



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

Evaluación funcional respiratoria en niños mayores de 5 años con antecedente de displasia broncopulmonar.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

Dr. Luis Everardo Topete Mejía

ASESOR DE TESIS: Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel

SEDE: NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

CIUDAD DE MEXICO, OCTUBRE 2016





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.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO DEL Dr.
Luis Everardo Topete Mejía

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director del Departamento de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"

Dra. Margarita Fernández Vega
Subdirectora del Departamento de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"

Dra. María del Carmen Cano Salas
Jefe del Departamento de Formación de
Posgrado
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"

Dr. Alejandro Alejandro García
Jefe de Servicio Neumología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"

Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel
Jefe del Departamento de Fisiología Respiratoria
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"
Tutor de Tesis

Tabla de contenido

RESUMEN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS.	12
RESULTADOS.....	16
GRÁFICA 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PROMEDIOS DE AX Y FRES EN SUJETOS CONTROL Y GRUPO DE ESTUDIO AJUSTADOS POR PUNTUACIÓN Z.	21
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS.....	24

RESUMEN

Los niños con nacimiento pretérmino, apoyo de ventilación mecánica y uso de oxígeno tienen una alta incidencia de displasia broncopulmonar que podría alterar la función pulmonar a largo plazo. La técnica de lavado de N₂ evalúa la heterogeneidad de la ventilación y por otro lado la oscilometría de impulso permite evaluar la mecánica respiratoria de forma más específica. **OBJETIVOS:** Caracterizar la función respiratoria de los pacientes pediátricos con antecedente de displasia broncopulmonar, mediante oscilometría de impulso y lavado de nitrógeno. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Investigación clínica, observacional, transversal. Niños y niñas mexicanos con antecedente de DBP de 3 a 16 años de edad, originarios y residentes del Distrito Federal o área conurbada, cuyos padres o tutores accedan a participar en el estudio. Se reclutaron niños de la consulta externa del hospital General de México y del neumopediatría del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en seguimiento con antecedente de Displasia broncopulmonar. Se realizó un cuestionario de salud respiratoria, se les realizó antropometría y posteriormente se procedió a la realización de oscilometría de impulso y lavado de nitrógeno. **RESULTADOS:** Se reclutaron un total de 13 pacientes (n=13) con antecedente de DBP así como un grupo de sujetos sanos (n=41) para su comparación. Los niños con antecedente de DBP presentaron un LCI más alto que los sanos (8.44 vs 7.03 p<0.001) Las resistencias totales de la vía aérea (r₅) fueron en promedio menores en sujetos control que en los enfermos (0.65 ± 0.17 vs 0.81 ± 0.23) p=0.008. Ajustadas por puntuación Z se encontraron también diferencias significativas entre sanos y enfermos tanto en resistencias como reactancias. **CONCLUSIONES:** en este grupo de pacientes con DBP se pudo observar que existen diferencias significativas en el LCI y en las resistencias y reactancias comparados con un grupo control sano.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo pulmonar está orquestado por programas morfogénicos altamente integrados de patrones de expresión de genes y proteínas. Una lesión al desarrollo pulmonar en las fases canalicular y sacular, altera subsecuentemente el desarrollo vascular y alveolar, resultando en estructuras alveolares simplificadas, configuración capilar dismórfica, celularidad intersticial variable y fibroproliferación que son características de la "nueva" displasia broncopulmonar (DBP). La infección fetal y neonatal, anomalías en el desarrollo pulmonar, expresión alterada en las proteínas del surfactante (o proteínas genéticamente alteradas), polimorfismo de genes codificadores de factores de crecimiento endotelial y especies de oxígeno reactivo dan como resultado una alteración del intercambio de gases en el pulmón en desarrollo. Sin embargo la nueva displasia broncopulmonar (DBP) representa solamente una forma de enfermedad pulmonar crónica neonatal y el uso constante tanto de la definición fisiológica y de la escala de gravedad proporcionarían una mayor precisión en la determinación del impacto de la enfermedad actualmente definida por su tratamiento. Nuestro etiquetado actual del estado clínico de la suplementación de oxígeno y/o de asistencia respiratoria a las 36 semanas de edad gestacional corregida y la severidad histopatológica de detención alveolar y "simplificación" vascular no siempre puede ser predictivo del grado de alteración del desarrollo pulmonar y por lo tanto se necesitan evaluaciones de la función pulmonar específicas para determinar el impacto de esta enfermedad en los lactantes a más largo plazo. La función propuesta de terapias moleculares originales, y los efectos combinados de las terapias actualmente establecidos, así como surfactante exógeno y óxido nítrico inhalado o dosificación repetitiva de surfactante, en la nueva BPD promete considerablemente una reducción de la morbilidad a largo plazo entre los niños nacidos prematuramente.(1)

La capacidad residual funcional (FRC) es el volumen pulmonar estático más comúnmente medido en los niños, es importante para la interpretación de la mecánica pulmonar dependiente de volumen, por ejemplo, la resistencia de las vías respiratorias, y para definir el crecimiento normal de los pulmones. La técnica de

lavado de nitrógeno es ampliamente utilizada para la medición de FRC, capacidad pulmonar total y el índice de aclaramiento pulmonar (LCI) debido a que el espacio muerto y la resistencia del circuito son bajos, lo que es adecuado para niños pequeños o enfermos. Por otra parte, la adquisición de datos y el cálculo se programan fácilmente para una computadora personal. (2)

Se han realizado diversos estudios para evaluar la función respiratoria en niños con antecedentes de DBP, en diciembre del 2015 se tomaron estudios de ocho bases de datos y de 3 sitios web en los que se evaluaba la respuesta en FEV1 al broncodilatador en los cuales se incluyeran tanto niños como adultos con antecedente de prematurez con o sin antecedente de DBP, encontrándose un total de 8.839 títulos, y lográndose identificar 22 estudios de los cuales 21 evaluaron mediante espirometría, la respuesta a una sola dosis inhalada de un broncodilatador, y 1 estudio evaluó los efectos a más largo plazo. La mayoría de los estudios observó disminución de FEV1 en los participantes prematuros en comparación con los controles y mejoría en el también en el FEV1 después de una sola dosis de broncodilatador. Aunque no fue posible llevar a cabo un meta-análisis formal por la calidad y cantidad de información que se presentó en los artículos incluidos. En general, los estudios fueron sólo de moderada calidad metodológica, y hubo un moderado riesgo de sesgo de selección. Así también, se llevaron a cabo los estudios durante un número de años durante los cuales se produjo un gran progreso en la medicina neonatal. El estudio también se ve limitado por la duración del tratamiento y el tipo de broncodilatador usado (3).

