

**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

---

**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS QUE VIVEN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN:

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

TESISTA

**Dra. Brena Kristel De Borbón Acosta**

TUTOR DE TESIS

**Dr. Roberto Hernández Raygoza**

Guadalajara, Jalisco; febrero de 2016

N° REGISTRO CLIS: R – 2015 – 1302 – 53



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS QUE VIVEN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA**

Tesis para obtener el diploma de:

SUBESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta

Dra. Brena Kristel De Borbón Acosta

Residente de neumología pediátrica

Febrero de 2016

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS QUE VIVEN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA**

Tesis que para obtener el diploma de:  
SUBESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta

**DRA. BRENA KRISTEL DE BORBÓN ACOSTA**

Investigador responsable:

Dr. Roberto Hernández Raygoza

Neumólogo Pediatra

Asesor metodológico:

Dr. Juan Carlos Barrera de León

Investigador nivel I. Sistema Nacional de Investigadores CONACYT

Dirigir correspondencia a:

Dr. Roberto Hernández Raygoza, Médico Adscrito Neumología Pediátrica Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO IMSS, domicilio: Belisario Domínguez No. 735 Colonia Independencia C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono 3668 3000 extensión 31739, correo electrónico: robertodr25@hotmail.com

Autores:

Tesista

De Borbón Acosta Brena Kristel

Residente de segundo año de Neumología Pediátrica

UMAЕ Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez No. 735 Colonia Independencia

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

brenakristel@gmail.com

Investigador responsable:

Dr. Roberto Hernández Raygoza

Médico adscrito al servicio de Neumología Pediátrica.

UMAЕ Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez No. 735 Colonia Independencia

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

robertodr25@hotmail.com

## CONTENIDO

Resumen.....	6
Abreviaturas.....	7
Introducción.....	8
Patogenia del daño pulmonar en VIH.....	13
VIH y manifestaciones pulmonares.....	16
Alteración de la función pulmonar en VIH pediátrico.....	18
Valoración de la función pulmonar.....	22
Justificación.....	32
Planteamiento del problema.....	35
Objetivos .....	37
Material y métodos.....	38
Criterios de selección .....	39
Variables .....	40
Estrategia de trabajo .....	41
Análisis estadístico.....	43
Aspectos éticos .....	44
Recursos .....	45
Resultados.....	46
Discusión.....	78
Conclusiones.....	87
Anexos .....	88
Bibliografía .....	102

## RESUMEN

### EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE VIVEN CON VIH

De Borbón-Acosta B<sup>1</sup>, Hernández-Raygoza R<sup>2</sup>. Médico residente de Neumología Pediátrica<sup>1</sup>. Médico Adscrito de Servicio de Neumología Pediátrica<sup>2</sup>. UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

**Introducción.** Estudios en niños demuestran alteraciones en la función pulmonar de paciente que viven con VIH con prevalencia entre el 21 a 45%, múltiples factores como posibles causas desde el estado pro inflamatorio de la propia infección, tabaquismo, colonización de vía aérea por gérmenes oportunistas, daño estructural por agentes oxidantes, entre otros. **Objetivo.** Evaluar la función pulmonar en pacientes pediátricos que viven con VIH. **Material y Métodos.** Estudio transversal, incluimos pacientes de 6 a 16 años de edad de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS de julio 2015 a enero 2016. Se realizó cuestionario, somatometría, espirometría pre-post broncodilatadora, pletismografía, DL<sub>CO</sub>, C6M y saturación de oxígeno, carga viral y cuenta de CD 4+, previa aprobación por el comité local de investigación y firma del consentimiento informado por el tutor. El análisis estadístico con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, medianas y rangos para cuantitativas. Comparamos proporciones con prueba X<sup>2</sup> ó medianas con U de Mann Whitney y Kruskal Wallis **Resultados:** Total de 15 pacientes con mediana de 12 años de edad, género masculino 67%. Transmisión del VIH vertical en 100% de la población. Se encontraron alteraciones en las pruebas de función pulmonar en el 53%, principalmente en pletismografía y DL<sub>CO</sub>, relacionado a tenofovir, emcitricitabina, tabaquismo, antecedente de neumonía y tuberculosis. Se identificó talla baja en el 27% de los casos. **Conclusiones:** Es importante considerar dentro del seguimiento del paciente pediátrico con VIH la posibilidad de alteraciones en la función pulmonar, con una prevalencia del 53% en nuestra población, con antecedente de enfermedad respiratoria al diagnóstico, exposición a tabaquismo y uso de tenofovir y emcitricitabina.

## ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotropica	INF- $\gamma$	Interferón Gama
ADN	Ácido Desoxirribonucleico	IMC	Índice de Masa Corporal
ARN	Ácido Ribonucleico	IMC/E	índice de Masa Corporal para la edad
ARV	Antiretroviral	IP	Inhibidores de Proteasa
ATS	American Thoracic Society (Sociedad Americana de Tórax)	ITRAN	Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de los Nucleósidos
AZT	Zidovudina	ITRnAN	Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos de los Nucleósidos
CD4+	Cúmulo de Diferenciación 4 positivo	Kg	Kilogramo
CD8+	Cúmulo de Diferenciación 8 positivo	Kg/m <sup>2</sup>	Kilogramo por metro cuadrado
CDC	Centro para la Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas	L	Litro
CENSIDA	Centro para la Prevención y Control del VIH/SIDA	Min	minuto
CI	Capacidad Inspiratoria	Mg	Magnesio
Cm	Centímetro	McL	Micro litro
CMNO	Centro Médico Nacional de Occidente	mL	Millilitro
CO	Monóxido de Carbono	mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
CO/min/mmHg	Monóxido de carbono sobre minutos sobre milímetros de mercurio	mmHg	Milímetros de Mercurio
Cols.	Colaboradores	No.	Número
C.P.	Código Postal	NSS	Número de Seguridad Social
CPT	Capacidad Pulmonar Total	ONUSIDA	Programa de las Naciones Unidas sobre el SIDA
CRF	Capacidad Residual Funcional	OMS	Organización Mundial de la Salud
CVF	Capacidad Vital Forzada	PA	Posteroanterior
CV	Coefficiente de Variación	PCR	Reacción en Cadena de Polimerasa
C6M	Prueba de la Caminata de 6 minutos	PFP	Pruebas de función Pulmonar
DE	Desviación Estándar	P/E	Peso para la edad
DL <sub>co</sub>	Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono	P/T	Peso para la talla
DL <sub>co5b</sub>	Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono en respiración única	PTH	Hormona paratiroidea
DTPA	Pentaacetato de dietiltriamina o ácido penténico	RANTES	Citosina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación
Dr (a).	Doctor (a)	SatO <sub>2</sub>	Saturación de Oxígeno
Dx	Diagnóstico	SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
ELISA	Ensayo por inmuno absorción ligado a enzimas	SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	TAC	Tomografía Axial Computarizada
ERS	European Respiratory Society (Sociedad Respiratoria Europea)	T/E	Talla para la edad
EU	Estados Unidos	TARAA	Terapia Anti Retroviral Altamente Activa
FEV <sub>1</sub>	Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo	TACAR	Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución
FEV <sub>1</sub> / CVF	Cociente FEV <sub>1</sub> /CVF	TARV	Terapia Anti Retroviral
GEPNs	Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el SIDA	TNF- $\alpha$	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
GESIDA	Grupo de Estudio de SIDA	TMP/SMZT	Trimetoprim con Sulfametoxazol
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar	UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad.
ICCR5	Inhibidores de Entrada Antagonistas Co-receptor	VC	Volumen Corriente
IF	Inhibidores de Fusión	VRE	Volumen de Reserva Espiratorio
II	Inhibidores de Integrasa	VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
IL-4	Interleucina 4	VGIT	Volumen de Gas Intra torácico
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social	VO <sub>2</sub>	Consumo de Oxígeno
		VR	Volumen Residual
		Xe <sup>153</sup>	Xenón 153
		X <sup>2</sup>	Chi cuadrada



## Introducción

En los últimos 30 años, el número de niños infectados que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha aumentado dramáticamente en los países en desarrollo debido al incremento en el número de mujeres infectadas por el VIH en edad reproductiva. Esto a pesar de los grandes avances que se han hecho en Estados Unidos (EU) y en otros países industrializados para controlar la transmisión del virus de madre a hijo.<sup>1</sup> El VIH es un virus ARN (Ácido Ribonucleico) causante de infección crónica en el hospedero. Cuando se presentan infecciones oportunistas persistentes o la cuenta de linfocitos CD4+ es menor a 200 células o menor al 15% se habla de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA).<sup>2</sup>

Para darnos cuenta del panorama actual del VIH/SIDA en pediatría, en el 2014 ONUSIDA estimó que a nivel mundial existían 35.3 millones de personas que viven con VIH, de los cuales 3.2 millones correspondían a menores de 15 años, con un estimado de muertes por SIDA de 190 000.<sup>3</sup> Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2012, estimó que aproximadamente 3.34 millones de niños vivían con VIH. Sólo en 2012, 240 000 niños se infectaron, se calcula que cada día más de 700 niños contraen la infección.<sup>4</sup> En el 2010, en E.U. los jóvenes de entre 13 a 24 años representaron el 25.7 % de las infecciones por el VIH.<sup>5</sup> La transmisión vertical del VIH de madre a hijo es la principal vía por la que se adquiere la infección por VIH en pediatría. El riesgo de contagio perinatal es de un 25 a 40% sin intervención.<sup>6</sup> La transmisión perinatal puede ocurrir en el

útero, durante el período perinatal y la lactancia, este conjunto representa el 80% de los casos de la enfermedad del VIH pediátrico en E.U. Otras vías de transmisión, como las transfusiones de sangre y sus componentes, son poco frecuentes en este país, pero todavía existen en los países en desarrollo. El abuso sexual de los niños y las conductas de alto riesgo en los adolescentes también contribuyen a la infección por el VIH durante la juventud.<sup>1</sup>

En México, CENSIDA reporta en su sistema de vigilancia epidemiológica desde 1983 hasta el mes de septiembre del 2014 un acumulado de 174 564 casos. De los cuales, a la población pediátrica entre 0 a 14 años corresponden 3 750 casos (2.1%), 53.2% hombres y 46.8% mujeres, sin diferencia significativa entre el género. De acuerdo al mecanismo de transmisión detectado, el 66.3% es por vía perinatal, el 6.4% por transfusión sanguínea y 3.2% mediante vía sexual por casos de abuso. En la población adolescente entre 15 a 19 años, se reportaron 3 304 casos (1.8%), 67.6% de hombres y 32.3% de mujeres. En este grupo, la vía de transmisión cambia, con 75.9% para la vía sexual, mientras que a las vías sanguínea y perinatal solamente corresponden al 3.5%, del resto no se especifica.<sup>7</sup>

El VIH, pertenece al género de los lentivirus de la familia *retroviridae*, que infecta a linfocitos CD4, en los que se replica con una cinética muy agresiva. Este linfotropismo provoca profunda inmunosupresión en el hospedero, tanto debido a la destrucción de los mismos como a distintos mecanismos de interferencia del

sistema inmunitario.<sup>8</sup> Existen dos tipos identificados, VIH-1 el cual es la causa más común de infección por VIH en las Américas, en Europa, en Asia y en África, y el VIH-2 que ha causado epidemias en África occidental, sin embargo, este virus se encuentra también en los países europeos. La enfermedad por el VIH-2 progresa más lentamente y es menos transmisible que la enfermedad por el VIH-1.<sup>1</sup> A través de la inhibición de la producción de citosinas por el linfocito también afecta la maduración y función de otras células como los monocitos, macrófagos y células dendríticas, que son particularmente importantes en el mecanismo de presentación de antígeno para la iniciación de la respuesta inmune de linfocitos, y que actúan también como reservorios del virus. El 95% de los niños infectados tienen activación masiva de los linfocitos B que se manifiesta con niveles muy altos de inmunoglobulinas, aunque puede ser visto un patrón inverso, con niveles extremadamente bajos. La inmunosupresión también es dada por supresión del virus a la médula ósea ocasionando un grado moderado de anemia, trombocitopenia y neutropenia.<sup>2,9</sup>

En lo referente a la clínica, se presenta con una variedad de signos y síntomas deben alertar al clínico sobre la posibilidad de infección por VIH en un niño. Las presentaciones incluyen neumonía e infecciones bacterianas recurrentes, fiebre, diarrea crónica, candidiasis persistente, parotiditis crónica, linfadenopatía generalizada, retraso en el crecimiento con retraso en el desarrollo y dermatosis pruriginosas significativas. Las erupciones muco-cutáneas pueden ser el primer síntoma de la infección por VIH y pueden variar en la presentación, en función del

estado inmunológico del niño.<sup>1</sup> En niños que adquieren la infección in útero, intra parto o a través de la lactancia materna tiene sistemas inmunes inmaduros, por lo que presentan manifestaciones más graves, recurrencia o persistencia de infecciones comunes en la etapa de lactancia.<sup>2</sup>

Durante el abordaje de la infección por VIH, la detección de anticuerpos es el primer paso habitual. Sin embargo, se sugieren las siguientes recomendaciones para el diagnóstico en los niños: En menores de 18 meses por exposición vertical a VIH, deben realizarse pruebas virológicas que detectan directamente el virus, incluyendo DNA reacción en cadena de la polimerasa del VIH (PCR-VIH) y los ensayos de ARN del VIH. En aquellos hijos de madres que viven con VIH que no recibieron atención prenatal o terapia antirretroviral (TARV) prenatal o que tenían cargas virales del VIH  $\geq 1\ 000$  copias/mL cerca del momento del parto, y que tiene alto riesgo de infección por el VIH deben repetirse las pruebas a los 14 a 21 días, 1 a 2 meses y 3 a 6 meses. Y realizar una prueba de anticuerpos por inmuno ensayo ligado a enzimas (ELISA) para VIH para documentar sero reversión de anticuerpos VIH en los niños de 18 meses. Para el diagnóstico en niños mayores de 18 meses y adultos realizar un ELISA para la detección de anticuerpos contra el VIH, seguido de un Western Blot. Las pruebas rápidas de VIH tienen una sensibilidad alta de un 100%, de cualquier manera, se deben realizarse las pruebas de anticuerpos Western Blot o inmuno fluorescencia confirmatorias.<sup>9</sup>

## **Clasificación del VIH de acuerdo a su estado clínico e inmunitario**

El estado inmunitario de un niño o un adulto infectado por el VIH puede evaluarse midiendo la cifra absoluta (por  $\text{mm}^3$ ) o el porcentaje de linfocitos CD4+; la edad debe tenerse en cuenta como variable al considerar las cifras absolutas de CD4+ o el porcentaje de CD4+, ya que en los niños menores de cinco años la cifra absoluta de CD4+ es más variable. La disminución progresiva de linfocitos CD4+ se asocia a la progresión de la enfermedad por el VIH y a una mayor probabilidad de sufrir infecciones oportunistas y otros acontecimientos clínicos asociados al VIH, incluyendo la emaciación y la muerte.<sup>10</sup> El Centro para la Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas (CDC), ha propuesto una clasificación clínica y otra inmunológica basada en el recuento absoluto y porcentaje de linfocitos CD4+ catalogándose de la siguiente manera: sin inmunosupresión, inmunodepresión moderada o grave (véase anexos tablas 1 a 4).<sup>11</sup>

## **Tratamiento**

Después de la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) en adultos, la supervivencia y la calidad de vida de las personas infectadas por el VIH, incluyendo los niños y los adolescentes, han mejorado, observándose una supervivencia más prolongada, disminución de las infecciones oportunistas, mejor crecimiento y el desarrollo neuro cognitivo, así como una mejor calidad de vida.<sup>12</sup> A su vez, esto ha traído un incremento en la presentación de complicaciones secundarias como alteraciones en la función pulmonar, debidas al efecto directo de la enfermedad, a los efectos secundarios de la TARV por sí misma, o de otras

condiciones asociadas a la enfermedad.<sup>13</sup> La efectividad del TARAA en disminuir la mortalidad se ha observado en una reducción de la tasa de 67 a 77%, lo que demuestra la transición de una infección aguda y mortal a una enfermedad crónica.<sup>14</sup> El tratamiento anti retroviral se fundamenta en la combinación de fármacos para lograr el abatimiento de la carga viral y el incremento en la cuenta de linfocitos T CD4 +. El tratamiento debe iniciarse una vez asegurada la adherencia por parte del paciente y sus cuidadores. Existen diversos grupos de medicamentos los cuales se han agrupado en clases de acuerdo a ciertas características farmacológicas: Inhibidores de transcriptasa reversa análogos nucleósidos o nucleótidos (ITRAN), inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRnAN), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de fusión (IF), Inhibidores de entrada (antagonistas Co-receptor CCR5) e inhibidores de Integrasa (II). La TAR que se recomienda en el paciente pediátrico debe de incluir 3 fármacos de por lo menos 2 clases de anti retrovirales ya que esto permite la mejor oportunidad de preservar la respuesta inmune y retardar la progresión de la enfermedad.<sup>1,15,16</sup>

### **Patogenia del daño pulmonar relacionado a la infección por VIH**

Aunque estos mecanismos son aún inciertos, se piensan que pueden ser de origen multifactorial. La infección temprana por VIH resulta en una intensa alveolitis por CD8 asociada a enfisema radiológico.<sup>17,18</sup> El VIH ha mostrado un efecto citotóxico directo sobre los macrófagos alveolares con una

retroalimentación positiva de las células adyacentes para la producción de metaloproteinasas mismas que degradan la matriz pulmonar extracelular.<sup>19,20</sup>

Otro de los posibles mecanismos es el incremento, tanto a nivel sistémico como pulmonar, de oxidantes descritos en VIH, donde las vías naturales antioxidantes que envuelven al glutatión son reguladas de forma negativa por el virus, así como por la TARV.<sup>21-23</sup>

En la infección por VIH también se ha encontrado elevación de marcadores de la inflamación, particularmente en los estados de inmunosupresión avanzada.<sup>24,25</sup> Esto se ha correlacionado con disminución en la función pulmonar en pacientes sin infección que presentan EPOC.<sup>26</sup> Estudios recientes, han demostrado que la replicación viral no controlada del VIH se asocia con disminución en la función pulmonar, efecto mediado de forma directa por factores virales, ocurriendo infecciones oportunistas secundarias como resultado de un pobre control de la enfermedad o por aspectos relacionados a la falta de TARV o la falta de adherencia, así como la falta de disponibilidad del tratamiento por factores socioeconómicos, falta de atención médica o uso de drogas intravenosas los cuales aún están pendientes de dilucidar.<sup>27,28</sup>

Los pacientes que viven con VIH tienen mayor riesgo de neumonía bacteriana, se ha demostrado que esta es causa de disminución permanente en el FEV<sub>1</sub>, CVF, relación FEV<sub>1</sub>/CVF y DL<sub>CO</sub>.<sup>29</sup>

Además de las infecciones pulmonares agudas, la flora microbiana del pulmón juega un papel importante en la patogenia.<sup>30</sup> La colonización por *Pneumocystis* (detectada por PCR en lavados orales o por esputo inducido) en individuos asintomáticos se asoció con incremento de la expresión de metaloproteinasas en esputo y obstrucción crónica del flujo aéreo.<sup>31</sup>

El humo del cigarro es un importante contributivo de enfermedad pulmonar crónica en pacientes adultos que viven con VIH. Existe una alta sospecha de que los individuos infectados con VIH son más susceptibles a los efectos dañinos del tabaquismo, exhibiendo pruebas de función pulmonar anormales a menor exposición acumulada de paquetes por año.<sup>32,33</sup>

Respecto al TARV, su participación es controvertida. Algunos estudios determinaron su participación como factor de riesgo, encontrándolo asociado a un incremento significativo en la obstrucción al flujo aéreo, proponiendo mecanismos que incluyen la disfunción endotelial, la respuesta inflamatoria subclínica inicial del síndrome de reconstitución inmunológica en contra de organismos que causan colonización pulmonar, antígenos microbianos persistentes e incluso auto-antígenos.<sup>34</sup> Por otra parte y más recientemente, grandes estudios longitudinales han demostrado un efecto protector de la TARV en el deterioro de la función pulmonar.<sup>35,36</sup>



## **VIH y sus manifestaciones pulmonares**

El pulmón es un órgano blanco principal de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, volviéndolo susceptible a un amplio rango de complicaciones infecciosas y no infecciosas.<sup>37,38</sup> La infección por VIH en los pacientes pediátricos no tratados se asocia a mayor mortalidad predominantemente por infecciones respiratorias en el primer año de vida.<sup>39</sup>

Desde el advenimiento de la TARAA, existe evidencia acumulada de su capacidad para reconstituir el sistema inmune y prolongar la sobrevida de los pacientes con infección por VIH. Disminuyendo las infecciones oportunistas, sin embargo, sus efectos en las complicaciones no infecciosas eran inciertos. Wolff y cols. en el 2001 reportaron un incremento del riesgo de hasta 15 veces de tumores malignos asociados como el linfoma no Hodgkin.<sup>40</sup>

La patología pulmonar asociada a la infección por VIH supone una causa importante de comorbilidad en la actualidad. En 2012, Estébanez y cols.<sup>41</sup> Reportaron disminución en neoplasias definitorias de sida como el linfoma no Hodgkin y sarcoma de Kaposi, sin embargo, existe incremento en la incidencia de otras complicaciones no infecciosas como la hipertensión arterial pulmonar con una prevalencia del 0.5%, así también de neoplasias no definitorias de sida como el cáncer de pulmón, reportándose del 2.7 y 2.6 del riesgo, según los meta-análisis de Grulich 2007<sup>42</sup> y Shiels 2009<sup>43</sup> respectivamente.

