



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

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

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLOGICAS Y  
FUNCIONALES PULMONARES PREVIO AL TRASPLANTE DE  
MEDULA ÓSEA EN NIÑOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. LINDA KRISTEL PÉREZ JUÁREZ**

**TUTOR:**

**DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT**



**CIUDAD DE MEXICO.**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**"CARACTERISTICAS CLINICAS, RADIOLOGICAS Y FUNCIONALES  
PULMONARES PREVIO AL TRASPLANTE DE MEDULA ÒSEA EN NIÑOS  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA"**



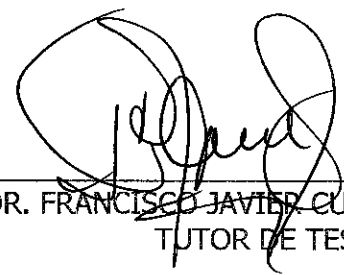
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSÉ M. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO  
ASESOR METODOLOGICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**“CARACTERISTICAS CLINICAS, RADIOLOGICAS Y FUNCIONALES  
PULMONARES PREVIO AL TRASPLANTE DE MEDULA ÒSEA EN NIÑOS DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”**

**AUTOR:**

**Dra. Linda Kristel Pérez Juárez**

Residente de Pediatría

**TUTOR:**

**Dr. Francisco Javier Cuevas Schacht**

Neumólogo Pediatría

Jefe del servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría

**ASESORES METODOLÓGICOS:**

Dra. Patricia Cravioto Quintana

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÀGINAS</b>
1. Marco teórico	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Epidemiología	3
1.2.1. Incidencia y Prevalencia	3
1.2.2. Mortalidad	4
1.3. Fisiopatología	5
1.31. El pulmón en el paciente sometido a Trasplante de Medula Ósea	5
1.3.2. Complicaciones pulmonares	6
1.3.3. Causas infecciosas de patología pulmonar en el paciente candidato y el trasplantado de medula ósea.	7
1.3.4. Causas no infecciosas de patología pulmonar en el paciente trasplantado de medula ósea.	8
1.4. Diagnóstico	9
1.4.1. Características clínicas y radiológicas pulmonares.	9
1.4.2. Pruebas de Función Pulmonar o Respiratorias.	10
1.5. Diagnóstico Diferencial	18
1.6. Tratamiento	18
2. Planteamiento del problema	19
3. Pregunta de Investigación	20
4. Justificación	20
5. Objetivos	21
5.1 Objetivo general	21
5.2 Objetivo específico	21
6. Material y métodos	21
6.1. Tipo de estudio	21
6.2. Población objetivo	21
6.3. Población elegible	21
6.4. Criterios de inclusión	22

6.5.	Criterios de exclusión	22
6.6.	Ubicación del estudio	22
6.7.	Variables	22
6.8.	Recursos humanos	24
6.9.	Descripción general del estudio	24
6.10.	Tamaño de la muestra	24
6.11.	Análisis estadístico	25
7.	Consideraciones éticas	25
7.1	Estimación de riesgo del protocolo	25
8.	Resultados	26
8.1.	Edad y sexo predominante	27
8.2.	Enfermedad de base encontrada y su frecuencia	28
8.3.	Características clínicas presentadas previo al TMO	29
8.4.	Características radiológicas encontradas previo al TMO	30
8.5.	Cuadro infeccioso y profilaxis medicamentosa	33
8.6.	Pruebas de funcionamiento pulmonar	36
9.	Discusión	37
10.	Conclusión	39
11.	Bibliografía	41
12.	Cronograma de actividades	44
13.	Anexos	45
	Anexo 1. Tablas	45
	Anexo 2. Glosario de abreviaturas	46
	Anexo 3. Hoja de recolección de datos	47

## **1. MARCO TEÒRICO**

### **1.1- Antecedentes:**

El Trasplante de Médula Ósea (TMO) en el paciente pediátrico es en la actualidad el tratamiento de elección de diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, congénitas e inmunodeficiencias, reservado para aquellos pacientes que no tienen otra posibilidad de tratamiento. El TMO consiste en la infusión endovenosa de células progenitoras del sistema hematopoyético en un paciente con una enfermedad de dicho sistema o con un cáncer.<sup>20</sup> Según la procedencia de los progenitores existen tres tipos: el singénico, en este trasplante se aplica al enfermo médula ósea procedente de un hermano gemelo idéntico; en el trasplante autólogo la médula ósea que se utiliza procede del propio enfermo. En estos dos tipos de trasplante no existe disparidad genética ni antigénica entre la médula injertada y el receptor. El tercer tipo de trasplante es el alogénico, en el cual un donante genéticamente no idéntico al receptor proporciona el injerto medular. <sup>27</sup>

Tradicionalmente el trasplante se ha realizado recogiendo las células madres de la médula ósea, con el descubrimiento de nuevos métodos de selección celular y con la aparición de los factores de crecimiento se ha comenzado la utilización de otras nuevas fuentes como la sangre periférica y la sangre de cordón umbilical.<sup>1</sup> Los riesgos del TMO son varios, algunos de ellos potencialmente letales, como fallo del injerto, daño orgánico severo por régimen condicionante (radioterapia corporal total y/o quimioterapia previa), especialmente en pacientes con tratamiento previo prolongado, enfermedad injerto versus huésped o rechazo inmunológico de los linfocitos T del donante contra el paciente, así como neoplasias secundarias, que aparecen con latencia variable. Sin embargo el objetivo de este tratamiento es aportar un nuevo sistema hematopoyético y linfático para corregir una patología y rescatar a un paciente oncológico de altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia, así como mejorar el pronóstico y calidad de vida, por lo cual implementarlo es un tratamiento efectivo para pacientes pediátricos sin otra alternativa terapéutica. <sup>20</sup>

La decisión del TMO no depende simplemente del diagnóstico del paciente, es un proceso complejo en el que están involucrados un número de variables del paciente que incluyen edad, estatus, comorbilidades médicas, soporte estructural familiar, nivel socioeconómico y motivación por nombrar algunas pocas. Dentro del mismo surgen una serie de áreas clínicas a evaluar como parte integral de la valoración previa al trasplante, como la pulmonar, la cardiológica, la psicosocial, la neurológica, hemato-oncológica, renal, por mencionar algunas de las más importantes. Una de las principales áreas a evaluar es la pulmonar, la cual nos permite conocer las características presentadas por el órgano antes de realizarse el trasplante, lo cual nos ayudará a identificar riesgos en los pacientes que pudieran causarles complicaciones a posteriori. Ésta evaluación, se inicia con la entrevista del paciente y sus familiares, con la realización de Historia Clínica detallada, complementada con la Exploración Física y una serie de Estudios de Extensión que nos permitirán conocer las condiciones clínicas, bioquímicas, radiológicas y funcionales del paciente, entre las que se encuentran: la Radiografía de Tórax y las Pruebas de Funcionamiento Pulmonar o Respiratorias.<sup>8</sup> (*Anexo Tabla 1*).

Las complicaciones pulmonares (infecciosas y no infecciosas) constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad después del trasplante de medula ósea. El uso de pruebas de función pulmonar en la valoración pre-trasplante y la monitorización pos-trasplante, junto con la identificación de complicaciones no infecciosas, han permitido adoptar medidas tempranas preventivas y terapéuticas en pacientes con alto riesgo de presentarlas. Las principales alteraciones funcionales respiratorias que se han observado después TMO en estudios realizados en diferentes poblaciones pediátricas son: defectos obstructivos ventilatorios, caracterizados por un volumen espiratorio forzado en el primer minuto disminuido y una capacidad vital disminuida; y la reducción en la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono. La literatura refiere que las pruebas de funcionamiento pulmonar realizadas previo al trasplante son importantes para el diagnóstico de las complicaciones pulmonares no



infecciosas después del mismo y para adoptar medidas terapéuticas necesarias que incrementen la sobrevida del paciente.<sup>7</sup>

## **1.2.- Epidemiología:**

### **1.2.1.- Incidencia y Prevalencia:**

En los niños candidatos a TMO se ha evaluado el área respiratoria de manera integral encontrándose en algunos estudios reportes que indican que clínica, bioquímica y radiológicamente no hay una afectación pulmonar importante previo al trasplante, sin embargo sugieren que en aquellos pacientes que sí presentan pobre función pulmonar antes incrementan el riesgo de las complicaciones pulmonares y su mortalidad, ya que hasta el 60% de los niños que reciben TMO presentarán dificultad respiratoria.<sup>4</sup> Estas implicaciones son controversiales y hay pocos estudios en los que se ha reportado la valoración pulmonar integral previa al TMO. Se ha encontrado que la neumonía idiopática tiene una incidencia posterior al TMO aproximada del 10% y se ha relacionado con infecciones bacterianas o fúngicas que no han sido diagnosticadas a pesar de realizar estudios complementarios; la neumonía intersticial tiene incidencia del 30%. En la hemorragia alveolar difusa la incidencia oscila entre el 5 y el 20% independientemente del tipo de TMO, suele producirse transcurridos 30 días desde el injerto. El EICH (Enfermedad Injerto Contra Huésped) Pulmonar presenta una incidencia del 10% en el trasplante autólogo y del 30% en el alogénico. En cuanto a prevalencia la Infección pulmonar bacteriana por flora colonizadora del aparato digestivo (gramnegativos y anaerobios) y la piel (grampositivos que invaden el torrente sanguíneo asociados al uso de catéteres venosos centrales y/o epicutáneos), e infecciones por hongos (subtipos de *Candida* y *Aspergillus*) constituyen el grupo con más prevalencia que generan infección pulmonar en el paciente con TMO. <sup>2,3</sup>

En cuanto a las pruebas de funcionamiento respiratorio se encontró que en un estudio realizado en el Centro Fred Hutchinson Cáncer Research durante los años de 1990 y 2001 con pacientes sometidos a TMO reportó que las pruebas de función pulmonar realizadas 25 días antes del trasplante en un total de 2852

pacientes, alrededor del 80% de los pacientes estaban normales. El número promedio de días después del trasplante en presentar falla respiratoria fueron 21 días. Se asoció que una FEV1 menor del 70% antes del trasplante presentaba falla respiratoria de manera temprana. Otro estudio realizado en una unidad de pediatría en Toulouse Francia entre los años 1986 y 1995, con una población de 77 pacientes sometidos a TMO, todos fueron sometidos a una evaluación pre-trasplante en el día 0, en la que se incluía la valoración pulmonar, donde todos los pacientes se reportaron con una radiografía de tórax normal, (excepto en uno que presentaba linfoma mediastinal en remisión), y en el día 100 pos-trasplante se realizó una valoración donde se reportó que 4 de los pacientes sufrieron complicaciones pulmonares durante la primera semana post-trasplante por infecciones por adenovirus, virus sincitial respiratorio, y edema agudo de pulmón, concluyendo que si hay anomalías antes del TMO repercutirá en la función pulmonar después del mismo. <sup>3</sup>

En México existen unidades públicas y privadas donde se lleva a cabo el TMO, los centros con mayor número de trasplantes realizados de acuerdo a un estudio publicado en la Revista de Investigación Clínica en México en el 2005, refiere que el Centro Médico La Raza del IMSS cuenta con 37% del total de trasplantes y el INCAN con 20%, seguidos por el Hospital de Pediatría del CMN La Raza (8.6%), CMN Siglo XXI del IMSS (7.8%), Hospital de Especialidades del IMSS Puebla (7.7%), INCMNSZ (5.1%), Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla (5.1%), CMN 20 de Noviembre del ISSSTE (3.4%), Hospital Universitario de Monterrey (2.5%), Instituto Nacional de Pediatría (2.0%) y Hospital Infantil de México (0.8%). <sup>21,26</sup> En el Instituto Nacional De Pediatría no se encontraron estudios que demuestren la prevalencia del TMO actualmente, así como tampoco de las características pulmonares previas al mismo, ni de las complicaciones pulmonares futuras.