Se ha propuesto que los niños con DBP tienen un FRC (pleth-N₂) elevado, basándose en el principio de que en los niños normales, la capacidad residual funcional utilizando pletismografía (FRCpleth) supera a FRC medido por lavado de nitrógeno (FRC-N₂) y la diferencia de FRC en un mismo sujeto (FRCpleth - FRCN₂) indica la parte del volumen de gas pulmonar no ventilada durante la respiración corriente. Se han comparado recién nacidos sanos y niños que sufrieron dificultad respiratoria sin diagnóstico de DBP y con DBP. Las diferencias encontradas entre los sanos, con los niños que se recuperaron de SDR sin antecedente de DBP y aquellos

con DBP fue que FRCpleth-FRCN₂ fue significativamente mas elevada en los niños con DBP, por lo que se concluye que la diferencia entre FRC-pleth y FRC-N₂ es un indicador confiable para valorar la heterogeneidad de la vía área en niños con enfermedad pulmonar.(4)

La evaluación de la función respiratoria en la adultez temprana es uno de los mas fuertes predictores de la enfermedad obstructiva de la vía área en adultos mayores. Los adultos con antecedente de prematurez y peso muy bajo al nacimiento (MBPN: <1500gr) que fueron diagnosticados con DBP tienen una función pulmonar reducida. Se ha estudiado la la función pulmonar mediante espirometría en un grupo de pacientes de 18 a 27 años de edad, con antecedente de prematurez, muy bajo peso al nacimiento y/o displasia broncopulmonar con otras condiciones prenatales. Se encontró una puntuación Z del volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV1) de 1.41 desviaciones estándar (con un Intervalo de confianza de 95%) mas baja en pacientes con DBP-MBPN y 0.39 DE en aquellos sin DBP con MBPN, comparados con los sujetos sanos(5).

Se ha evaluado la función pulmonar (espirometría, pletismografía y prueba de reto con Metacolina) en niños de edad escolar con antecedente de DBP y prematurez leve, moderada y grave. Encontrándose que hasta el 53% tienen síntomas respiratorios y hasta el 17% son sometidos a un tratamiento a largo plazo. En el 89% las pruebas de función respiratoria (PFR) son anormales, mostrándose en más del 70% de estos, una obstrucción de las vías respiratorias, en un 50% hiperinflación, 9% aumento en la reactividad bronquial, y 7% restricción (6).

En niños en edad preescolar con antecedentes de ser oxígeno o ventilador dependientes con displasia broncopulmonar y niños con displasia broncopulmonar que fueron destetados de la ventilación mecánica y oxígeno suplementario al menos a los 6 meses, se llevó a cabo un estudio bajo la hipótesis de que los indices de función pulmonar serían significativamente peores en los niños con dependencia de O₂ que en los no oxigenodependientes, y con la finalidad de demostrar causas no

identificadas de la recuperación mas lenta de algunos niños con DBP, bajo la primicia de que Grag et al. Mostró una correlación mediante la medición de la resistencia al flujo aéreo por pletismografía corporal y la duración de la dependencia de O₂. El flujo máximo de FRC (V_{max} FRC) y el cociente de los flujos respiratorios forzados/corriente se obtuvieron mediante la técnica de compresión torácica rápida, y el FRC fue determinado mediante lavado de nitrógeno sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los índices medidos de la mecánica pulmonar, sin embargo el índice V_{max} FRC/ FRC fue más alto en los casos destetados de oxígeno antes de los 6 meses(7).

Así pues la mayoría de los índices de la función pulmonar en niños con displasia broncopulmonar de 2 años y mayores no reflejan el antecedente de la necesidad de ventilación mecánica u oxígeno suplementario. Y se especula que las mediciones de la resistencia pulmonar (IOS), pruebas de distribución de la ventilación (Lavado de N₂) y la perfusión (gammagrafía V/Q) pulmonar pueden ser más sensibles en la diferenciación de los niños hipoxémicos y normoxémicos con BPD de 2 años en adelante (7).

MEDICIÓN DE CFR MEDIANTE EL USO DE LAVADO DE NITRÓGENO

Esta técnica se basa en el lavado del N₂ pulmonar, mientras el paciente respira O₂ al 100%. La concentración alveolar inicial de N₂ y la cantidad de N₂ lavado entonces puede ser utilizado para calcular el volumen pulmonar al inicio del lavado. La técnica utilizada originalmente utilizaba la inhalación de gases por un período de 7 minutos, un período que se considere adecuado para el lavado de N₂ de los pulmones de sujetos sanos. La técnica tiene la desventaja de que una inexactitud en la medición del volumen espirado o en la concentración final N₂ causará un error significativo. La disponibilidad de analizadores de N₂ y ordenadores de respuesta rápida ha contribuido a perfeccionar la técnica.

Las pruebas de lavado de gases inertes, realizadas mediante la técnica de lavado de una sola o de múltiples respiraciones, fueron descritas por primera vez hace más de

60 años. Como medidas de la falta de homogeneidad de distribución de la ventilación, ofreciendo información complementaria a las pruebas de función pulmonar estándar, tales como la espirometría, así como mejorar la viabilidad a través de los rangos de edad más amplios y una mejor sensibilidad en la detección de daño pulmonar temprano.