La infección con VIH también ha sido relacionada con el desarrollo precoz de enfisema pulmonar en adultos, donde estudios observacionales han mostrado mayor prevalencia de síntomas respiratorios, patrón obstructivo en espirometría, disminución de la DL<sub>CO</sub> y cambios enfisematosos en la TAC.<sup>44,45</sup> Siguiendo esta línea de investigación, Gingo y cols.<sup>46</sup> encontraron una mayor prevalencia de alteraciones en la espirometría, donde un 21% de los pacientes evaluados presentaron patrón obstructivo. Además, el 64.1% presentaron alteraciones en la difusión. Entre los factores asociados reportados fueron el hábito tabáquico, uso de fármacos intravenosos y tratamiento antirretroviral. Por su parte, Hirani y cols.<sup>47</sup> Encuentran una prevalencia de patrón obstructivo entre pacientes con VIH que nunca han fumado también fue superior a lo descrito en controles históricos sin infección VIH, del 13.6% versus 3.2%.

Aunque la etiopatogenia de la predisposición a desarrollar EPOC en la infección por VIH no está clara. La mayor susceptibilidad a las infecciones y colonizaciones pueden perpetuar el daño estructural.<sup>48</sup> Como se comentó anteriormente, la propia infección por VIH se asocia a alveolitis linfocítica, con un aumento de los linfocitos CD8+, mismos que en modelos animales se han observado secretan INF-gamma y favorecen el desarrollo de enfisema.<sup>49</sup> También se ha observado una disminución de los niveles de antioxidantes y un aumento de los oxidantes nivel sistémico y pulmonar.<sup>50,51</sup> Estudios de cohorte como el realizado por Díaz y cols.<sup>52</sup> encontraron una asociación entre el tratamiento antirretroviral y el desarrollo de EPOC, sin conocer el mecanismo de esta relación, donde se propone que existe

una disfunción endotelial de los capilares pulmonares que podría producir una disminución en la difusión. Morris y cols.<sup>53</sup> En su estudio transversal con 223 pacientes adultos infectados con VIH, encontraron una prevalencia de asma del 20.6% y reversibilidad al broncodilatador del 9%. Encontrando asociación con historia familiar positiva, obesidad, sexo femenino, neumonía previa, inflamación alérgica (medida a través del IL-4 y RANTES en esputo, Proteína inflamatoria de macrófagos  $-1\alpha$  y  $-1\beta$  en plasma), ausencia de TARV como posibles mecanismos.

### **Alteración de la función pulmonar en pacientes pediátricos que viven con VIH**

El conocimiento a lo largo de estudios nos ha demostrado que existe un tiempo crítico del desarrollo pulmonar durante la infancia temprana y la niñez. Y aunque sabemos que la prevención actual de la transmisión de madre a hijos es muy efectiva reduciendo estos índices de transmisión a 1 a 3 %. No se conoce aún el impacto de la exposición en útero al VIH en el desarrollo pulmonar. Sumado a esto, existen pocos datos de la función pulmonar en lactantes y niños que viven con VIH.<sup>54</sup>

En la población pediátrica, Foster y cols.<sup>55</sup> encontraron que los niños con TARV tienen más probabilidad de usar terapia inhalada que aquellos niños con VIH sin TARV. Siendo atribuido a la reconstitución celular de Linfocitos T CD4+. Así mismo en otro estudio se encontró que el 28% de los niños durante la TARV

requerían ser tratados por asma persistente en comparación con ninguno previo a la TARV.<sup>56</sup>

Aun no existen datos publicados de curvas con valores de volúmenes en flujos espiratorios máximos en niños que viven con VIH, limitando el conocimiento del impacto de la infección por VIH en el crecimiento pulmonar temprano y su función. Es posible que el deterioro de la función pulmonar tenga un inicio temprano en pacientes con VIH sin manejo. Sin embargo, en estudios de niños nacidos de madres con VIH se reportó que los pacientes con infección por VIH presentan más índices de síntomas respiratorios comparados con los expuestos, pero no infectados.<sup>57</sup>

De Martino y cols.<sup>58</sup> evaluaron la resistencia en la vía aérea en 54 niños que viven con VIH de 9 a 131 meses de edad, usando la técnica de interruptor para su medición, encontrándola significativamente mayor en los infectados por VIH en comparación con los no infectados. Este incremento fue similar en los niños sintomáticos y asintomáticos. Además, cuando se realizó la medición un año después fue significativamente mayor que la valoración basal, en contraste con la disminución de la resistencia de la vía aérea esperada con el crecimiento que presentan los niños sanos. Además 14 de estos niños presentaron FEV<sub>1</sub> anormales en la espirometría. Estos hechos apoyan a que daño pulmonar ocurre de forma temprana en niños infectados sin TARV.

En la misma línea de investigación en niños mayores infectados con VIH, se ha encontrado que los resultados de espirometría anormales son comunes. Samadi y cols.<sup>59</sup> realizaron pruebas de función pulmonar en 56 niños que viven con VIH entre 7 y 10 años de edad dentro de un estudio bajo profilaxis con isoniazida, 21% reportaron espirometría anormal y 18% demostró reversibilidad al broncodilatador ( $>12\%$  FEV<sub>1</sub>). El 93% se encontraban bajo TARV con una mediana de 5.3 años de tratamiento. No se encontró correlación entre los resultados de espirometría anormales y el estadio clínico, estadio inmunológico, uso previo de tratamiento para tuberculosis, uso de TARV o duración de TARV. El retraso en el diagnóstico e inicio de la TARV en los niños que viven con VIH y que sobreviven más allá de la infancia es común observar anormalidad en la espirometría con mayor grado de severidad en adolescentes demostrado con el estudio de Ferrand y cols.<sup>60</sup> donde describe la función pulmonar de 116 adolescentes que viven con VIH por transmisión vertical entre 10 y 19 años, todos con retardo en el diagnóstico y acceso al tratamiento TARV, con una mediana de edad al diagnóstico de 12 años; el 85% se encontró en estadios 3 o 4 de OMS. El 69% bajo TARV con una mediana de duración de 20 meses solamente. Presentando el 45% disminución en el FEV<sub>1</sub> por debajo del 80% del predicho para la edad y talla. Hasta el 71% tenían diagnóstico médico de enfermedad crónica pulmonar e insuficiencia respiratoria grave, intolerancia al ejercicio en 21%, disnea al reposo o hipoxia al reposo en 35%, y desaturación en la prueba de caminata tras 200 metros de distancia en 29%. En 54 de estos pacientes Yalcin y cols.<sup>61</sup> Realizaron TAC de tórax encontrando como hallazgos predominantes disminución de la atenuación

generalizada en 55%, bronquiectasias en 43% y consolidación en 32%, manteniéndose dentro del espectro de bronquiolitis obliterante post infecciosa y bronquiectasias.

Otro estudio realizado por Masekela y cols.<sup>62</sup> en niños de 6 a 18 años con bronquiectasias relacionadas a VIH atendido en la clínica de TARV en África del Sur reportaron marcada obstrucción al flujo aéreo con una media de FEV<sub>1</sub> de 53% del predicho (5 - 86%), presentando reversibilidad al broncodilatador en el 22%.

Como parte del abordaje de estudio para ver si la enfermedad pulmonar grave puede detectarse antes de la aparición de los síntomas respiratorios, Alderson y cols.<sup>63</sup> realizaron un prueba de tamizaje con objetivo de dilucidar alteraciones de la difusión mediante gammagrafía con tecnecio<sup>99</sup> DTPA con aclaramiento del radio aerosol después de su inhalación en niños nacidos de madres que viven con VIH de 3 meses en adelante, repitiendo el estudio a los 6 meses, encontrando en los niños infectados con VIH mayor aclaramiento que los niños expuestos pero no infectados, este incremento en el aclaramiento es esperado en la inflamación alveolar e intersticial temprana, así también presentaron depósito no homogéneo del radio trazador visto en la enfermedad pulmonar temprana. Además este aclaramiento incrementado se asoció a la presencia de síntomas clínicos como disminución de la saturación de oxígeno, estertores crepitantes, acropaquias y taquipnea en niños de mayor edad más no en los escolares, confirmando así que existe un daño pulmonar temprano aún antes de la aparición de la enfermedad

clínica manifestado como alteraciones de la difusión.<sup>57,63</sup> A la fecha no existen reportes o estudios de DL<sub>CO</sub> para determinar alteraciones en la difusión pulmonar en niños que viven con VIH.

### **Valoración de la Función Pulmonar**

En base a lo reportado en estudios previos de valoración de la función pulmonar en niños que viven con VIH consideramos es importante realizar este abordaje en nuestra población, en el plan de estudios de pacientes con posible daño pulmonar es importante realizar una radiografía del tórax PA y lateral, así como pruebas de función pulmonar, entre las principales pruebas a realizar están la espirometría, pletismografía, y DL<sub>CO</sub> (directas), caminata de 6 minutos, y oximetría de pulso (indirecta). Si existiera alguna alteración clínica o funcional pulmonar que sugiera lesión estructural se justifica por consiguiente solicitar una tomografía del tórax de alta resolución como la técnica de imagen de elección para detectar, caracterizar, determinar el grado y la extensión de afectación pulmonar en paciente con sospecha clínica de enfermedades sistémicas, que en las primeras etapas puede no ser visible en las radiografías de tórax. La TAC de alta resolución (TACAR) puede evidenciar lesiones pulmonares en niños con muy pocos o ningún síntoma respiratorio y con pruebas de función pulmonar normal, lo que justifica su realización en pacientes con posible daño pulmonar como estudio basal y de seguimiento.

En la actualidad se disponen de múltiples pruebas de función pulmonar, en este estudio realizaremos las consideradas más representativas de acuerdo a la literatura nos ayuden a valorar las lesiones más frecuentes en este tipo de pacientes, por lo que iniciaremos con el estudio básico de la función pulmonar con la espirometría. La espirometría mide la cantidad de aire que un sujeto es capaz de desplazar de manera forzada en función de tiempo, lo que depende del calibre de los bronquios, de las propiedades elásticas del tórax y de los pulmones, así como de la integridad de los músculos respiratorios. Las principales mediciones de la espirometría son la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado del primer segundo ( $VEF_1$ ) y el cociente  $VEF_1/CVF$ . La CVF es el mayor volumen de aire, medido en litros, que se puede exhalar por la boca con máximo esfuerzo después de una inspiración máxima. El  $VEF_1$  es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra de CVF. El cociente  $VEF_1/CVF$  es la proporción de la CVF exhalada en el primer segundo de la maniobra de CVF. La espirometría es el estándar de oro para medir la obstrucción bronquial y, por lo tanto, es de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades respiratorias.<sup>64,65</sup> La restricción pulmonar no puede ser diagnosticada con precisión mediante una espirometría ya que esta no permite medir volumen residual (VR). A pesar de esta limitación, una vez diagnosticada apropiadamente la restricción pulmonar por los métodos adecuados como la pletismografía corporal, la espirometría es de utilidad en el seguimiento de los pacientes con enfermedades restrictivas. Existen algunas contraindicaciones relativas para la realización de la espirometría dentro de las que se incluyen:



enfermedades cardiovascular aguda o descompensada en los últimos tres meses (infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular), neumotórax en los noventa días previos, riesgo de hemoptisis o ruptura de aneurisma, cirugía de tórax, abdomen, ojos u oídos en los últimos tres meses, infecciones respiratorias agudas en las últimas dos semanas, tuberculosis pulmonar activa y embarazo avanzado o complicado.<sup>64,66,67</sup> Antes de interpretar la prueba hay que verificar que cumpla con los criterios básicos para evaluar la calidad de la espirometría, los cuales son de dos tipos, aceptabilidad y repetibilidad. Los criterios de aceptabilidad hacen referencia a que la maniobra tenga un inicio súbito, se inscriba el flujo-pico y exista un descenso gradual hasta la línea de base. La duración de la espiración forzada debe ser al menos de 6 segundos, pero en niños se permite al menos 3 segundos, deberá alcanzar una meseta (variaciones de menos de 25 mL en el volumen espirado) al menos de 1 segundo y no debe haber artefactos tales como esfuerzo variable, tos, cierre glótico, entre otros. La aceptabilidad de la maniobra se documenta en la curva flujo-volumen (permite evaluar principalmente el inicio de la maniobra) y la curva volumen-tiempo (evalúa especialmente el final de la maniobra).<sup>64</sup> Una vez obtenidos tres esfuerzos aceptables (hasta un máximo de 15 esfuerzos), se procede a evaluar la repetibilidad. Mediante el análisis de la misma podemos saber qué tanto se parece un esfuerzo al otro. La repetibilidad (la diferencia entre los valores de la dos mayores CVF y entre los dos valores mayores de VEF<sub>1</sub>, aunque provengan de maniobras diferentes) no debe ser en condiciones ideales, mayor a 150 mL o 100 mL cuando la CVF sea menor de 1 L. Se acepta

que la repetibilidad puede ser hasta un máximo de 200 mL. Los tres patrones funcionales que pueden identificarse en una espirometría son patrón normal, patrón obstructivo y patrón sugestivo de restricción. Como se ha expresado antes, no existe el patrón mixto en la espirometría. Únicamente cuando se dispone de medición de volúmenes pulmonares puede identificarse dicho patrón funcional, el cual se define por obstrucción documentada en la espirometría y restricción documentada en la pletismografía.<sup>64,66</sup> En la interpretación primero se analizará el cociente  $VEF_1/CVF$  para identificar si existe un proceso obstructivo el cual se corrobora cuando este es menor de 70% (Tabla 5) o con respecto a los porcentajes de los predichos con respecto a la edad, peso y talla del paciente en el caso de pacientes pediátricos. Posteriormente debemos valorar la gravedad de la obstrucción mediante el  $VEF_1$  expresado como porcentaje de lo esperado (Tabla 6).<sup>64</sup>

La pletismografía es considerada como el estándar de referencia para la medición absoluta de los volúmenes pulmonares ya que mide el volumen de aire en el tórax. La medición de volúmenes y capacidades pulmonares es indispensable en condiciones específicas que requieren de un diagnóstico fisiológico correcto. Estas condiciones incluyen: medición de gas atrapado o atrapamiento aéreo, establecer el diagnóstico de alteración restrictiva, establecer el diagnóstico de alteración mixta (obstructiva y restrictiva), en la valoración de riesgo quirúrgico, evaluación de incapacidad laboral y cuantificación del espacio aéreo no ventilado para el cual además se requiere de medición por dilución de helio. Esta prueba implica que el

volumen no cambia y las mediciones se llevan a cabo por cambios de presión. Esto se logra al introducir al sujeto a una cabina hermética que cuenta con dos transductores de presión. La capacidad residual funcional (CRF) o volumen de gas intratorácico (VGIT) es la suma del volumen de reserva espiratorio (VRE) y del volumen residual (VR). Es el punto de equilibrio entre la retracción elástica del parénquima pulmonar y las fuerzas de oposición de la caja torácica. Es el volumen de aire que queda en los pulmones después de una respiración a volumen corriente (VC). Después de varias respiraciones a VC con el individuo en el interior de la cabina hermética, ocurre una oclusión que impide el flujo aéreo verdadero. Durante la oclusión, el paciente debe hacer una respiración conocida como jadeo con una frecuencia de 3 a 5 respiraciones por minuto. La oclusión dura aproximadamente 3 segundos y es el momento crítico de la prueba ya que es durante esta cuando se lleva a cabo la medición de la CRF. Una vez abierta la válvula, el paciente debe realizar una inspiración máxima para la medición de la capacidad inspiratoria (CI) y, posteriormente, una exhalación completa de manera lenta y relajada. La capacidad pulmonar total (CPT) es la suma de la CRF más la CI.<sup>64,67</sup> Las principales mediciones de la pletismografía corporal por su utilidad clínica son la CPT, el VR y la CI; aunque esta prueba también permite medir otros volúmenes, como el VC, el de reserva inspiratoria y espiratoria, así como la resistencia pulmonar. La CPT es el máximo volumen de aire (medido en litros) que puede ser contenido por los pulmones, lo que se traduce en tamaño pulmonar. Con esta medición podemos hacer el diagnóstico definitivo de restricción, así como de hiperinflación pulmonar, para este último diagnóstico también es

necesario considerar al VR. El VR es la cantidad de aire que se mantiene en los pulmones después de una espiración máxima y nos indica si existe atrapamiento de aire. Las contraindicaciones de la prueba son las mismas que para la espirometría.<sup>67</sup> Si bien, la prueba es muy segura existen complicaciones potenciales que son compartidas por la espirometría y que son: síncope, accesos de tos, broncoespasmo, dolor torácico, aumento de presión intracraneal y crisis de ansiedad. Al igual con la espirometría deberán obtenerse tras maniobras aceptables. Para la repetibilidad, la variable tomada en cuenta es la CV. La diferencia entre las dos mejores maniobras deberá ser menor de 150 mL; sin embargo, en la pletismografía también se evalúa la varianza del VGIT, que no debe rebasar el 5%.<sup>64</sup> No se han establecido criterios claros para la evaluación de los patrones funcionales, pero en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se han propuesto los siguientes (Tabla 7).

La Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono ( $DL_{CO}$ ) 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. El oxígeno debe cruzar la pared alveolar, la pared 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 alveolo capilar; 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

la  $DL_{CO}$  es simple y es una estimación válida de la capacidad de difusión de oxígeno.<sup>64,68</sup> Al igual que para otras pruebas de función respiratoria, 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 mecánica pulmonar (espirometría simple) son las pruebas iniciales en la evaluación de la mayoría de los pacientes con enfermedad respiratoria. Cualquier paciente en quien sea necesario evaluar el intercambio de gases en estado de reposo, es candidato a realizar esta prueba; pero es más relevante en las enfermedades que suelen afectar inicialmente el intercambio y no la mecánica pulmonar tales como las enfermedades intersticiales de pulmón o enfermedades de la circulación pulmonar.<sup>64</sup> Aunque no existen contraindicaciones absolutas para su realización, los sujetos que utilizan oxígeno suplementario no son buenos candidatos ya que es necesario suspender el oxígeno por lo menos 5 minutos antes de la prueba, lo cual no siempre es posible. Existen varios métodos para medir la tasa de transferencia de monóxido de carbono. En este protocolo se utilizará la técnica de respiración única ( $DL_{COsb}$ ) ya que es la más utilizada. Para llevar a cabo la prueba de  $DL_{COsb}$  se utiliza una mezcla especial de gases (CO al 0.03%, helio al 8%, oxígeno al 21% y nitrógeno para balancear la mezcla). El resultado es expresado en mililitros (mL) de CO/min/mmHg. La maniobra que el paciente debe realizar consiste en respiraciones a VC estable seguido de una espiración hasta VR, posteriormente la realización de una inspiración completa. Una vez que se ha conseguido, se debe hacer una apnea de 10 segundos (tiempo durante el cual se distribuye y homogeniza la mezcla de gases en los espacios

alveolares), y que finalmente lleve a cabo, otra vez, una espiración completa. Es al inicio de la maniobra espiratoria que el analizador de gases realiza las mediciones de las concentraciones de CO exhalado.<sup>64,67</sup> Deberán obtenerse al menos dos maniobras aceptables y repetibles entre los mejores valores de DL<sub>CO</sub>. Se permite un máximo de cuatro maniobras con un tiempo mínimo entre cada una de ellas de 4 minutos. Para considerar una prueba repetible es necesario que las mediciones de DL<sub>CO</sub> no difieran en más de tres unidades. Sin embargo, cabe destacar que estos valores son de referencia para adultos, por lo que aún no hay estándares de repetibilidad descritos para niños. Los resultados de DL<sub>CO</sub> obtenidos deberán ajustarse por la altitud del lugar en el que se realizó la prueba, así como por la concentración de hemoglobina. Para la interpretación de la prueba es necesario obtener el promedio de dos maniobras aceptables y repetibles. La Tabla 8 muestra los grados de gravedad de disminución de DL<sub>CO</sub>. La DL<sub>CO</sub> también puede ser incrementada y se observa en pacientes con hemorragia pulmonar.<sup>64, 65</sup>

La prueba de caminata Cooper en 1968 introdujo la prueba de caminata de 12 minutos como una guía de idoneidad aplicada a pacientes con EPOC, quedando asentado como un excelente predictor de morbimortalidad. Más tarde, en 1982 Butland y cols., demostraron que se obtienen resultados equivalentes, tanto con una prueba de caminata de 12 como con una de seis minutos, razón por la cual es sustituida la primera por la segunda.<sup>69</sup> En Estados Unidos, en 1998 Enright y cols., realizaron una estandarización de la caminata de 6 minutos (C6M) en 117 hombres y mujeres con un rango de edad de 40 a 80 años, midiendo la saturación

de oxígeno y el grado de disnea, donde la distancia recorrida fue en promedio de 576 metros para hombres, y en mujeres 494 metros; en cuanto a la edad, la distancia disminuyó inversamente proporcional a ellas.<sup>70</sup> Por su parte, Solway y cols. analizaron 52 estudios publicados entre 1966 y 2000 sobre pruebas de esfuerzo submáximas para pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias. La C6M fue la más utilizada (56%), mostrando una correlación entre consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) y distancia caminada, la que fue significativamente menor comparada con individuos normales. La distancia caminada se correlacionó con complicaciones postoperatorias, hospitalizaciones y mortalidad.<sup>71,72</sup> Los autores concluyen que la C6M es la prueba más estudiada, de fácil realización, reproducible, bien tolerada y de mejor correlación con las actividades cotidianas. En Chile, Escobar y cols., propusieron valores esperados de distancia caminada en población pediátrica. Se estudiaron 294 niños entre 6 y 14 años, obteniéndose valores según sexo, edad y talla. En China, Li y cols., estandarizaron valores en niños sanos considerando la talla como factor determinante para establecer la distancia caminada esperada. Hoy, la prueba de C6M es un instrumento que permite valorar la tolerancia al ejercicio, necesidad de oxígeno suplementario en ejercicio, respuesta al tratamiento rehabilitatorio médico-quirúrgico y en trasplante pulmonar. Predice adecuadamente el estado funcional de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. La distancia recorrida en un período determinado es un predictor importante de la supervivencia, el valor predictivo es atribuible al origen multifactorial de la restricción como: la limitación por disfunción mecánica, alteración del intercambio de gases, incremento inadecuado de la

función cardíaca durante el ejercicio y disfunción muscular periférica.<sup>70,73</sup> En México, Pacheco y cols., consideraron pacientes de 6 a 12 años de edad ambos sexos, con peso normal de acuerdo a los estándares establecidos para el IMC en la población pediátrica mexicana y evaluaron a 166 niños dando un estándar de los valores en niños mexicanos. La distancia recorrida por grupo de edad fue: de 6 años, 496 metros; 7 años, 475 metros; 8 años, 481 metros; 9 años, 513 metros; 10 años, 547 metros; 11 años, 505 metros; y 12 años, 489 metros.<sup>74</sup> Esta estandarización de datos será utilizada para fines de nuestro estudio incluido como variable a determinar.