#### 1.2.2.- Mortalidad:

El uso de pruebas de función pulmonar pre-trasplante son bien aceptadas para comparar funcionalidad previa y posterior al TMO; es poco conocida la relación con las complicaciones y con las fallas respiratorias tempranas y su

mortalidad.<sup>1,2</sup> La neumonía sigue siendo la principal causa de muerte y puede ocurrir tanto en forma precoz como tardía, pero su mayor incidencia se produce en los periodos de profunda neutropenia que se presenta dentro de las primeras semanas.<sup>5,6</sup> En el estudio de la unidad de pediatría en Toulouse Francia (1986 y 1995), se demostró que el rango de mortalidad en pacientes con falla respiratoria temprana requirió ventilación mecánica en su mayoría, así como que hay una potencial interacción entre el régimen de acondicionamiento de la función pulmonar antes del trasplante que parece influir en el riesgo de mortalidad.<sup>2</sup> En otra serie de casos de carácter retrospectivo realizado en una Unidad Hospitalaria en Brasil en los años de 1995 a 2004, en el que se incluyeron pacientes mayores de 12 años de edad sometidos a TMO, se realizó espirometría como prueba de función pulmonar, reportó que las alteraciones detectadas antes del trasplante persistían después del día 100 pos-trasplante, y que éstas no estaban asociadas a un incremento de complicaciones pulmonares sobreagregadas; sin embargo una historia de enfermedad pulmonar previa si fue asociada a mayor mortalidad pos-trasplante, por ello se determinó que es importante llevar a cabo el análisis pulmonar funcional previamente en aquellos pacientes que son candidatos a TMO.<sup>4,7</sup> La hemorragia alveolar difusa asocia una mortalidad elevada sin tratamiento (hasta el 90%) alcanzando el 10-30% si muestra respuesta al mismo. El EICH Pulmonar posee una mortalidad aproximada del 26%, ocurriendo generalmente 3 días después del aumento de leucocitos en el hemograma.<sup>24</sup>

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

### **1.3.- Fisiopatología:**

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

Los mecanismos por los cuales el aparato respiratorio se defiende de la infección afectan a varios sistemas integrados. Estos sistemas incluyen barreras anatómicas, así como variedad de células y proteínas que integran nuestro sistema inmune (Anexo Tabla 2). Sistemas que se ven alterados en el paciente inmunosuprimido, por lo cual son más propensos a un sinnúmero de infecciones

oportunistas a nivel pulmonar. Su presentación clínica habitual y los hallazgos radiológicos muchas veces suelen ser inespecíficos y para llegar a un diagnóstico etiológico es necesario utilizar otras técnicas invasivas (fibrobroncoscopia) y no invasivas (Tomografía Computarizada).<sup>19</sup>

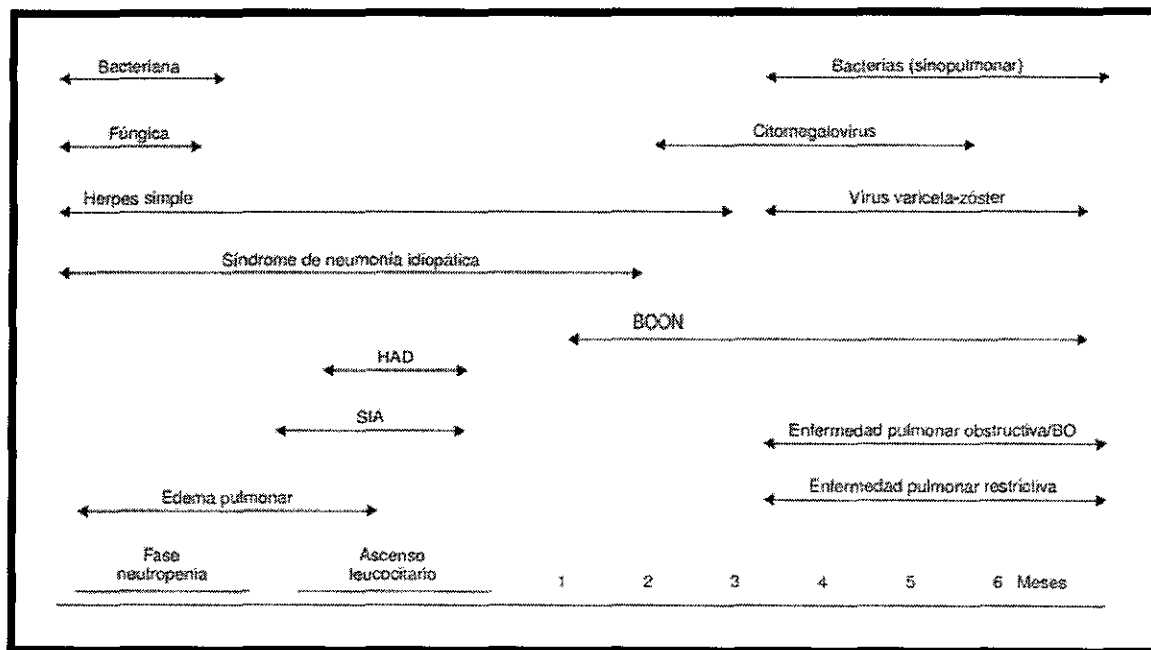
### 1.3.2.- Complicaciones Pulmonares

El estado de inmunosupresión que se produce tras los tratamientos de acondicionamiento hace que estos pacientes presenten gran cantidad de procesos pulmonares infecciosos, y enfermedades mediadas por fenómenos celulares. Las complicaciones pulmonares ocurren en el 40-60% de los pacientes que reciben un TMO, la etiología de este tipo de enfermedades es a menudo multifactorial siendo las causas más importantes las siguientes:

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

Estas complicaciones pueden clasificarse en tempranas o tardías según ocurran antes o después de los primeros 100 días pos-trasplante, además su frecuencia de aparición depende del tipo de trasplante realizado.<sup>1,14</sup> (Figura 1).

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



### 1.3.3.- Causas infecciosas de patología pulmonar en el paciente candidato y el trasplantado de medula ósea.

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

- PRIMERA ETAPA (0-30 DÍAS). Durante los primeros treinta días que siguen al trasplante los procesos infecciosos están en relación con dos factores principales: 1. La neutropenia prolongada. 2. Las mucositis secundarias al uso de agentes quimioterapéuticos utilizados y a la necesidad frecuente de accesos vasculares. En consecuencia, los gérmenes provenientes de la piel, cavidad oral y tracto gastrointestinal son los más prevalentes en esta etapa, en donde predominan las infecciones bacterianas y por *Cándida spp.*
- SEGUNDA ETAPA (30-100 DÍAS). El segundo periodo se caracteriza por el deterioro de la inmunidad celular. Este deterioro inmune es observado tanto en receptores de trasplante autólogo como en alogénico. De manera característica en esta etapa las infecciones bacterianas son menos comunes y citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis jirovecii* y *Aspergillus sp.* se constituyen como los principales patógenos.
- TERCERA ETAPA (> 100 DÍAS) Esta última etapa se caracteriza por el deterioro persistente de la inmunidad celular y humoral, así como la alteración en el funcionamiento del sistema reticuloendotelial. Este deterioro es más grave en receptores de trasplante alogénico y condiciona un riesgo elevado de infecciones como CMV, varicela zoster, virus Epstein-Barr, virus respiratorios y organismos encapsulados (*S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), entre los más frecuentes.

Es por ello que como parte de la valoración pulmonar previa al trasplante es necesario se realicen estudios complementarios y de extensión, que permitan identificar gérmenes patógenos que pudieran estar colonizando al individuo sometido al trasplante y que posteriormente pudieran ocasionarle complicaciones en la función pulmonar.<sup>12,13,15,16,17</sup>

#### 1.3.4.- Causas no infecciosas de patología pulmonar en el paciente trasplantado de medula ósea.

Dentro de las causas no infecciosas encontramos neumonitis química, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades del colágeno, atelectasias por

reactividad de la vía aérea o por obstrucción intrabronquial, hemorragias pulmonares, tromboembolismos pulmonares, edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, síndrome de distrés respiratorio, neumonitis por radiación, neumonitis por sensibilidad a drogas; neumonitis intersticial linfocítica, neumonitis idiopática, metástasis pulmonares, secuestro pulmonar, hipertrofia tímica, bronquiolitis obliterante y síndromes linfoproliferativos. 13

#### **1.4.- Diagnóstico:**

##### **1.4.1.- Características clínicas y radiológicas pulmonares.**

Como se ha estado mencionando la neumonía es la principal causa infecciosa en los niños inmunodeprimidos que causan complicaciones pulmonares previas y posterior a ser sometidos a un trasplante de medula ósea; antes de encontrar una confirmación etiológica del germen causal, la primera valoración que realizamos atiende a criterios clínicos y radiológicos, mostrando cada patógeno causal una serie de peculiaridades. La técnica de imagen de elección en el estudio de la patología respiratoria en el niño continúa siendo la radiografía simple de tórax. En la mayoría de las ocasiones, será la única prueba radiológica que se lleve a cabo y, en otras, indicará la realización de otros procedimientos, como una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM).<sup>19</sup> Al inicio las manifestaciones clínicas suelen ser sutiles y poco específicas, la clínica puede variar desde un paciente completamente asintomático con radiografía compatible con el proceso pulmonar o con clínica característica de comienzo insidioso, tos, disnea (que suele ser el síntoma respiratorio más frecuente), taquipnea e intolerancia a las actividades. Algunos niños con síntomas característicos de enfermedad pulmonar intersticial pueden tener inicialmente radiografías normales.