El Índice de aclaración pulmonar (LCI) es el índice de lavado de gases inertes por respiraciones múltiples (MBW) más reportado en la literatura pediátrica actual, y se define como el número de veces de FRC (A; calculado como CEV / FRC) requeridas para reducir la concentración del gas trazador alveolar a una fracción dada de su concentración inicial, históricamente $1 / 40$ (1,5%).

LCI se calcula como la relación del volumen espirado acumulativo (CEV) para FRC; CEV se define como la suma de todos volúmenes corrientes espiratorios durante el lavado(8).

OSCILOMETRIA DE IMPULSO (IOS)

La oscilometría de impulso (IOS) es una prueba de función respiratoria que permite evaluar la impedancia del sistema respiratorio (Z) a diferentes frecuencias de oscilación. A partir de la Z se derivan la resistencia (R) y la reactancia (X) que son las fuerzas que deben ser vencidas para que el aire pueda ser desplazado dentro y fuera del sistema respiratorio. Mediante los resultados obtenidos de la IOS es posible conocer, de forma indirecta, si el patrón funcional es compatible con obstrucción bronquial o con restricción. La IOS es particularmente útil en aquellos pacientes que presentan síntomas de obstrucción bronquial cuya espirometría en reposo es normal; o bien, para pacientes poco cooperadores en las pruebas dependientes de esfuerzo. Esta técnica (IOS) tiene la ventaja adicional de que puede dilucidar con razonable precisión el sitio anatómico en donde se encuentra la mayor resistencia al paso del aire.

Es una prueba que evalúa la mecánica respiratoria a través de la aplicación de pequeños pulsos de presión (~ 1 cmH₂O) generados por una bocina, que producen

oscilaciones de flujo a una frecuencia determinada que se superponen al patrón natural del flujo respiratorio.

Está indicada para la caracterización de anomalías funcionales de enfermedades pulmonares crónicas (DBP, Fibrosis quística, Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica); prueba diagnóstica, particularmente para identificar niños con asma y la respuesta bronquial a un broncodilatador o a un broncoconstrictor; Estudiar los mecanismos fisiológicos y la fisiopatología de enfermedades que involucran el sistema respiratorio.

El equipo y software debe reunir las recomendaciones técnicas internacionales emitidas por la Sociedad Americana del Tórax (ATS) y de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS), con los siguientes requerimientos mínimos:

I. Oscilómetro de pulso con neumotacógrafo y con transductor de presión y flujo.

II. Jeringa de 3 L para la calibración de volumen.

III. Capacidad de medición de volumen de 0.5 a 8.00 L (con exactitud de $\pm 3\%$, medido con jeringa de 3.00 L), flujos de 0 a 14 L/s, y tiempo de registro de al menos 30 segundos.

IV. Resistencia de 0.2 kPa para verificación de calibración de presión.

V. Pantalla para presentación de las gráficas de flujo, R, X y coherencia (Coeh).

VI. Impresión del reporte, en el cual debe incluirse la información del paciente, los valores de referencia, los principales valores de oscilometría: R, X y Z a las diferentes frecuencias (5, 10, 15, 20, 25, 30 Hz), los gráficos de R y X para las tres maniobras; y si la prueba incluye estudio con broncodilatador, incluir los mismos parámetros después de la administración de broncodilatador.

Así no existe una contraindicación absoluta para la realización de la prueba, sin embargo se debe tener en cuenta que cualquier situación que modifique la frecuencia respiratoria puede alterar la prueba.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la repercusión que tienen a nivel pulmonar tanto en la resistencia al flujo aéreo como en la homogeneidad en la ventilación en niños con antecedente de DBP?

JUSTIFICACIÓN

En nuestro país, según lo reportado por el Instituto Nacional de Perinatología la incidencia de DBP en recién nacidos con peso menor de 1,500g al nacimiento es de 20 al 40% y de menores de 1000g es del 40 al 60%. De los prematuros con muy bajo peso al nacimiento (menores de 1,500g), 30 al 50% requieren oxígeno a los 28 días y a las 36 semanas de gestación corregidas, la necesidad baja del 40 al 30%. De los que pesan entre 500 y 750g, la incidencia de DBP es del 52% y va reduciéndose hasta ser del 7% en aquellos con peso entre 1,250g y 1,500g. Cuando requieren surfactante y ventilación mecánica, la incidencia de DBP sube al 60% y a las 36 SDG al 30%. Como en otros países, existe un aumento en la proporción de los pacientes sobrevivientes a DBP, y con ello un aumento en la morbilidad. La caracterización de la función respiratoria en estos pacientes permitirá conocer mejor la evolución de la función respiratoria y conocer mejor la evolución natural de la enfermedad. La información que se obtenga de este proyecto brindará información importante para diseñar mejores estrategias terapéuticas y preventivas para optimizar los recursos invertidos en su atención, mejorando con ello la calidad de vida.

OBJETIVOS

1. Caracterizar la función respiratoria de los pacientes pediátricos con antecedente de displasia broncopulmonar, mediante oscilometría de impulso y lavado de nitrógeno.
2. Caracterizar la homogeneidad de la ventilación mediante la prueba de lavado de gas inerte.
3. Caracterizar la impedancia respiratoria en este grupo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio:

Investigación clínica, observacional, transversal.

Población del estudio:

Niños y niñas mexicanos con antecedente de DBP de 3 a 16 años de edad, originarios y residentes del Distrito Federal o área conurbada, cuyos padres o tutores accedan a participar en el estudio.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Sujetos en edad preescolar, escolar o adolescente.
2. Hombres o mujeres.
3. Diagnóstico de Displasia Broncopulmonar.
4. Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Pacientes con retraso psicomotor que les impida realizar la pruebas

Pacientes con enfermedad de vía respiratoria aguda

Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedades renales, cardiacas.

Criterios de eliminación:

Sujetos que no logren realizar las maniobras de función respiratoria satisfactoriamente.