Es poca la experiencia mundial sobre función pulmonar en niños que viven con infección por VIH. En México no existen estudios reportados ni recomendaciones establecidas para la realización y seguimiento de la función pulmonar en esta población, cuando esta serie de investigaciones han demostrado, principalmente en adultos y con escasos estudios en niños, que existe alteración de la función pulmonar en estos pacientes aun sin síntomas respiratorios.



## JUSTIFICACIÓN

Los estudios epidemiológicos en niños y adultos a nivel mundial han demostrado que existe alteración en la funcionalidad pulmonar en pacientes pediátricos que viven con VIH que oscila desde 21 a 45% dependiendo la población estudiada, tipo de estudio o prueba de funcionamiento pulmonar realizada, a pesar no presentar sintomatología respiratoria o ser subclínica. Existen pocos estudios en la literatura de pacientes pediátricos que relacionen las manifestaciones clínicas y funcionales lo que dará pauta a identificar cuáles serían las alteraciones funcionales más frecuentes que presentan estos pacientes para ser consideradas en la evaluación integral y de seguimiento en el tratamiento.

En la institución contamos con la información del departamento de archivo clínico y productividad durante el año 2014, reportando una casuística de 40 pacientes con infección por VIH. Por lo que consideramos un número importante de pacientes que podrían beneficiarse del estudio.

Existe información limitada sobre la presencia de lesiones pulmonares en pacientes pediátricos que viven con VIH. Siendo de gran importancia conocer y documentar la prevalencia de afectación pulmonar tanto clínica, radiográfica y sobretodo funcional en esta población en la institución, con el propósito de detectar a los pacientes con afección pulmonar subclínica y establecer de forma temprana directrices y acciones para mejorar el abordaje diagnóstico y por lo tanto

el tratamiento integral de ésta patología frecuente. Así mismo, prevenir las complicaciones disminuyendo los costos derivados de la atención de cuando estas se presentan.

La UMAE Hospital de Pediatría de CMNO, cuenta con el servicio de consulta externa de infectología pediátrica, además del servicio de neumología y el gabinete de fisiología pulmonar para realizar la evaluación clínica y funcional de los pacientes. En los servicios antes mencionados, se cuenta con personal que tiene constantemente contacto directo con dichos pacientes, los cuales pueden establecer el diagnóstico de la infección por VIH, realizar el abordaje diagnóstico para corroborar o descartar la presencia de afectación pulmonar y por lo tanto establecer la prevalencia de la asociación entre estas dos condiciones. Se cuenta además con los recursos humanos y materiales en la institución para la elaboración de este trabajo en el tiempo programado.

Algunas limitaciones de nuestro estudio fueron la proporción de pacientes con diagnóstico de infección por VIH menores de 6 años, o bien los pacientes que aún dentro del rango de edad entre 6 a 16 años no fueron capaces de realizar pruebas de función pulmonar, ya que estas son esfuerzo dependiente; así mismo, no existe un protocolo dentro del manejo de los pacientes con patología mencionada en donde se realice valoración desde el punto de vista respiratorio.

Se realizaron pruebas de espirometría, plestimografía corporal, DLco y caminata de 6 minutos para establecer el diagnóstico del estado funcional pulmonar de cada paciente y mediante un cuestionario se buscó documentar la presencia o no de síntomas respiratorios. De esta manera, al conocer la prevalencia de las alteraciones funcionales pulmonares en los pacientes pediátricos que viven con VIH en nuestra población, se incluya esta evaluación como parte de un protocolo estandarizado de seguimiento en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El VIH continúa siendo hoy un problema de salud pública mundial. Los niños son dianas inocentes del virus; este grupo de edad adquiere la infección, principalmente a través de sus madres. Hasta el año 2012, la OMS estimó que existían 3.34 millones de niños en el mundo con VIH. En México CENSIDA, hasta septiembre del 2014, se tiene reportados 3 750 casos en niños entre la edad de 0 a 14 años. Nuestro hospital, siendo un centro de referencia para estos pacientes, cuenta actualmente con el seguimiento de 40 pacientes.

El advenimiento del TARAA, ha supuesto un punto de inflexión importante en el manejo de los niños infectados, considerándose hoy día esta infección, una enfermedad crónica. Permitiendo la presentación de complicaciones pulmonares en el curso de la enfermedad, dentro de las cuales encontramos las no infecciosas (HAP, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, tumores malignos). Se ha propuesto mediante varios estudios que esto podría ser secundario a efecto directo del virus, al estado inflamatorio que existe durante la infección y durante el síndrome de reconstitución inmunológica, así como efectos secundarios del tratamiento anti retroviral, además de las condiciones clínicas asociadas como el tabaquismo, alteraciones del estado nutricional, descontrol de la enfermedad, el estado inmunitario del paciente, entre otros.

En la edad pediátrica se produce el principal desarrollo pulmonar por lo tanto cualquier afección que provoque disturbio en su proceso, pone a los pacientes en riesgo de sufrir enfermedad pulmonar en edades futuras, lo que conllevaría al incremento de costos en la atención de los pacientes. Existen pocas publicaciones que han estudiado la asociación el daño pulmonar en pacientes pediátricos que viven con la infección por VIH y hasta el momento existe poca información referente en la población pediátrica. Pero cada vez es más claro que los pacientes con dicha patología tienen mayor prevalencia de presentar afectación pulmonar a pesar de que nieguen sintomatología respiratoria por lo que es importante realización de una evaluación funcional desde el punto de vista neumológico.

En nuestra institución, no se ha realizado una evaluación funcional pulmonar de los pacientes que viven con VIH, incluyendo una valoración clínica neumológica, complementada con pruebas de función pulmonar que documenten la frecuencia de afección pulmonar en estos pacientes, y por lo tanto se desconocen los factores asociados a dicha condición en nuestra población, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el estado actual de la función pulmonar de los pacientes pediátricos que viven con VIH atendidos en la UMAE, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente?

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

- Evaluar la función pulmonar en pacientes pediátricos que viven con VIH atendidos en la consulta externa de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

### Objetivos específicos

- Describir las alteraciones de la función pulmonar de los pacientes pediátricos que viven con VIH.
- Describir las características sociodemográficas, antropométricas, inmunológicas y clínicas de los pacientes pediátricos que viven con VIH.
- Describir los antecedentes de la infección por VIH, evolución y tratamiento actual de la enfermedad.
- Identificar las manifestaciones clínicas y físicas respiratorias en pacientes pediátricos que viven con VIH.
- Relacionar las alteraciones anormales del estado nutricional, inmune, carga viral y tipo de tratamiento anti retroviral con las alteraciones de la función pulmonar.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### Diseño de estudio

Transversal descriptivo.

### Universo de estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por VIH entre las edades de 6 a 16 años que se encuentren en el censo de pacientes en seguimiento por la consulta externa del Departamento de Infectología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, de Julio del 2015 a octubre del 2015, que cumplan los criterios de inclusión.

### Tamaño de la muestra

Se contempló una muestra de 40 pacientes de acuerdo al censo de pacientes pediátricos que viven con VIH en seguimiento en la consulta externa de infectología de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. De los cuales, 14 pacientes se encontraban fuera de la edad de inclusión, entre 6 a 16 años de edad, quedando 26 pacientes como posibles prospectos. De ellos, a 4 pacientes no fue posible localizarlos ya que tenían aproximadamente un año sin acudir a su control en la consulta externa o bien no se contaba con un teléfono en el expediente para localizarlos e invitarlos al estudio. A los 22 pacientes restantes se les informó a padres y pacientes las características del estudio, sus indicaciones, preparación previa la estudio, posibles complicaciones y finalidad, con firma de consentimiento informado previo se llenó la hoja de recolección de datos y se citó para realizar las pruebas de función pulmonar. Se excluyeron 7 pacientes más al no realizar las

pruebas completas o ninguna. Finalmente, se incluyeron 15 pacientes como total de población en el estudio.

### Lugar de la Investigación

La evaluación inicial de cada paciente se realizó en el consultorio 1, posteriormente la evaluación mediante las pruebas de función pulmonar se realizó en el consultorio de Fisiología pulmonar que cuenta con los instrumentos y equipo requerido, ubicados ambos dentro del área de consulta externa de la UMAE, Hospital de Pediatría del CMNO, IMSS.

### Criterios de Inclusión

- Edad de 6 a 16 años.
- Diagnóstico de infección por VIH por el especialista de la institución y se documente en el expediente clínico, de acuerdo a los criterios de la Guía de Práctica Clínica de infección por VIH en adultos y niños, así como los criterios de la OMS/CDC.
- Contar con exámenes de laboratorio y gabinete: Espirometría pre-post broncodilatadora, Pletismografía, DL<sub>CO</sub>, Prueba de la caminata de 6 minutos y Saturación de oxígeno.
- Autorización por parte del padre o responsable del paciente firmando consentimiento informado.

### Criterios de No Inclusión

- Pruebas de función pulmonar incompletas y no repetibles.



### Criterios de Eliminación

- Decisión de salir de estudio del padre o responsable.

## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

### Variable Independiente

- VIH

### Variable Dependiente Primaria

- Pruebas de función pulmonar

### Variables intervinientes:

- Edad, sexo, peso, talla, Índice de masa corporal, índices antropométricos (T/E, IMC/E), edad al diagnóstico, tiempo de evolución con la enfermedad, tratamiento actual, carga viral, estado inmunitario, conteo absoluto y porcentaje de CD4+

## **ESTRATEGIA DE TRABAJO**

Se captaron pacientes en seguimiento en la consulta externa de Infectología Pediátrica. Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se les explicó el objetivo del protocolo de investigación, la dinámica del estudio, los beneficios y posibles riesgos de realizar los estudios de función respiratoria.

Previo a la cita para realizar las pruebas de función pulmonar, se solicitó firma de consentimiento informado y posteriormente se llenó la hoja de recolección de datos. Dicho cuestionario, incluye 25 preguntas en las que se obtuvo información sociodemográfica, sintomatología respiratoria, tiempo de evolución con la infección, tratamiento actual, así mismo se realizó antropometría mediante peso y talla, con cálculo del índice de masa corporal de cada paciente. Los datos de carga viral y porcentaje o conteo de linfocitos CD 4+ fueron captados mediante la solicitud en el archivo del expediente clínico de los pacientes y durante su asistencia a su cita a la consulta externa de infectología pediátrica.

Las pruebas de función pulmonar se realizaron por personal calificado y previamente capacitado, con conocimiento del estudio en proceso. Se utilizó un espirómetro de tipo neumotacógrafo con el que cuenta la institución. Se documentaron las 3 mejores pruebas de un máximo de 10 intentos. Se anotaron los valores de VEF<sub>1</sub>, CVF y la relación VEF<sub>1</sub>/CVF de los que se obtuvieron resultados predichos para la población estudiada. Al documentarse obstrucción en la espirometría, se graduó dicha obstrucción mediante el valor predicho de VEF<sub>1</sub>.

Posterior a la prueba basal, se administró 200mcg de salbutamol en aerosol con aero cámara según lo establecido por la ATS/ERS (Miller, 2005); de 20 a 30 minutos posteriores a la administración del medicamento se realizó nueva espirometría con la misma dinámica referida previamente. Se evaluó el porcentaje de cambio, así como diferencia de volumen tanto en el VEF<sub>1</sub> y la CVF, si en cualquiera de estos valores se establecía un porcentaje de cambio del 12% y un cambio de volumen de 200 mL se interpretó la espirometría como respuesta significativa al broncodilatador. Posterior a la realizar del estudio y de llenar la hoja de recolección de datos, se comentaron con el familiar responsable los resultados, la interpretación, así como las recomendaciones de tratamiento a seguir basado en los resultados obtenidos. Posterior a la recolección de datos, se llenó una base de datos con la información obtenida para su análisis.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se utilizó estadística descriptiva para evaluar las variables.
- Se utilizaron frecuencias y porcentajes para evaluar variables cualitativas.
- Para variables cuantitativas se utilizó medianas y rangos por presentar una curva no simétrica.
- Para la comparación de proporciones utilizamos chi cuadrada.
- Para la comparación de medianas de variables cuantitativa se utilizó U de Mann Whitney para comparar dos grupos y Kruskal Wallis para tres grupos.
- Los resultados son presentados en tablas y gráficos.
- Se realizó una base de datos en Excel de office.
- Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.0.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Nuestro estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud con número de registro: R-2015-1302-53.

En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasificó como una investigación con riesgo mayor al mínimo por lo anterior se solicitó firma de consentimiento informado previa información sobre el objetivo del cuestionario.

El desarrollo del estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declara que se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

## **RECURSOS Y FINANCIAMIENTO**

### **Humanos**

- Tesista: Dra. Brena Kristel De Borbón Acosta, Residente de segundo año de la Subespecialidad en Neumología Pediátrica en la UMAE Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.
- Director de tesis: Dr. Roberto Hernández Raygoza. Médico adscrito y profesor adjunto del servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

### **Materiales**

- Oxímetro de pulso Choice MMed OxyWatch.
- Estadímetro de pared Seca, México; Distrito Federal.
- Báscula Seca, México; Distrito Federal.
- Espirómetro de tipo neumotacógrafo modelo Masterscreen-PFT, Carefusion de Jaeger.
- Pletismógrafo modelo Masterscreen-PFT, Carefusion de Jaeger
- DLco Modelo Masterscreen-PFT, Carefusion de Jaeger, Unidad de análisis MS PFT.
- Hojas, bolígrafos, computadora, impresora,
- Software: Microsoft Office de Windows 8 / Mac (Word, Excel, Power Point)
- Software: SPSS/PC version 21.0.

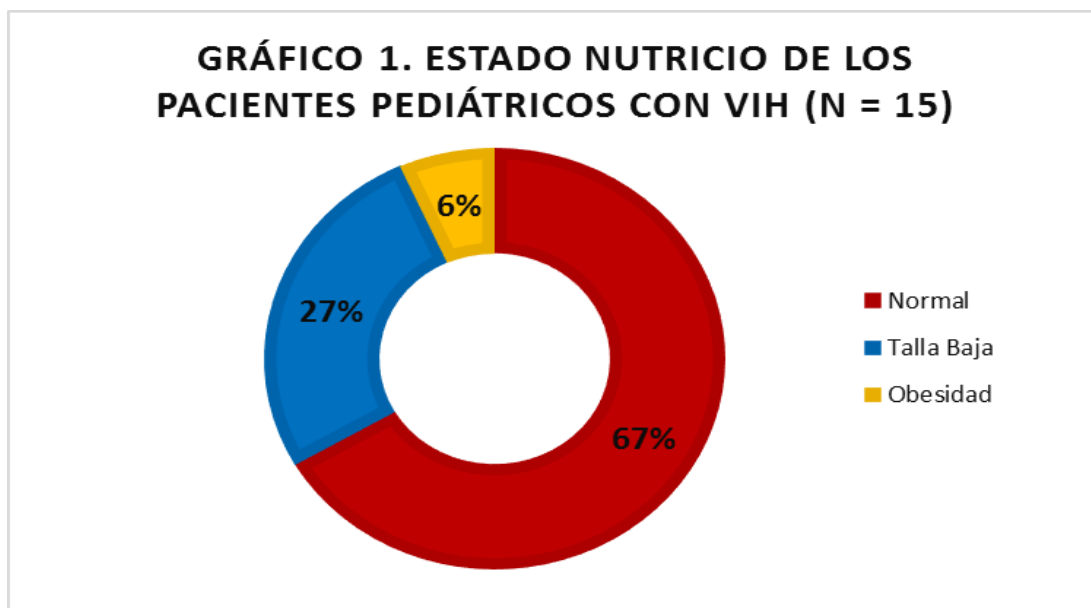
## RESULTADOS

### Características sociodemográficas

El estudio incluyó un total de 15 pacientes, respecto al género 5 (33%) pacientes fueron mujeres y 10 (67%) pacientes fueron hombres, con una mediana de edad del total de la población de 12 años, con un rango desde 8 años hasta 15 años. El mecanismo de transmisión para adquirir la infección por VIH fue de tipo vertical en 15 (100%) pacientes (Tabla 1).

### Características antropométricas

En cuanto a las variables antropométricas, se obtuvo una mediana de peso de 41 kg, con rango desde 24 kg a 55 kg. La mediana de talla encontrada fue de 142 centímetros (cm), con rango de 120 cm hasta 160 cm. Al calcular el índice de masa corporal, obtuvimos una mediana de 19 Kg/m<sup>2</sup>, con rango desde 15 kg/m<sup>2</sup> hasta 33.4 Kg/m<sup>2</sup>, 14 (93%) pacientes con índices antropométricos de índice de masa corporal para la edad (IMC/E) dentro de rangos normales de acuerdo a las gráficas para sexo y edad de la OMS (puntajes Z entre -2.0 a + 2.0), y solamente 1 (6%) paciente con obesidad (puntaje Z mayor de + 2.0). Se encontraron 4 (27%) pacientes con talla baja (es decir talla para la edad con un puntaje Z menor de - 2.0 DE) (Gráfico 1 y Tabla 1).



