por la ATS (tabla 4).  
(Tabla 4).

GRADO	FEV1 – FVC (%)	FEF 25-75(%)
Mínimo	79 – 70	59 – 50
Moderada	69 – 60	49 – 40
Moderadamente severo	59 – 50	39 – 30
Severo	49 – 40	29 – 20
Muy severo	39 – 30	19 – 10

Para fines de nuestro estudio se encontró un artículo donde se describió el patrón de la función pulmonar en estudiantes mexicanos con edades entre los 8 a 20 años de edad usando equipo y metodología internacionales aceptados y comparando los valores obtenidos con los reportados para niños México- americanos. En total se incluyeron 6803 estudiantes, estos de primaria y secundaria en un estudio de corte en la Ciudad de México en el área metropolitana. Se seleccionaron a 4009 sujetos asintomáticos no obesos no fumadores para generar las ecuaciones de predicción espirométrica. Se describieron las ecuaciones de revisión de las principales variables espirométricas (transformadas logarítmicamente) basadas en edad, peso y talla y separados por género (hombres y mujeres). En este estudio se encontró que la función espirométrica en la población estudiada mexicana estuvo por arriba de la predicha para europeos o para niños México- americanos de la misma edad, peso y sexo (19).

Se resumen los hallazgos en la siguiente tabla (Anexo 1.)

## 1. JUSTIFICACION.-

La función pulmonar es un parámetro que debe tomarse en cuenta para todo paciente que tenga diagnóstico de enfermedad de la colágena específicamente AIJ. Está comprobado que la afección a nivel de tejido pulmonar es una de las tres manifestaciones extraarticulares más frecuentes y de mayor repercusión para la calidad de vida en este tipo de pacientes. La afección pulmonar tiene una fuerte relación a complicaciones de índole respiratoria como neumonía intersticial y en estadios avanzados conlleva a fibrosis pulmonar que puede conducir a la muerte. En pediatría se da poca importancia a la valoración de la función pulmonar como parte de protocolo diagnóstico inicial del paciente con AIJ. Por lo anterior es importante la realización del estudio a través de espirometría en aquellos pacientes que puedan cooperar para la realización de la misma ( mayores de 6 años de edad) y radiografía de tórax para todos aquellos pacientes que por edad no puedan realizarla, en los pacientes de reciente diagnóstico así como aquellos que tienen mayor tiempo de enfermedad y quienes toman fármacos modificadores de la enfermedad, con la finalidad de que este seguimiento sirva para la detección de afección pulmonar, enviarlos a valoración por Neumología Pediátrica e iniciar el tratamiento oportuno, teniendo en cuenta que entre más tempranamente sean detectadas estas alteraciones indudablemente mejorara su calidad de vida en etapas posteriores.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-**

¿Cuál es el estado de la función pulmonar de los pacientes con diagnóstico de AIJ del servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS?

## **OBJETIVO GENERAL:**

1. Determinar la prevalencia de daño pulmonar demostrada por alteración en la espirometría en los pacientes con AIJ en el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.-**

A. Identificar alteraciones espirométricas en pacientes asintomáticos y/o con síntomas respiratorios.

B. Detectar si el tiempo de evolución de la enfermedad articular o el número de recaídas en el padecimiento influyen en la disminución del grado de los parámetros espirométricos.

C. Identificar si el uso de medicamentos influye en la disminución del grado de los parámetros espirométricos.

### **3. DISEÑO DE LA INVESTIGACION**

Estudio Epidemiológico y descriptivo

Por el control de la maniobra: Observacional

Por la captación de la información: Prospectivo

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal

### **4. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- a) Pacientes del sexo femenino y masculino
- b) Pacientes con edades entre 6 a 16 años
- c) Pacientes cuyos padres acepten que sus hijos participen en el estudio y firmen la hoja de consentimiento Informado.
- e) Pacientes sin exacerbación de la artritis idiopática juvenil.

#### CRITERIOS DE NO INCLUSION

- a) Pacientes con Diagnósticos agregados que pudieran tener manifestaciones pulmonares.
- b) Pacientes con enfermedad de base que les impida realizar las pruebas de espirometría.

#### CRITERIOS DE ELIMINACION

- a) Pacientes que cumplan con criterios de inclusión pero que no puedan realizar la maniobra espirométrica adecuadamente.

## 5. VARIABLES DE ESTUDIO

### INDEPENDIENTE

VARIABLE	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Tiempo de la enfermedad	Periodo de tiempo desde que iniciaron manifestaciones clínicas de Artritis idiopática juvenil.	El tiempo referido en meses, cumplidos a partir del inicio de la enfermedad que se refiera en el expediente clínico	Cuantitativa discontinua o discreta	Meses
Número de Recaídas	Periodo de agudización de la artritis Reumatoide Juvenil	Número de veces referidas por el paciente donde existe exacerbación de la enfermedad, caracterizada por dolor y limitación articular que se refiera en el expediente clínico	Cuantitativa discontinua o discreta	Número
Síntomas Respiratorios	Presencia de tos, disnea, cianosis, sibilancias, opresión torácica	síntomas respiratorios referidos en el expediente clínico	Cualitativa	Tos Disnea Cianosis Sibilancias Opresión torácica
Uso de Medicamentos	Fármacos empleados para el tratamiento de la AIJ	Medicamentos utilizados para el control de la AIJ, que se refiera en el expediente clínico	Cualitativa	Metrotexate Humira Ciclosporina Prednisona Etanercept Adalimumab Cloroquina AINES Acido fólico

DEPENDIENTE

VARIABLE	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Espirometría	Es el test médico que valora la función ventilatoria. Mide el volumen y flujo de aire que un individuo exhala en valor absoluto o en función del tiempo	Los valores referidos en el expediente clínico del FVC, FEV1 y la relación FEV1/FVC, en porcentaje	Cuantitativa Continua	% del FEV1 esperado % del FVC esperado Rel FEV1/FVC

## **6. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluirán todos los pacientes con criterios diagnósticos de Artritis idiopática juvenil captados en el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. En el periodo de 01 Enero 2009 al 31 Diciembre del 2009.