Las complicaciones por bacterias suelen presentar un cuadro clínico de presentación aguda, con fiebre, disnea y tos productiva. El estudio radiológico de tórax nos pone de manifiesto la existencia de un infiltrado de predominio alveolar, de localización predominante lobar o segmentaria. Dentro de los virus, Citomegalovirus (CMV) es el de mayor frecuencia de presentación, sobre todo en

trasplantados y en ocasiones presentándose asociados con otros gérmenes oportunistas. La clínica de presentación suele cursar con fiebre, tos y disnea, observándose en casos graves un fallo respiratorio, el patrón radiológico es muy variado, presentando desde un tenue infiltrado intersticial a un patrón alveolar y difuso. Los hongos en los últimos años están ocasionando un mayor número de infecciones en pacientes inmunodeprimidos, destaca por su frecuencia y agresividad la infección por *Aspergillus Fumigatus* (sobre todo en pacientes trasplantados de médula ósea y neutropénicos). La fiebre elevada, tos, dolor pleurítico y la presencia previa de una infección bacteriana suelen ser los datos clínicos más relevantes. Desde el punto de vista radiológico podemos apreciar la presencia de múltiples infiltrados alveolares, parcheados, que pueden coalescer, observándose en la tomografía una densidad central con halo periférico de densidad intermedia, y en ocasiones estas lesiones pueden cavitarse. En caso de *Pneumocystis Carinii*, la instauración del cuadro clínico suele ser insidiosa, con afectación del estado general, fiebre, tos generalmente improductiva y disnea progresiva. Desde el punto de vista radiológico la afectación puede ser muy variable, siendo el patrón intersticial bilateral la forma de presentación más frecuente, aunque puede evolucionar a formas de consolidación alveolar. Las micobacterias pueden afectar a cualquier paciente inmunodeprimido, la que se aísla con mayor frecuencia es *Mycobacterium Tuberculosis*; el cuadro clínico suele instaurarse de forma insidiosa con malestar general, febrícula, tos con expectoración y disnea. El parásito más usual en nuestro medio es toxoplasma, que generalmente cursa con fiebre, tos improductiva y disnea; su forma de presentación radiológica suele ser la existencia de un patrón intersticial difuso. 21

La ausencia de fiebre puede sugerir la presencia de edema pulmonar pero no excluye infección ni otras patologías no infecciosas.2

#### 1.4.2.- Pruebas de Función Pulmonar o Respiratorias.

Existen diversas pruebas de función respiratoria (PFR) que son realizadas con diferentes propósitos. Desde un punto de vista práctico podemos clasificar a las PFR en pruebas de mecánica de la respiración, pruebas de intercambio



gaseoso, pruebas de ejercicio (que exploran de manera integrada, tanto aspectos de la mecánica respiratoria como del intercambio de gases) y pruebas del control de la respiración. Son de utilidad en el diagnóstico de enfermedades respiratorias, permiten evaluar la respuesta a tratamientos, así como vigilar la progresión funcional y tienen, además, utilidad en la valoración del riesgo perioperatorio y en el pronóstico de diversas enfermedades.<sup>23</sup> Se llevan a cabo de forma rutinaria antes del trasplante de células madre hematopoyéticas como una ventana para visualizar alteraciones respiratorias subyacentes y para proporcionar una línea de base de las mediciones previo al trasplante.<sup>2</sup> Éstas permiten identificar los trastornos del aparato respiratorio, caracterizar la disfunción fisiológica (obstrucción, restricción, hiperreactividad bronquial, variabilidad de la vía aérea), y así contribuir al diagnóstico de distintas patologías que afectan al aparato respiratorio en forma directa o indirecta. La mayoría de las pruebas que se utilizan habitualmente en el adulto pueden ser realizadas en niños mayores de 6 años, ya que a esta edad es cuando generalmente se alcanza el nivel de comprensión y coordinación necesarias para efectuarlas. La realización de este tipo de pruebas en pediatría requiere de consideraciones especiales, como son un ambiente adecuado, sin interferencias ni distracciones, personal habituado a trabajar con niños, y entrenamiento previo del niño. Esto permite un rendimiento máximo en la realización de las pruebas y lograr la menor variabilidad posible en los resultados, elementos que son fundamentales para una correcta interpretación del examen.<sup>18</sup> Los exámenes que más se utilizan en pediatría son: la espirometría, la curva flujo-volumen, la provocación bronquial con ejercicio y con metacolina, y la flujometría; indicadas para determinar en forma objetiva si hay algún grado de alteración pulmonar en pacientes con síntomas respiratorios persistentes o recurrentes, como por ejemplo la tos crónica. Permiten clasificar el tipo de alteración fisiológica en: obstructiva (principal disminución de flujo) y restrictiva (principal disminución de volumen), así como también el grado de severidad. Son de gran utilidad para monitorizar el efecto del crecimiento en la función pulmonar, seguir el curso de las patologías respiratorias, evaluar el riesgo de procedimientos (cirugía, quimioterapia, trasplantes, etc.), evaluar pronóstico en ciertas patologías óseas y

musculares, determinar la respuesta a broncodilatadores y pesquisar la presencia y grado de hiperreactividad bronquial. 10,11,18,22.

► La Espirometría.

Mide volúmenes y flujos pulmonares a través del registro de una espiración forzada a partir de una inspiración máxima, que permite medir los índices más utilizados. Se indica para diagnosticar alteraciones de la función pulmonar en pacientes con síntomas y signos respiratorios, patologías que pueden alterar la función pulmonar directa o indirectamente, exposición a factores de riesgo como el tabaco, contaminación ambiental, quimioterapia, radioterapia u otros fármacos con conocida toxicidad pulmonar; evaluar el riesgo y pronóstico anestésico o quirúrgico en pacientes con patología respiratoria; evaluar la respuesta a distintos tratamientos y controlar la progresión de patologías que afecten la función pulmonar en forma directa como el asma, o indirecta como la distrofia muscular. 18

En las siguientes tablas se muestran los volúmenes que debemos conocer para valorar en la espirometría. 28 (Tabla 2 y 3)

Tabla 2.- Nomenclatura de los Parámetros de Función Pulmonar: volúmenes pulmonares estáticos.

Siglas	Concepto	Definición
VC	Capacidad vital	Volumen máximo espirado lentamente después de una inspiración máxima y hasta una espiración máxima
IVC	Capacidad vital inspiratoria	Volumen máximo inhalado desde el punto de máxima exhalación hasta la máxima inspiración, medido durante una maniobra de inhalación lenta
EVC	Capacidad vital espiratoria	Volumen máximo exhalado desde el punto de máxima inspiración hasta la máxima espiración y medido durante una maniobra de exhalación lenta
FVC	Capacidad vital forzada	Volumen máximo espirado en el menor tiempo posible después de una inspiración máxima hasta una espiración máxima
IC	Capacidad inspiratoria	Volumen máximo inspirado desde la capacidad residual funcional: $IC = VT + IRV$ Definición
ERV	Volumen de reserva espiratorio	Volumen máximo que se puede espirar a partir de una espiración normal
IRV	Volumen de reserva inspiratorio	Volumen máximo que puede ser inspirado a partir de una inspiración normal
VT	Volumen corriente o volumen tidal	Volumen inspirado o espirado en una respiración normal (ciclo respiratorio normal)
FRC*	Capacidad residual funcional	Volumen contenido en los pulmones al final de una espiración normal $FRC = RV + ERV$
RV**	Volumen residual	Volumen contenido en los pulmones después de una espiración forzada $RV = FRC - ERV$ o $RV = TLC - IVC$
TLC***	Capacidad pulmonar total	Volumen de gas contenido en los pulmones después de una inspiración máxima $TLC = FRC + IC$
TGV****	Volumen de gas torácico	Volumen de gas contenido en el tórax en cualquier momento del ciclo respiratorio. Normalmente se especifica a nivel de FRC

RC\*, RV\*\* y TLC\*\*\* deben medirse indirectamente y con técnicas de dilución de gases o pletismografía. El TGV\*\*\*\* precisa pletismografía. Todos los volúmenes se expresan en litros.

Tabla 3.- Nomenclatura de los parámetros de función pulmonar: volúmenes pulmonares dinámicos y flujos forzados.

Siglas	Concepto	Definición
FEV <sub>1</sub>	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEMS)	Volumen de gas espirado en el primer segundo de la FCV
FEV <sub>1</sub> /FCV o FEV <sub>1</sub> %	Relación FEV <sub>1</sub> /FCV (%)	Relaciona el volumen espirado en el primer segundo con la FCV (la relación con la VC se conoce como índice de Tiffeneau)
FEF <sub>25-75%</sub> FCV	Flujo espiratorio medio forzado entre el 25-75% de la FCV	Flujo espiratorio medio forzado entre el 25-75% de la FCV
MMEF	Flujo máximo meso espiratorio	Igual que el FEF <sub>25-75%</sub> de la FVC
FEF <sub>25%</sub>	Flujo espiratorio máximo 25%	Son los flujos espiratorios máximos cuando el 25% de la FCV ha sido espirado
FEF <sub>50%</sub>	Flujo espiratorio máximo 50%	Son los flujos espiratorios máximos cuando el 50% de la FCV ha sido espirado
FEF <sub>75%</sub>	Flujo espiratorio máximo 75%	Son los flujos espiratorios máximos cuando el 75% de la FCV ha sido espirado
PEF	Pico o ápice de flujo espiratorio	Flujo espiratorio máximo durante la maniobra de FCV
FVC	Capacidad vital forzada inspiratoria	Volumen máximo de aire que puede ser inspirado durante una inspiración forzada desde la máxima espiración
PIF	Pico o ápice de flujo inspiratorio	Flujo inspiratorio máximo durante la maniobra de FVC

Todos los flujos se expresan en litros por segundo (l/s). Todos los volúmenes y flujos se deben expresar en unidades BTPS; es decir, corregido a temperatura corporal de 37 °C, presión ambiental y saturado con vapor de agua.

Dentro de las alteraciones espirométricas podemos encontrar:

- *Alteración ventilatoria obstructiva con FVC normal:* el FEV<sub>1</sub> y/o la relación FEV<sub>1</sub>/FVC están por debajo del percentil 95. La disminución del FEF<sub>25-75</sub> por debajo del percentil 95 también puede identificar obstrucción, pero es un índice de menor importancia que los anteriores debido a su gran variabilidad.
- *Alteración ventilatoria obstructiva con FVC disminuida:* esta condición puede observarse en una obstrucción severa, o cuando existe alteración obstructiva y restrictiva simultáneamente. La diferenciación de estas dos condiciones exige la evaluación de los volúmenes pulmonares del paciente, para descartar la presencia de restricción.
- *Alteración ventilatoria restrictiva:* la FVC está por debajo del percentil 95 y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC está normal o aumentada.
- *Grado de severidad:* se determina por el FEV<sub>1</sub> en las alteraciones obstructivas y por la FVC en las alteraciones restrictivas.
- *Respuesta a broncodilatadores:* Para medir la respuesta broncodilatadora se recomienda el empleo de salbutamol en aerosol presurizado de dosis medida utilizando espaciador con válvula, o en nebulización. La medición del

FEV<sub>1</sub> postbroncodilatador debe realizarse 10 minutos después de la administración del mismo

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

➤ Curva Flujo-Volumen.

Es el registro simultáneo en un sistema de coordenadas de los volúmenes pulmonares y los flujos generados al realizar una espiración forzada máxima a partir de capacidad pulmonar total (CPT), seguida de una inspiración forzada máxima. (Figura 2)

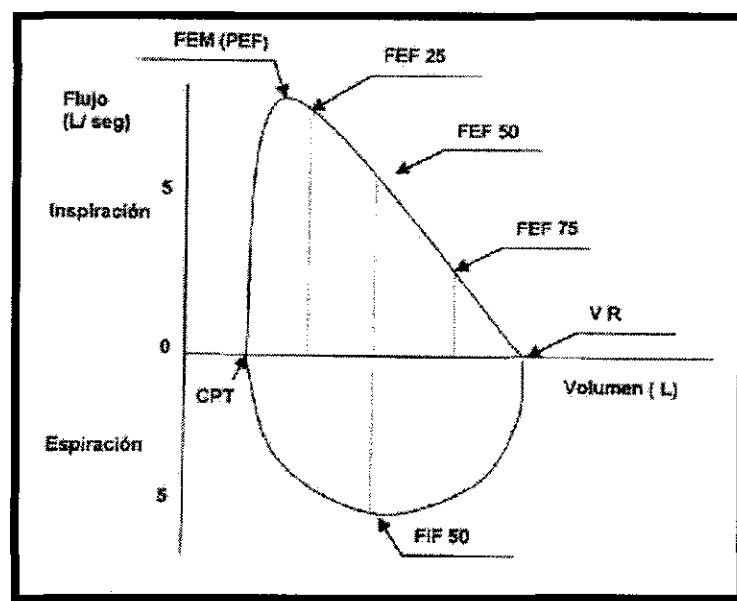


Figura 2.- Curva Flujo-Volumen Normal.