Que el familiar retire el consentimiento informado

Descripción general del estudio

El estudio fue aprobado por el comité de ciencia y bioética del INER con número de aprobación C39-15. Se reclutaron niños de la consulta externa del hospital General de México y del neumopediatría del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en seguimiento con antecedente de Displasia broncopulmonar. Se les explicó el estudio y se les pidió que firmaran la hoja de consentimiento informado (ANEXO 1). Se realizó un cuestionario de salud respiratoria (ANEXO 2), se les midió la estatura en

bipedestación y se tomó el peso, posteriormente se procedió a la realización de las siguientes pruebas de función respiratoria; oscilometría de impulso y lavado de nitrógeno.

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS

1. Talla en bipedestación: estando el niño en posición de pie, se obtendrá la estatura con un estadímetro de pared marca SECA. Esta medición se realizará colocando los talones juntos, pegados a la pared, así como las pantorrillas, las nalgas, las escápulas y la cabeza. La cabeza será posicionada pidiéndole al sujeto que mire hacia enfrente, manteniendo el canto externo de la órbita horizontal en relación con el meato auditivo (plano de Frankfurt).
2. Peso: Se llevará a cabo con ropa ligera, utilizando una báscula digital marca SECA.

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA:

1. **Oscilometría de Impulso:** Los pasos para la realización de la prueba fueron los siguientes: 1. Se explicó el procedimiento que se iba a realizar y los siguientes conceptos; a). Estará sentado durante la prueba; b). Se le colocó una pinza en la nariz para evitar que respire por la misma; c) Una persona (personal de salud) o el mismo paciente sostenía sus mejillas; d) Se le colocó una boquilla con filtro en la boca, en la cual no debía meter la lengua, ni morderla, debió sellar los labios alrededor de la misma y respirar tranquilamente; e) Se le demostró el ruido que realizaba el aparato cada vez que mide la R, y se le explicó que no debía de asustarse y que debería seguir respirando tranquilamente. 2. Una vez explicado el procedimiento se realizaron tres mediciones de 30 segundos cada una, las cuales debían tener los siguientes criterios de aceptabilidad: a) el paciente debe tener al menos cuatro respiraciones en volumen corriente y de forma regular; b) La morfología de las curvas deben estar libres de artefactos. 3. Las mediciones deben de contar con los criterios de repetibilidad. 4. Una vez obtenido las primeras tres mediciones se procede a

administrar un broncodilatador de acción corta. 5. El paciente permanece en reposo por 20 minutos. 6. Se repite el procedimiento.

El informe de la oscilometría contendrá todos los valores de R y X calculados a los diferentes Hz antes y después del broncodilatador o, en su caso, todos los valores basales y posteriores a prueba de reto bronquial, especificando las unidades de medición (ej., kPa/L/s o en cmH₂O/L/s). Los resultados indispensables son R 5 Hz, R 20 Hz, R5-R20 X 5 Hz, Fres y AX. El resultado final es la media de las tres mediciones que cumplieron criterios de aceptabilidad y repetibilidad, tanto para resistencia como para X. Además, se informará la Coeh de las mediciones a 5 y 10 Hz, cuyo valor debe ser de 0.6 y 0.9, respectivamente. En el informe debe aparecer el predicho seleccionado y el cálculo del porcentaje del predicho. Una vez que se cuenta con una prueba aceptable y repetible, se toman los valores promedios para la interpretación. Se considera una IOS normal cuando la R 5 Hz, la R 20 Hz y el AX se encuentran por debajo del límite superior de la normalidad (LSN) o en ± 1.64 valores Z del predicho. También se han considerado valores normales a aquellos que no excedan el 150% del valor predictivo, lo que sería equivalente a una disminución del 20% del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (VEF1). Si el valor de R 5 Hz se encuentra por arriba del LSN, o $>$ de 1.64 valores Z del predicho, con R 20 Hz y AX normal, el resultado habla de obstrucción distal y se clasifica de acuerdo al valor Z, cuando éste se encuentra entre 1.64 y 2 desviaciones estándar (DE) la obstrucción es leve, si es ≥ 2 DE es moderada y si es ≥ 4 DE se considera grave. Este patrón es frecuente en pacientes con asma donde la R aumenta a bajas frecuencias de oscilación y disminuye en altas frecuencias de oscilación; es decir, el aumento de las R es a expensas de R 5 Hz. Cuando la R 5 Hz y la R 20 Hz se encuentran por arriba del LSN y el AX es normal, el patrón de obstrucción se considera central o proximal ya que el aumento de R es independiente de la frecuencia de oscilación. Se ha sugerido que cuando las R a 5 Hz y 20 Hz se encuentran normales con un AX \geq LSN, sugiere un patrón restrictivo. La interpretación con base en la X aún está en fase de estudio dada la gran variabilidad que se encuentra en los resultados. Cuando se aplica

broncodilatador, la IOS se considera positiva cuando existe una disminución en las resistencias a 5 Hz de más del 20%. (9)

2. Lavado de Nitrógeno: La técnica de medición debió cumplir con los siguientes pasos. 1) El equipo debió estar encendido y se permitió un tiempo de calentamiento adecuado, con la calibración según las instrucciones del fabricante. 2) el paciente fue interrogado si él / ella tenía un tímpano perforado (si es así, se debe utilizar un tapón para oídos). 3) El paciente deberá estar sentado cómodamente. El procedimiento se explicó, haciendo hincapié en la necesidad de evitar fugas alrededor de la boquilla durante el lavado y utilizando una pinza en la nariz. 4) El paciente respiró por la boquilla de 30-60 segundos para que se acostumbrara al aparato, y para asegurar un volumen corriente estable. 5) Cuando la respiración fue estable y consistente con el volumen corriente al final de la espiración y se encuentra en FRC, se consideró que el paciente estaba conectado en el circuito de manera que 100% de O₂ es inspirado en lugar del aire ambiente. 6) La concentración de N₂ fue monitorizada durante el lavado. Un cambio en la inspiración de N₂ mayor al 1% o grandes aumentos repentinos en las concentraciones de espiración N₂ se tomaron como fuga; en cuyo caso, el estudio fué detenido y se repitió posterior a 5 minutos de encontrarse respirando al aire ambiente. 7) El lavado se consideró completo cuando la concentración de N₂ fué menor al 1,5% durante al menos tres respiraciones sucesivas. 8) Al menos debió obtenerse una medición técnicamente satisfactoria. Si son realizados lavados adicionales, se dejó un período de espera de al menos 5 min entre las pruebas. En pacientes con obstrucción severa o enfermedad bullosa, el tiempo entre los ensayos debió ser mayor. Si se hace más que una medición de FRCN₂, el valor reportado para FRCN₂ fue la media de los resultados técnicamente aceptables que están de acuerdo en el 10%. Si sólo se realiza una medida de FRCN₂, se debe tener precaución en la interpretación.