**Tabla 1. Características demográficas y antropométricas en la población de pacientes pediátricos que viven con VIH (n = 15)**

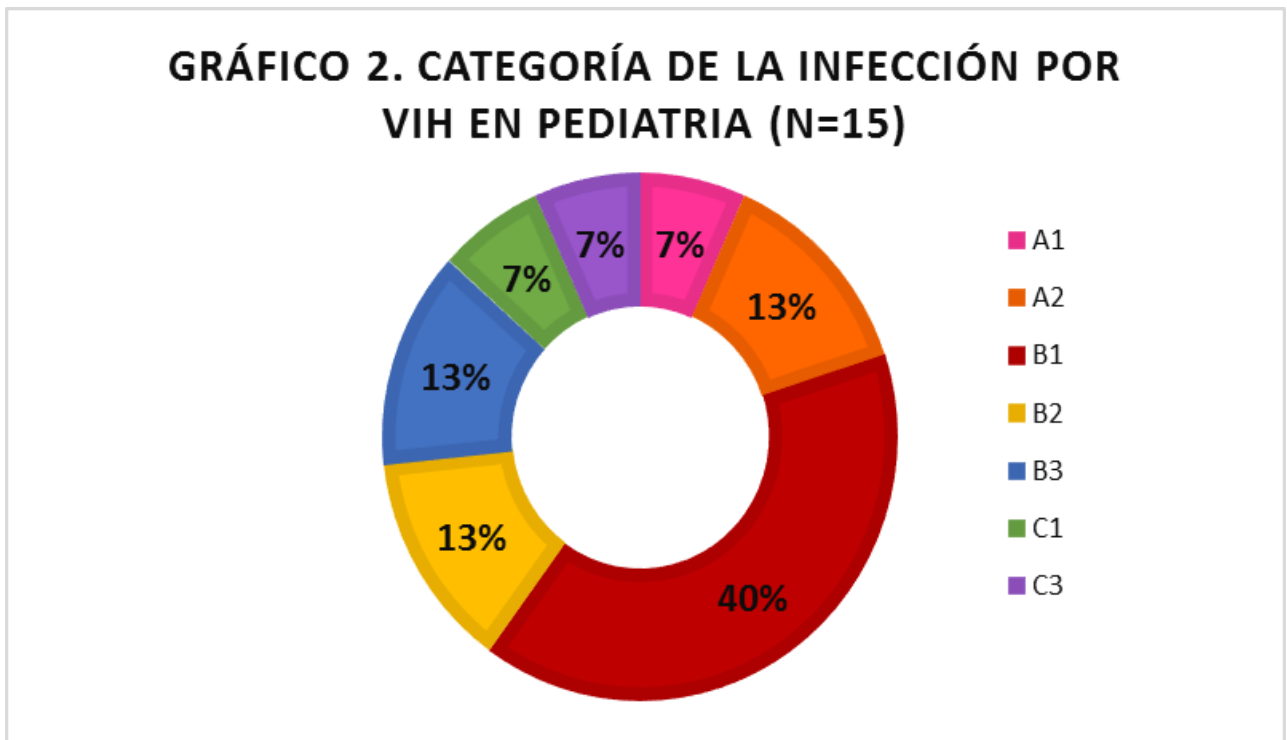
<b>Sexo</b>	
• <b>Mujeres, n (%)</b>	5 (33)
• <b>Hombres, n (%)</b>	10 (67)
<b>Edad (años), Mediana (rango)</b>	12 (8 – 15)
• <b>10 o &lt; años, n (%)</b>	4 (27)
• <b>&gt; 11 años, n (%)</b>	11 (73)
<b>Mecanismo de transmisión</b>	
• <b>Vertical, n (%)</b>	15 (100)
<b>Peso (kg), Mediana (rango)</b>	41 (24 – 55)
<b>Talla (cm), Mediana (rango)</b>	142 (120 – 160)
<b>IMC Kg/m<sup>2</sup>, Mediana (rango)</b>	19 (15 – 33.4)
<b>Estado nutricional</b>	
• <b>Normal, n (%)</b>	14 (93)
• <b>Obesidad, n (%)</b>	1 (7)
<b>T/E (puntaje Z), Mediana (rango)</b>	-1.22 (-3.0 – +0.4)
<b>Talla Baja, n (%)</b>	4 (27)
<p><i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; %: Porcentaje; kg: kilogramos; cm: centímetros; IMC: Índice de masa corporal; Kg/m<sup>2</sup>: Kilogramos sobre metros cuadrados; T/E: Talla para la edad.</i></p>	



### Características de la enfermedad por VIH en los pacientes pediátricos

Encontramos una mediana de edad al momento de diagnóstico de infección por VIH de 14 meses, con rango desde 0 meses hasta 36 meses y una mediana del tiempo de evolución con la enfermedad desde el diagnóstico hasta la realización del estudio de 133 meses, con rango desde 92 meses hasta 167 meses (Tabla 2).

De acuerdo a la clasificación de la OMS/CDC para infección por VIH en pediatría, se recabaron datos de los 15 (100%) pacientes, encontrando la siguiente distribución por grupos en el gráfico que se muestra a continuación (Gráfico 2). Sin valores estadísticamente significativos respecto a las alteraciones en la función respiratoria y la categoría de la infección.



### **Características de laboratorio**

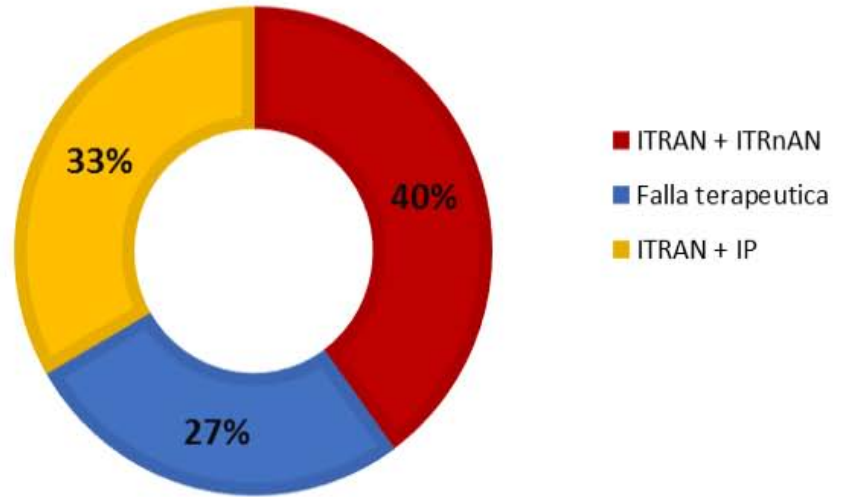
Se recabaron resultados de carga viral para VIH así como conteo de linfocitos CD 4+ de los 15 (100%) pacientes incluidos al momento del estudio, con una mediana de carga viral de 20 copias/mL (considerada por debajo de este nivel indetectable), con rango desde 20 copias/mL hasta 159 copias/mL. De estos, 13 (87%) pacientes presentaron carga en niveles indetectable (menor a 20 copias/mL), solamente 2 (13%) pacientes con carga viral sobre este nivel pero en rango menor a 160 copias/mL. Respecto al conteo de CD 4+, la mediana fue de 751 células/mm<sup>3</sup>, con rango desde 358 células/mm<sup>3</sup> hasta 1575 células/mm<sup>3</sup>, siendo esta la medida más confiable en mayores de 5 años y adultos para determinar el estado de inmunosupresión de los pacientes (Tabla 2).

Con respecto al grado de inmunosupresión y de acuerdo a la clasificación inmunológica del CDC, encontramos que no presentaban inmunosupresión 11 (73%) pacientes, además de inmunosupresión moderada en 4 (27%) pacientes. No se reportaron pacientes con inmunosupresión severa al momento del estudio (Tabla 2).

### **Características de acuerdo al tratamiento**

Respecto al tratamiento, 15 (100%) pacientes se encontraron con terapia antirretroviral al momento del estudio. De acuerdo al esquema de tratamiento utilizado, 6 (40%) pacientes se encontraron con esquema de manejo con ITRnAN (Efavirenz, Etravirina) más ITRAN (Lamivudina / zidovudina / didanosina y sus combinaciones). Con indicación de IP (Lopinavir / Ritonavir / Tenofovir) más ITRAN (Lamivudina / Zidovudina / Emtricitabina) en 5 (33%) pacientes. Con IP (Ritonavir / Darunavir / Lopinavir y sus combinaciones) más ITRnAN (Tenofovir / Etravirina) más inhibidores de integrasa (Raltegravir) o inhibidores de entrada (Maraviroc) en 4 (27%) pacientes, grupo considerado como falla terapéutica al manejo inicial. Ningún paciente se reportó sin tratamiento (Grafico 3).

**GRÁFICO 3. TERAPIA ANTIRETROVIRAL POR GRUPOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH**



**Tabla 2. Antecedentes, características clínico inmunológicas y tratamiento de la infección por VIH en la población de pacientes pediátricos en estudio (n=15)**

<b>Edad de diagnóstico de VIH (meses), Mediana (rango)</b>	14 (0 – 36)
<b>Tiempo de evolución con VIH (meses), Mediana (rango)</b>	133 (92 – 167)
<b>Carga Viral (copias/mL), Mediana (rango)</b>	20 (20 – 159)
<b>Conteo CD 4+ (células/mL), Mediana (rango)</b>	751 (358 – 1575)
<b>Clasificación inmunológica</b>	
• Sin inmunodepresión, n (%)	11 (73)
• Inmunosupresión moderada, n (%)	4 (27)
<b>Con TARV, n (%)</b>	15 (100)
• ITRnAN + ITRAN, n (%)	6 (40)
• IP + ITRAN, n (%)	5 (33)
• IP + ITRnAN + II ó IE (Falla terapéutica), n (%)	4 (27)
<p><i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; mL: Mililitro; %: Porcentaje; TARV: Terapia anti retroviral; ITRnAN: Inhibidor de la Transcriptasa reversa no análogo de nucleósidos; ITRAN: Inhibidor de la Transcriptasa reversa análogo de nucleósidos; IP: Inhibidor de proteasa; II: Inhibidor de Integrasa; IE: Inhibidor de entrada.</i></p>	

Se encontró a 3 (20%) pacientes bajo manejo con polivitaminas, 1 (7%) paciente con terapia inhalada combinada con salmeterol / fluticasona, loratadina, mometasona nasal; 2 (14%) paciente con manejo con Valproato de Magnesio, así como levetiracetam, clonacepam, fenitoína; 1 (7%) paciente bajo manejo con bezafibrato. 1 (7%) paciente con tratamiento profiláctico con TMP / SMZ. Además 11 (73%) sin otros tratamientos.

### **Enfermedad Pulmonar como antecedente y diagnóstico actual**

Ahora bien, hablaremos de los resultados que en cuanto a lo que mi interés compete, estos son las manifestaciones respiratorias del VIH en pacientes pediátricos. Encontramos el antecedente de enfermedad pulmonar al momento de diagnóstico de la infección por VIH en 8 (53%) pacientes como manifestación inicial de la enfermedad, esto fue posible a través del expediente clínico electrónico de los pacientes. De los cuales 7 (47%) se presentaron como procesos neumónicos graves o de repetición, y un (7%) paciente con tuberculosis pulmonar recibiendo tratamiento antifímico. Los 7 (47%) pacientes restantes presentaron otras manifestaciones iniciales al momento del diagnóstico de infección por VIH como gastroenteritis de repetición, por tamizaje de padres fallecidos por VIH o detección durante el control del embarazo. Durante la recolección de datos, también se interrogó en todos los pacientes sobre si cursaban actualmente con diagnóstico de enfermedad pulmonar en tratamiento o seguimiento por neumología o pediatría, únicamente 1 (7%) refirió tener diagnóstico de asma en tratamiento con salmeterol más fluticasona como mantenimiento, mometasona nasal, loratadina oral. Los 14 (93%) restantes negaron tener diagnóstico actual de patología respiratoria (Tabla 3).

Investigamos sobre la exposición a tabaquismo en el hogar o directo por parte del paciente, encontrando que 3 (20%) pacientes tenían un familiar directo en el hogar que fumaba, 2 (66%) con índice tabáquico mayor de 10 (11 paquetes/año y 22 paquetes/año, respectivamente), solamente 1 (7%) con índice tabáquico de 0.75 paquetes/año con riesgo casi nulo. Los 12 (80%) pacientes restantes negaron exposición a tabaco.

En cuanto a sintomatología respiratoria actual mediante interrogatorio dirigido, una mayoría de 10 (67%) pacientes reportaron encontrarse asintomáticos al momento del estudio. Sin embargo 5 (33%) pacientes manifestaron síntomas respiratorios previos a realización de las pruebas: 3 (20%) pacientes refirieron presentar tos de

larga evolución (mayor de 3 meses), uno de ellos asociado con sibilancias y cianosis por antecedente de asma. Un (7%) paciente refirió haber cursado con dolor torácico. Un (7%) paciente con sibilancias y cianosis de causa desconocida.

A la exploración física en búsqueda de alteraciones como sibilancias, disnea, estertores crepitantes, cianosis, roncales, acropaquias y alteraciones torácicas, los 15 (100%) pacientes incluidos en nuestro estudio no presentaron ninguna de estas alteraciones. A la oximetría de pulso, 10 (67%) pacientes presentaron una saturación sobre el 95%, 5 (33%) pacientes presentaron saturaciones entre el 90 hasta 94%. Ninguno se encontró con saturación por debajo del 90% (Tabla 3).

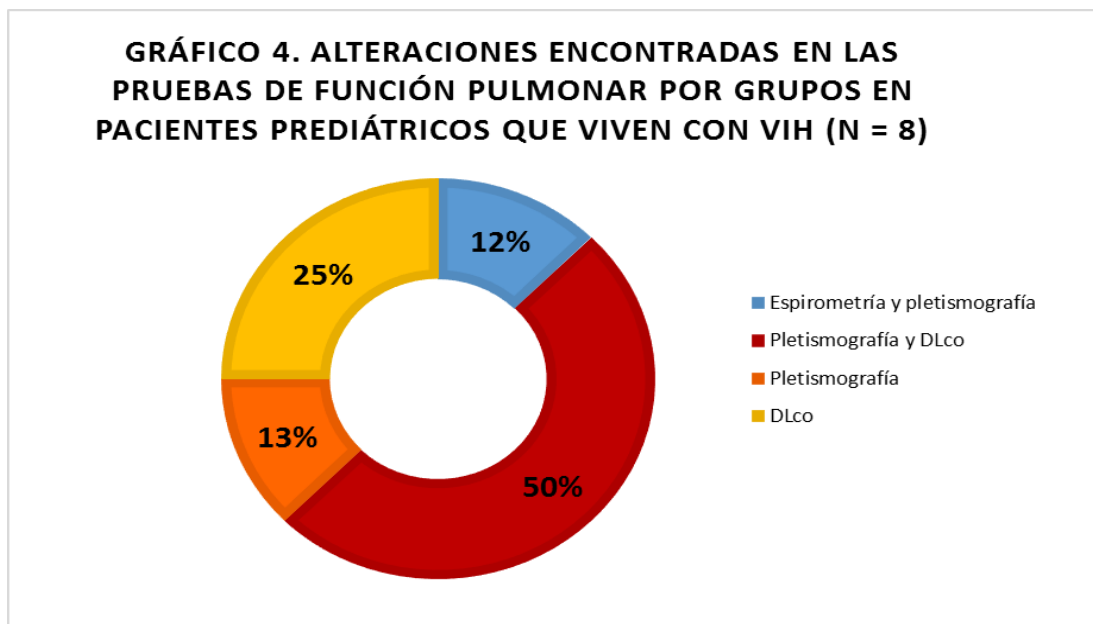
**Tabla 3. Síntomas y signos respiratorios de los pacientes pediátricos que viven con infección por VIH (n=15)**

<b>Enfermedad pulmonar al dx de VIH, n (%)</b>	8 (53)
<b>Tipo de enfermedad pulmonar al dx de VIH</b>	
• <b>Neumonía, n (%)</b>	7 (47)
• <b>Tuberculosis, n (%)</b>	1 (7)
<b>Diagnóstico actual de enfermedad pulmonar</b>	
• <b>Asma, n (%)</b>	1 (7)
<b>Tabaquismo por paciente o en el hogar</b>	
• <b>Positivo, n (%)</b>	3 (20)
• <b>Negativo, n (%)</b>	12 (80)
<b>Índice tabáquico</b>	
• <b>&lt; 10 paquetes/año, n (%)</b>	1 (7)
• <b>11 – 20 paquetes/año, n (%)</b>	1 (7)
• <b>21 – 40 paquetes/año, n (%)</b>	1 (7)
<b>Síntomas respiratorios actuales</b>	
• <b>Asintomático, n (%)</b>	10 (67)
• <b>Tos, n (%)</b>	3 (20)
• <b>Dolor torácico, n (%)</b>	1 (7)
• <b>Sibilancias, n (%)</b>	1 (7)
<b>Exploración física</b>	
• <b>Normal, n (%)</b>	15 (100)
<b>SatO<sub>2</sub> por oximetría de pulso</b>	
• <b>&gt; 95%, n (%)</b>	10 (67)
• <b>91 – 94%, n (%)</b>	5 (33)
• <b>&lt; 90%, n (%)</b>	0 (0)
<i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; %: Porcentaje; &gt;: más de; &lt;: menos de; SatO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno.</i>	

### Resultados de Pruebas de Funcionamiento Pulmonar

Como ya hemos mencionado en los párrafos anteriores, se encontraron manifestaciones clínicas actuales en 5 (33%) pacientes, manifestaciones pulmonares como antecedentes al diagnóstico de la infección por VIH en 8 (53%) pacientes, 1 (7%) paciente con diagnóstico actual de asma y 3 (20%) pacientes con tabaquismo positivo en el hogar de los cuales 2 (13%) pacientes tenían índices tabáquicos con riesgo moderado e intenso. A pesar de esto, nuestros 15 (100%) pacientes carecían de una valoración funcional pulmonar previa a nuestro estudio.

Un vez realizadas las pruebas, los resultados nos arrojaron alteraciones en las mismas en 8 (53%) pacientes, los restantes 7 (47%) pacientes mostraron resultados dentro de rangos normales en todas las pruebas. Tales resultados se muestran en la tabla a continuación (Tabla 4). Tomando al grupo de pacientes con alteración en las pruebas de funcionamiento pulmonar, 5 (63%) tenían alteración en 2 pruebas diferentes: 1 (13%) paciente en espirometría y pletismografía, y 4 (50%) pacientes en pletismografía y DLco. Mientras que los 3 (37%) pacientes restantes presentaron alteración en una pruebas solamente (pletismografía ó DLco).





**Tabla 4. Resultados de las pruebas de función pulmonar en pacientes pediátricos que viven con VIH (n=15)**

<b>Sin evaluación funcional pulmonar previa, n (%)</b>	<b>15 (100)</b>
<b>Espirometría</b>	
• Normal, n (%)	14 (93)
• Obstrucción leve, n (%)	1 (7)
<b>Respuesta significativa a broncodilatador</b>	
• Negativa, n (%)	15 (100)
<b>Calidad de prueba de espirometría</b>	
• A	14 (93)
• B	1 (7)
<b>Pletismografía Corporal</b>	
• Normal, n (%)	9 (60)
• Obstrucción con hiperinflación, n (%)	1 (7)
• Atrapamiento aéreo moderado, n (%)	1 (7)
• Atrapamiento aéreo grave, n (%)	4 (27)
<b>Calidad de pruebas de pletismografía</b>	
• A, n (%)	10 (67)
• B, n (%)	2 (13)
• C, n (%)	1 (7)
• D, n (%)	2 (13)
<b>Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono</b>	
• DLco normal, n (%)	8 (53)
• DLco aumentada, n (%)	7 (47)
<b>Calidad de las pruebas de DLco</b>	
• Aceptable, n (%)	14 (93)
• No aceptable, n (%)	1 (7)
<b>Pacientes con alteración de las pruebas de funcionamiento pulmonar</b>	
• Con afección pulmonar, n (%)	8 (53)
• Sin afección pulmonar, n (%)	7 (47)
<b>Tratamiento neumológico actual</b>	
• Con tratamiento	1 (7)
• Sin tratamiento	14 (93)
<i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; %: Porcentaje; DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono.</i>	

La espirometría demostró obstrucción leve únicamente en 1 (7%) paciente, los 14 (93%) restantes presentaron valores de VEF1/CVF, VEF1 y CVF sobre los límites inferiores para la normalidad. La respuesta significativa a broncodilatador con incremento de CVF o VEF1 mayor de 200 mL o 12% fue negativa en los 15 (100%) pacientes, incluyendo al paciente con obstrucción leve. Y al revisar la calidad en la técnica de nuestras pruebas, 14 (93%) pruebas presentaron una calidad A y solamente 1 (7%) prueba presentó una calidad B. Por lo tanto, todas las pruebas fueron técnicamente aceptables.

La pletismografía corporal demostró alteraciones en los resultados de 6 (40%) pacientes incluidos en el estudio. De los cuales la mayor alteración reportada fue la presencia de atrapamiento aéreo grave en 4 (27%) pacientes con volumen residual mayor de 140 % del predicho. Un (7%) paciente presentó atrapamiento aéreo moderado con un volumen residual de 128% del predicho. Dos (13%) pacientes reportaron obstrucción con hiperinflación con capacidad pulmonar total (CPT) mayor a 120% de su predicho. Aclaramos que un paciente presentó obstrucción con hiperinflación con CPT de 122% del predicho y atrapamiento aéreo grave con un volumen residual de 147 % del predicho. Cuando se revisó la calidad de nuestras pruebas se encontró que 10 (67%) de las pruebas obtuvieron una calidad A y 2 (13%) de las pruebas con calidad B, técnicamente aceptables. Sin embargo, también encontramos 1 (7%) prueba con calidad C y 2 (13%) pruebas con calidad D, técnicamente deficientes, sin embargo la interpretación de los resultados fue normal.

Respecto a la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) un hallazgo inesperado fue el incremento mayor del 120 % del predicho corregido por altitud (presión barométrica de 633mmHg, con factor de corrección de 0.91 para la ciudad de Guadalajara) en 7 (47%) pacientes. Los 8 (63%) pacientes restantes presentaron resultados normales dentro del 80% a 120% del predicho. Y revisando los criterios de aceptabilidad de nuestras pruebas, 14 (93%) fueron

aceptables y solamente 1 (6.7%) prueba no cumplió con los criterios de aceptabilidad, sin embargo el resultado se encontraba dentro de la normalidad.

Y por último, respecto a la prueba de caminata de 6 minutos obtuvimos una mediana de 562 metros caminados, con rango de 425 metros hasta 616 metros caminados. De esta prueba, 14 (93%) pacientes mostraron resultados normales en los metros totales caminados comparados con los predichos por talla y sexo en México de Pacheco y cols. Solamente 1 (7%) paciente realizó una caminata con un total de 425 metros caminados (rango normal 479 a 632 metros). Cabe aclarar que está paciente presentaba claudicación en la caminata por parálisis espática en miembro pélvico derecho tras cuadro severo de meningoencefalitis a los 2 años de edad, motivo suficiente para el hallazgo.