Está indicada fundamentalmente para el diagnóstico y localización de la obstrucción de vía aérea superior, pero también permite identificar alteraciones de vía aérea pequeña. En la curva flujo-volumen se describen una fase inspiratoria y otra espiratoria. La primera corresponde a la parte inferior es de forma semicircular desde el Volumen Residual (VR) a la CPT, en ella se mide el flujo inspiratorio

forzado máximo a nivel del 50% de la VC (FIF<sub>50</sub>). La fase espiratoria, tiene un perfil triangular, presenta un rápido ascenso desde CPT hasta flujo espiratorio máximo (FEM) y un descenso lento con pendiente constante hasta VR. En esta fase se diferencian 2 partes: una correspondiente a volúmenes pulmonares altos, donde los flujos son dependientes del esfuerzo, y la otra correspondiente a volúmenes pulmonares bajos, después de espirado el primer tercio de la VC, donde los flujos son independientes del esfuerzo.

*-Interpretación de la curva flujo-volumen*

Debe basarse fundamentalmente en la forma de la curva. Los valores absolutos de los flujos deben ser considerados teniendo presente su gran variabilidad. Del trazado espiratorio se utilizan habitualmente el FEM y los flujos espiratorios forzados en el 25, 50, y 75% de la FVC (FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> y FEF<sub>75</sub>). La relación FEF<sub>50</sub>/FIF<sub>50</sub> tiene un valor normal de 0,9 a 1,3 y constituye un índice útil para diferenciar la obstrucción variable de la vía aérea superior intratorácica de la extratorácica. Es posible distinguir algunos patrones típicos que se describen a continuación:

- *Patrones obstructivos:*

*-Obstrucción variable de la vía aérea superior extratorácica:* Se caracteriza por disminución de los flujos inspiratorios, lo que se observa como una fase inspiratoria plana. La relación FEF<sub>50</sub>/FIF<sub>50</sub> es superior a 2. (figura 3A).

*-Obstrucción variable de la vía aérea superior intratorácica:* Los flujos espiratorios dependientes e independientes del esfuerzo están disminuidos, asumiendo la curva una forma de *plateau* o "decapitada". La fase inspiratoria es normal y la relación FEF<sub>50</sub>/FIF<sub>50</sub> está disminuida (< 0,9) (figura 3B).

*-Obstrucción fija de la vía aérea superior:* Se caracteriza por reducción en igual proporción de los flujos inspiratorios y espiratorios, adquiriendo la curva una forma rectangular. La relación FEF<sub>50</sub>/FIF<sub>50</sub> se mantiene normal. En este caso no es posible diferenciar la localización intra o extratorácica de la lesión mediante la curva flujo-volumen (figura 3C).

*-Obstrucción bronquial periférica difusa:* Se caracteriza por flujos independientes del esfuerzo disminuidos, por lo que la parte descendente de la fase espiratoria

adopta una forma cóncava. En caso de obstrucción severa se puede apreciar también una alteración de los flujos dependientes del esfuerzo (figura 3D y E).

- *Patrón restrictivo*

La CVF y todos los flujos inspiratorios y espiratorios están disminuidos, manteniéndose la forma típica de la curva flujo-volumen normal, pero más pequeña (figura 3F). 18

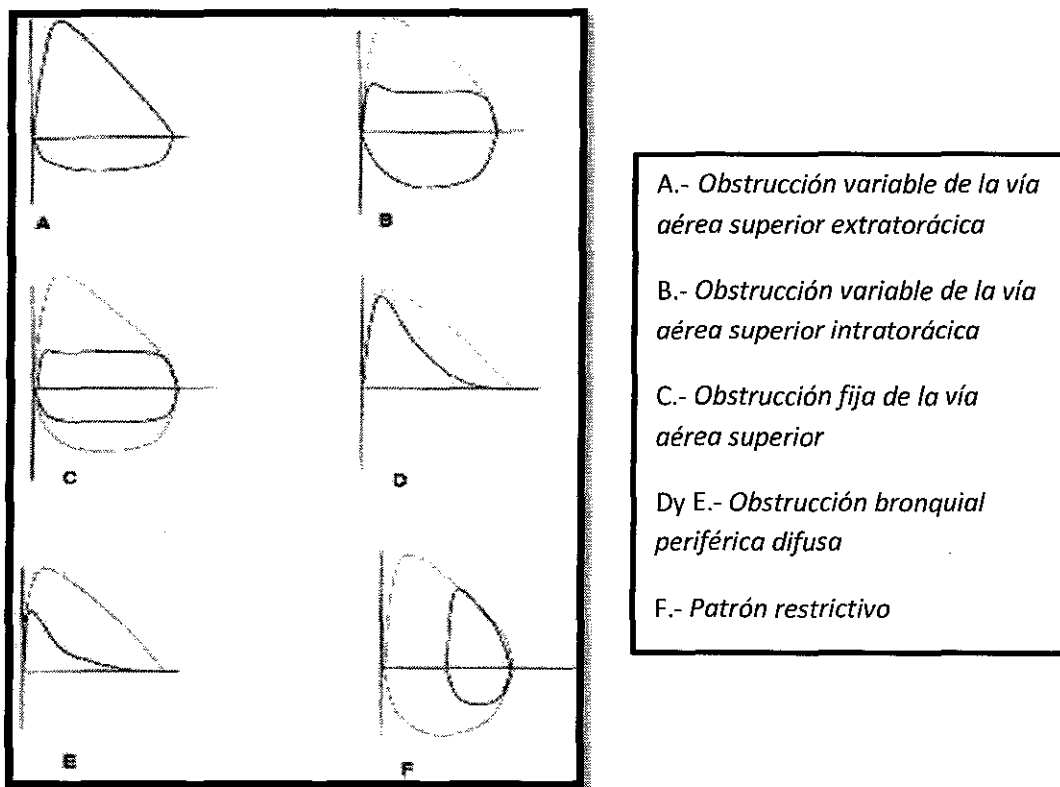


Figura 3.- Patrones Obstructivos y restrictivos.

➤ Flujo Espiratorio Máximo

El monitoreo del flujo espiratorio máximo (FEM), obtenido a través de flujometría ambulatoria, está ampliamente aceptado como parte de un buen control y manejo del asma bronquial. El flujómetro es un instrumento accesible, que permite documentar la función pulmonar en distintos momentos del día y en el ambiente habitual del paciente, se utiliza para determinar la labilidad bronquial, contribuyendo de esta manera en el diagnóstico de asma. Es de gran importancia

para el autocontrol del paciente asmático moderado y severo, monitorización del tratamiento del asma, detección precoz y objetiva del grado de obstrucción bronquial en la crisis aguda de asma y evaluación de la respuesta de la vía aérea en la prueba de ejercicio. 18

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

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

Para finalizar es importante considerar que hay tres importantes aspectos de las PFR a considerar al momento de usar los resultados de la función pulmonar, primero es importante que sean realizadas en un lugar con equipo certificado siguiendo las guías y normas necesarias, esto es particularmente importante cuando consideramos que hay cambios en los resultados de los estudios pulmonares cuando se usan diferentes laboratorios que no cumplen con

estos requisitos; segundo, que la validez de los datos sea adecuada, y tercero el médico debe tener en cuenta que los resultados de estas pruebas son reportados en base a la población calculada para las cuales fueron hechas.<sup>8,9</sup>

### **1.5.- Diagnóstico Diferencial:**

Más que un diagnóstico diferencial, es tener en cuenta que el daño pulmonar previo y/o posterior al TMO pudiera tratarse de progresión de la enfermedad como metástasis pulmonares.

### **1.6.- Tratamiento:**

Si bien hay un sustancial progreso en prevenir el riesgo de las complicaciones infecciosas con la aplicación regular de regímenes profilácticos previo y posterior al TMO, sigue siendo un gran desafío el desarrollo de estrategias para estimular la tolerancia inmune, fundamentalmente en pacientes con TMO alogénico por ser los más expuestos a fármacos inmunosupresores luego de TMO.<sup>13</sup> Actualmente y como consecuencia del mejor conocimiento de las complicaciones infecciosas se utiliza de manera generalizada profilaxis con aciclovir, fluconazol y trimetoprim/sulfametoxazol, con lo cual ha disminuido la frecuencia y gravedad de infecciones por herpes simple, Cándida y *P. jirovecii*; por otro lado, el uso de ganciclovir como profilaxis o tratamiento anticipado han tenido un efecto similar en la frecuencia de enfermedad por citomegalovirus en el periodo temprano después del trasplante. A pesar de todos estos avances en la profilaxis y prevención de las infecciones de los receptores de TMO las complicaciones infecciosas continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Es por ello que la evaluación y manejo adecuado y oportuno de la función pulmonar en los pacientes previos al TMO es de suma importancia para prevenir estas complicaciones a futuro.<sup>25</sup> Por ello la necesidad de estudiar las características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares en los niños de este Instituto Nacional de Pediatría antes de ser sometidos al TMO.



## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Trasplante de Médula Ósea (TMO) en el paciente pediátrico es en la actualidad el tratamiento de elección de diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, congénitas e inmunodeficiencias en donde los pacientes no tienen otra posibilidad de tratamiento.<sup>20</sup> Es un proceso complejo en el que están involucradas un número de variables del paciente y una serie de áreas clínicas a evaluar como parte de la valoración integral previa al TMO, siendo una de las principales la pulmonar, ya que se ha reportado en la literatura que hasta un 60% de los niños pos-trasplantados presentan complicaciones pulmonares (infecciosas y no infecciosas) que constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad después del TMO. Ésta evaluación incluye una Historia Clínica detallada, complementada con la Exploración Física y una serie de Estudios de Extensión que nos permitirán conocer las condiciones clínicas, bioquímicas, radiológicas y funcionales del paciente, entre las que se encuentran: la Radiografía de Tórax y las Pruebas de Funcionamiento Pulmonar o Respiratorias.<sup>8</sup>

Son pocos los estudios (la mayoría antiguos) que se han realizado encaminados a valorar las características pulmonares del paciente pediátrico antes de ser sometidos a TMO, lo cual es de importancia ya que nos permite conocer las condiciones del sistema pulmonar antes del procedimiento, lo cual nos ayudará a identificar riesgos en los pacientes que pudieran causarles complicaciones posteriores y con ello aumentar el éxito del procedimiento y la sobrevivencia del paciente.<sup>7</sup>

Es por ello que el presente estudio va encaminado a describir las características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares presentadas previas al TMO en los niños del Instituto Nacional de Pediatría, para ver las condiciones respiratorias en las que los niños entran al TMO, y con ello identificar riesgos de posibles complicaciones pulmonares posteriores.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

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

### **4. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad no se han encontrado estudios recientes que hayan descrito las características clínicas y las condiciones respiratorias generales de los niños mexicanos antes de ser trasplantados de medula ósea, por lo cual no sabemos cuántos pacientes presentaban un deterioro clínico y/o respiratorio previo que los haya inducido a una falla o complicación respiratoria posterior a esta tratamiento. Muchos de los artículos revisados son controversiales ya que unos refieren que las características pulmonares previas al TMO no fueron relevantes para desarrollar complicaciones, sin embargo otros refieren que si el paciente ingresa a este tratamiento con alguna alteración de la función respiratoria o manifestación clínica es más propenso a desarrollar una complicación pulmonar dentro de los primeros 100 días posteriores al evento. No se ha encontrado en la literatura información que indique que una radiografía de tórax anormal o alteraciones en las pruebas de funcionamiento respiratorio en el paciente candidato a TMO sea una contraindicación para realizar el procedimiento. Es por ello la importancia de describir actualmente como se encuentra el sistema respiratorio en el niño antes de la intervención para poder llevar a cabo un tratamiento indicado y una serie de pasos que hagan que el resultado final del TMO sea exitoso y con ello disminuir la morbilidad asociada a las complicaciones pulmonares que han sido reportadas como las principales causas de muerte post-trasplante.