Tamaño de la muestra: Por tratarse de un estudio exploratorio se incluyeron aquellos pacientes que fueron enviados de la consulta externa del Hospital General de México y de la Consulta de Neumopediatría del INER de Agosto de 2015 a Agosto de 2016.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística paramétrica para caracterizar a la población, se utilizaron medias y desviaciones estándar, sin embargo, dado el número de individuos reclutados se reportaron mínimos y máximos. Los grupos fueron comparados mediante la prueba T de Student y se consideró una $p < 0.05$ como significativa.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 13 pacientes ($n=13$) con antecedente de DBP a los cuales se les realizaron tanto IOS como Lavado de nitrógeno encontrándose con respecto a las características generales de la población estudiada se puede observar una diferencia estadísticamente significativa tanto entre las edades ($p=0.003$), peso ($p=0.005$) y talla ($p=0.0007$) de los pacientes estudiados con respecto al grupo control ($n=41$) (tabla 1), con una diferencia no significativa en IMC.

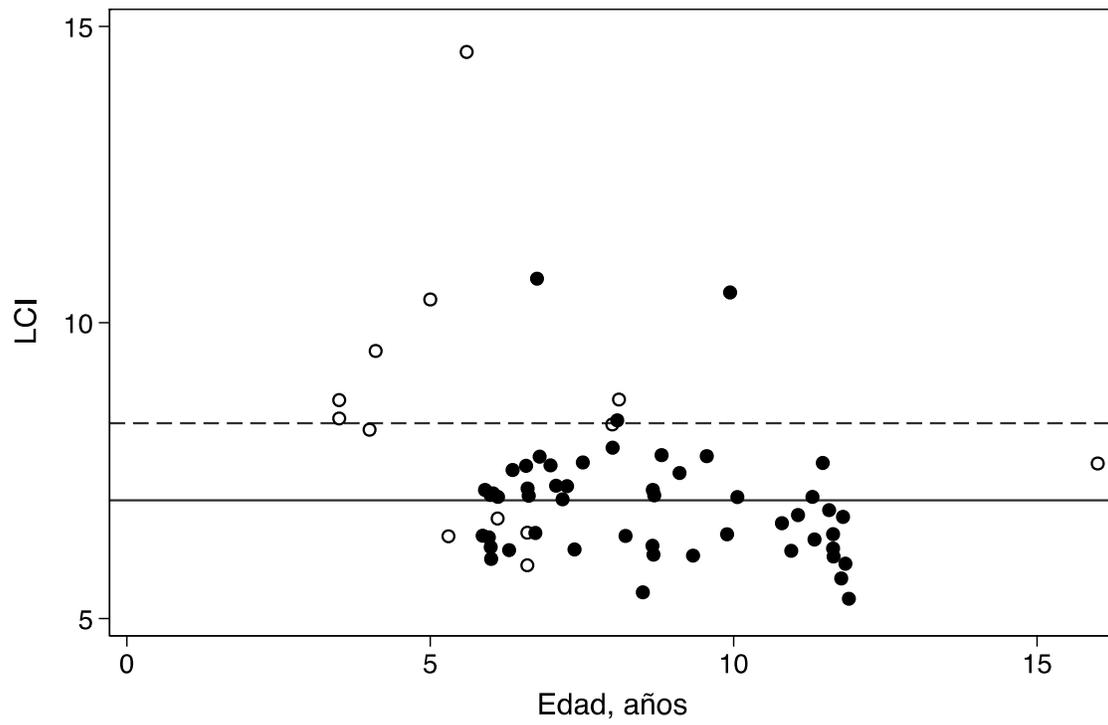
Tabla 1. Características demográficas. Med \pm DS (Mín.-Máx)

	Sanos, n=41	Enfermo, n=13	p
Edad, años	8.8 \pm 2.1 (6-11.9)	6.3 \pm 3.3 (3.5-16)	0.003
Peso, kg	32.3 \pm 12.9 (16.8-64.6)	20.4 \pm 9.2 (12-45)	0.005
Talla, cm	130.8 \pm 14.3 (109-158.3)	113.3 \pm 16.2 (91-150)	0.0007
IMC, %	18.1 \pm 3.8 (13.4-27.7)	15.1 \pm 2.1 (12.8-20)	0.13
IMC, valor-z	0.6 \pm 1.2 (-1.4-4)	-0.2 \pm 0.9 (-1.5-0.7)	0.11

Del total de las pruebas realizadas de LCI se observó que los valores en los sujetos enfermos fueron mayores (media \pm DS) que en los sujetos control, con una p significativa (0.0007)(tabla 2)