### **TIPO DE MUESTREO.-**

Consecutivo.

## **7. MATERIAL Y METODO.**

### **A. UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes con criterios diagnósticos de Artritis idiopática juvenil captados en el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

### **B. LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO:**

Departamentos de Neumología Pediátrica y Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

### **C. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

- I) Se incluirán a pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopática juvenil, se les asignará una cita para el interrogatorio y espirometría, así como se les proporcionará requisición de radiografía de tórax.
- II) Se realizara espirometría por medico neumólogo pediatra y se interpretara la misma.
- III) Se analizará la radiografía de tórax por médico radiólogo Dr. Ramírez Pérez del servicio de imagenología de Hospital General Dr Gaudencio González Garza del Centro Médico La Raza.
- IV) Se llenara la hoja de captura de datos (Anexo 3).
- V) Se analizarán los resultados.
- VI) Se presentarán en gráficas los resultados.
- VII) Se harán conclusiones pertinentes de la investigación
- VIII) Se imprimirá y se presentará como tesis para obtener el diploma de pediatría

## **8. ANALISIS ESTADISTICO**

Los resultados obtenidos serán analizados con medidas de tendencia central y dispersión, con IC 95%. Para el estudio de variables no paramétricas nominales y ordinales se empleará la Prueba de  $X^2$ . Y la Pba. de Wilcoxon para analizar las asociaciones entre variables nominales y cuantitativas.

## **9. RECURSOS Y FACTIBILIDAD:**

### RECURSOS HUMANOS

a) Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dra. Silvia Graciela Moysén Ramírez

b) Tesista Dra. Eunice Nava Hernández residente de pediatría de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS .

c) Médico radiólogo Dr. Jorge Ramírez Pérez de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, quien interpretará las radiografías de tórax.

d) Médicos del servicio de Reumatología pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dra. Eunice Solís Vallejo, Dra. Maritza Zeferino Cruz, Dra. Adriana Ivonne Céspedes Cruz.

### RECURSOS MATERIALES

Los propios de la unidad

## RECURSOS FINANCIEROS

Los propios de la unidad

## FACTIBILIDAD

En el Servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS se atienden aproximadamente 70 pacientes con diagnóstico de AIJ en edades entre 6 a 16 años de edad.

## 10. DIFUSION DE RESULTADOS:

- a) El proyecto se presentara como tesis de postgrado para obtener el diploma de especialista de pediatría médica.
- b) Se presentara en congresos relacionados de la especialidad.
- c) Se solicitara la publicación del estudio en una revista indexada.

## 11. CONSIDERACIONES ETICAS

Se llevará a cabo el estudio de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables. Con riesgo menor al mínimo y se requiere carta de consentimiento informado (Anexo 2).



## RESULTADOS:

Se realizó el estudio en 14 pacientes, todos con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil, en el 100% de ellos la forma de la enfermedad reumática fue poliarticular, de los cuales 78.57% fueron del género femenino en edades comprendidas entre los 8 a 16 años y 21.42% fueron del género masculino con edades entre 9 y 15 años (gráfica 1); El promedio de edad encontrado en este estudio para ambos géneros fue de 13.2 años, el peso promedio fue de 46 Kg y la talla 1.50m.

Dentro de los antecedentes heredofamiliares del grupo de pacientes estudiados encontramos, que el 64% de los pacientes tenían antecedentes positivos para Diabetes mellitus, el 50% Hipertensión arterial sistémica, 21% Cardiopatías, 7 % Neumopatías, 28% Enfermedades reumática, 7% Enfermedades neurológica, 14% Enfermedades alérgicas.

El 100% de los pacientes estudiados tienen enfermedad reumática de tipo poliarticular, con factor reumatoide positivo en el 42% de ellos, y otro 42% factor reumatoide negativo un 14% dudoso, el promedio de edad al diagnóstico de la enfermedad reumática fue a los 8 años; Se encontró en promedio una evolución de aproximadamente de 5 años con la enfermedad articular; El 71% de los pacientes ha presentado recaídas de la enfermedad articular; El 100% de los pacientes usan o han usado previamente como medicamentos de primera línea Metrotexate.

Dentro de los síntomas respiratorios encontramos que la tos se presentó en un 35% de los pacientes, la disnea fue referida en un 35% de los pacientes, opresión torácica en un 21%, de los cuales fue de forma ocasional en todos, la disfonía en un 14%, el resto de la sintomatología respiratoria fue negada (gráfica 2).

Dentro del estudio del grupo en cuanto a las características de los signos vitales encontramos que, todos los pacientes estuvieron dentro de las percentilas esperadas para su edad y género, excepto la frecuencia respiratoria en un paciente correspondiente al (7%) se presentó elevada.

La saturación de la oxihemoglobina por oximetría de pulso se encontró normal en el 100% de los pacientes; A la exploración física en ninguno se encontró signos sugestivos de patología respiratoria; como cianosis, hipocratismo digital y estertores en la auscultación.