Por lo cual se describirán en este estudio las características respiratorias de manera integral en todos aquellos pacientes que fueron tratados con TMO en un lapso de tiempo determinado, para con ello poder realizar una mejor valoración Neumológica Pre-Trasplante a futuro.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

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

### **5.2 Objetivos específicos**

1. Identificar las condiciones respiratorias encontradas previas al TMO, como factores de riesgo para complicaciones respiratorias Pos-trasplante.
2. Identificar el número de pacientes que se encuentran con una función respiratoria adecuada previa al TMO en el INP.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Tipo de Estudio**

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

### **6.2 Población Objetivo**

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

### **6.3 Población Elegible**

Expedientes de Pacientes pos-trasplantados de Médula Ósea en el Instituto Nacional de Pediatría de 5 a 18 años de edad, con Valoración Respiratoria realizada por el servicio de Neumología Pediatría, en el periodo de Enero de 2011 a Enero 2016.

#### **6.4 Criterios de Inclusión**

- Expedientes de pacientes de 5 a 18 años valorados por el servicio de Neumología Pediátrica previo al Trasplante de Médula Ósea en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes que hayan sido valorados entre Enero 2011 y Enero 2016.

#### **6.5 Criterios de Exclusión.**

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

#### **6.6 Ubicación del Estudio**

- Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

#### **6.7 Variables**

<b>Edad</b>	Del latín aetas. Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de la valoración pulmonar	Numérica continua	Meses xxx
<b>Sexo</b>	Del latín sexus. Condición orgánica, masculina o femenina. Estará acorde a los genitales externos del paciente	Dicotómica nominal	1.Masculino 2.Femenino
<b>Enfermedad de Base</b>	Padecimiento que adolece el individuo que lo lleva a la realización del TMO	Nominal	1.Hematologica 2.Oncologica 3.Inmunologica 4.Congenita
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Es el número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso específico (suele expresarse en respiraciones por minuto).	Numérica continua	Respiraciones/ minuto xx
<b>Tos</b>	Expulsión brusca, violenta y	Dicotómica	0.-Si

	ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias.	Nominal	1.-NO
<b>Disnea</b>	Ahogo o dificultad en la respiración	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
<b>Expectoración</b>	Expulsión mediante la tos o el carraspeo de las flemas u otras secreciones formadas en las vías respiratorias.	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
<b>Dolor Torácico</b>	Sensación álgica o dolorosa localizada en la zona comprendida entre el diafragma y la base del cuello.	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
<b>Saturación de oxígeno</b>	Es la medida de la cantidad de oxígeno disponible en el torrente sanguíneo.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal
<b>Ventilación pulmonar</b>	Proceso mecánico por el cual el gas es transportado desde el aire hasta los alvéolos pulmonares y viceversa.	Nominal	1.-Normal 2.-Anormal
<b>Integración de síndrome pleuropulmonar</b>	Conjunto de signos y síntomas que conforman una patología pulmonar	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
<b>Metástasis pulmonar</b>	Células neoplásicas que se desarrollan en otros lugares del cuerpo y se propagan a través del torrente sanguíneo o el sistema linfático a los pulmones	Nominal	1.- SI 2.- NO
<b>Régimen de acondicionamiento previo</b>	Administración de altas dosis de quimioterapia, radioterapia, o ambas, con el objetivo de eliminar las células hematopoyéticas y tumorales del receptor; crear espacio medular para la posterior proliferación de los precursores trasplantados e Inmunodeprimir al paciente para reducir al mínimo el riesgo de EICH.	Nominal	1.- ninguno 2.- quimioterapia 3.- radioterapia 4.- ambas
<b>Infecciones presentes</b>	Enfermedad causada por invasión de agentes patógenos en cualquier parte del organismo en el momento de la valoración pulmonar.	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
<b>Infecciones respiratorias</b>	Enfermedad de la vía aérea causada por invasión de agentes	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO

previas	patógenos antes de la valoración pulmonar.		
<b>Profilaxis medicamentos a</b>	Conjunto de medidas que se toman para proteger de las enfermedades con medicamentos.	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
<b>Radiografía de tórax</b>	Estudio con rayos X para obtener una imagen de estructuras que forman el tórax.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal 3.- No descrita
<b>Espirometría</b>	Estudio indoloro del volumen y ritmo del flujo de aire dentro de los pulmones.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal 3.- No descrita

### **6.8 Recursos Humanos**

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

### **6.9 Descripción General del Estudio**

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

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

### **6.10 Tamaño de la muestra**

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

### **6.11 Análisis Estadístico**

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

### **7. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

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

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

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación.

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

### **7.1. Estimación del riesgo del protocolo.**

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

## **8. RESULTADOS.**

De un total de 84 expedientes proporcionados por el archivo clínico del INP de pacientes pediátricos Trasplantados de Medula Ósea que se encuentran



registrados en el período de Enero del 2011 a Enero del 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría, se encontró que 2 expedientes no se encontraban activos, 4 pacientes fueron valorados por Neumología fuera del INP, 16 expedientes no correspondían al diagnóstico de Trasplante de Médula Ósea, y 10 expedientes estaban incompletos; por lo cual al no cumplir con los criterios de inclusión fueron eliminados para evitar sesgos de selección. Considerando lo anterior, un total de 52 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio.

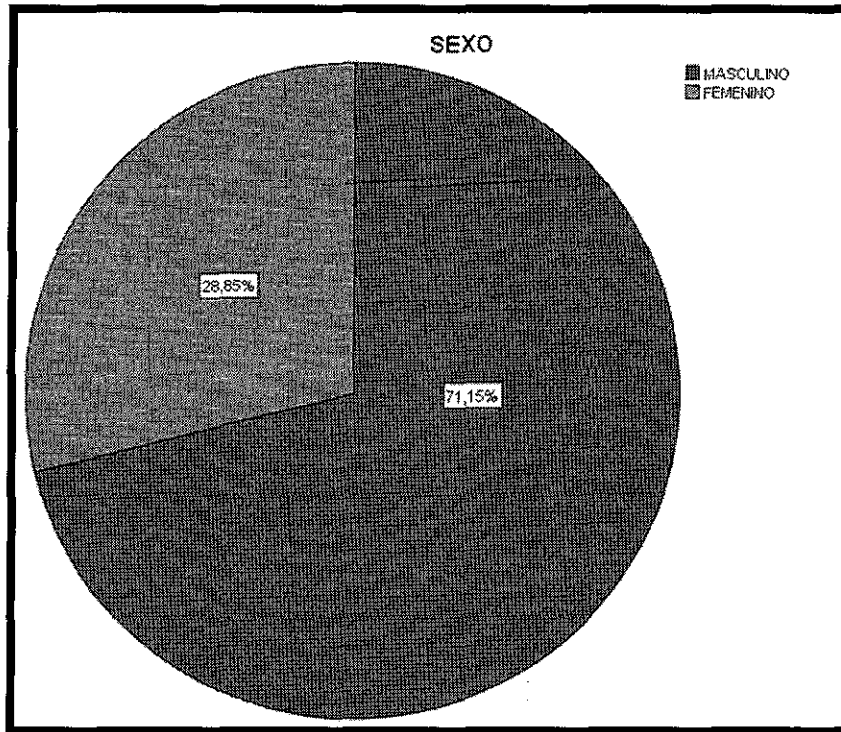
### 8.1 Edad y Sexo predominante

Se encontró que los pacientes valorados previo al TMO en el INP presentan un rango de edad mínimo de 4 meses y máximo de 192 meses (16 años), presentando una media de 49.48 meses ( 4 años 1 mes), una mediana de 22 meses (1 año 8 meses), y una moda de 14 meses ( 1 año 2 meses), además de que el mayor número de pacientes se encuentra entre el rango de 1 a 60 meses de edad con un porcentaje del 65.4%, como se observa en la Tabla 1; así como un predominio del sexo masculino en un 71.2% (37 pacientes) contra un 28.8% ( 15 pacientes) del sexo femenino, como se puede observar en la Grafica 1.

TABLA 1.- RANGOS DE EDADES EN MESES

EDAD EN MESES	Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos		
1-60 MESES	34	65,4
61-72 MESES	3	5,8
73-84 MESES	1	1,9
85-96 MESES	2	3,8
97-108 MESES	2	3,8
109-120 MESES	2	3,8
121-132 MESES	2	3,8
133-144 MESES	2	3,8
145-156 MESES	1	1,9
157-168 MESES	2	3,8
181-192 MESES	1	1,9
Total	52	100,0

**Grafica 1. Porcentaje de pacientes por Sexo.**



**8.2.-Enfermedad de Base encontrada y su frecuencia.**

Sabemos que el Trasplante de Médula Ósea (TMO) en el paciente pediátrico es en la actualidad el tratamiento de elección de diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, congénitas e inmunodeficiencias, por lo cual se identificó en este estudio que la enfermedad más frecuente que se ha valorado pre-trasplante es la de tipo inmunológica en un 42.3%, seguida de las hematológicas en un 26.9%, las oncológicas en 19.2% y las congénitas en 6%, Tabla 2.

**TABLA 2.- ENFERMEDAD DE BASE**

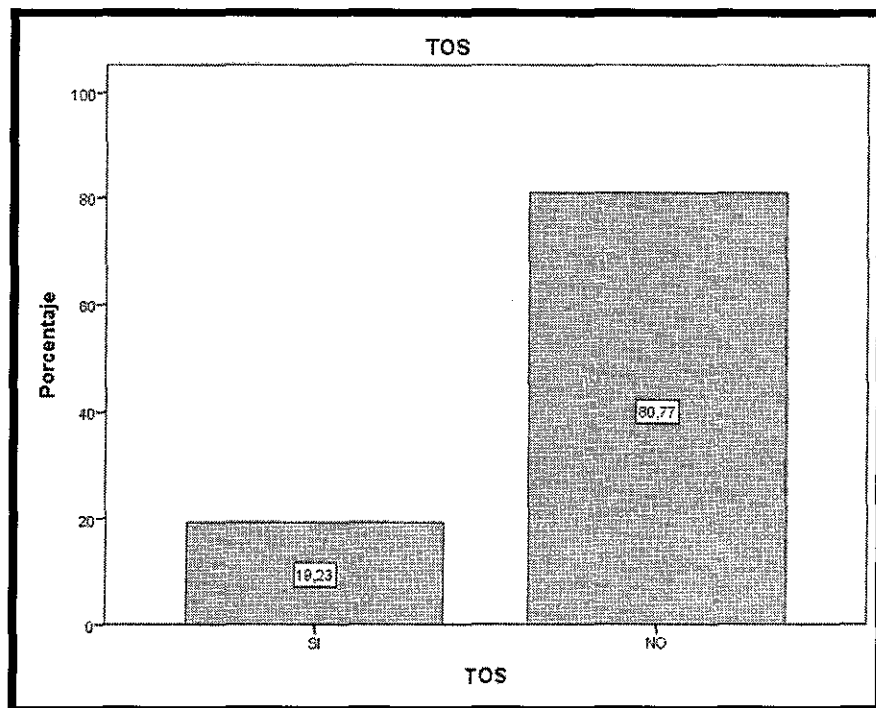
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	HEMATOLOGICA	14	26,9
	ONCOLOGICA	10	19,2
	INMUNOLOGICA	22	42,3
	CONGENITA	6	11,5
	Total	52	100,0

### 8.3 Características clínicas presentadas previo al TMO

Clínicamente cuando un paciente presenta alguna alteración de la ventilación, uno de los principales parámetros que vigilamos es la frecuencia respiratoria, ya que ésta nos indica que hay alguna alteración en la fisiopatología de la respiración, se observó en este estudio que los pacientes en el momento de ser valorados por el servicio de neumología, presentaban frecuencia respiratoria en rangos adecuados para cada edad, así como una saturación de oxígeno normal en los 52 casos revisados.