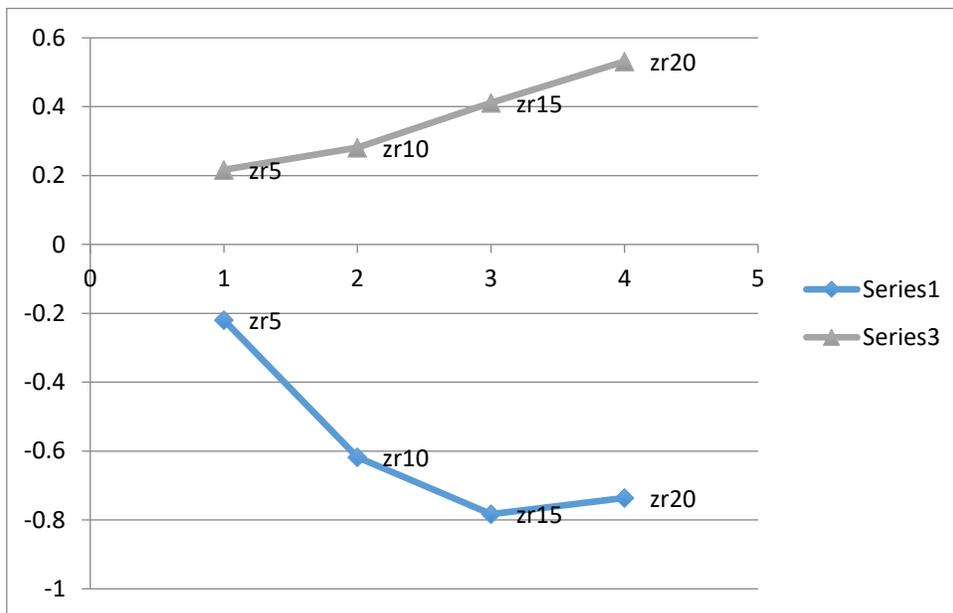
Tabla 2. Valores de resistencias y reactancias en los niños con antecedente de DBP y el grupo control sano. Los valores de la IOS y del LCI se muestran en valores-Z

VALOR	Sanos, n=41 (Medias ± DE (MIN-MAX))	Enfermos, n=13 (Medias ± DE (MIN-MAX))	P
LCI	7.03 ± 1.08 (5.34-10.74)	8.44 ± 2.26 (5.9-14.57)	0.0007
r5	0.65 ± 0.17 (0.31-0.98)	0.81 ± 0.23 (0.47-1.3)	0.008
zr5	0.22 ± 0.88 (-1.31-1.83)	-0.22 ± 1.4 (-2.97-1.98)	0.19
r10	0.56 ± 0.14 (0.27-0.86)	0.65 ± 0.19 (0.37-1.06)	0.06
zr10	0.28 ± 0.93 (-2-2.2)	-0.62 ± 1.5 (-2.85-1.63)	0.02
r15	0.52 ± 0.14 (0.26-0.82)	0.58 ± 0.17 (0.33-0.93)	0.2
zr15	0.41 ± 0.97 (-2.36-2.43)	-0.78 ± 1.41 (-2.79-1.44)	0.003
r20	0.49 ± 0.14 (0.25-0.79)	0.53 ± 0.14 (0.3-0.79)	0.36
zr20	0.53 ± 1.08 (-2.45-2.85)	-0.74 ± 1.23 (-3.02-1.45)	0.001
x5	-0.24 ± 0.06 (-0.43--0.12)	-0.2 ± 0.09 (-0.32--0.08)	0.08
zx5	-0.2 ± 0.8 (-1.99-1.75)	1.65 ± 1.88 (-0.84-4.62)	<0.0001
x10	-0.1 ± 0.05 (-0.27--0.01)	-0.2 ± 0.09 (-0.36--0.06)	<0.0001
zx10	0.13 ± 0.78 (-2.02-1.23)	-0.56 ± 1.43 (-2.39-2.2)	0.03
x15	-0.06 ± 0.04 (-0.19-0.04)	-0.18 ± 0.09 (-0.35--0.04)	<0.0001
zx15	0.2 ± 0.79 (-1.38-1.61)	-0.86 ± 1.41 (-2.63-1.76)	0.001
x20	-0.01 ± 0.04 (-0.08-0.08)	-0.12 ± 0.08 (-0.3--0.02)	<0.0001
zx20	0.12 ± 0.98 (-1.33-2.62)	-1.51 ± 1.7 (-4.16-0.88)	0.0001
ax	1.43 ± 0.65 (0.3-3.53)	9.12 ± 19.97 (0.91-69.2)	0.01
zax	-0.15 ± 0.81 (-1.49-1.5)	7.74 ± 22.53 (-1.58-71.74)	0.02
fres	20.16 ± 3.36 (10.95-26.16)	32.03 ± 14.85 (3.95-57.45)	<0.0001
zfres	-0.06 ± 1.13 (-2.14-2.01)	2.97 ± 4.88 (-7.12-10.61)	0.0003



Gráfica 1. Distribución de LCI de grupo control (puntos negros), grupo de estudio (sin relleno)

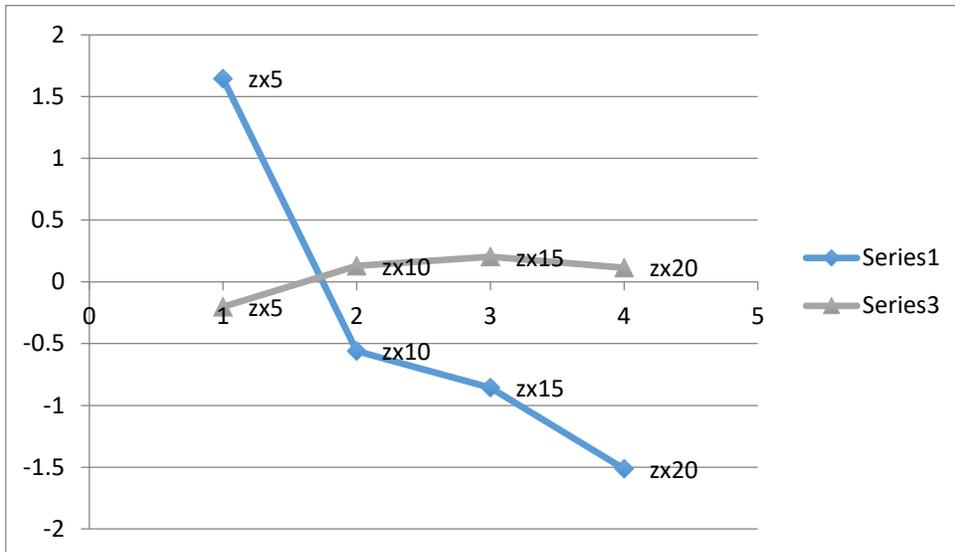
Las resistencias totales de la vía aérea (r_5) fueron en promedio menores en sujetos control (0.65 ± 0.17) que en los sujetos enfermos (0.81 ± 0.23) con una p significativa (0.008) ajustadas por puntuación Z se encontró un promedio para los sujetos sanos de 0.22 y en los sujetos enfermos de -0.22 con una p de 0.19 . En la vía aérea central (r_{20}) las resistencias se mantuvieron notablemente más bajas en el grupo control (0.49 ± 0.14) con una p de 0.36 ; en los valores de z_{120} se encontraron valores de 0.53 ± 1.08 para los sujetos sanos y de -0.74 ± 1.23 para el grupo de estudio con p de 0.001 .