Dentro del estudio de radiodiagnóstico, los hallazgos encontrados en la telerradiografía de tórax posteroanterior fue que en el 35% de las placas tomadas se reportaron normales, en el 57% mostraron daño intersticial de patrón reticular y en el 7% de ellas además de daño intersticial con patrón reticular se asoció a sobredistensión pulmonar (gráfica 3).

En cuanto al propósito principal del estudio de encontrar alteraciones espirométricas, se encontró que un 14% de los pacientes tuvieron un patrón espirométrico de tipo restrictivo, que de acuerdo a la clasificación por grados de severidad establecido por la ATS se catalogaron, en un paciente como moderada (en la mujer) y otro como moderadamente severa (en el hombre).

En el análisis principal de este estudio y en este grupo de pacientes se encontró que en 2 de ellos correspondiente al (14%) del grupo estudiado tuvo una relación en cuanto al género de 1:1, la edad en promedio fue de un 14.5 años, los 2 pacientes presentaron enfermedad reumática del tipo poliarticular con factor reumatoide positivo, del grupo afectado tenían 3.5 de años de evolución de la enfermedad de AIJ en promedio. Se refiere solo en la niña recaídas por la AIJ, los dos utilizaban Metrotexate, Acido fólico, Ciclosporina, Indometacina y solo el varón usaba además Etanercept. Dentro de los síntomas respiratorios, la niña solo refirió disnea, los signos vitales y la saturación de oxihemoglobina por oximetría de pulso en ambos fueron normales, sólo que en la niña en límite normal bajo (90%), en el 100% se encontró alteración radiológica, con descripción de afección intersticial tipo reticular bilateral, además de lo anterior también en el niño se describe sobredistensión pulmonar bilateral.

En cuanto a la espirometría encontramos los parámetros en la niña con un FVC 61%/65%, FEV1 66/73%, relación 109%, 109%, clasificada dentro del ATS como Moderada.

En el hombre: FVC 56%/59%, FEV1 59/65%, Relación 110%/110%. Dentro de la clasificación de ATS clasificada como moderadamente severo (Gráfica 4 y 5).

El resto del grupo tuvo espirometrías totalmente normales sin respuesta significativa al broncodilatador.

## DISCUSION:

Sabemos que la enfermedad articular es más frecuente en mujeres, pero se ha visto que la afección respiratoria es más frecuente en hombres en una relación que se ha descrito de 3:1 en la población adulta. La neumopatía intersticial difusa tiene una prevalencia del 30% en los pacientes adultos con artritis reumatoide, desconociendo la frecuencia en niños, en nuestro estudio encontramos mayor frecuencia de AIJ en mujeres con una relación de 3.6:1 (gráfica 1), y en los pacientes con afectación pulmonar la relación se presentó 1:1 a diferencia de en la población adulta.<sup>7</sup>

Dentro de las complicaciones extraarticulares tenemos en 3er lugar las manifestaciones pulmonares, sin embargo en nuestra población desconocemos con exactitud qué lugar ocupamos debido a que rutinariamente no se estudia a otro nivel las posibles complicaciones.<sup>5</sup>

Dentro de los datos clínicos referidos en la literatura como manifestación de afección intersticial se refieren tos, disnea, dolor torácico; sin embargo se refiere que en el curso de la enfermedad intersticial en la mayoría de los casos son asintomáticos a pesar de tener afección pulmonar ya establecida. Dentro de los datos clínicos en nuestro grupo de estudio encontramos igualmente tos, disnea, opresión torácica y una no referida anteriormente que fue la disfonía; con los datos encontrados concordamos con la bibliografía ya que dentro de los 2 pacientes afectados en las pruebas de función pulmonar uno se refirió completamente asintomático (H), y el otro refirió solo disnea al ejercicio (M).<sup>8</sup> (gráfica 2)

En nuestro estudio Coincidimos con el realizado por Madu Rao y cols; ya que dentro del grupo de alteración espirométrica (14%) mostraron alteración en las pruebas de función pulmonar de tipo restrictivo, y estas igualmente no fueron relacionadas con la edad, género o tipo de la enfermedad en este caso en particular ambos con la forma poliarticular y con factor reumatoide (+).

Así mismo se establece que también podría influir el tipo de fármacos utilizados en la enfermedad, sin embargo debido a que toda la población en este estudio tenía de tratamiento de base Metrotexate no se pudieron hacer comparaciones entre grupos; Todos en promedio tenían 5 años de evolución con la enfermedad y con el uso de Metrotexate, además de que ninguno tenía estudios previos al tratamiento de función pulmonar, no pudiendo establecer relación en cuanto al fármaco utilizado y alteraciones espirométricas; en cuanto al grupo afectado ambos con tratamiento de base con metrotexate y uno asociado a Etanercept (H). La asociación de enfermedad pulmonar y fármacos usados en AIJ, reporta que el metrotexate tiene su riesgo máximo en el primer año de tratamiento, y el etanercept se ha demostrado que potencia la neumonitis aguda<sup>(12,13)</sup>, no pudiendo comprobar estos datos en nuestro estudio.