Se analizaron mediante prueba de  $X^2$  los grupos con y sin alteración en las pruebas de función pulmonar (PFP), y sus características antropométricas, sociodemográficas, edad al diagnóstico de la infección, tiempo de evolución, mecanismo de transmisión, categoría de la infección de acuerdo a la OMS y CDC, control de la enfermedad de acuerdo al estado de inmunosupresión y carga viral actual. No se encontró un valor estadísticamente significativo, dichos resultados se describen en las Tablas 5 y 6.

**Tabla 5. Características sociodemográficas y antropométricas por grupo de estudio en pacientes pediátricos que viven con VIH (n=15)**

	<b>PFP anormales (n = 8)</b>	<b>PFP normales (n = 7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>			<i>0.464</i>
• Masculino, n (%)	6 (75)	4 (57)	
• Femenino, n (%)	2 (25)	3 (43)	
<b>Edad (años), Mediana (rango)</b>	11.5 (8-15)	12 (9 -14)	<i>0.613</i>
<b>Peso (kg), Mediana (rango)</b>	45 (28 – 54)	28 (24 – 55)	<i>0.094</i>
<b>Talla (cms), Mediana (rango)</b>	144 (127 – 160)	134 (120 – 153)	<i>0.281</i>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), Mediana (rango)</b>	19.8 (17.4 – 25.3)	16.7 (15 – 33.4)	<i>0.054</i>
<p><i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; PFP: Pruebas de función pulmonar; n: Número; %: Porcentaje; kg: kilogramos, Cm: centímetros, IMC: Índice de masa corporal, Kg/m<sup>2</sup>: Kilogramos sobre metros cuadrados (Pruebas de X<sup>2</sup> y U de Mann-Whitney)</i></p>			

**Tabla 6. Antecedentes de la infección y características clínico inmunológicas por grupo de estudio en pacientes pediátricos que viven con VIH (n=15)**

	<b>PFP anormales (n = 8)</b>	<b>PFP normales (n = 7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad al dx de VIH (meses), Med (rango)</b>	14 (0 – 36)	24 (0 – 30)	0.619
<b>Tiempo de evolución (meses), Med (rango)</b>	136.5 (92 – 167)	128 (96 – 158)	0.613
<b>Mecanismo de Transmisión</b>			-
• <b>Vertical, n (%)</b>	8 (100)	7 (100)	
<b>Categoría de VIH</b>			0.324
• A1, n (%)	0 (0)	1 (14)	
• A2, n (%)	2 (25)	0 (0)	
• B1, n (%)	3 (38)	3 (43)	
• B2, n (%)	1 (12)	1 (14)	
• B3, n (%)	0 (0)	2 (28)	
• C1, n (%)	1 (12)	0 (0)	
• C3, n (%)	1 (12)	0 (0)	
<b>Categoría inmunológica</b>			0.185
• <b>Sin inmunosupresión, n (%)</b>	7 (87)	4 (57)	
• <b>Inmunosupresión moderada, n (%)</b>	1 (13)	3 (43)	
<b>Carga Viral (copias/mL), Med (rango)</b>	20 (20 – 159)	20	0.463
<b>Porcentaje CD 4 + (%), Med (rango)</b>	24 (17 – 39)	29 (14 – 39)	0.463
<b>Conteo CD 4 + (células/mm<sup>3</sup>), Med (rango)</b>	802 (491 – 1575)	503 (58 – 1532)	0.281
<i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; PFP: Pruebas de función pulmonar; %: Porcentaje; Med: Mediana; mL: Mililitros; mm<sup>3</sup>: milímetros cúbicos. (Prueba de X<sup>2</sup> y U de Mann-Whitney)</i>			

En el análisis comparativo entre los pacientes con alteraciones en las pruebas de función pulmonar y antecedentes de enfermedad pulmonar al momento del diagnóstico de la infección por VIH, así como el tipo de enfermedad y el

diagnóstico actual de patología respiratoria, no se encontró un valor estadísticamente significativo como se muestra a continuación (Tabla 7).

**Tabla 7. Enfermedad pulmonar previa y actual por grupo de estudio en pacientes pediátricos que viven con VIH (n = 15)**

	<b>PFP anormales (n = 8)</b>	<b>PFP normales (n = 7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Enfermedad Pulmonar al dx de VIH, n (%)</b>	5 (63)	3 (43)	0.417
<b>Tipo de enfermedad pulmonar al dx de VIH</b>			
• Neumonía, n (%)	4 (50)	3 (43)	
• Tuberculosis, n (%)	1 (13)	0 (0)	
<b>Dx actual de enfermedad Pulmonar</b>			0.268
• Si, n (%)	0 (0)	1 (14)	
• No, n (%)	8 (100)	6 (86)	
<b>Sin PFP previas, n (%)</b>	8 (100)	7 (100)	-
<i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; %: PFP: Pruebas de función pulmonar; Porcentaje; dx: diagnóstico (Prueba de X<sup>2</sup>)</i>			

Otro dato importante en la historia clínica neumológica fue la exposición a tabaquismo, por lo tanto, al comparar los grupos con alteración en las PFP con la exposición a tabaco en casa, así como el grado a través del índice tabáquico con prueba de  $X^2$ , no se obtuvo un valor estadísticamente significativo (Tabla 8).

**Tabla 8. Tabaquismo en hogar de acuerdo a grupo de estudio en pacientes pediátricos que viven con VIH (n = 15)**

	PFP anormales (n = 8)	PFP normales (n = 7)	Valor p
<b>Tabaquismo en hogar</b>			0.438
• Positivo, n (%)	1 (12)	2 (29)	
• Negativo, n (%)	7 (83)	5 (71)	
<b>Índice tabáquico</b>			0.352
• < 10 paquetes/año, n (%)	0 (0)	1 (50)	
• 11- 20 paquetes/año, n (%)	0 (0)	1 (50)	
• 21-30 paquetes/año, n (%)	1 (100)	0 (0)	
<p><i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; PFP: Pruebas de función pulmonar; %: Porcentaje (Prueba de X<sup>2</sup>)</i></p>			

Otro de los objetivos considerado en nuestro estudio es conocer si la presencia de síntomas o signos respiratorios actuales mostraba un valor estadísticamente significativo de acuerdo a la presencia de alteración en las pruebas de funcionamiento pulmonar aplicando prueba de X<sup>2</sup>, con resultados no significativos, mostramos los resultados en la siguiente tabla (Tabla 9).

**Tabla 9. Comparación entre signos y síntomas respiratorios de acuerdo a la función pulmonar pacientes pediátricos que viven con VIH (n = 15)**

	<b>PFP anormales (n = 8)</b>	<b>PFP normales (n = 7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sintomatología respiratoria</b>			<i>0.567</i>
• Asintomático, n (%)	5 (63)	5 (71)	
• Tos, n (%)	2 (25)	1 (14)	
• Sibilancias, n (%)	0 (0)	1 (14)	
• Otros (Dolor torácico), n (%)	1 (13)	0 (0)	
• Borg 0, n (%)	8 (100)	7 (100)	
<b>Exploración física</b>			-
• Normal, n (%)	8 (100)	7 (100)	
<b>SatO<sub>2</sub> por oximetría de pulso</b>			<i>0.714</i>
• >95%, n (%)	5 (63)	5 (71)	
• 90 – 94%, n (%)	3 (38)	2 (29)	
<i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; PFP: Pruebas de función pulmonar; %: Porcentaje; &gt;: mayor de; &lt;: menor de; SatO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno (Prueba de X<sup>2</sup>)</i>			

De la misma manera, aplicamos prueba de X<sup>2</sup> para comparar los grupos de acuerdo a la función pulmonar con los grupos de tratamiento anti retroviral, así como con cada uno de los fármacos ARV, no encontrándose un valor estadístico significativo, mostrándolo en la tabla a continuación (Tabla 10).



**Tabla 10. Comparación entre el grupo de tratamiento ARV y alteración en las pruebas de función pulmonar en pacientes pediátricos que viven con VIH (n = 15)**

	<b>PFP anormales (n = 8)</b>	<b>PFP normales (n = 7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Terapia ARV, n (%)</b>	8 (100)	7 (100)	0.509
<b>ITRnAN</b>			0.153
• Efavirenz, n (%)	1 (12)	4 (57)	0.067
• Etravirina, n (%)	1 (12)	3 (43)	0.185
<b>ITRAN</b>			0.509
• Tenofovir, n (%)	2 (25)	0 (0)	0.155
• Lamivudina, n (%)	4 (50)	5 (71)	0.398
• Zidovudina, n (%)	5 (63)	4 (57)	0.833
• Emtricitabina, n (%)	1 (12)	0 (0)	0.333
• Didanosina, n (%)	1 (12)	1 (14)	0.919
<b>IP</b>			0.517
• Lopinavir, n (%)	4 (50)	2 (28)	0.398
• Ritonavir, n (%)	5 (63)	3 (43)	0.447
• Darunavir, n (%)	2 (25)	1 (14)	0.605
<b>II (Raltegravir), n (%)</b>	2 (25)	2 (28)	0.876
<b>IE (Maraviroc), n (%)</b>	1 (12)	1 (14)	0.919
<p><i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; %: Porcentaje; ARV: Antiretroviral; PFP: Pruebas de función pulmonar; ITRnAN: Inhibidor de la Transcriptasa reversa no análogo de nucleósidos; ITRAN: Inhibidor de la Transcriptasa reversa análogo de nucleósidos; IP: Inhibidor de proteasa; II: Inhibidor de Integrasa; IE: Inhibidor de entrada (Prueba de X<sup>2</sup>)</i></p>			

Al comparar los grupos con otros tratamientos utilizados como son polivitaminas, salmeterol más fluticasona, Valproato de magnesio, TMP/SMZ y bezafibrato, no se encontró un valor estadísticamente significativo (Tabla 11).

**Tabla 11. Comparación de alteración en la función pulmonar con otros tratamientos en pacientes pediátricos que viven con VIH (n = 15)**

	<b>PFP anormales (n = 8)</b>	<b>PFP normales (n = 7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Otros tratamientos</b>			<i>0.087</i>
• Polivitaminas, n (%)	0 (0)	3 (43)	
• Salmeterol/fluticasona, n (%)	0 (0)	1 (14)	
• Valproato de Mg, n (%)	1 (13)	1 (14)	
• TMP / SMZ, n (%)	0 (0)	1 (14)	
• Bezafibrato, n (%)	0 (0)	1 (14)	
<i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; PFP: Pruebas de función pulmonar; %: Porcentaje; TMP/SMZ: Trimetroprim con sulfametoxazol; Mg: Magnesio (Prueba de X<sup>2</sup>)</i>			

### **Capacidad de difusión de monóxido de carbono**

Ahora bien, realizamos la búsqueda de una asociación más específica en la alteración de las pruebas de función pulmonar mediante la prueba Kruskal – Wallis y prueba de  $X^2$ , eligiendo las dos pruebas con mayor número de resultados anormales, pletismografía y la capacidad de difusión de monóxido de carbono, mostrando los resultados a continuación.

Para la capacidad de difusión de monóxido de carbono, no se encontró un valor estadísticamente significativo respecto a las características antropométricas y sociodemográficas, los resultados se muestran a la Tabla 12.

**Tabla 12. Características antropométricas y sociodemográficas de acuerdo a la DLco en pacientes pediátricos que viven con VIH (n=15)**

	<b>DLco normal (n=8)</b>	<b>DLco aumentada (n=7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Género</b>			<i>0.651</i>
• Femenino, n (%)	3 (38)	2 (29)	
• Masculino, n (%)	5 (63)	5 (71)	
<b>Edad (años), Mediana (rango)</b>	13 (8 – 14)	12 (11 – 15)	<i>0.488</i>
<b>Peso (kg), Mediana (rango)</b>	40 (26-55)	44 (27-54)	<i>0.232</i>
<b>Talla (cm), Mediana (rango)</b>	145 (127-160)	142 (134-157)	<i>0.261</i>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), Mediana (rango)</b>	18.4(15.9-33.4)	20.3 (15-25.3)	<i>0.365</i>
<b>T/E (puntaje Z), Mediana (rango)</b>	-1.2 (-1,95,- 0.71)	-1.36 (-3.04 - +0.44)	<i>0.268</i>
<b>Estado nutricional</b>			<i>0.086</i>
• Normal, n (%)	7 (88)	3 (43)	
• Talla baja, n (%)	1 (12)	3 (43)	
• Obesidad, n (%)	0 (0)	1 (14)	
<i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; %: Porcentaje; T/E: Talla para la edad; mL: Mililitro; mL: microlitro; DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono (Prueba de X<sup>2</sup> y Prueba Kruskal – Wallis)</i>			

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la comparación de antecedentes y características clínico inmunológicas de la infección por VIH, y las alteraciones de la DLco, no encontrando valores de significancia estadística (Tabla 13).

**Tabla 13. Antecedentes y características clínico inmunológicas de la infección por VIH de acuerdo a la DLco en pacientes pediátricos (n=15)**

	<b>DLco normal (n = 8)</b>	<b>DLco aumentada (n = 7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad al dx de VIH (meses), Med (rango)</b>	14 (0-30)	14 (0 – 36)	0.647
<b>Tiempo evolución VIH (meses), Med (rango)</b>	148 (92- 167)	133 (120–164)	0.380
<b>Carga viral (copias/mL), Med (rango)</b>	20 (20 – 159)	20 (-)	0.294
<b>Cuenta absoluta de CD 4 + (células/mcL), Med (rango)</b>	808 (358-1575)	622 (491-1034)	0.972
<b>Categoría de VIH</b>			0.678
• <b>A1, n (%)</b>	1 (12)	0 (0)	
• <b>A2, n (%)</b>	0 (0)	2 (29)	
• <b>B1, n (%)</b>	4 (50)	2 (29)	
• <b>B2, n (%)</b>	1 (12)	1 (14)	
• <b>B3, n (%)</b>	2 (25)	0 (0)	
• <b>C1, n (%)</b>	0 (0)	1 (14)	
• <b>C3, n (%)</b>	0 (0)	1 (14)	
<b>Categoría inmunológica</b>			0.396
• <b>Sin inmunosupresión, n (%)</b>	5 (62)	6 (86)	
• <b>Inmunosupresión moderada, n (%)</b>	3 (37)	1 (14)	

*VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; Med: Mediana; %: Porcentaje; T/E: Talla para la edad; mL: Mililitro; mcL: microlitro; DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono. (Prueba de X<sup>2</sup> y Prueba Kruskal – Wallis)*

La tabla 14, muestra los resultados obtenidos al cruzar la población con síntomas y signos respiratorios, enfermedad pulmonar actual o como antecedente, exposición a tabaco, con la presencia de alteración en la DLco, no estadísticamente significativos.

**Tabla 14. Síntomas respiratorios, enfermedad pulmonar actual / antecedente y exposición a tabaco de acuerdo a la DLco en pacientes pediátricos que viven con VIH (n=15)**

	<b>DLco normal (n=8)</b>	<b>DLco aumentada (n=7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Síntomas respiratorios</b>			<b>0.194</b>
• Asintomático, n (%)	6 (75)	4 (57)	
• Tos, n (%)	1 (12)	2 (29)	
• Sibilancias, n (%)	1 (12)	0 (0)	
• Otros (taquicardia), n (%)	0 (0)	1 (14)	
<b>Exploración física</b>			
• Normal, n (%)	8 (100)	7 (100)	
• Borg 0, n (%)	8 (100)	7 (100)	
<b>SatO<sub>2</sub> por oximetría de pulso</b>			<b>0.180</b>
• > 95%	4 (50)	6 (86)	
• 90 – 94%	4 (50)	1 (14)	
<b>Tabaquismo por el paciente o en el hogar</b>			<b>0.700</b>
• Si	2 (25)	1 (14)	
• No	6 (75)	6 (86)	
<b>Índice tabáquico (paquetes/año)</b>			<b>0.670</b>
• < 10, n (%)	1 (12)	0 (0)	
• 11 – 20, n (%)	1 (12)	0 (0)	
• > 21 – 40, n (%)	0 (0)	1 (14)	
<b>Enfermedad Pulmonar al dx de VIH</b>			<b>0.542</b>
• Si, n (%)	4 (50)	4 (57)	
• No, n (%)	4 (50)	3 (43)	
<b>Tipo de enfermedad basal al dx de VIH, n (%)</b>	4 (100)	4 (100)	<b>0.654</b>
• Neumonía, n (%)	4 (100)	3 (75)	
• Tuberculosis, n (%)	0 (0)	1 (25)	
<b>Enfermedad pulmonar actual</b>			<b>0.542</b>
• Si, n (%)	1 (12)	0 (0)	
• No, n (%)	7 (88)	7 (100)	
<b>Evaluación funcional pulmonar previa</b>			
• No, n (%)	8 (100)	7 (100)	
<i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; %: Porcentaje; SatO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno; &gt;: Mayor de; &lt;: Menor de; DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; dx: diagnóstico. (Prueba de X<sup>2</sup>)</i>			

Se analizaron los 3 grupos de tratamiento ARV descritos y cada medicamento en particular con las alteraciones en la DLco, así como con otros tratamientos recibidos, siendo sus valores estadísticamente no significativos de acuerdo a la siguiente tabla (Tabla 15).

La tabla 15 muestra además los resultados en valores de mmol/min/kPa de monóxido de carbono, encontrando un valor estadísticamente significativo (***p*** ***0.004***) lo cual es esperado tras la clasificación de los grupos (DLco normal y DLco aumentada).

**Tabla 15. Tratamiento anti retroviral de acuerdo a la Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono en pacientes pediátricos que viven con VIH (n=15)**

	<b>DLco normal (n = 8)</b>	<b>DLco aumentada (n = 7)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Tratamiento ARV</b>			
<b>Grupo de Tratamiento</b>			<b>0.310</b>
• ITRAN + ITRnAN, n (%)	3 (38)	2 (29)	
• ITRAN + IP, n (%)	1 (12)	4 (57)	
• Falla terapéutica, n (%)	3 (38)	1 (14)	
<b>ITRnAN</b>			<b>0.472</b>
• Efavirenz, n (%)	3 (38)	1 (14)	<b>0.180</b>
• Etravirina, n (%)	3 (38)	1 (14)	<b>0.396</b>
<b>ITRAN</b>			<b>0.839</b>
• Tenofovir, n (%)	1 (12)	1 (14)	<b>0.921</b>
• Lamivudina, n (%)	5 (63)	4 (57)	<b>0.700</b>
• Zidovudina, n (%)	4 (50)	5 (71)	<b>0.386</b>
• Emticitabina, n (%)	0 (0)	1 (14)	<b>0.542</b>
• Didanosina, n (%)	1 (12)	1 (14)	<b>0.921</b>
<b>Inhibidores de Proteasa</b>			<b>0.456</b>
• Lopinavir, n (%)	2 (25)	4 (57)	<b>0.386</b>
• Ritonavir, n (%)	4 (50)	4 (57)	<b>0.542</b>
• Darunavir, n (%)	2 (25)	1 (14)	<b>0.700</b>
<b>II (Raltegravir), n (%)</b>	<b>3 (38)</b>	<b>1 (14)</b>	<b>0.396</b>
<b>IE (Maraviroc), n (%)</b>	<b>1 (12)</b>	<b>1 (14)</b>	<b>0.921</b>
<b>Otros tratamientos</b>			
• Polivitaminas, n (%)	3 (38)	0 (0)	
• Salmeterol, n (%)	1 (12)	0 (0)	
• Bezafibrato, n (%)	1 (12)	0 (0)	
• Valproato de Magnesio, n (%)	1 (12)	1 (14)	
• TMP / SMZ, n (%)	1 (12)	0 (0)	
<b>Calidad de la prueba de DLco</b>			<b>0.003</b>
• Aceptable, n (%)	7 (88)	7 (100)	
• No aceptable, n (%)	1 (12)	0 (0)	
<b>Resultados de DLco (mmol/min/kPa), Mediana (rango)</b>	<b>108 (104-119)</b>	<b>130 (121-170)</b>	<b>0.004</b>
<small>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; %: Porcentaje; T/E: Talla para la edad; mL: Mililitro; mL: microlitro; DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; mmol/min/kPa: Milimol de monóxido de carbono por min por kilo pascal; TMP/SMZ: Timetroprim con sulfametoxazol. (Prueba de X<sup>2</sup> Prueba Kruskal – Wallis)</small>			

## **Resultados de Pletismografía corporal**

La segunda prueba con más resultados anormales como se comentó previamente fue la pletismografía corporal, por lo que decidimos dividir los grupos en pletismografía normal y anormal, se subdividió a su vez la categoría anormal de acuerdo al tipo alteración que mostraba el resultado (Obstrucción e hiperinflación, Atrapamiento aéreo leve, moderado o grave). En la Tabla 16 muestra los resultados de la comparación de las categorías de pletismografía con las características sociodemográficas y antropométricas de la población, con resultados no significativos estadísticamente.