Dentro de las características clínicas se encontró que un 19.23% de los pacientes (10 pacientes) presentaban tos como síntoma predominante, y un 80.77% (42 pacientes) no la presentaban, Grafica 2; de la misma forma se encontró que solo 3 pacientes presentaban disnea previa a la valoración, la cual se recalca era sobre todo al realizar actividades extenuantes, el resto se refirió sin disnea. Tabla 3. En cuanto a presencia de dolor torácico fue negado por los 52 pacientes haber presentado este síntoma; se identificó que solo el 5.8% de los pacientes (3 pacientes) presentó expectoración previa, referidas de características hialinas y blanquecinas así como se observó que solo este 5.8% de los pacientes presentaba una ventilación anormal; los otros 49 pacientes (94.2%) negaba presencia de expectoración y conservaban una ventilación normal, Tabla 4.

Grafica 2.- Presencia de Tos



**TABLA 3.- PRESENCIA DE DISNEA**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	3	5,8
	NO	49	94,2
	Total	52	100,0

**TABLA 4.- PRESENCIA DE EXPECTORACION**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	3	5,8
	NO	49	94,2
	Total	52	100,0

#### **8.4.- Características radiológicas encontradas previas al TMO**

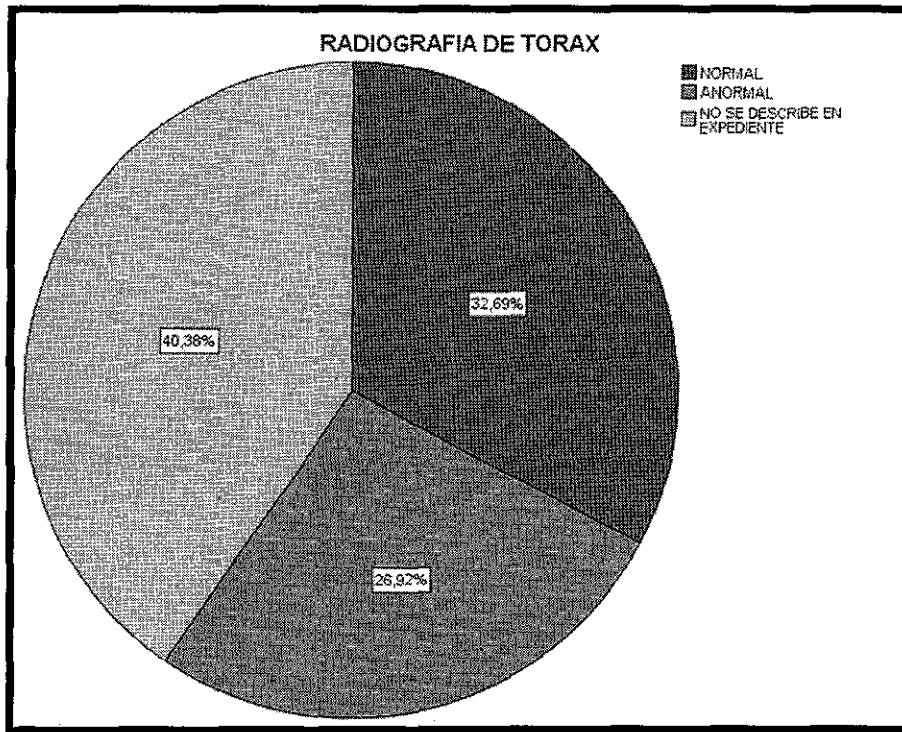
Sabemos que la neumonía es la principal causa infecciosa en los niños inmunodeprimidos que causan complicaciones pulmonares previas y posterior a un trasplante de medula ósea; antes de encontrar una confirmación etiológica del germen causal, la primera valoración que se realiza atiende a criterios clínicos y radiológicos, la técnica de imagen de elección continúa siendo la radiografía simple de tórax, la mayoría de las ocasiones será la única prueba radiológica que se lleve a cabo y, en otras, indicará la realización de otros procedimientos, como una tomografía computarizada (TC). Se encontró que 17 de los pacientes (32.7%) presentaban una radiografía descrita en el expediente con características radiológicas normales esperadas para el paciente y para la edad; otros 14 pacientes que representan el 26.9% de la población estudiada, es referida su radiografía como anormal, ya que muestra infiltrados radiológicos no esperados para el paciente; y llama la atención que en 21 pacientes (40.4%) no se encuentra la descripción de este estudio en la valoración neumológica, por lo cual en estos

pacientes se desconoce si presentaban una radiografía de tórax de características normales o anormales previo al TMO. Tabla 5. Grafica 3.

**TABLA 5.- RADIOGRAFIA DE TORAX**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NORMAL	17	32,7
	ANORMAL	14	26,9
	NO SE DESCRIBE EN EXPEDIENTE	21	40,4
	Total	52	100,0

**Grafica 3.- Características de la Radiografía de Tórax.**



La ventilación pulmonar en estos pacientes se encontró en un 94.2% normal.

Tabla 6.

**TABLA 6.- VENTILACION PULMONAR POR CLINICA**

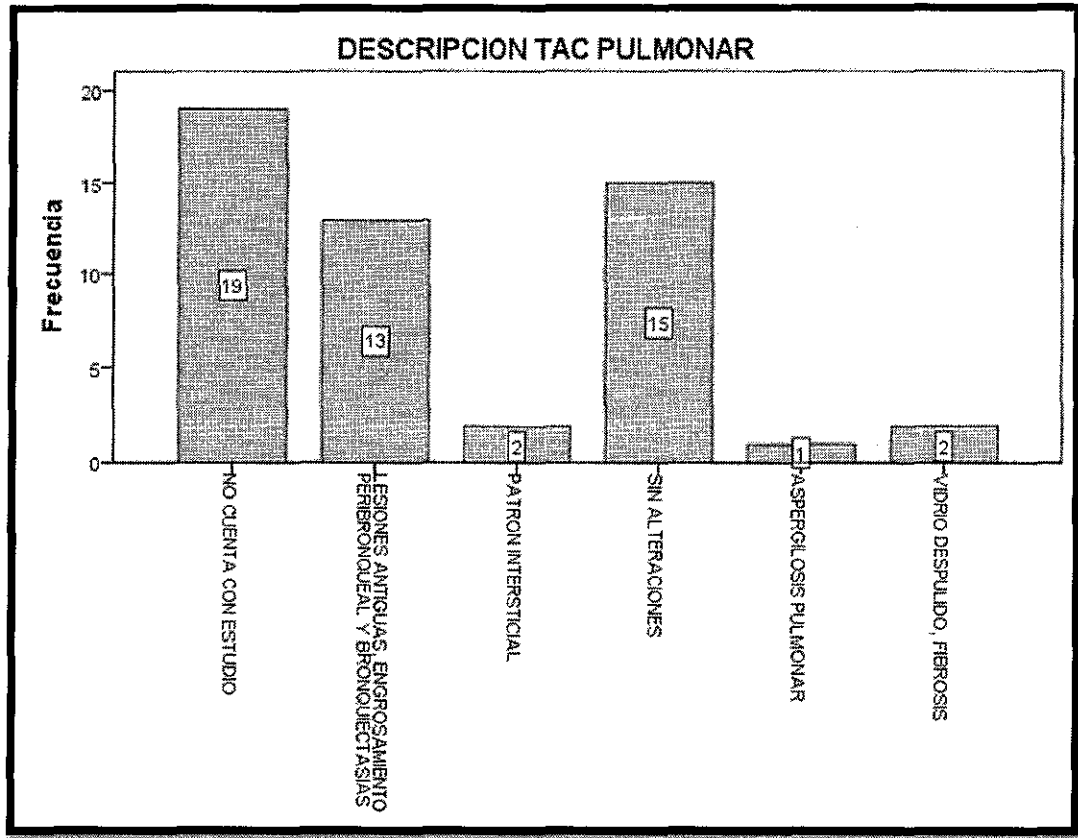
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NORMAL	49	94,2
	ANORMAL	3	5,8
Total		52	100,0

Desde el punto de vista radiológico podemos apreciar la presencia de múltiples infiltrados alveolares, parcheados, que pueden coalescer, observándose en la tomografía una densidad central con halo periférico de densidad intermedia, y en ocasiones estas lesiones pueden cavitarse; la afectación puede ser muy variable, siendo el patrón intersticial bilateral la forma de presentación más frecuente descrito en la literatura, aunque puede evolucionar a formas de consolidación alveolar o lesiones que indiquen daño pulmonar antiguo. En nuestro estudio se encontró que 14 pacientes cuentan con una Tomografía de Pulmón Normal (26.9%), 19 pacientes se describen sus tomografías con características radiológicas anormales para la edad, dentro de las cuales predominó en 13 casos (el 25% de la población) lesiones antiguas, engrosamiento peribronqueal y bronquiectasias; en 2 pacientes (3.8% de la población) se encontró un patrón intersticial, en otros 2 pacientes (3.8% de la población) se encontró patrón en vidrio despolido y datos de fibrosis; y solo en un caso se describen en la tomografía datos compatibles con aspergilosis pulmonar (Grafica 4); así como también se observó que en las valoraciones se solicitaron en todos los casos este estudio radiológico como parte de abordaje y valoración pre-TMO , sin embargo en un 36.5% de la población , que equivale a 19 casos, no se encontró la descripción y el análisis de esta Tomografía en el expediente. Tabla 7.

**TABLA 7.-TOMOGRAFIA PULMONAR**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NORMAL	14	26,9
	ANORMAL	19	36,5
	NO CUENTA CON ESTUDIO	19	36,5
	Total	52	100,0

Grafica 4.- Descripción de características pulmonares encontradas.



Es importante señalar que en ningún caso de los pacientes estudiados con enfermedad de base oncológica y hematológica se encontraron descritos datos compatibles con metástasis a pulmón.

#### 8.5.- Cuadro infeccioso y profilaxis medicamentosa.

Las complicaciones pulmonares (infecciosas y no infecciosas) constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad después del trasplante de medula ósea, y que de las infecciosas los cuadros neumónicos constituyen la mayor complicación posterior al trasplante, en la literatura no se han encontrado muchos datos respecto a si los pacientes previos al TMO habían presentado infecciones respiratorias que pudieran haber condicionado una lesión crónica o disminuido de la función ventilatoria que se asociara a la mala respuesta posterior al trasplante desarrollando infecciones respiratorias; en nuestro estudio se encontró que 5

pacientes (9.6% de la población) presentaba una infección respiratoria en el momento de la valoración neumológica, siendo en todas una infección de vías respiratorias altas sin complicaciones respiratorias, las cuales fueron tratadas en su momento (Tabla 8) ; y se encontró además que hasta un 55.8% de los pacientes habían presentado una infección de vías respiratorias previamente, esto desde la fecha de su nacimiento hasta la valoración neumológica, refiriendo en su mayoría tratarse de Infecciones de vías respiratorias superiores, solo en dos de los casos se mencionaron cuadro de neumonía sin complicaciones. Tabla 9. Grafica 5.