Dentro de los estudios de radiodiagnóstico, en el caso de las radiografías de tórax se reporta en la literatura una incidencia de hallazgos radiológicos de 1 a 5% y la prevalencia de la enfermedad pulmonar

intersticial detectada mediante radiografía de tórax es solo del 1 al 12%. Dentro de las manifestaciones pulmonares en adultos se mencionan pleuritis, neumopatía intersticial difusa y formación de nódulos reumatoideos, siendo que en nuestro estudio lo que encontramos es neumopatía intersticial difusa como principal y único hallazgo, probablemente debido a que en nuestro estudio solo realizamos Rx de tórax. Sin embargo tenemos en nuestro estudio una mayor alteración radiológica con un 64%, predominando características intersticiales de tipo reticular, y solo en un caso con sobredistensión pulmonar asociado al patrón intersticial. <sup>14</sup> (gráfica 3)

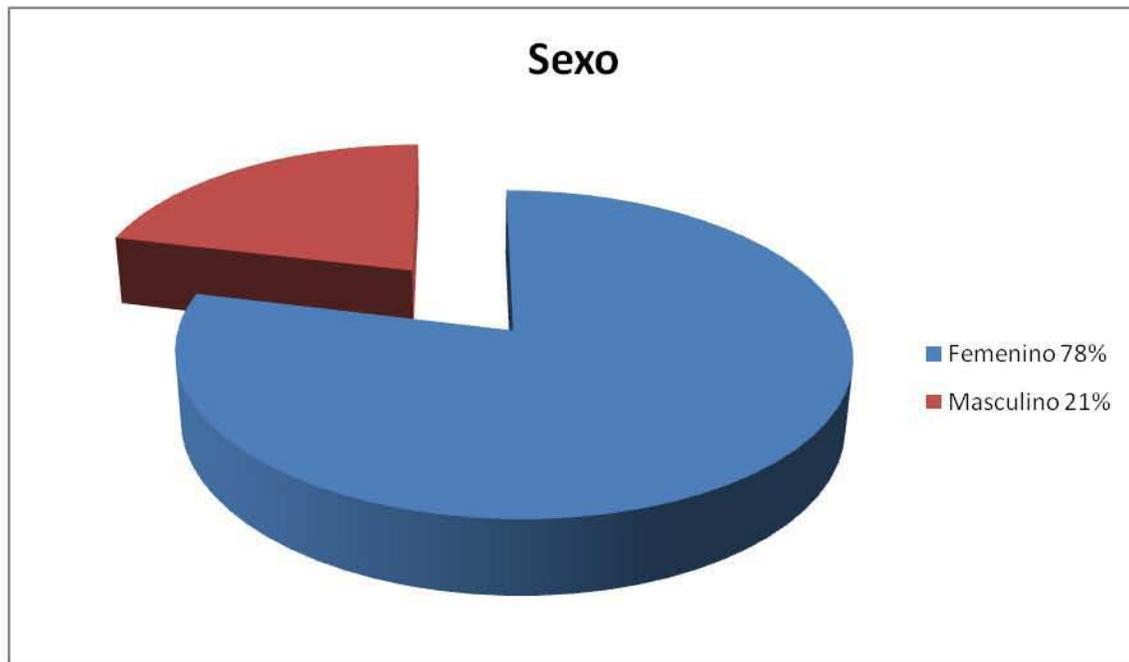
De los pacientes afectados que corresponden a un 14%, encontrados por las pruebas de función pulmonar alteración de tipo restrictivo en el 100%, no pudiendo compararlo con bibliografía ya que no hay estudios en niños que reporten estos hallazgos.(Gráfica 4)

### CONCLUSIONES:

- ✓ Al diagnóstico de esta enfermedad reumática es importante valorar la función pulmonar previo al inicio de medicamentos que por sí solos pueden afectar al pulmón, y así saber su estado basal.
- ✓ Dentro del seguimiento de un paciente con artritis reumatoide Juvenil es importante vigilar la función pulmonar a pesar de no haber sintomatología respiratoria descrita por el paciente por las asociaciones demostradas.
- ✓ Las alteraciones radiológicas fueron más frecuentes en estos pacientes que las alteraciones por espirometría, por lo que no solo la radiografía de tórax evaluará adecuadamente el estado pulmonar de los pacientes con AIJ y viceversa.
- ✓ La presencia de alteraciones espirométricas no fue asociada al género, edad de inicio de la enfermedad, número de recaídas, ni sintomatología respiratoria, lo que si se encontró en el 100% de los pacientes afectados fue factor reumatoide positivo y alteración radiográfica, por lo que de manera indiscriminada se debe estudiar a todo paciente con diagnóstico de AIJ.
- ✓ Como resultado preliminar se encontró un 14% con alteración espirométrica, lo que nos lleva a completar su estudio en el servicio de Neumología Pediátrica, para así ofrecerles tratamiento adecuado.
- ✓ El corte de edad pediátrica a los 16 años, no nos permitió seguir aquellos pacientes con inicio en la infancia y que tengan más de 16 años, los que probablemente podríamos encontrar mayor frecuencia en las alteraciones espirométricas.
- ✓ Las características clínicas y biológicas de la población pediátrica en el caso de AIJ son semejantes a las reportadas en la literatura en los adultos con diagnóstico de AR. Para emitir conclusiones más objetivas se requiere mayor tiempo de seguimiento en el grupo de pacientes pediátricos y aumentar el tamaño de la población estudiada.