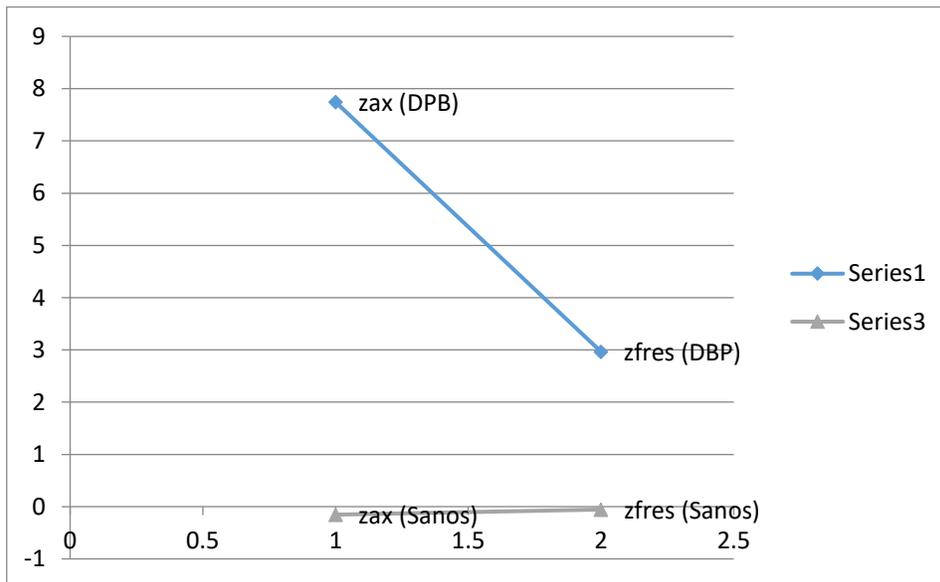
Gráfica 2. Distribución de promedio de reactancias de sujetos control (gris) Vs sujetos de estudio (azul) ajustados por puntuación Z .

Las reactancias totales de la vía aérea (x_5) en el grupo control fue menor (0.24 ± 0.06) en comparación con el grupo de estudio (-0.2 ± 0.09), con p de 0.08 , con valores ajustados por puntuación Z de -0.2 ± 0.8 para el grupo sano y 1.65 ± 1.88 para el grupo de DBP; en cuanto a la reactancia de la vía aérea central se encontraron valores de -0.01 ± 0.04 en el grupo control y -0.12 ± 0.08 en los sujetos de estudio ($p = <0.0001$); esta misma ajustada por puntuación Z arrojo valores de 0.12 ± 0.98 y -

1.51 ± 1.7 para los grupos de niños sanos y con antecedente de DBP respectivamente (p=0.001).



Gráfica 3. Distribución de promedio de reactancias de sujetos control (gris) Vs sujetos de estudio (azul) ajustados por puntuación Z.



Gráfica 4. Distribución de los promedios de ax y fres en sujetos control y grupo de estudio ajustados por puntuación Z.

DISCUSIÓN

Cabe mencionar que a pesar de que la comparación con respecto a las características demográficas entre los 2 grupos son considerables, ya que en principio la edad promedio del grupo control es de 8.8 años con una desviación estándar de 2.1 años y un rango que va de los 6 a los 11.9 años en comparación del grupo de prueba que tiene un promedio de 6.3 años con una Ds de 3.3 años y rangos desde los 3.5 a los 16 años de edad; en cuanto al peso también se encuentra una diferencia considerable, en promedio e 32.3kg para el grupo de niños sanos con Ds de 12.9kg con rangos de 16.8-64.6Kg contra un promedio de 20.4kg con una Ds de 9.2Kg y rangos desde los 12 a los 45Kg para el grupo de DBP, con p significativas de 0.003 y 0.005 respectivamente; sin embargo por estas diferencias es que se lleva a cabo el ajuste cn respecto a la fórmula publicada en la revista Respiratory Care por la Dra Gochicoa-Rangel et al. En donde se realiza un ajuste de acuerdo a edad y peso. Así también la talla que en promedio es de 130.8cm con DS de 3.8cm y rangos de 109-

158.3cm para los sanos y con un promedio de 113.3cm con DS de 16.2cm y rangos que van desde los 91-150cm para los niños en estudio, no representa tampoco un obstáculo para la comparación de ambos grupos, ya que el IMC ajustado que es la medida que correlaciona mejor para el diagnóstico de obesidad y desnutrición no muestra una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a los valores encontrados del Índice de aclaración pulmonar (LCI) se encuentra un aumento estadísticamente significativo en este en el grupo de niños con DBP con respecto al control con un promedio de 8.44 Vs 7.03 respectivamente con una p de 0.0007. El límite superior de la normalidad en pacientes mexicanos es de 8.3 y en la literatura se refiere como 7.05, así pues el 61.5% de los niños con DBP en este estudio se encuentran por arriba del valor de corte en México y el 69% se encuentran por arriba de lo referido como normal en la literatura mundial, lo que sugiere que el grupo con DBP tiene una mayor heterogeneidad de la ventilación. Si bien no existen estudios previos que exploren el LCI en esta población sin embargo se ha correlacionado la heterogeneidad de la ventilación con obstrucción de la vía aérea y en los estudios en los que se ha realizado espirometría se ha documentado una disminución en el FEV1 con respecto a los controles por lo que nuestro hallazgo coincide con lo reportado en la literatura.