**Tabla 16. Características sociodemográficas y antropométricas de la población de pacientes pediátricos que viven con VIH y resultados de la Pletismografía (n=15)**

	<b>Normal (9)</b>	<b>Obstrucción e Hiperinflación (n=1)</b>	<b>Atrapamiento aéreo moderado (n=1)</b>	<b>Atrapamiento aéreo grave (n=4)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Género</b>					<i>0.654</i>
• Femenino, n (%)	4 (44)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	
• Masculino, n (%)	5 (56)	1 (100)	1 (100)	3 (75)	
<b>Edad (años), Med(rango)</b>	12 (9-15)	11 (-)	14 (-)	11.5 (8 -14)	<i>0.651</i>
<b>Peso (kg), Med (rango)</b>	40 (24-55)	41	46	41.5 (28-49.5)	<i>0.840</i>
<b>Talla (cm), Med (rango)</b>	136 (120- 153)	142	157	143.5 (127- 160)	<i>0.483</i>
<b>IMC (kg/m2), Med (rango)</b>	18.4 (15 – 33.4)	20.3	18.7	18 (17.4 – 21.8)	<i>0.825</i>
<b>T/E (puntaje z), Med (rango)</b>	(-3.04 - 0.79)	-0.73	-0.86	-0.75 (-2.31 +0.44)	<i>0.137</i>
<b>Estado nutricional</b>					<i>0.929</i>
• Normal, n (%)	5 (56)	1 (100)	1 (100)	3 (75)	
• Talla baja, n (%)	3 (33)	0	0	1 (25)	
• Obesidad, n (%)	1 (11)	0	0	0	
<i>VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; n: Número; Med: Mediana; %: Porcentaje; Kg: kilogramos; Cm: centímetros; Kg/m2: kilogramos por metro cuadrado de superficie corporal. (Prueba de X<sup>2</sup> y Prueba Kruskal – Wallis)</i>					

El estado inmuno clínico actual de la infección por VIH, y los antecedentes como edad al diagnóstico y tiempo de evolución de la población en estudio no demostró un valor estadísticamente significativo al compararlas con las categorías de pletismografía corporal (Tabla 17).

**Tabla 17. Antecedentes y estado actual de la infección por VIH en la población de paciente pediátricos y su relación con los resultados de la Pletismografía (n=15)**

	Normal (n=9)	Obstrucción e Hiperinflación (n=1)	Atrapamiento aéreo moderado (n=1)	Atrapamiento aéreo Grave (n=4)	Valor <i>p</i>
<b>Edad al dx de VIH (meses),</b> Mediana (rango)	24 (0-36)	20 (-)	4 (-)	13 (0-18)	0.372
<b>Mecanismo de transmisión</b>					-
• Vertical, n (%)	9 (100)	1(100)	1 (100)	4 (100)	
<b>Tiempo evolución de VIH</b> (meses), Mediana (rango)	128 (96-158)	120	164	136.5 (92 – 167)	0.502
<b>Carga viral (copias/mL),</b> Mediana (rango)	20 (-)	20	20	30 (20 – 159)	0.117
<b>Cuenta absoluta de CD 4 +</b> (células/mcL), Mediana (rango)	503 (358 – 1532)	570	964	921 (622 – 1575)	0.335
<b>Categoría de VIH</b>					0.070
• A1, n (%)	1 (11)	0	0	0	
• A2, n (%)	0 (0)	1 (100)	0	1 (25)	
• B1, n (%)	3 (33)	0	0	3 (75)	
• B2, n (%)	2 (22)	0	0	0	
• B3, n (%)	2 (22)	0	0	0	
• C1, n (%)	0 (0)	0	1 (100)	0	
• C3, n (%)	1 (11)	0	0	0	
<b>Categoría inmunológica</b>					0.304
• Sin inmunosupresión, n (%)	5 (56)	1 (100)	1 (100)	4 (100)	
• Inmunosupresión moderada, n (%)	4 (44)	0	0	0	
<i>VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; n: número; mL: Mililitro; mcL: Microlitro. (Prueba de X<sup>2</sup> y prueba Kuskal – Wallis)</i>					

La tabla 18 muestra la comparación de las categorías de pletismografía corporal con la presencia actual de sintomatología respiratoria y la exploración física de la población, no demostrando diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 18. Síntomas y signos respiratorios en la población de pacientes pediátricos con VIH y resultados de la Pletismografía (n=15)**

	Normal (n=9)	Obstrucción e Hiperinflación (n=1)	Atrapamiento aéreo moderado (n=1)	Atrapamiento aéreo grave (n=4)	Valor <i>p</i>
<b>Síntomas respiratorios</b>					0.504
• Asintomático, n (%)	6 (67)	1 (100)	0	3 (75)	
• Tos, n (%)	2 (22)	0	1 (100)	0	
• Sibilancias, n (%)	1 (11)	0	0	0	
• Otros, n (%)	0	0	0	1 (25)	
<b>Exploración física</b>					-
• Normal, n (%)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	4 (100)	
• Borg 0, n (%)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	4 (100)	
<b>SatO<sub>2</sub></b>					0.201
• > 95%	7 (78)	1 (100)	1 (100)	1 (25)	
• 90 – 94%	2 (22)	0	0	3 (75)	

*VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; n: número; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso; > mayor de; <: menor de. (Prueba de X<sup>2</sup>)*

Un hallazgo importante en pletismografía fue la presencia de una diferencia estadísticamente significativa (***p* 0.022**) entre el índice tabáquico con la categoría de obstrucción con hiperinflación, pudiendo ser este un factor etiológico para la alteración (Tabla 19).

**Tabla 19. Antecedentes de tabaquismo y enfermedades respiratorias previas en la población de pacientes pediátricos con VIH respecto a resultados de pletismografía (n=15)**

	Normal (n=9)	Obstrucción e Hiperinflación (n=1)	Atrapamiento aéreo moderado (n=1)	Atrapamiento aéreo grave (n=4)	Valor p
<b>Tabaquismo en el hogar</b>					<i>0.153</i>
• Si	2 (22)	1 (100)	0	0	
• No	7 (78)	0	1 (100)	4 (100)	
<b>Índice tabáquico (paquetes/año)</b>					<b><i>0.022</i></b>
• <b>Negativo</b>	7 (78)	0	1 (100)	4 (100)	
• <b>&lt; 10, n (%)</b>	1 (11)	0	0	0	
• <b>11 – 20, n (%)</b>	0	1 (100)	0	0	
• <b>&gt; 21 – 40, n (%)</b>	1 (11)	0	0	0	
<b>Enfermedad Pulmonar al dx de VIH</b>					<i>0.383</i>
• Si, n (%)	4 (44)	0	1 (100)	3 (75)	
• No, n (%)	5 (56)	1 (100)	0	1 (25)	
<b>Tipo de enfermedad al dx de VIH, n (%)</b>					<b><i>0.008</i></b>
• Sin enfermedad basal	5 (56)	1 (100)	0	1 (25)	
• Neumonía, n (%)	4 (44)	0	0	3 (75)	
• Tuberculosis, n (%)	0	0	1 (100)	0	
<b>Enfermedad pulmonar actual</b>					<i>0.870</i>
• Si, n (%)	1 (11)	0	0	0	
• No, n (%)	8 (89)	1 (100)	1 (100)	4 (100)	
<b>Evaluación con PFP previa</b>					-
• No, n (%)	9 (100)	1 (100)	1 (100)	4 (100)	

*VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; n: número; > mayor de; <: menor de; dx: diagnóstico. (Prueba de X<sup>2</sup>)*

De igual manera la tabla 19, compara las categorías de pletismografía con el antecedente de enfermedad pulmonar como patología de sospecha de VIH, encontrando una asociación estadística significativa (**p 0.008**) entre el antecedente de neumonía con atrapamiento aéreo grave, y de tuberculosis con atrapamiento aéreo moderado.

**Tabla 20. Terapia anti retroviral en la población de pacientes pediátricos con VIH respecto a resultados de pletismografía (n=15)**

	Normal (n=9)	Obstrucción e Hiperinflación (n=1)	Atrapamiento aéreo moderado (n=1)	Atrapamiento aéreo grave (n=4)	Valor p
<b>Grupo de Tratamiento</b>					0.162
• ITRAN + ITRnAN, n (%)	5 (56)	1 (100)	0	0	
• ITRAN + IP, n (%)	1 (11)	0	0	1 (25)	
• Falla terapéutica, n (%)	3 (33)	0	1 (100)	3 (75)	
<b>ITRnAN</b>					0.244
• Efavirenz, n (%)	4 (44)	1 (11)	0	0	0.172
• Etravirina, n (%)	4 (44)	0	0	0	0.304
<b>ITRAN</b>					0.212
• Tenofovir, n (%)	0	0	1 (100)	1 (25)	<b>0.037</b>
• Lamivudina, n (%)	5 (56)	1 (100)	0	3 (75)	0.455
• Zidovudina, n (%)	5 (56)	1 (100)	0	3 (75)	0.455
• Emticitabina, n (%)	0	0	1 (100)	0	<b>0.002</b>
• Didanosina, n (%)	2 (22)	0	0	0	0.673
<b>Inhibidores de Proteasa</b>					0.529
• Lopinavir, n (%)	2 (22)	0	1 (100)	3 (75)	0.145
• Ritonavir, n (%)	3 (33)	0	1 (100)	4 (100)	0.073
• Darunavir, n (%)	2 (22)	0	0	1 (25)	0.899
<b>II (Raltegravir), n (%)</b>	3 (33)	0	0	1 (25)	0.816
<b>IE (Maraviroc), n (%)</b>	2 (22)	0	0	0	0.673

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; n: número; ARV: Antiretroviral; ITRnAN: Inhibidor de la Transcriptasa reversa no análogo de nucleósidos; ITRAN: Inhibidor de la Transcriptasa reversa análogo de nucleósidos; IP: Inhibidor de proteasa; II: Inhibidor de Integrasa; IE: Inhibidor de entrada. (Prueba de X<sup>2</sup>)

La Tabla 20 muestra la comparación entre los distintos grupos de tratamiento anti retroviral, así como de cada fármaco de manera individual, mostrando una asociación estadísticamente significativa entre la terapia con tenofovir y el atrapamiento aéreo de moderado a grave ( $p$  0.037). También muestra la diferencia estadísticamente significativa entre el uso de emcitricitabina y atrapamiento aéreo moderado ( $p$  0.002).

Por último, no encontramos valores estadísticamente significativos al comparar las categorías de pletismografía con otros tratamientos; tampoco con los resultados de DLco, esto a pesar de haber encontrado alteración en ambas pruebas en 4 (50%) pacientes (Tabla 21).

**Tabla 21. Uso de otros tratamientos no ARV, resultados de DLco y prueba de la caminata de 6 minutos con alteraciones en la Pletismografía en pacientes pediátricos que viven con VIH (n=15)**

	Normal (n=9)	Obstrucción e Hiperinflación (n=1)	Atrapamiento aéreo moderado (n=1)	Atrapamiento aéreo grave (n=4)	Valor <i>p</i>
<b>Otros tratamientos</b>					0.834
• Polivitaminas, n (%)	3 (33)	0	0	0	
• Salmeterol, n (%)	1 (11)	0	0	0	
• Bezafibrato, n (%)	1 (11)	0	0	0	
• Valproato de Mg, n (%)	2 (22)	0	0	0	
• TMP / SMZ, n (%)	1 (11)	0	0	0	
<b>Resultados de DLco (mLCO/min/mmHg), Med (rango)</b>	112 (109 – 143)	170	130	114.5 (104 - 158)	0.292
<b>Caminata de 6 minutos (metros), Med (rango)</b>	549 (425-616)	605	594	557 (533 – 592)	0.464
<i>VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; n: número; ARV: Antiretroviral; TMP/SMZ: Trimetoprim con sulfametoxazol; DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; mmol/min/kPa: Milimol de monóxido de carbono por minuto por kilo pascal; Med: Mediana (Prueba de <math>X^2</math> y Prueba de Kruskal – Wallis)</i>					

## DISCUSION

Nuestro estudio es el primero en evaluar la función pulmonar en pacientes pediátricos que viven con VIH en México, demostrando una prevalencia de alteraciones en las pruebas en el 53% de la población. Son escasos los estudios a nivel mundial en niños sobre alteraciones en la función pulmonar, tras una extensa búsqueda y revisión de la literatura, se ha reportado la presencia de alteraciones desde un 21% hasta 45%, dependiente de tipo de prueba de función pulmonar aplicada y de la población estudiada.<sup>55,56, 59, 60, 63</sup> Así mismo, se reporta en la población adulta una prevalencia de alteraciones en la función pulmonar con rango desde 13.6% hasta 64%.<sup>46, 47, 53</sup> El estudio realizado por Ferrand y cols.<sup>60</sup> en Zimbawe, es metodológicamente el más similar al nuestro estudio, donde describe la función pulmonar de adolescentes con transmisión vertical, presentando el 45% de los pacientes alteraciones, con disminución en el FEV<sub>1</sub> por debajo del 80% del predicho para la edad y talla en espirometría. No se realizó pletismografía ni DLco, únicamente C6M cuyos resultados se comentan más adelante. Se han observado como posibles causas de estas alteraciones las siguientes: La intensa alveolitis por linfocitos CD8 presente en la infección temprana.<sup>17,18</sup> El efecto citotóxico del virus sobre los macrófagos alveolares con producción de metaloproteinasas por retroalimentación positiva de las células adyacentes que degradan la matriz extracelular pulmonar.<sup>19,20</sup> Incremento de oxidantes a nivel pulmonar con regulación negativa de antioxidantes como el glutatión por el virus y la TARV.<sup>21,22</sup> Elevación de sustancias proinflamatorias.<sup>24,25</sup> Colonización de bacterias en la vías aérea. Otra posible causa descrita en estudios en pacientes adultos es la

replicación no controlada del virus más la inmunosupresión avanzada lo cual se ha relacionado a la disminución de la función pulmonar.<sup>24-26</sup>

En la población en estudio se encontraron estados de inmunosupresión moderada y sin inmunosupresión como mayoría al momento de la evaluación, con cargas virales en niveles bajos con rangos de 20 a 159 copias/mL, lo que traduce a un control aceptable de la enfermedad. Por esto y de acuerdo a la literatura, sería esperado un menor porcentaje en las alteraciones de la función pulmonar, sin embargo, encontramos alteraciones en más de la mitad de la población, quedando a consideración que las alteraciones en la función respiratoria pueden presentarse aún con adecuado control de la enfermedad.

Respecto a las características sociodemográficas de pacientes pediátricos que viven con VIH en México, nuestra población no difiere según lo reportado por CENSIDA hasta el 2014 de acuerdo al género se compone por 67.6% hombres (nuestro estudio el 67% hombres) y 32.3% mujeres (33% mujeres en nuestro estudio) por lo tanto se podría considerar representativa de la población.<sup>7</sup>

Observamos un predominio de transmisión de la infección por VIH por exposición vertical en el 100% de nuestra población, siendo esta más frecuente según CENSIDA en niños de 0 a 14 años de edad en hasta un 66.3% con inversión por la vía sexual en 75% a partir de los 15 hasta los 19 años de edad.<sup>7</sup>



Otro dato importante a nivel antropométrico de nuestra población fue la presencia de talla baja, esto es índice de talla para la edad menor de  $-2.0$  DE de puntaje Z, en hasta el 27% de los pacientes. A este respecto, en la revisión de la literatura encontramos pocos estudios que pudieran explicar el hallazgo. Puthanakit y cols.<sup>75</sup> 2012 mostraron asociación entre la infección por VIH e índices de talla para la edad con puntos de corte de puntaje Z menores de  $-1.5$  DE en el 28.7% de su población. Saavedra y cols.<sup>76</sup> 1995, describieron la disminución de índice de talla para la edad en niños infectados con VIH, siendo esta diferencia en el crecimiento lineal más significativa a la edad de 15 meses, lo cual se asocia a factores como cambios hormonales y nutricionales que comúnmente ocurren en la infección secundarios al desgaste, malnutrición, malabsorción, hipogonadismo, deficiencia de vitamina D y calcio. También se ha visto que hormonas como la adenocorticotropica (ACTH), paratiroidea (PTH), calcitonina y factores de crecimiento tipo insulínico, juegan un importante papel para mantener el metabolismo óseo, siendo afectadas por las alteraciones inmunes que derivan de la infección por VIH.<sup>77</sup> En nuestro estudio, no se realizaron mediciones de densidad mineral ósea ni de los niveles de marcadores bioquímicos, hormonales, nutricionales ni citoquinas para explicar este fenómeno ya que no se consideró entre los objetivos del estudio, pero podría ser tema para nuevas investigaciones.

La difusión pulmonar ha sido estudiada previamente por Alderson y cols.,<sup>63</sup> mediante gammagrama con tecnecio<sup>99</sup> DTPA, midiendo el aclaramiento del radio aerosol tras su inhalación en niños nacidos de madres con VIH, con una prueba

basal y a los 6 meses, encontrando que aquellos niños que fueron considerados como infectados con VIH, tenían un mayor aclaramiento que los únicamente expuestos pero no infectados, posiblemente debido a aclaramiento esperado por la inflamación alveolar e intersticial temprana por la infección. Gingo y cols.<sup>46</sup> en adultos reportaron un 64.1% de pacientes con alteraciones en la difusión, predominando la disminución en sus valores de acuerdo a los predichos. En nuestro estudio documentamos alteraciones en la DLco en 47% de la población, mostrando valores aumentados respecto al predicho en todos los pacientes (mayor de 120 mLCO/min/mmHg). No encontrando una asociación estadísticamente significativa entre los resultados y las características sociodemográficas, antropométricas, antecedentes de la infección por VIH, evolución, estado clínico e inmunológico actual, categoría de VIH, antecedente de enfermedad pulmonar, sintomatología respiratoria actual, tabaquismo, ni con la TARV u otros tratamientos. Aunque la mayoría de los estudios, sobre todo en población de pacientes adultos, reportan alteración en la capacidad de difusión del monóxido de carbono caracterizada por disminución<sup>44,45,52,63</sup>, posiblemente secundaria a disfunción endotelial de los capilares pulmonares mecanismo aún incierto, se piensan que pueden ser de origen multifactorial. La infección temprana por VIH resulta en una intensa alveolitis por CD8 asociada a enfisema radiológico.<sup>17,18</sup> El VIH ha mostrado un efecto citotóxico directo sobre los macrófagos alveolares con una retroalimentación positiva de las células adyacentes para la producción de metaloproteinasas mismas que degradan la matriz pulmonar extracelular.<sup>19,20</sup> Todo esto produce daño estructural con

alteración en la unidad alveolo capilar, la cual debe a travesar el oxígeno para su difusión. Santos S.<sup>78</sup> en 1990 describe las enfermedades en las que se produce un aumento de la DLco como son hemorragia alveolar difusa, cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha y asma. Salcedo y cols.<sup>81</sup> describe que esto pudiera ser explicado por incremento en el flujo sanguíneo de los campos pulmonares superiores, lo que disminuiría el área normalmente existente en vértices de regiones bien ventiladas, pero mal perfundidas, con un aumento del volumen secundario a la elevación de la presión intratorácica negativa. Este hecho fue comprobado por Collard y cols.<sup>79</sup> utilizando gamagrama con Xe<sup>153</sup> encontrando que la perfusión en los ápices era significativamente mayor en pacientes asmáticos comparado con controles normales y esto correlacionado a su vez con incremento en los resultados de DLco. De la misma manera, Fitting y cols.<sup>80</sup> refieren incremento de la DLco en asma caso contrario con enfisema, ambas enfermedades obstructivas pulmonares, es secundario a preservación de la microcirculación y al incremento en el gasto cardiaco en la enfermedad, por lo que este incremento de la difusión se relaciona al atrapamiento aéreo siempre que exista integridad estructural.

Esta alteración tal como lo refirió Alderson y cols.<sup>63</sup> puede presentarse inclusive antes que aparezcan síntomas o signos respiratorios. Reportamos un 57% de los pacientes con DLco aumentada quienes se refirieron asintomáticos respiratorios y en los que se encontró ninguna alteración a la exploración física previo a realizar la prueba.

En cuanto a la pletismografía corporal, obtuvimos alteraciones en los resultados en el 40% de nuestra población. Hasta el momento, la participación de la terapia antiretroviral como causa de alteraciones en la función pulmonar es controvertida. Algunos estudios determinaron su participación como factor de riesgo, encontrando asociación con un incremento significativo en la obstrucción al flujo aéreo, proponiendo mecanismos que incluyen la disfunción endotelial, la respuesta inflamatoria subclínica inicial del síndrome de reconstitución inmunológica en contra de organismos que causan colonización pulmonar, antígenos microbianos persistentes e incluso auto-antígenos.<sup>34</sup> Por otra parte y más recientemente, grandes estudios longitudinales han demostrado un efecto protector de la TARV en el deterioro de la función pulmonar.<sup>35,36</sup> En nuestro estudio el 100% de los pacientes se encontraban bajo TARV, englobados en 3 grupos (ITRAN + ITRnAN, ITRAN + IP, y falla terapéutica), no encontrando un valor estadístico significativo, pero al desglosar los grupos y cruzar cada fármaco con las pruebas alteradas de función pulmonar, en el caso de pletismografía encontramos una asociación con significancia estadística con tenofovir para atrapamiento aéreo de moderado a grave, así también el uso de emcitricitabina con atrapamiento aéreo moderado ambos medicamentos pertenecen al grupo de los ITRAN. A este respecto, existen estudios como el de Morris y cols.<sup>82</sup> 2011, en su revisión encontraron una relación positiva entre el uso de inhibidores de proteasa y obstrucción de la vía aérea donde aún no se conoce el mecanismo, posibles explicaciones son el efecto directo de los fármacos en la restauración de sistema inmune con incremento de la respuesta inflamatoria, además sus efectos

sobre el endotelio provocando daño a nivel de capilares pulmonares con destrucción. En niños, Foster<sup>55</sup> y Gutin<sup>56</sup> encontraron que los niños con TARV tienen más probabilidad de usar terapia inhalada y presentar asma en las pruebas de función pulmonar. Mientras que Samadi<sup>59</sup> y Ferrand<sup>60</sup> no encontraron dicha asociación con el TARV. Además, múltiples estudios en adultos mencionan la implicación de la TARV altamente activa con patrones obstructivos sin definir medicamentos de manera específica. No encontramos ningún estudio que demostrara asociación entre ITRAN, específicamente tenofovir y emtricitabina con atrapamiento aéreo, por lo que consideramos se requieren estudios posteriores y mayor población de muestra para determinar posibles causas.