GRAFICAS:

Gráfica 1



Gráfica 2

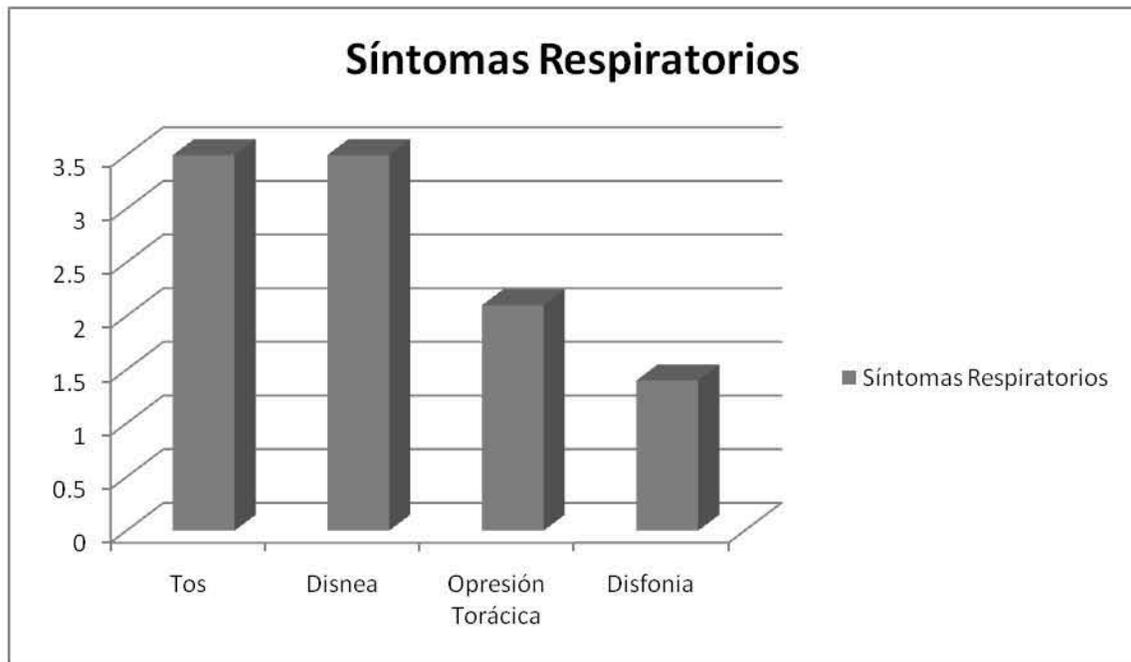
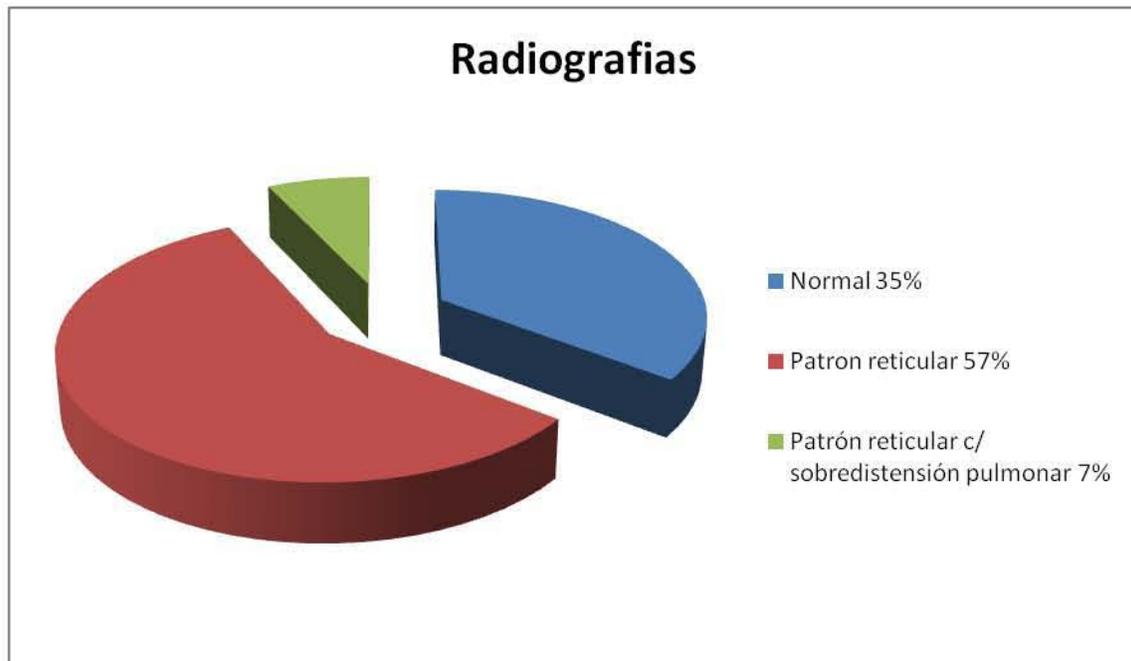