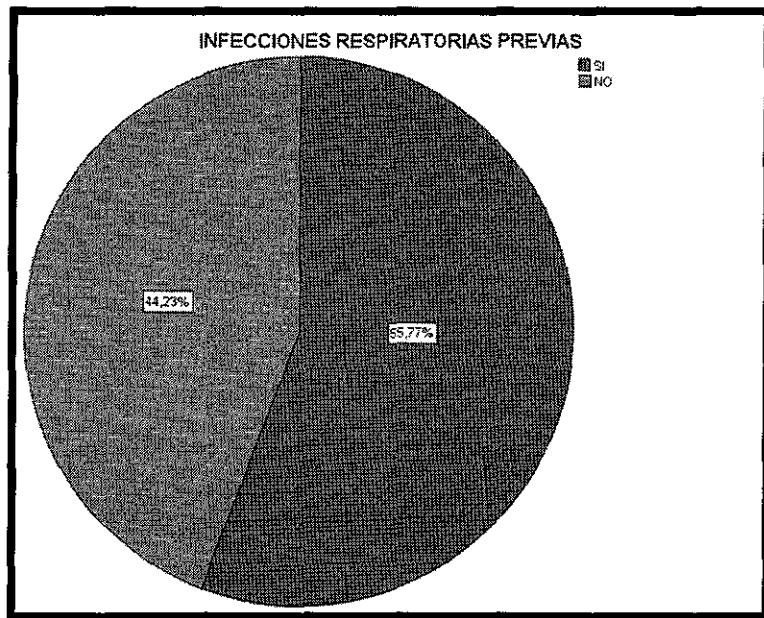
**TABLA 8.- NUMERO DE PACIENTES CON INFECCION PRESENTE EN LA VALORACION NEUMOLOGICA**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	5	9,6
	NO	47	90,4
	Total	52	100,0

**TABLA 9.-NUMERO DE PACIENTES CON INFECCIONES RESPIRATORIAS PREVIAS**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	29	55,8
	NO	23	44,2
	Total	52	100,0

**Grafica 5.- Pacientes con infecciones respiratorias previas**





Además en los pacientes con diagnóstico de base inmunológico se encontró que un 40.4% (21 pacientes) recibían algún esquema de profilaxis médica, para evitar infecciones recurrentes antes del TMO. Tabla 10.

**TABLA 10.- PROFILAXIS MEDICAMENTOSAS**

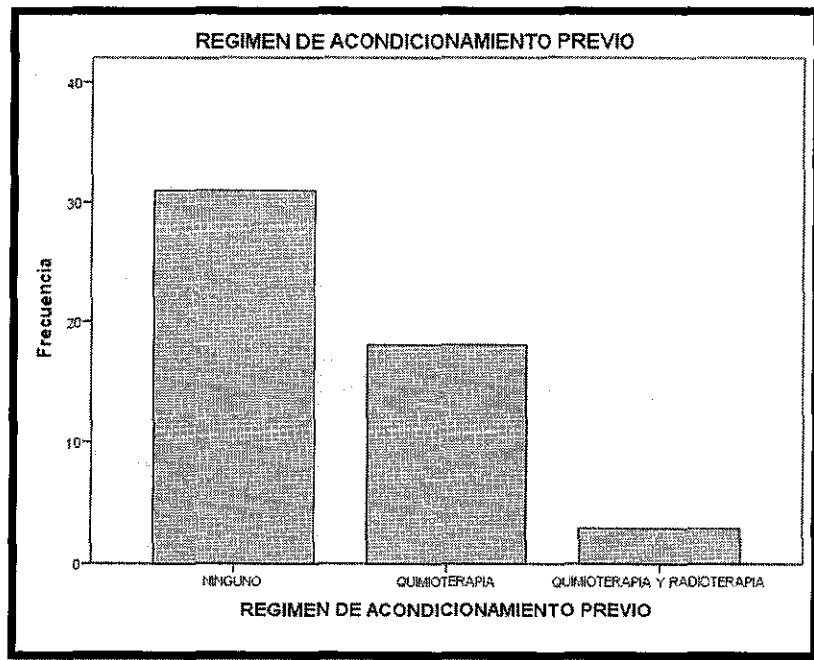
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	21	40,4
	NO	31	59,6
	Total	52	100,0

Sabemos que muchos de los pacientes antes de ser sometidos al TMO han pasado por varios regímenes de acondicionamiento previamente, los cuales disminuyen su inmunidad y pudieran volverlos más susceptibles a adquirir infecciones que conllevarían a una complicación pos-trasplante, es por ello que se identificó que de la población estudiada, 18 pacientes habían recibido previamente un régimen de acondicionamiento con quimioterapia, 3 pacientes recibieron radioterapia y quimioterapia, y 31 pacientes ningún tipo de acondicionamiento previo, observándose que posterior al TMO la mayoría de los que si recibieron algún acondicionamiento previo presentaban mayor complicación por infecciones adquiridas. Tabla 11. Grafica 6.

**TABLA 11.- REGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO PREVIO**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NINGUNO	31	59,6
	QUIMIOTERAPIA	18	34,6
	QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA	3	5,8
	Total	52	100,0

Grafica 6.- Acondicionamiento previo al TMO



### 8.6.- Pruebas de Funcionamiento Pulmonar

Dentro de las pruebas de Funcionamiento pulmonar que se realizaron como parte de la valoración neumológica en estos pacientes, se encuentra la Espirometria, la cual se indicó para diagnosticar alteraciones de la función pulmonar previa al TMO, sin embargo es importante recalcar que esta prueba solo se puede realizar en pacientes mayores de 5 años de edad ya que es necesario que el niño pueda realizar una adecuada espiración forzada y seguir instrucciones para realizar una maniobra adecuada, por lo cual se ha estandarizado que en pacientes menores de 5 años no se solicita este estudio; por lo cual se encontró que en nuestra población estudiada solo 11 pacientes se realizaron el estudio, reportándose 6 de ellos con resultados normales, y 5 pacientes con resultados anormales, dentro de los cuales se describían la mayoría con obstrucción leve al flujo y solo uno con obstrucción moderada al flujo, todos sin respuesta significativa al broncodilatador. Tabla 12. Además se pudo identificar que algunos de estos pacientes que se realizaron espirometria, también completaron sus pruebas de funcionalidad pulmonar con pletismografía, solo en 5 pacientes, de las cuales 3 se reportaron normales, y dos con atrapamiento aéreo; así como solo 4 de los pacientes de la

población estudiada se realizaron la prueba de Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono con Respiración Única (DLCO) de las cuales una se reportó normal, dos moderadamente disminuidas y una con obstrucción grave.

**TABLA 12.- ESPIROMETRIA**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NORMAL	6	11,5
	ANORMAL	5	9,6
	NO SE DESCRIBE EN EXPEDIENTE	41	78,8
	Total	52	100,0

## **9.- DISCUSION**

El Trasplante de Médula Ósea (TMO) en el paciente pediátrico es en la actualidad el tratamiento de elección de diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, congénitas e inmunodeficiencias en donde los pacientes no tienen otra posibilidad de tratamiento, se menciona en la literatura que en aquellos pacientes que presentan pobre función pulmonar antes del trasplante se ve incrementado el riesgo de las complicaciones pulmonares y de su mortalidad hasta en un 60% , principalmente por datos de dificultad respiratoria. Estas implicaciones son controversiales y hay pocos estudios en los que se ha reportado la valoración pulmonar integral previa al TMO para identificar características y factores de riesgo que pudieran ser prevenidos antes del TMO y con ello mejorar el pronóstico, por lo cual se decidió llevar a cabo esta investigación.

Se ha reportado en la literatura que el cuadro clínico de afectación o infección pulmonar en este tipo de población puede variar desde un paciente completamente asintomático o con comienzo insidioso, con tos, disnea (que suele ser el síntoma respiratorio más frecuente), taquipnea e intolerancia a las actividades diarias; comparando estos síntomas respiratorios con los hallazgos en nuestro estudio, se encontró que el síntoma predominante en un 19.2% fue la tos, seguida de la disnea y expectoración en un 5.8% cada uno, ningún paciente

presentó fiebre en el momento de la valoración, lo cual coincide con la clínica reportada en los artículos y estudios realizados en otras instituciones médicas.

En cuanto a las pruebas de funcionamiento respiratorio se encontró que en un estudio realizado en el Centro Fred Hutchinson Cáncer Research durante los años de 1990 y 2001 reportó que las pruebas de función pulmonar realizadas 25 días antes del trasplante en un total de 2852 pacientes, alrededor del 80% de los pacientes estaban normales; en nuestro estudio se encontró que de un total de 52 pacientes estudiados, solo 11 pacientes se realizaron espirometría (los otros 41 no cumplieron con la edad para realizarla o no se reportó resultado del estudio en el expediente clínico), de este total solo 6 resultados fueron normales, lo cual difiere mucho del estudio realizado en el Centro Fred Hutchinson Cáncer Research ya que en éste se refiere un 80% de normalidad en la espirometría, y en cambio en el nuestro apenas un 54% se reportó con función normal, diferencia que pudiera estar asociada a que no se pudo analizar la población completa ya que no todos los pacientes se realizaron la espirometría, por múltiples factores no especificados en el expediente clínico.

Otro estudio realizado en una unidad de pediatría en Toulouse Francia entre los años 1986 y 1995, con una población de 77 pacientes sometidos a TMO, todos los pacientes se reportaron con una radiografía de tórax normal, (excepto en uno que presentaba linfoma mediastinal en remisión), y en el día 100 post-trasplante se realizó una revaloración donde se reportó que 4 de los pacientes sufrieron complicaciones pulmonares durante la primera semana post-trasplante por infecciones; en nuestro estudio se encontró que 31 pacientes de los 52 estudiados presentaron reporte de la radiografía de tórax en el expediente, de los cuales solo 17 radiografías se encontraban normales, lo cual difieren en porcentaje al estudio mencionado, posiblemente porque no se lograron encontrar reportadas todas las radiografías y esto es un factor para que hubiera tanta diferencia entre ambos estudios.

Lo que si observamos es que con nuestro estudio se encontró que la mayoría de los pacientes trasplantados pudieron ser valorados por el servicio de

neumología de la manera más integral posible (clínica, radiológica y funcional) sin embargo con el inconveniente de que no se encontraron descritos muchos de los resultados de los estudios de gabinetes impidiendo con ello deducir si se realizaron adecuadamente y el resultado obtenido; y al hacer comparación con los pocos estudios reportados en la literatura sobre la valoración neumología previa al TMO se encontró que aún no se ha llegado a la meta de realizar valoraciones completas en otros centros médicos, así como tampoco en nuestro Instituto Nacional de Pediatría.

## **10.- CONCLUSION**

En este estudio se encontró que todos los pacientes pediátricos de nuestro instituto contaron con una valoración por el servicio de Neumología Pediátrica antes de realizarles el Trasplante de Medula Ósea; todos contaron con una valoración clínica que en la mayoría de los casos se presentaron asintomáticos, solo algunos con tos, disnea y expectoración como síntomas clínicos predominantes, ninguno con dificultad para respirar o fiebre asociada. Sabemos que la radiografía de tórax es el estudio radiológico de mayor accesibilidad y de primera instancia para valorar las condiciones del área pulmonar, fueron pocos los expedientes en donde se describían las características observadas en este estudio, habiendo solo 17 pacientes que presentaron normalidad; también se encontró que se solicitaba TAC pulmonar como parte del abordaje, donde se observó el predominio de lesiones antiguas, engrosamiento peribronqueal y bronquiectasias, sin llegar a contraindicar que se realizara el trasplante. Y en cuanto a la funcionalidad pulmonar se describe a la espirometría como método de valoración, encontrándose solo 11 pacientes que realizaron el estudio, reportándose solo 6 como normales. Dentro de la población estudiada 5 pacientes se realizaron pletismografía, de las cuales 3 se reportaron normales, y dos con atrapamiento aéreo; así como solo 4 de los pacientes de la población estudiada se realizaron la prueba de Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono con

Respiración Única (DLCO) de las cuales una se reportó normal, dos moderadamente disminuidas y una con obstrucción grave.