También se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el índice tabáquico con alteraciones del tipo de obstrucción con hiperinflación en la pletismografía, pudiendo ser este un factor etiológico para la alteración. El humo del cigarro es un importante contributivo de enfermedad pulmonar crónica en pacientes adultos que viven con VIH. Existe una alta sospecha de que los individuos infectados con VIH son más susceptibles a los efectos dañinos del tabaquismo, exhibiendo pruebas de función pulmonar anormales a menor exposición acumulada de paquetes por año.<sup>32,33</sup> Gingo y cols.<sup>46</sup> también relacionaron el hábito tabáquico con la presencia de alteraciones en espirometria (patrón obstructivo) y la DLco disminuida.

Otro hecho importante en los resultados de pletismografía se encontró al estudiar los antecedentes de enfermedad pulmonar como patología inicial de sospecha de VIH, se demostró una asociación estadística significativa entre el antecedente de neumonía con atrapamiento aéreo grave y de tuberculosis con atrapamiento aéreo moderado. En la explicación de la relación encontramos que el pulmón es un órgano blanco principal de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, volviéndolo susceptible a un amplio rango de complicaciones infecciosas y no infecciosas.<sup>37,38</sup> Los pacientes que viven con VIH tienen mayor riesgo de neumonía bacteriana, se ha demostrado que está es causa de disminución permanente en el FEV<sub>1</sub>, CVF, relación FEV<sub>1</sub>/CVF y DL<sub>co</sub>.<sup>29</sup> La mayor susceptibilidad a las infecciones y colonizaciones pueden perpetuar el daño estructural.<sup>48</sup>

Por último, la prueba de C6M permite valorar la tolerancia al ejercicio, necesidad de oxígeno suplementario en ejercicio, predice además el estado funcional de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas.<sup>73,74</sup> Ferrand y cols.<sup>60</sup> reportaron intolerancia al ejercicio en 21% y desaturación en la prueba de caminata tras 200 metros de distancia en 29%. De los 15 pacientes incluidos en el estudio, solamente un paciente presentó una cantidad de metros recorridos menor a los estimado para la edad, sexo y talla, que se justificaba por la presencia de parálisis espástica de miembro pélvico derecho como secuela por antecedente de meningoencefalitis. No se encontró asociación estadística entre los resultados de C6M y las características sociodemográficas, antropométricos, antecedentes,

evolución, estado clínico inmunológico, categoría del VIH, ni con las otras pruebas de función pulmonar.

## CONCLUSIONES

- Es importante considerar la posibilidad de alteraciones en la función pulmonar por múltiples mecanismos en todos los pacientes pediátricos que viven con VIH.
- En el presente estudio encontramos una prevalencia del 53% de pruebas de función pulmonar anormales, con ausencia de síntomas respiratorios en hasta el 57% de los pacientes.
- Las alteraciones predominaron en los resultados de las pruebas de pletismografía y DLco, con atrapamiento aéreo de moderado a severo y capacidad de difusión aumentada, respectivamente.
- Se encontraron como factores relacionados al atrapamiento aéreo el tipo de terapia antiretroviral con tenofovir y emcitricitabina, el antecedente de neumonía y tuberculosis como enfermedad basal al diagnóstico de la infección de VIH.
- La exposición al tabaco en pacientes pediátricos con VIH produce alteraciones de tipo obstrucción con hiperinflación en pletismografía.
- Se identificó talla baja para la edad en el 27% de los pacientes, sin asociación con las alteraciones funcionales pulmonares.
- Se requieren más estudios así como mayor muestra de población para determinar asociaciones con otros factores.



## ANEXOS

### VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo a la fecha actual	Cuantitativa	Continua	Años
<b>Género</b>	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino/ masculino
<b>Peso</b>	La cantidad de masa de los pacientes al momento del estudio.	Cuantitativa	Discreta	Kilogramos
<b>Talla</b>	Estatura o altura de los pacientes al momento del estudio.	Cuantitativa	Discreta	Centímetros
<b>P/T</b>	Medida de asociación entre peso y talla de un individuo.	Cualitativa	Ordinal	Desnutrición severa Desnutrición moderada Normal Sobrepeso Obesidad
<b>T/E</b>	Medida de asociación entre Talla y Edad del individuo.	Cualitativa	Ordinal	Desnutrición severa Desnutrición moderada Normal Sobrepeso Obesidad
<b>P/E</b>	Medidas de asociación entre peso y edad de un individuo.	Cualitativa	Ordinal	Desnutrición severa Desnutrición moderada Normal Sobrepeso Obesidad
<b>Índice de Masa Corporal</b>	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Cualitativa	Ordinal.	Desnutrición severa Desnutrición moderada Normal Sobrepeso Obesidad
<b>Edad del diagnóstico</b>	Es el intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa	Discreta	Mese cumplidos
<b>Carga viral</b>	Es la cuantificación de RNA viral que se encuentra en el plasma en una muestra.	Cuantitativa	Discreta	Copias / mL.
<b>Estado inmune</b>	De acuerdo a la clasificación de la OMS, porcentaje o conteo de CD 4+ de acuerdo la clasificación de la OMS	Cualitativa	Ordinal	En < 5 años: Porcentaje de CD 4+ En > 5 años: Conteo de CD 4+. Clasificado en: - Ninguna o no significativa - Leve -Avanzada -Grave
<b>Tiempo de evolución de sintomatología respiratoria</b>	Tiempo transcurrido a partir de la aparición de los primeros síntomas respiratorios a la fecha actual	Cuantitativa	Continua	Meses
<b>Tratamiento</b>	Conjunto de fármacos que están indicados actualmente como tratamiento	Cualitativa	Nominal	ITRnAN + ITRAN ITRAN + IP Falla terapéutica

## VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>Tiempo de Tratamiento</b>	Tiempo transcurrido a partir del inicio del tratamiento actual a la fecha	Cuantitativa	Continua	Años / meses
<b>Presencia de Tabaquismo en casa</b>	Existencia de contacto con fumador en casa o sitio habitual de cuidado	Cualitativa	Nominal	Si No
<b>Presencia de sintomatología respiratoria</b>	Declaración por el familiar o el paciente de los signos y síntomas compatibles con afección de vías respiratorias	Cualitativa	Nominal	1. Disnea en reposo 2. Disnea en ejercicio 3. Opresión torácica 4. Tos 5. Sibilancias 6. Cianosis 7. Ninguno
<b>Presencia de patrón de obstrucción bronquial</b>	En espirometría, cuando la relación VEF <sub>1</sub> /CVF se encuentra por debajo del límite inferior de la normalidad	Cualitativa	Nominal	Si No
<b>Grado de obstrucción bronquial</b>	En espirometría, nivel de obstrucción bronquial basado en el porcentaje del valor predicho del VEF <sub>1</sub>	Cualitativa	Ordinal	Leve: 70-100% Moderada: 60-69% Moderadamente grave: 50-59% Grave: 35-49% Muy grave: < 35%
<b>Respuesta significativa al broncodilatador</b>	En espirometría postbroncodilatador (200mcg de salbutamol) aumento del VEF <sub>1</sub> y/o la CVF de 200 mL y del 12% (ATS/ERS)	Cualitativa	Nominal	Si No
<b>Saturación de Oxígeno</b>	Medición por pulsioximetría de saturación de oxígeno al aire ambiente.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
<b>Pletismografía</b>	Prueba de función pulmonar en donde mide capacidades pulmonares (CV, CPT, FEV1) y volúmenes. (VR, TLC, CV)	Cualitativa	Nominal	1) Normal 2) Obstrucción con Hiperinsuflación 3) Restricción leve 4) Restricción Moderada 5) Restricción Moderadamente grave. 6) Restricción Grave. 7) Restricción muy Grave 8) Atrapamiento aéreo leve. 9) Atrapamiento aéreo moderado. 10) Atrapamiento aéreo grave
<b>DL<sub>co</sub> Prueba de Difusión de Monóxido de carbono</b>	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	Cualitativa	Nominal	1. Normal 2. Disminuída * Leve > 60% y < LIN * Moderado 40 a 60% * Grave < 40%
<b>Prueba de Caminata en 6 minutos</b>	Prueba de ejercicio que mide la distancia que un individuo puede caminar, tan rápido como le sea posible, en una superficie dura y plana (usualmente en un corredor de 30 m) durante un período de seis minutos.	Cuantitativo	Continua	3. Aumentada > 120 Metros caminados/Frecuencia cardíaca/Escala de Borg/ Saturación de oxígeno Valores según artículo de Dra Pacheco y Cols, Neumol Cir Torax Vol. 72 - Núm. 2:147-153 Abril-junio 2013

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades 2015	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Investigación bibliográfica														
Redacción del protocolo														
Envío a CLIS correspondiente														
Recolección de datos														
Análisis de las bases de datos														
Correlación estadística														
Conclusiones														

**Tabla 1. Categorías clínicas (N a B) de la infección VIH pediátrica (CDC 1994)**

<p><b>Categoría N: Asintomáticos.</b></p> <p>Niños que no tienen ni signos ni síntomas atribuibles a la infección por VIH que manifiestan tan solo una de las condiciones descritas en la categoría A.</p>
<p><b>Categoría A: Síntomas leves.</b></p> <p>Niños que presentan dos o más de las condiciones descritas continuación, pero ninguna de las que se describen en las categorías B y C,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Linfadenopatías (&gt; 0.5 cm en más de dos localizaciones; bilateral – 1 localización)</li><li>• Hepatomegalia</li><li>• Esplenomegalia</li><li>• Parotiditis</li><li>• Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media.</li></ul>
<p><b>Categoría B: Síntomas moderados</b></p> <p>Niños que presentar manifestaciones clínicas atribuibles por el VIH, diferentes de las enumeradas en las categorías A y C. Como ejemplo se describen algunas de las condiciones de esta categoría:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia (&lt;8g/dl), neutropenia (&lt;1000/mm<sup>3</sup>) o trombocitopenia (&lt;100 000/mm<sup>3</sup>) persistiendo más de 30 días</li><li>• Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio asilado)</li><li>• Candidiasis orofaríngea (muguel), persistiendo &gt; 2 meses en niños mayores de 6 meses</li><li>• Cardiomiopatía</li><li>• Infección por Citomegalovirus de comienzo precoz, en el primer mes de vida</li><li>• Diarrea recurrente o crónica</li><li>• Hepatitis</li><li>• Estomatitis herpética (virus del herpes simple) recurrente (más de dos episodios en un año)</li><li>• Bronquitis, neumonitis o esofagitis por virus del herpes simple que se presenta precozmente en el primer mes de vida.</li><li>• Herpes zoster de al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma</li><li>• Leiomiomasarcoma</li><li>• Neumonía intersticial linfoide o hiperplasia linfoide pulmonar compleja</li><li>• Neuropatía</li><li>• Nocardiosis</li><li>• Fiebre persistente (&gt; 1 mes)</li><li>• Toxoplasmosis de comienzo antes del mes de edad</li><li>• Varicela diseminada</li></ul>

Fuente: León J, Solís M, Obando I. SIDA en pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. Pediatr Integral 2006;X(3):195-205.

**Tabla 2. Categoría clínica C de la infección VIH pediátrica (CDC 1994)**

**Categoría C: Síntomas graves**

Niños que presentan alguna de las condiciones recogidas en la definición de caso de SIDA de 1997, a excepción de la neumonía intersticial linfoide

Condiciones incluidas en la categoría C para niños infectados por el VIH:

- Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones con cultivos confirmados en un periodo de dos años), de los siguientes tipos: bacteriemia, neumonía, meningitis, osteo articular o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo otitis media aguda, absceso cutáneo superficial o de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres)
- Coccidiodomicosis diseminada (en más de un lugar o además de en pulmón o cervical o ganglionar)
- Criptococosis extrapulmonar
- Infección por CMV con comienzo de los síntomas después del primer mes de vida (en más de un lugar, además de en hígado, bazo y ganglios)
- Encefalopatía (al menos uno de los siguientes hallazgos está presente durante al menos dos meses en ausencia de otra enfermedad que podría explicar el hallazgo): a) Fallo de adquisiciones o pérdida de capacidades o de habilidad intelectual valorada por test neuropsicológicos o de escala de desarrollo; b) Disminución del crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrado por una medida del perímetro craneal o atrofia cerebral demostrada por TAC o RMN (imágenes seriadas se necesitan en niños mayores de 2 años); c) Déficit motor, reflejos patológicos, ataxia o trastornos de la marcha.
- Infección por el virus herpes simple causando úlcera muco cutánea que persiste más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración afectando a un niño de más de un mes de edad.
- Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primario del SNC
- Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada o extrapulmonar
- Infección por otras especies de *Mycobacterium Kansasi* diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Neumonía por *Pneumocystis carinni*
- Leuco encefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente
- Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida
- Síndrome caquéctico en ausencia de una enfermedad aparente de la infección por VIH que pudiera explicar los siguientes hallazgos: a) pérdida de peso persistente > 10% de la línea basal; o b) pérdida de peso durante el seguimiento de al menor dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 año; c) Peso por debajo del percentil 5 de las tablas de peso para talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días; además de: a) diarrea crónica (dos o más deposiciones por un día durante al menos 30 días); o b) fiebre documentada (durante un mínimo de 30 días, intermitente o constante)

Fuente: León J, Solís M, Obando I. SIDA en pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. *Pediatr Integral* 2006;X(3):195-205.

Categoría inmunológica	Edad de los niños		
	< 12 meses μL (%)	1 – 5 años μL (%)	6 – 12 años μL (%)
Sin inmunosupresión	≥ 1 500 (≥ 25)	≥ 1 000 (≥ 25)	≥ 500 (≥ 25)
Inmunosupresión moderada	750 – 1499 (15 – 24)	500 – 999 (15-24)	200-499 (15-24)
Inmunosupresión grave	< 750 (< 15)	< 500 (< 15)	< 200 (< 15)

Fuente: León J, Solís M, Obando I. SIDA en pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. *Pediatr Integral* 2006;X(3):195-205.

Categoría inmunológica	Asintomática	Sintomatología leve (A)	Sintomatología moderada (B)	Sintomatología Grave (C)
Sin inmunosupresión	N1	A1	B1	C1
Inmunosupresión moderada	N2	A2	B2	C2
Inmunosupresión grave	N3	A3	B3	C3

Fuente: León J, Solís M, Obando I. SIDA en pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. *Pediatr Integral* 2006;X(3):195-205.

Patrón funcional	VEF1/CVF	CVF	VEF1	Observaciones
Normal	> 70% o > LIN	> 80%	> 80%	Ninguna
Obstructivo	< 70% o < LIN	>80%	Cualquiera	Graduar la gravedad de la obstrucción
Sugerente de restricción	> 70% o > LIN	< 80%	Cualquiera	Confirmar mediante la medición de volúmenes pulmonares

VEF1: Volumen espiratorio forzado e el primer segundo; CVF: Capacidad vital forzada; LIN: Límite inferior de la normalidad.

Fuente: Vargas C, Gochicoa L, Pruebas de función respiratoria, Cuál y a Quién?. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70 (2): 101-17

Grado de obstrucción	VEF1%p
Leve	80-100
Moderado	70-79
Moderadamente grave	50-69
Grave	35-49
Muy grave	< 35

Fuente: Vargas C, Gochicoa L, Pruebas de función respiratoria, Cuál y a Quién?. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70 (2): 101-17

<b>Tabla 7. Patrones funcionales propuestos y obtenidos a partir de la pletismografía corporal</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Porcentaje del predicho (%)</b>	<b>Gravedad</b>
<b>CPT</b>	>120	Obstrucción con hiperinflación
	80 – 119	Normal
	70 – 79	Restricción leve
	60 – 69	Restricción moderada
	50 – 59	Restricción moderadamente grave
	35 – 49	Restricción grave
	< 35	Restricción muy grave
<b>CV</b>	80 – 119	Normal
	70 – 79	Restricción leve
	60 – 69	Restricción moderada
	50 – 59	Restricción moderadamente grave
	35 – 49	Restricción grave
	< 35	Restricción muy grave
<b>VR</b>	< 119	Normal
	>120	Atrapamiento aéreo leve
	131 – 139	Atrapamiento aéreo moderado
	>140	Atrapamiento aéreo grave
CPT: Capacidad pulmonar total; CV: Capacidad vital; VR: Volumen residual.		

Fuente: Vargas C, Gochicoa L, Pruebas de función respiratoria, Cuál y a Quién?. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70 (2): 101-17

<b>Tabla 8. Grados de gravedad de la disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>)</b>	
<b>Gravedad</b>	<b>DL<sub>CO</sub> % predicho</b>
<b>Leve</b>	> 60 % y < LIN
<b>Moderado</b>	40 a 60 %
<b>Grave</b>	< 40 %
LIN: Límite inferior de la normalidad.	

Fuente: Vargas C, Gochicoa L, Pruebas de función respiratoria, Cuál y a Quién?. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70 (2): 101-17

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Guadalajara, Jalisco; A \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2015.

Por medio de la presente, acepto que mi hijo(a) participe en el proyecto de investigación:

### **“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS VIVEN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA”**

Proyecto registrado ante el Comité Local de Investigación con el número: \_\_\_\_\_

Su hijo ha sido seleccionado para participar en el proyecto previamente mencionado debido que se encuentra dentro de los pacientes diagnosticados con el virus de Inmunodeficiencia Humana este estudio se realizará con la finalidad de evaluar su función pulmonar mediante una prueba que posteriormente se detalla en este documento.

Es indispensable que previo a decidir si acepta o no que su hijo(a) participe en este proyecto de investigación, lea la siguiente información y haga las preguntas que considere necesario.

Se me ha explicado de forma amplia y comprensible que la participación de mi hijo(a) consistirá en: contestar un cuestionario con información personal, antecedentes de sintomatología respiratoria, acudir a la evaluación de consulta externa de neumología pediátrica además de realización de pruebas de función pulmonar, la cual se realizarán en el laboratorio de fisiología pulmonar de nuestro hospital.

La espirometría se realizará de la siguiente manera: El paciente se sentará en una silla, se conectará al paciente a través de una boquilla nueva por la cual se puede respirar, y realizará el ejercicio de meter y sacar aire haciendo un esfuerzo máximo, según las indicaciones del personal médico y/o técnico que realizará el estudio. El procedimiento se realiza en 2 eventos, de máximo 10 intentos cada uno. El primer evento se realiza sin medicamento, posteriormente se aplicará salbutamol (2 disparos), se esperará un tiempo aproximado de 20 minutos y se realizará el segundo evento. Esta prueba no causa dolor ni lesión alguna al paciente, es un estudio que se encuentra aceptado y validado para evaluar la función pulmonar y que no pone en riesgo la vida del paciente.

La pletismografía se realizará de la misma manera, solamente que se meterá a la cabina la cual es hermética y nos apoyará en la medición de la capacidad y volúmenes de aire de los pulmones, se colocará el paciente en una silla y posterior a ellos se indicará a través de una boquilla nueva por la cual se puede respirar, y realizará el ejercicio de meter y sacar aire haciendo un esfuerzo máximo, según las indicaciones del personal médico y/o técnico que realizará el estudio.

Entre los posibles riesgos a los que se expondría su hijo(a) al momento de realizar la prueba ya señalada se encuentra: Presencia de agitación y/o fatiga al realizar el esfuerzo respiratorio que requiere la prueba, mareo, dolor de cabeza que en caso de presentarse son de forma transitoria y reversible.

Los beneficios obtenidos para el paciente, para los padres y para el personal médico que se encuentra involucrado en el presente proyecto son: recibir valoración sobre la función pulmonar del paciente y se ampliará el marco de información y conocimiento acerca de la afección pulmonar que presentan los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana con el fin de



que, una vez obtenidos los resultados, se establezcan medidas para prevenir y/o tratar de forma oportuna las alteraciones encontradas.

La prueba de caminata se realizará por el técnico capacitado y consiste en puede caminar, tan rápido como le sea posible, en una superficie dura y plana (usualmente en un corredor de 30 m) durante un período de seis minutos. Se medirán parámetros como son los metros caminados, existen otros aspectos funcionales que también se pueden analizar como es, el estado de oxigenación (oximetría de pulso) o la disnea que presenta el paciente durante el desarrollo de la prueba.