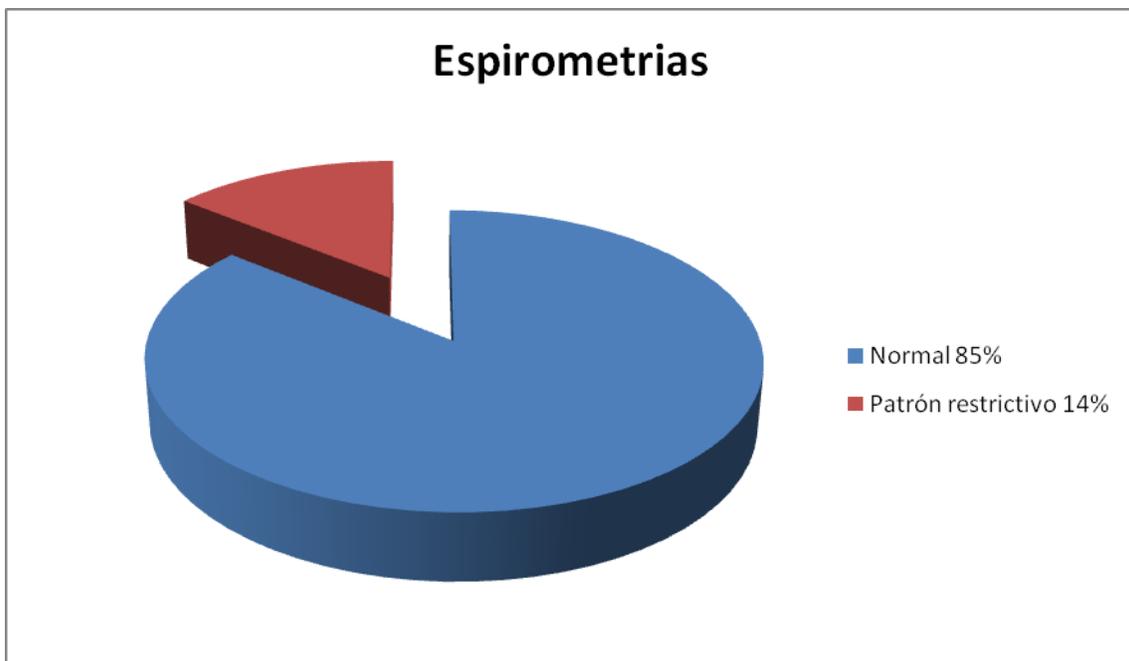
TABLA 1:

Paciente	pre FVC	%	preFEV1	%	relación pre %	post FVC	%	post FEV1	%	relación
1	3,96	120%	3,37	113%	98%	4	121%	3,43	115%	98%
2	2,87	108%	2,46	104%	96%	2,81	106%	2,48	104%	98%
3	1,95	88%	1,68	86%	97%	1,95	88%	1,72	88%	97%
4	2,45	96%	2,17	100%	103%	2,45	96%	2,21	102%	105%
5	3,17	109%	2,81	106%	97%	3,16	109%	2,81	106%	97%
6	5,27	100%	4,7	101%	100%	5,4	103%	4,92	106%	103%
7	3,49	111%	3,28	116%	105%	3,45	111%	3,35	118%	108%
8	3,67	104%	3,02	95%	91%	3,7	105%	3,23	102%	96%
9	3,36	88%	3,08	91%	103%	3,29	87%	3,11	92%	106%
10	2,91	108%	2,75	114%	107%	2,97	110%	2,85	118%	107%
11	2,74	90%	2,52	94%	104%	2,91	96%	2,67	100%	104%
12	1,59	88%	1,59	101%	100%	1,59	88%	1,59	101%	100%
13	1,55	61%	1,53	66%	109%	1,64	65%	1,64	73%	109%
14	2,19	56%	2,11	59%	110%	2,29	59%	2,26	65%	110%

Gráfica 3



Gráfica 4



Gráfica 5



**Anexo 1.**

**VALORES DE REFERENCIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES MEXICANOS ENTRE 8 Y 20 AÑOS, 110 CM Y 190 CM (VARONES) Y 110-180 (MUJERES)**

H o m b r e s					M u j e r e s			
Talla cm	FEV1ml	FVC ml	FEV1/FVC	PEFR l/s	FEV1ml	FVC ml	FEV1/FVC	PEFR l/s
110	1159	1423	85	2.75	1115	1291	87	2.59
111	1184	1452	85	2.80	1140	1319	87	2.64
112	1210	1482	85	2.86	1165	1347	87	2.70
113	1236	1512	85	2.92	1191	1375	87	2.75
114	1263	1543	85	2.98	1218	1404	87	2.81
115	1291	1574	85	3.04	1245	1434	87	2.87
116	1319	1606	85	3.11	1272	1465	87	2.93
117	1347	1639	86	3.17	1301	1496	87	3.00
118	1377	1673	86	3.24	1330	1528	87	3.06
119	1407	1707	86	3.30	1359	1560	87	3.13
120	1437	1741	86	3.37	1389	1593	88	3.19
121	1468	1777	86	3.44	1420	1627	88	3.26
122	1500	1813	86	3.51	1452	1662	88	3.33
123	1533	1850	86	3.58	1484	1697	88	3.40
124	1566	1888	86	3.66	1517	1733	88	3.47
125	1600	1926	86	3.73	1551	1770	88	3.55
126	1635	1966	86	3.81	1585	1807	88	3.62
127	1671	2006	86	3.89	1621	1846	88	3.70
128	1707	2047	86	3.97	1657	1885	88	3.78
129	1744	2088	86	4.05	1693	1925	88	3.86
130	1782	2131	86	4.13	1731	1966	88	3.94
131	1821	2174	87	4.22	1770	2007	88	4.02
132	1861	2219	87	4.31	1809	2050	89	4.11
133	1901	2264	87	4.40	1849	2094	89	4.20
134	1942	2310	87	4.49	1890	2138	89	4.29
135	1985	2357	87	4.58	1932	2184	89	4.38
136	2028	2405	87	4.67	1975	2230	89	4.47
137	2072	2454	87	4.77	2019	2277	89	4.57
138	2117	2504	87	4.87	2064	2326	89	4.66
139	2163	2556	87	4.97	2110	2375	89	4.76
140	2210	2608	87	5.07	2157	2425	89	4.87
141	2258	2661	87	5.18	2205	2477	89	4.97
142	2307	2715	87	5.28	2254	2530	89	5.07
143	2358	2770	87	5.39	2304	2583	89	5.18
144	2409	2827	87	5.50	2355	2638	90	5.29
145	2461	2885	88	5.62	2407	2694	90	5.41
146	2515	2943	88	5.73	2461	2751	90	5.52
147	2569	3003	88	5.85	2516	2810	90	5.64
148	2625	3065	88	5.97	2572	2870	90	5.76
149	2682	3127	88	6.10	2629	2931	90	5.88
150	2741	3191	88	6.22	2687	2993	90	6.01

Continuación de Anexo 1.