Se observó que el TMO en el INP se ha realizado en los últimos 5 años con mayor frecuencia en pacientes menores de 5 años, y que cuentan con una patología base inmunológica y/o hematológica, con regímenes de acondicionamiento previos en su mayoría por quimioterapia y profilaxis medicamentosa en los inmunodeprimidos, lo cual ha permitido una evolución post-trasplante mas adecuada. Como factores de riesgo para complicaciones solo se encontró algunos pacientes con estudios de imagen con lesiones antiguas o disminución en las pruebas de función pulmonar, ya que a pesar de que no se concluyó como impedimento para el trasplante, si condiciona que en los próximos días posteriores al mismo se vean con mayor afectación.

En nuestra población estudiada ninguno presentó factores o alteraciones respiratorias importantes que impidieran llevar a cabo el procedimiento y que de estos 52 pacientes estudiados al momento de la valoración Neumológica, todos se encontraron en adecuadas condiciones generales.

Concluyendo que a pesar de haberse encontrado características clínicas, radiológicas y funcionales en su mayoría normales, es una condición obligada la valoración neumológica en todos los pacientes previo al TMO, ya que nos permite como médicos adelantarnos a una estrategia terapéutica antes del mismo, y continuar con el seguimiento integral pulmonar.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Alonso Riofrío R. El pulmón en el paciente sometido a trasplante de médula ósea. *An Pediatr* 2004; 60 (1): 27-33.
- 2.- Parimon Tanyalak, Madtes David, Au David, Clark Joan et al. Pretransplant Lung Function, Respiratory Failure, and Mortality after Stem Cell Transplantation. *Am J respire Crit Care Med* 2005; 172: 384-390.
- 3.- Leneveu H, Brèmont F, Rubie H, et al. Respiratory Function in Children Undergoing Bone Marrow Transplantation. *Pediatric Pulmonology* 1999; 28: 31-38.
- 4.- Viana Mancuzo E, Espada da ilva W, Alves de Rezende N. Pre-operative and post-operative spirometry in bone marrow transplant patients. *J Bras Pneumol* 2007; 33 (1): 36-42.
- 5.- Blua AE, Vallone TZ, Casas JP, Pérez J, et al. Complicaciones Respiratorias en Trasplante de Médula ósea. *Revista argentina de medicina Respiratoria* 2007; 1: 3-9.
- 6.- Ghalie R, Szidon JP, Thompson L, Nawas YN, Dolce A, Kaizer H. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. *Bone Marrow Transplant* 1992 Oct; 10(4): 359-65.
- 7.- Crawford SW, Fisher L. Predictive Value of Pulmonary Function Tests before Marrow Transplantation. *Chest* 1992; 101: 1257.
- 8.- Hamadani M, Craig M, Awan FT, Devine SM. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 1259-1268.
- 9.- Chien JW, Madtes DK, Clark JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 35: 429-235.
- 10.- Nyson K, Holm K, Hesse B, et al. Lung function after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia or lymphoma. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 74: 432-436.

- 11.- Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004; 25: 189-201.
- 12.- Hamilton PJ, Pearson AD. Bone marrow transplantation and the lung. *Thorax* 1986; 41: 497-502.
- 13.- Bosque García M, Larramona Carrera H, Ascencio de la Cruz O, Tardío Torio E. Pulmón en el paciente inmunodeprimido. *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP. Neumología* 2008: 133-143.
- 14.- Crawford SW, Pepe M, Lin D, Benedetti F, Deeg HJ. Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict no relapse mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 690-695.
- 15.- Horak DA, Schmidt GM, Zaia JA, Niland JC, Anh C, Forman SJ. Pretransplant pulmonary function predicts cytomegalovirus-associated interstitial pneumonia following bone marrow transplantation. *Chest* 1992; 102(5): 1484-90.
- 16.- Carlson K, Backlund L, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B. Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (5): 805-11.
- 17.- Bipin N. Savani MD, Aldemar Montero, et al. Chronic GVHD and pre-transplant abnormalities in pulmonary function are the main determinants predicting worsening pulmonary function in long term survivors after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (12): 1261-1269.
- 18.- Linares P. Marcela, Sánchez D. Ignacio, Corrales V. Raúl, Díaz C. Armando, Escobar C. Ana María. Pruebas de función pulmonar en el niño. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2000 Mayo; 71(3):228-242. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
- 19.- Albi Rodríguez G. Semiología básica en radiología de tórax. *Pediatr Integral* 2012; XVI: 170.e1-170.e10.
- 20.- Barriga C. Francisco, Baeza B. Ramón, Pereira G. Jaime, Besa D. Pelayo, Caldumbide S. Isabel, Medel F. Miriam. Trasplante de médula ósea en pacientes pediátricos. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 1999 Mayo; 70 (3 ): 194-200.



- 21.- Castañeda Narvárez JL, Anzures Gutiérrez SA, Hernández Orozco H. Infecciones nosocomiales en pacientes hemato-oncologicos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2007; 28 (5): 171-3.
- 22.- Zafra Anta MA. Metodologías diagnosticas en neumología pediátrica. Función pulmonar. *Pediatr Integral* 2012; XVI: 1.
- 23.- Vargas Domínguez C, Gochicoa Rangel L, Velázquez Uncal M, et al. Pruebas de Función respiratoria, ¿Cuál y a quién? *Neumol Cir Tórax* 2011; 70 (2): 101-117.
- 24.- García Salido A, Nieto Moro M, Casado Flores J. Dificultad respiratoria en el niño sometido a trasplante de médula ósea. *Med Intensiva* 2011; 35 (9):569-577.
- 25.- Villasis Keever A, Mosqueda JL. Infecciones en Trasplante de Médula ósea. *Revista de Investigación Clínica* 2005; 57 (2): 381-386.
- 26.- León Rodríguez E. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: un largo camino, desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar en humanos. *Rev. invest. clín. México* 2005; 57(2): 129-131.
- 27.- Cárdenas Cardos R. Trasplante de Médula Ósea. *Médica Sur* 2000; 7 (2): 68-72.
- 28.- Oliva Hernández C, Gómez Pastrana D, et al. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte I. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(4): 393-406.

**12.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

	Enero 2016	Febrero 2016	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016	Agosto 2016	Septiembre 2016	Octubre 2016	Noviembre 2016	Diciembre 2016	Enero 2017
Búsqueda de la literatura	X	X	X										
Elaboración de protocolo de investigación				X	X	X							
Corrección del protocolo							X	X					
Presentación de protocolo a los Comités de Investigación y Ética del INP									X				
Revisión de los expedientes									X	X			
Captura de datos.										X			
Análisis estadístico de los datos.										X	X		
Redacción del escrito e informe final.											X	X	
Envío del estudio para su publicación.													X

### 13.- ANEXOS:

#### ANEXO 1.- TABLAS

**Tabla 1. - Routine pre-transplantation workup. (Evaluación Pre-trasplante de Rutina).**

<i>Routine workup</i>
1. History and physical examination
2. Confirmation of histological diagnosis
3. Assessment of remission status (with CAT scans, PET scans, bone marrow biopsy and so on as dictated by clinical scenario)
4. Donor search (for allogeneic transplant candidates)
5. Karnofsky performance status score
6. ABO typing
7. Complete blood count
8. Complete metabolic profile
9. Left ventricular ejection fraction (two-dimensional echocardiography or MUGA scan)
10. EKG
11. Chest X-ray
12. Pulmonary function testing
13. Pregnancy test (female patients)
14. Lumbar puncture (high-risk patients and those with history of central nervous system involvement)
15. CMV serologies
16. Herpes simplex viral serologies
17. EBV serologies
18. VZV virus serologies
19. HIV testing
20. Hepatitis B and C serologies
21. Human T-lymphotropic virus, type I/II serologies
22. Dietary consult (if indication exists)
23. Dental evaluation

Abbreviations: CAT = computed tomography; EKG = electrocardiogram; MUGA = multifurcated acquisition scan; PET = positron emission tomography.

**Tabla 2.- Alteraciones del Sistema Inmune en pacientes Inmunocomprometidos.**

Alteraciones anatómicas o mucociliares	
<b>Defectos anatómicos de la vía aérea</b>	
Síndromes aspirativos Epiglotitis	Intubación. Traqueostomía
<b>Defectos anatómicos de árbol traqueobronquial</b>	
	Fístula traqueoesofágica Secuestro pulmonar, quiste broncogénico, anomalías vasculares Tumores, cuerpo extraño intrabronquial
<b>Defectos funcionales de la vía respiratoria</b>	
Aclaramiento mucociliar	Síndrome de disquinesia ciliar primaria, síndrome de Young Fibrosis quística
Tos inefectiva Patología alérgica	Sedación. Patología neuromuscular
Defectos de las inmunoglobulinas	
IgA, IgA secretora	Deficit de IgA
IgG incluidas subclases	Agammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia
IgE	Hipergammaglobulinemia IgE, síndrome de Job
Defectos de la fagocitosis	
Macrófagos alveolares	Corticoides. Quimioterapia.
Leucocitos polimorfonucleares	Enfermedad granulomatosa crónica
Número	Quimioterapia
Motilidad	Neutropenia congénita
Función	Alteraciones de la quimiotaxis
Linfocitos	Enfermedad granulomatosa crónica
Número	
Función	SIDA Alteraciones de las células T Inmunodeficiencia grave combinada
Defectos de la inmunidad inespecífica	
Surfactante	Síndrome de distrés respiratorio del adulto
Complemento	Edema
Fibrinólisis, lisozimas	Defecto de C3, C5

## ANEXO 2.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**CMN:** Centro Médico Nacional

**DLco:** Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono

**FV1:** Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo

**FVC:** Capacidad Vital Forzada

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social

**INCAN:** Instituto Nacional de Cancerología

**INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**INP:** Instituto Nacional de Pediatría

**SPP:** Subtipos de especies

**TLC:** Capacidad Pulmonar Total

ANEXO 3.- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

<b>CARACTERISTICAS CLINICAS, RADIOLOGICAS Y FUNCIONALES PULMONARES EN NIÑOS PREVIO AL TRASPLANTE DE MEDULA OSEA</b>		
Número consecutivo de Expediente		
Registro		
Edad	_____ años	
Sexo	1.Masculino	2.Femenino
Enfermedad Base	1. Hematológica 2. Oncológica 3. Inmunológica 4. Congenita	
Frecuencia espiratoria	_____ respiraciones/minuto	
Tos	0.Sí	1. No
Disnea	0.Sí	1. No
Expectoración	0.Sí	1. No
Dolor torácico	0.Sí	1. No
Saturación oxígeno	1.Normal	2.Anormal
Ventilación pulmonar	1.Normal	2.Anormal
Integración de Sx Pleuropulmonar	0.Sí	1. No
Metastasis Pulmonares	0.Sí	1. No
Régimen de acondicionamiento previo	0.Sí	1. No
Infecciones presentes	0.Sí	1. No
Infecciones respiratorias previas	0.Sí	1. No
Profilaxis medicamentosa	0.Sí	1. No
Radiografía de tórax	1.Normal	2.Anormal
Espirometria	1.Normal	2.Anormal