La prueba de difusión de monóxido de carbono consiste en realizar en respiraciones normales y posteriormente se pide al paciente que haga una espiración profunda, posteriormente una inspiración completa y posteriormente se pide que deje de respirar durante 10 segundos y que finalmente lleve a cabo, otra vez, una espiración completa. Es al inicio de la maniobra espiratoria que el analizador de gases realiza las mediciones de las concentraciones de CO exhalado. Deberán obtenerse al menos dos maniobras aceptables y repetible.

El investigador se hace responsable de que no se publique la información personal del paciente en las presentaciones o publicaciones que se realicen de este proyecto; los resultados personales y relacionados con el paciente serán manejados de forma confidencial. Los resultados del estudio (incluyendo fotografías) pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada. Así mismo, el investigador se compromete a dar la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo que pudiera ser de apoyo para el tratamiento del paciente; de igual manera se compromete a responder cualquier duda durante el proceso de la prueba y a dar la orientación necesaria en caso de que los resultados sean anormales.

Estoy enterado(a) de que del actual proyecto se encuentra a cargo como investigador responsable el Dr. Roberto Hernández Raygoza, con domicilio en Belisario Domínguez 735, colonia Independencia en Guadalajara, Jalisco; con número de teléfono (33) 3314424587 y correo electrónico robertodr25@hotmail.com. Así también, es de mi conocimiento que en apoyo al investigador se encuentra el residente de la subespecialidad de Neumología Pediátrica Brena Kristel De Borbón Acosta con domicilio en Belisario Domínguez 735, colonia Independencia en Guadalajara, Jalisco; número de teléfono (33) 18620250 y correo electrónico brenakristel@hotmail.com.

Se me ha dejado claro que conservo el derecho de decidir se retire a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibe por parte del instituto, ya que seguirá gozando de los derechos legales y beneficios a los que es acreedor. Declaro que he sido informado(a) ampliamente sobre los posibles riesgos, complicaciones, inconvenientes y molestias derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio. He leído o me han dado lectura del presente consentimiento informado, el cual describe la naturaleza y el propósito de este proyecto. He tenido tiempo para revisar esta información y se me ha dado la oportunidad de realizar preguntas y aclarar dudas. He decidido de forma completamente voluntaria y acepto la participación de mi hijo en el proyecto.

**“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS VIVEN  
CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA”**

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del participante \_\_\_\_\_

Firma del participante (padres o tutor) \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Teléfonos: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Relación con el sujeto de investigación: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Relación con el sujeto de investigación: \_\_\_\_\_

Nombre del investigador responsable \_\_\_\_\_

Firma del investigador responsable \_\_\_\_\_



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA**

**“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE  
VIVEN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA”**

**HOJA DE CAPTURA DE DATOS**

**ESTUDIO # \_\_\_\_\_**

**FECHA: \_\_\_\_\_**

**FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

**NOMBRE: \_\_\_\_\_**

**NÚMERO DE AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_**

**SEXO: \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_ EDAD ACTUAL: \_\_\_\_\_**

**DOMICILIO: \_\_\_\_\_ TELEFONO: \_\_\_\_\_**

***Antecedentes de la enfermedad***

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_ Años \_\_\_\_\_ Meses. Tipo de exposición: Vertical Sexual Transfusión

Tiempo de evolución con la enfermedad: \_\_\_\_\_ Años \_\_\_\_\_ Meses.

Tratamientos o condiciones médicas actuales que pudieran afectar la función pulmonar

\_\_\_\_\_

***Somatometría***

Talla: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ P/E: \_\_\_\_\_ T/E: \_\_\_\_\_ P/T: \_\_\_\_\_

Desnutrición: Si No Grado: Moderada Severa Sobrepeso: Si No Obesidad: Si No

***Estado inmunitario y carga viral***

Carga viral actual: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Porcentaje o conteo de CD 4+: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Inmunosupresión: Si No CV indetectable: Si No Control de ambos: Si No



## **PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR**

### **Espirometría**

- 1) Normal
- 2) Obstrucción.
- 3) Sugerente de Restricción.

### **Si presenta obstrucción, Grado de obstrucción bronquial:**

- 1) Leve
- 2) Moderado
- 3) Moderadamente grave
- 4) Grave
- 5) Muy grave

### **Respuesta significativa al broncodilatador:**

- 1) Si
- 2) No

### **Pletismografía**

- 1) Normal
- 2) Obstrucción con Hiperinsuflación
- 3) Restricción leve
- 4) Restricción Moderada
- 5) Restricción Moderadamente grave.
- 6) Restricción Grave.
- 7) Restricción muy Grave
- 8) Atrapamiento aéreo leve.
- 9) Atrapamiento aéreo moderado.
- 10) Atrapamiento aéreo grave.

### **DLco (Difusión de monóxido de carbono)**

- 1) Normal
- 2) Disminuida
- 3) Aumentada.

### **Prueba de caminata de 6 minutos**

**Tabla 5.** Prueba de caminata de 6 minutos (n=166).

Variable	Media	DE
SatO <sub>2</sub> inicial (%)	95.20	± 1.50
SatO <sub>2</sub> final (%)	94.80	± 1.88
FC inicial (latidos/minuto)	87.79	± 10.17
FC final (latidos/minuto)	103.70	± 17.01
Disnea inicial (Borg)	0.04	± 0.30
Disnea final (Borg)	1.33	± 1.54
Fatiga inicial (Borg)	0.07	± 0.46
Fatiga final (Borg)	1.57	± 1.70
C6M (metros recorridos)	501.28	± 67.55
C6M (metros recorridos)	508.42	± 64.28
Sexo femenino		
C6M (metros recorridos)	497.65	± 69.15

SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; FC: frecuencia cardíaca; C6M: prueba de caminata de seis minutos; DE: desviación estándar.

**Tabla 6.** Distancia recorrida en la C6M (n=166).

Edad (años)	Media (metros)	Sexo	Media (metros)	Rango (metros)
6	496.21	Femenino	502.41	429-634
		Masculino	492.50	400-591
7	475.59	Femenino	503.37	429-634
		Masculino	459.71	321-566
8	481.36	Femenino	472.12	410-575
		Masculino	486.64	399-575
9	513.88	Femenino	502.80	420-606
		Masculino	518.15	375-592
10	547.59	Femenino	547.33	505-632
		Masculino	547.63	421-600
11	505.3	Femenino	521.12	475-632
		Masculino	498.27	371-578
12	493.62	Femenino	526.16	479-632
		Masculino	461.089	398-562

**Tabla 8. Disnea.**

Disnea inicial Borg	n	Disnea final Borg	n	FC inicial	FC final	SatO <sub>2</sub> inicial	SatO <sub>2</sub> final
0							
0.5							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
Total	---		---				

FC: frecuencia cardíaca; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno.

Neumol Cir Torax, Vol. 72, No. 2, Abril-junio 2013

**Diagnóstico Neumológico:** \_\_\_\_\_

**Afectación Pulmonar por VIH:**      1) Si                                  2) No

**Tratamiento Neumológico**

- 1) Ninguno
- 2) Agonista de acción prolongada
- 3) Esteroides Inhalados.
- 4) Agonista de acción rápida.
- 5) Esteroides sistémicos.
- 6) Oxígeno suplementario.
- 6) Otros: \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Greenfield R, Steele R, Rivera D. Pediatric HIV Infection. *Medscape*, Septiembre 2013. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/965086-overview>.
2. Burchett S, Pizzo P. HIV infection in infants, children, and adolescents. *Pediatrics in Review*, 2003; 24: 186-93.
3. UNAIDS GAP Report 2014. HIV estimates with uncertainty bounds. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/dataanalysis/knowyourepidemic/epidemiologypublications>
4. World Health Organization. Global summary of the AIDS epidemic: 2014. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/es/>
5. Vital Signs: HIV Infection, Testing, and Risk Behaviors Among Youths - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61: 971 - 76.
6. World Health Organization. Strategic Vision. World Health Organization. June 21, 2011. Disponible en: [http://www.who.int/hiv/pub/mtct/strategic\\_vision.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/mtct/strategic_vision.pdf) .
7. CENSIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización al 30 de junio de 2013. México, D.F. Disponible en: [http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN\\_2o\\_trim\\_2013.pdf](http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN_2o_trim_2013.pdf)
8. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* (Madrid). 2011; 29: 216 - 226.
9. The Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. June 29, 2011; 1 - 219. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.

10. Organización Panamericana de la Salud. Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. Washington, D.C.: OPS, 2009. Disponible en: [http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION\\_ESTADIFICACION2.pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION_ESTADIFICACION2.pdf)
11. León J, Solís M, Obando I. SIDA en pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. *Pediatr Integral* 2006; 10 (3):195 - 205.
12. Gortmarker S, Hgues M, Cervis J. Et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescent infected with VIH-1. *N Engl J Med* 2001; 345: 1522 -1528.
13. Mondy K, Tebas P. Emerging Bone Problems in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *CID* 2003; 36 (2): S101 - S104.
14. Gona P, Van-Dyke R, Williams P. Incidence of oppotunistic and other infection in VIH-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006; 296: 292 - 300.
15. Secretaria de Salud Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida (CONASIDA), Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud, Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/Sida (CENSIDA). Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. Cuarta edición. México DF, 2009. Disponible en: [http://web.ssaver.gob.mx/transparencia/files/2011/10/guia\\_arv09.pdf](http://web.ssaver.gob.mx/transparencia/files/2011/10/guia_arv09.pdf)
16. Guía de práctica clínica. Tratamiento anti retroviral en el paciente pediátrico con infección por el VIH. Número de registro: IMSS-196-10. Disponible en: <http://www.cndh.org.mx>.
17. Guillon J, Autran B, Denis M, Fouret P, Plata F, Mayaud C, et al. Human Immunodeficiency virus-related lymphocytic alveolitis. *Chest*. 1988; 94: 1264 - 1270.



18. Autran B, Mayaud C, Raphael M, Plata F, Denis M, Bourguin A, et al. Evidence for a cytotoxic T-lymphocyte alveolitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *AIDS* 1988; 2: 179 – 83.
19. Vignola A, Riccobono L, Mirabella A, Profita M, Chanez P, Bellia V, et al. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1945 – 50.
20. Culpitt S, Rogers D, Traves S, Barnes P, Donnelly L. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med*. 2005; 99: 703 – 10.
21. Cribbs S, Guidot D, Martin G, Lennox J, Brown L. Antiretroviral therapy is associated with decreased alveolar glutathione levels even in healthy HIV-infected individuals. *PLoS ONE* 2014; 9: e88630.
22. Aukrust P, Muller F, Svardal A, Ueland T, Berge RK, Froland S. Disturbed glutathione metabolism and decreased antioxidant levels in human immunodeficiency virus-infected patients during highly active antiretroviral therapy—potential immunomodulatory effects of antioxidants. *J Infect Dis*. 2003; 188: 232 – 238.
23. Cole S, Langkamp-Henken B, Bender B, Findley K, Herrlinger-Garcia K, Uphold C. Oxidative stress and antioxidant capacity in smoking and nonsmoking men with HIV/ acquired immunodeficiency syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2005; 20: 662 – 667.
24. Armah K, McGinnis K, Baker J, Gibert C, Butt A, Bryant K, et al. HIV status burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 126 – 136.

25. Kuller L, Tracy R, Bellosso W, DeWit S, Drummond F, Lane H, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008; 5: e203.
26. Drummond M, Kirk G, Astemborski J, Marshall M, Mehta S, McDyer J, et al. Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort. *Thorax* 2012; 67: 309 – 14.
27. Donaldson G, Seemungal T, Patel I, Bhowmik A, Wilkinson T, Hurst J, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995 – 2004.
28. Drummond M, Merlo C, Astemborski J, Kalmin M, Kisalu A, McDyer J, et al. The effect of HIV infection on longitudinal lung function decline among IDUs: a prospective cohort. *AIDS* 2013; 27: 1303 – 1311.
29. Morris A, Huang L, Bacchetti P, Turner J, Hopewell P, Wallace M, et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 612– 616.
30. Gingo M, Morris A, Crothers K. Human immunodeficiency virus-associated obstructive lung diseases. *Clin Chest Med.* 2013; 34: 273 – 282.
31. Morris A, Alexander T, Radhi S, Lucht L, Scieurba F, Kolls J, et al. Airway obstruction is increased in Pneumocystis-colonized human immunodeficiency virus infected outpatients. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 3773 – 3776.

32. Crothers K, Griffith T, McGinnis K, Rodriguez-Barradas M, Leaf D, Weissman S, et al. The impact of cigarette smoking on mortality, quality of life, and comorbid illness among HIV-positive veterans. *J Gen Intern Med.* 2005; 20: 1142 – 1145.
33. Crothers K, Goulet J, Rodriguez-Barradas M, Gibert C, Oursler K, Goetz M, et al. Impact of cigarette smoking on mortality in HIV-positive and HIV-negative veterans. *AIDS Educ. Prev.* 2009; 21: 40 – 53.
34. George M, Kannass M, Huang L, Sciruba F, Morris A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS ONE* 2009; 4: e6328.
35. Kristoffersen U, Lebech A, Mortensen J, Gerstoft J, Gutte H, Kjaer A. Changes in lung function of HIV-infected patients: a 4.5-year follow-up study. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012; 32:288 – 295.
36. Drummond M, Merlo C, Astemborski J, Kalmin M, KISALU A, McDyer J, et al. The effect of HIV infection on longitudinal lung function decline among IDUs: a prospective cohort. *AIDS* 2013; 27: 1303 – 1311.
37. Morris A, Crothers K, Beck J, Huang L. American Thoracic Society Committee on HVPD. An official ATS workshop report: emerging issues and current controversies in HIV-associated pulmonary diseases. *Proc Am Thorac.* 2011; 8:17 - 26.
38. Kanmogne G, Noninfectious pulmonary complications of VIH/AIDS. *Curr Opin Pulm. Med.* 2005; 11:208 - 212.
39. Scott G, Hutto C, Makuch R, Mastrucci M, O'Connor T, Mitchell C, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1791 - 1796.

40. Wolff A, O'Donnell A. Pulmonary manifestations of VIH infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *CHEST* 2001; 120(6):1888 - 1893.
41. Estébañez M, Soto C, Ríos J, Arribas J. Actualización en la patología pulmonar relacionada con la infección VIH. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48(4):126 - 132.
42. Grulich A, Van Leeuwen M, Falster M, Vajdic C. Incidence of cancers in people with VIH/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59 - 67.
43. Shiels M, Cole S, Kirk G, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52: 611 -622.
44. Morris A, George M, Crothers K, Huang L, Lucht I, Kessinger C, et al. Lung HIV Study. HIV and chronic obstructive pulmonary disease: Is it worse and why? *Proc Am Thorac Soc*. 2011; 8:320 - 325.
45. Díaz P, Wewers M, Pacht E, Drake J, Nagaraja H, Clanton T. Respiratory symptoms among HIV-seropositive individuals. *CHEST* 2003; 123:1977 - 1982.
46. Gingo M, Gorge M, Kessinger C, Lucht L, Rissler B, Weinman R, et al. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:790 - 796.
47. Hirani A, Cavallazzi R, Vasu T, Pachinburavan M, Kraft W, Leiby B, et al. Prevalence of obstructive lung disease in HIV population: A cross sectional study. *Respir Med*. 2011; 105:1655 - 1661.
48. Norris K, Morris A. Pneumocystis infection and the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Immunol Res*.2011; 50(2-3):175 - 178.
49. Wang Z, Zheng T, Zhu Z, Homer R, Riese R, Chapman J, et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med*. 2000; 192: 1587 - 1600.

50. Treitinger A, Spada C, Verdi J, Miranda A, Oliveira O, Silveira M, et al. Decreased antioxidant defence in individuals infected by the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Invest.* 2003; 30:454 - 459.
51. Gil I, Martínez G, González I, Tarinas A, Álvarez A, Giuliani A, et al. Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacol Res.* 2003; 47:217 - 224.
52. Díaz P, King M, Pacht E, Wewers M, Gadek J, Neal D, et al. The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection, *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160:272-277.
53. Gingo M, Wenzel S, Steele C, Kessinger R, Lucht L, Lawther T, et al. Asthma diagnosis and airway bronchodilator response in HIV-infected individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(3):708 - 714.
54. Calligaro G, Gray D. Lung function abnormalities in HIV-infected adults and children. *Respirology.* 2015; 20: 24 - 32.
55. Foster S, McIntosh K, Thompson B, Lu M, Yin W, Rich K, et al. Increased incidence of asthma in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy in the National Institutes of Health Women and Infants Transmission study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 122(1):159 - 165.
56. Gutin F, Butt A, Alame W, Thomas R, Secord E. Asthma in immune-competent children with human immunodeficiency virus. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102(5): 438.
57. The pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted human immunodeficiency virus (P2C2 VIH) infection study: design and methods. The P2C2 HIV Study Group. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49: 1285 - 1294.
58. De Martino M, Veneruso G, Gabiano C, Frongia G, Tullisso S, Lombardi E, et al. Airway resistance and spirometry in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 24: 406 - 414.

59. Samadi N, Gray D, Smith E, Zar H. Pulmonary function testing in HIV infected children. African Thoracic Society Congress, Sun City, South África, 2012. Disponible en: <http://www.pulmonology.co.za/online-journal/vol19-issue2/SA-Respiratory-Journal-Vol19-Issue2.pdf>
60. Ferrand R, Desai S, Hopkins C, Elston C, Copley S, Nathoo K, et al. Chronic lung disease in adolescents with delayed diagnosis of vertically acquired HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 145 - 152.
61. Yalcin F, Dogru D, Haliloglu M, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration*. 2003; 70: 371 - 375.
62. Masekela R, Anderson R, Moodley T, Kitchin O, Risenga S, Becker P, et al. HIV-related bronchiectasis in children: an emerging spectre in high tuberculosis burden areas. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16: 114 - 119.
63. Alderson O, Chen D, Fleishman M, Hoh C, Kim C, Lee V, et al. Radioaerosol scintigraphy in infants and children born to mothers with HIV disease. Pediatric pulmonary and cardiovascular complications (of vertically transmitted Human Immunodeficiency Virus) study group. *Radiology*. 1999; 210: 815 - 822.
64. Vargas C, Gochicoa L, Pruebas de función respiratoria, ¿Cuál y a Quién? *Neumol Cir Torax*. 2011; 70 (2): 101 - 117.
65. Miller M, Hankinson J, Brusasco B, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319 - 338.
66. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer factor) recommendations for standar technique-1995. Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:2185 - 2198.
67. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1994 update. *Am. J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:1107 - 1136.

68. Pérez R, Regalado P, Rojas M, Catalan M, Mendoza L, Rojas R, et al. Spirometric function in children of Mexico City compared to Mexican American children. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 35: 177 - 183.
69. Luna E, Domínguez F, Rodríguez P, Gómez H. Estandarización de la prueba de caminata de 6 minutos en sujetos mexicanos sanos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2000; 13:205 - 210.
70. Gutiérrez-Clavería M, Beroíza W, Cartagena S, et al. Prueba de caminata de seis minutos. *Rev Chil Enf Respir.* 2009; 25:15 - 24.
71. Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr.* 2007; 150:395 - 399.
72. Zenteno D, Puppo H, González R, Kogan R. Test de marcha de seis minutos en pediatría. *Neumol Pediatr.* 2007; 2:109 - 114.
73. Puppo H. Rehabilitación respiratoria en pediatría. *Neumol Pediatr.* 2007; 2:21 - 28.
74. Pacheco N, Espitia G, Sánchez A. Caminata de 6 minutos en una población pediátrica de 6 a 12 años de edad derechohabiente del Hospital 1° de Octubre. *Neumol Cir Torax* 2013; 72 (2):147 – 153.
75. Phutanakit T, Saksawad R, Bunupuradah T, Wittawatmongkol O, Chuanjaroen T, Ubolyam S, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density among perinatally HIV-infected Thai adolescents receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 61:477 - 483.
76. Saavedra J, Henderson R, Perman J, Hutton N, Livingston R, Yolken R. Longitudinal assesment of growth in children born to mothers with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995; 149:497 - 502.

77. Barkhordarian A, Ajaj R, Ramchandani M, Demerjian G, Cayabyab R, Danaie S, et al. Osteoinmunopatología in AIDS: A Translational Evidence-Based Perspective. *Patholog Res Int.* 2011; 1 - 13.
78. Santos S. Capacidad de difusión de monóxido de carbón. Principios teóricos, formas de medición y aplicaciones clínicas. *Neumo sur.* 1990; 2(2):57- 75.
79. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest* 1994; 105: 1426-1429.
80. Fitting J. Transfer factor for carbon monoxide: a glance behind the scene. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134: 413-418.
81. Salcedo A, Villa J, Mir I, Sardón O, Larramona H. Medición de la difusión de CO (II): estandarización y criterios de calidad. *An Pediatr.* 2015; 83 (2): 137.e1 – 137.e7.
82. Morris A, George P, Crothers K, Huang L, Lucht L, Kessinger C, Kleerup E. HIV and chronic obstructive pulmonary disease. Is it worse and why? *Proc Am Thorac Soc.* 2011; 8: 320 - 324.