**VALORES DE REFERENCIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES MEXICANOS ENTRE 8 Y 20 AÑOS, 110 CM Y 190 CM (VARONES) Y 110-180 (MUJERES)**

H o m b r e s					M u j e r e s			
Talla cm	FEV1 ml	FVC ml	FEV1/FVC %	PEFR l/s	FEV1 ml	FVC ml	FEV1/FVC %	PEFR l/s
151	2800	3256	88	6.35	2747	3056	90	6.13
152	2861	3322	88	6.48	2808	3121	90	6.26
153	2924	3390	88	6.62	2870	3188	90	6.40
154	2987	3459	88	6.75	2934	3255	90	6.53
155	3052	3530	88	6.89	2999	3324	90	6.67
156	3119	3602	88	7.04	3066	3395	91	6.82
157	3186	3675	88	7.18	3134	3467	91	6.96
158	3256	3750	88	7.33	3204	3541	91	7.11
159	3326	3827	88	7.48	3275	3616	91	7.26
160	3399	3905	89	7.63	3348	3693	91	7.42
161	3473	3984	89	7.79	3422	3771	91	7.57
162	3548	4066	89	7.95	3498	3851	91	7.73
163	3625	4149	89	8.12	3576	3933	91	7.90
164	3704	4233	89	8.29	3656	4017	91	8.07
165	3785	4319	89	8.46	3737	4102	91	8.24
166	3867	4408	89	8.63	3820	4189	91	8.41
167	3951	4497	89	8.81	3905	4278	91	8.59
168	4037	4589	89	8.99	3992	4369	92	8.78
169	4125	4683	89	9.18	4081	4462	92	8.96
170	4215	4778	89	9.37	4171	4556	92	9.15
171	4307	4876	89	9.56	4264	4653	92	9.35
172	4400	4975	89	9.76	4359	4752	92	9.55
173	4496	5077	89	9.96	4456	4853	92	9.75
174	4594	5180	90	10.16	4555	4956	92	9.96
175	4694	5286	90	10.37	4656	5061	92	10.17
176	4796	5393	90	10.59	4760	5169	92	10.39
177	4900	5503	90	10.81	4865	5279	92	10.61
178	5007	5616	90	11.03	4974	5391	92	10.83
179	5116	5730	90	11.26	5084	5505	92	11.07
180	5227	5847	90	11.49	5197	5622	93	11.30
181	5340	5966	90	11.73				
182	5457	6088	90	11.97				
183	5575	6212	90	12.22				
184	5697	6339	90	12.47				
185	5821	6468	90	12.73				
186	5947	6600	90	12.99				
187	6076	6735	90	13.26				
188	6209	6872	90	13.53				
189	6344	7012	91	13.81				
190	6482	7155	91	14.10				

ANEXO 2.

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

ALTERACIONES ESPIROMÉTRICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente autorizo que a mi hijo(a) \_\_\_\_\_

Participe en el proyecto de investigación

ALTERACIONES ESPIROMÉTRICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número \_\_\_\_\_.

El objetivo del estudio es conocer la prevalencia de afectación pulmonar en niños con diagnóstico de artritis idiopática juvenil (AIJ). El cual consiste que a todo los niños con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil, atendidos en el Servicio de Reumatología Pediátrica se les valorará si presentan alteraciones pulmonares mediante el procedimiento de radiodiagnóstico (telerradiografía de tórax) y espirometría que se realiza de manera rutinaria en los pacientes con (AIJ) dependiendo del criterio del médico. En caso de que no se hubiera realizado dichos estudios se concertará una cita para tomar la radiografía y se mida la función pulmonar.

El beneficio del estudio será conocer si mi hijo tiene algún daño pulmonar por la Artritis idiopática Juvenil, en caso de ser así se enviará al Servicio de Neumología Pediátrica para completar su diagnóstico y brindar tratamiento especializado.

Los riesgos de estos estudios son menores:

Espirometría: transmisión de infecciones durante la realización de la prueba de función pulmonar, aunque el número de casos documentados por esta causa es mínimo, como son la transmisión de contacto directo infección de vías respiratorias superiores, gastroenteritis, hepatitis, (saliva), tuberculosis, infecciones víricas, pero se me asegura que se utilizará una boquilla estéril y filtro de aire nuevo para cada uno de los pacientes.

Radiografía: Dosis de radiación de 0.01 ( mSv ) milisievert por toma. El tipo de radiación así como la dosis utilizada sigue controles estrictos de seguridad y en general el beneficio obtenido supera a los riesgos mínimos de la propia radiación.

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

Asimismo me puedo retirar del estudio en el momento que lo desee, sin que se tome alguna represalia en mi contra o en contra de mi hijo.

---

Dra. Silvia Moisés Ramírez 99361679.

Nombre y firma del responsable de paciente \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_

Anexo 3.