Otro dato significativo encontrado en este estudio es la disminución de la resistencia se de la vía aérea central (r_{20}) en los niños con DBP con respecto a los niños control, ya que en la medición de la resistencia total de la vía aérea (r_5) no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, en sus valores cuando estos se ajustan de acuerdo a puntuación Z ($p=0.19$); esto contrario a lo que se esperaría encontrar por lo reportado en la literatura mundial, ya que de acuerdo a los estudios realizados tanto por espirometría en niños con antecedente de DBP (Katheguesu et al. Dic 2015) en quienes se encontró una FEV1 disminuida hasta en el 50% de los sujetos estudiados y por pletismografía con los valores de V_{max} FRC (R.R. Wuauer & Cols. 1998) los cuales se encuentran disminuidos hablándonos de una disminución en el calibre de la vía de conducción lo cual de acuerdo a la ley de Poiseuille en la cual la resistencia estará dada por la longitud del continente, la

viscosidad del fluido y la cuarta potencia del radio nos daría un aumento en la resistencia contrario a la encontrado en este estudio.

En cuanto a la reactancia total de la vía aérea (x_5) se encuentra una p no significativa de 0.08 en los valores, sin embargo al ajustar estos de acuerdo a edad y talla (puntuación Z) se puede observar que la reactancia total de la vía aérea se encuentra aumentada en el grupo estudiado con respecto al grupo control algo esperado ya que como se mencionó la reactancia se encuentra dada por la inercancia y capacitancia pulmonares que se espera se encuentren alteradas en este tipo de pacientes debido a los cambios en la vía aérea de conducción a nivel pulmonar (afectando la inercancia) sin embargo conforme disminuye el calibre de la onda podemos ver una disminución marcada en los valores presentados (z_{x10} , z_{x15} y z_{x20}) la cual es progresiva hablándonos de una disminución en la reactancia de la vía aérea proximal, que nos indica una disminución de las fuerzas que deben ser vencidas para que el aire pueda ser desplazado dentro y fuera del sistema respiratorio. Esto contrario a lo que se esperaría encontrar de acuerdo a los cambios esperados la interacción con el parénquima pulmonar en pacientes con antecedente de DBP. Potencialmente estos sujetos cursan con área de fibrosis lo cual podría explicar la disminución de la distensibilidad a nivel del parénquima pulmonar. En estos aspectos podría ser conveniente realizar estudios de imagen que nos permitieran visualizar la vía aérea en estos pacientes como lo son la TACAR o la Tomografía por impedancia, ya que los hallazgos descritos en la literatura dentro de las recomendaciones del protocolo de seguimiento de pacientes con DBP por el grupo de trabajo de patología respiratoria pero natal de la sociedad española de neumología pediátrica como áreas hiperlucentes multifocales lineales y subpleurales, engrosamiento peribronquial, bullas y enfisema se han descrito solo en algunos pacientes y durante la etapa neonatal, no mencionándose en el seguimiento a largo plazo de este tipo de pacientes.

En cuanto a las mediciones incrementadas del área de reactancia en el grupo de estudio se espera incrementada ya que corresponde al índice cuantitativo de la reactancia respiratoria total en todas las frecuencias entre los 5 Hz y la Frecuencia de resonancia (F_{res}) esta última también con un incremento en su valor hablándonos de

un aumento en el punto en el cual, las magnitudes de la reactancia capacitativa e inercial son iguales.

Los valores descritos en todas las Tablas deben tomarse con precaución debido a que la n en este estudio por tratarse de un estudio exploratorio es pequeña (n=13).

CONCLUSIONES

Los pacientes con DBP tienen un LCI más alto que el grupo control sano. Existen además diferencias significativas en la mecánica respiratoria medida por oscilometría. Sin embargo, los resultados deben tomarse con cautela dado el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio.

REFERENCIAS

1. T. Allen Merrit et al. The new bronchopulmonary dysplasia: Challenge an comentary. Semin Fetal Neonatal Med. 2009 Dec;14(6):345-57. doi: 10.1016/j.siny.2009.08.009. Epub 2009 Sep 10.
2. M.G. Morris et al. The bias flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity in infants. European Respiratory Journal 2001 17: 529-536.
3. Sarah J. Kotecha & Cols. Effect of Bronchodilatadors en Forced Expiratory Volume in 1 s in preterm-Born Participants Aged 5 and over: systematic Review. Neonatology 107: 231-240 (2015)
4. R.R. Wuauer & Cols. Assesment OF funcional residual capacita using nitrogen washout and plethysmografic techniques in infants with and without bronchopulmonary dysplasia. Neonatal and pediatric Intensive Care. 24: 469-475 (1998).
5. Heli-Kiasa Saarempaa & Cols. Lung Function in Very Low Birth Weight Adults. Pediatrics 136:4 (2015)

6. E. Kathegesu Et al. Respiratory outcome of bronchopulmonary dysplasia in school-age children. Arch Pediatr. 2016 Apr;23(4):325-32. doi: 10.1016/j.arcped.2015.12.013. Epub 2016 Feb 2.
7. Tamaciu I. & Cols. Pulmonary Function in technology-Dependent Children 2 years and older with Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatric Pulmonology. 33:181-188 (2002).
8. Robinson P. & Cols. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple-and singlebreath tests. Eur Respir J 2013; 41: 507–522 DOI: 10.1183/09031936.00069712.
9. Gochicoa Rangel L. Oscilometría de Impulso Recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Torax 73- 2:138-149 (2014).