**Hoja de Recolección de datos:**

Nombre: \_\_\_\_\_ No. Afiliación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

AHF:

1. DM  2. HAS  3. Cardiopatías  4. Neumopatía  5. Enf. Reumatológicas   
6. Enf. Neurológicas  7. Enf. Alérgicas   
¿Quién? \_\_\_\_\_

APNP:

Perinatales: G: \_\_\_\_\_ peso : \_\_\_\_\_ talla: \_\_\_\_\_ complicaciones: \_\_\_\_\_ Apgar: \_\_\_\_\_

APP:

1. Exantemáticas ¿Cuál? \_\_\_\_\_  
2. Alergicos ¿A \_\_\_\_\_ qué?

3. Hospitalizaciones ¿ \_\_\_\_\_ Número? \_\_\_\_\_ Causas: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4. Traumáticos  5. Intoxicaciones  6. Quirúrgicos  7. Transfusionales

Otras enfermedades: \_\_\_\_\_

**Artritis Idiopática Juvenil**

Factor reumatoide positivo Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_ Número de recaídas: \_\_\_\_\_

Medicamentos Utilizados: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Síntomas pulmonares:

1. Tos \_\_\_\_\_ 2. Disnea \_\_\_\_\_ 3. Sibilancias \_\_\_\_\_ 4. Cianosis \_\_\_\_\_  
5. Hemoptisis \_\_\_\_\_ 6. Estridor \_\_\_\_\_ 7. Disfonia \_\_\_\_\_ 8. Opresión torácica \_\_\_\_\_

Exploración Física:

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_

Temp: \_\_\_\_\_ Saturación: \_\_\_\_\_ TA: \_\_\_\_\_

Dedos hipocráticos: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Campos pulmonares: Estertores audibles Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
(1) Crepitantes \_\_\_\_\_ (2) Subcrepitantes \_\_\_\_\_ (3) Estridor Sibilantes \_\_\_\_\_

Radiografía de Tórax

1. Infiltrado Intersticial \_\_\_\_\_ 2. Atelectasias \_\_\_\_\_ 3. Neumonias \_\_\_\_\_  
4. Abombamiento de la pulmonar \_\_\_\_\_ 5. Ninguna \_\_\_\_\_

Espirometría

	Predichos	Basales	%	Postbroncodilatador	%
<b>FVC</b>					
<b>FEV<sub>1</sub></b>					
<b>Rel</b>					
<b>F Max</b>					
<b>F 25-75%</b>					
<b>F 75-85%</b>					



## BIBLIOGRAFIA

1. G. Castellano Barca . *Pediatría Integral* 2004;VIII (9):737-744.
2. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 1: Diagnóstico, patogenia y manifestaciones clínicas. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5):441-448.
3. Sherine E. Gabriel<sup>1</sup> and Kaleb Michaud<sup>2</sup>, 3. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:229 (doi:10.1186/ar2669).
4. Gamir M. Morcillo M. Artritis idiopática juvenil diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr Contin* 2004;2(1):1-5
5. C. Turesson, L. Jacobsson and U. Bergström . Extra-articular rheumatoid arthritis : prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999; 38: 669-674
6. Al-Ghamdi A. Suzan M. Attar. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis : a hospital – based study. *Ann Saudi Med* 2009; 29(3): 189-193.
7. Dábague GJ. Artritis reumatoide: El punto de vista pulmonar, *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999; 44 (4): 177-182.
8. Michael S. Popper, Maurice L. Bogdonoff and Richard L. Hughes, Interstitial Rheumatoid Lung Disease, *Chest* 1972; 62;243-250.
9. Lt Col Porfirio Cervantes-Perez, MD; Lt Col Abel H. Toro-Perez, MD; Maj Pedro Rodriguez-Jurado, MD. Pulmonary Involvement in Rheumatoid Arthritis. *JAMA*, May 2, 1980 – Vol 243: 1715-1719, No.17
10. Hyun-Kyung Lee, MD; Dong Soon Kim, MD; Bin Yoo, MD; Joon Beom Seo, MD; Jae-Yoon Rho, MD; Thomas V. Colby, MD; and Masanori Kitaichi, MD. Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis- Associated Interstitial Lung Disease. *Chest* 2005;127;2019-2027.
11. Heather Thomas, Kimberly A. Risma, T. Brent Graham, Alan S. Brody, Gail H. Deutsch, Lisa R. Young and Patricia M. Joseph. A Kindred of Children With Interstitial Lung Disease. *Chest* 2007;132;221-230.
12. Madu Rao, Senih Fikring, Edward Kong, María Ames, , Jeffrey Caran, Phillip Steiner Pulmonary Function Test(PFT)In Juvenile Rheumatoid Arthritis *JAMA*.
13. V. Saravan and C. Kelly. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:787–789.
14. González Velázquez E. Artritis reumatoide y pulmón. *Neumología y cirugía de tórax*. Vol. 67, No. 2, 2008 77.

15. Tanaka N, Sook Kim J, Newell J, Brown K, Cool C, Meehan R, Emoto T, Matsumoto T, Lynch D. Rheumatoid Arthritis-related Lung Diseases: CT Findings. *Radiology*, July 2004, Number 1; 232:81–91M.R.
  
16. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi and J. Wanger. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338 .
  
17. J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates, O.F. Pedersen, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, R. Pellegrino and G. Viegi. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522
  
18. M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi and J. Wanger. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338 .
  
19. Pérez Padilla R, Regalado Pineda J, Rojas M, Mendoza L, Rojas R, Chapela R, Villalba J, Torres V, Borja Aburto V. Spirometric function children of México city compared to Mexican American Children. *Pediatric Pulmonology*. 2003. Mar ; 35(3): 177-183.