



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
NEUMOLOGÍA PEDIATRICA

**“FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES EN EDAD ESCOLAR CON
ANTECEDENTE DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR”**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. IRENE TAPIA CHOLICO

RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

TUTORA DE TESIS:
DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ ALVÍDREZ
NEUMOLOGA PEDIATRA

CIUDAD DE MÉXICO. FEBRERO 2018



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.

**FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES EN EDAD ESCOLAR CON ANTECEDENTE DE
DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

Dra. María Teresa Ramos Cervantes
Directora de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez
Jefe de servicio y Profesora Titular de Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez
Neumóloga Pediatra
UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS
Tutora de tesis

Dra. Irene Tapia Cholico
Médica residente del segundo año de Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

INDICE.

1. - TÍTULO.....	4
2. - IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES.....	5
3. - RESUMEN:.....	6
4. – MARCO TEORICO:.....	10
5. - OBJETIVOS	22
6. - HIPOTESIS.....	22
7. – MATERIAL Y METODOS	23
8. – CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
9. – METODOLOGÍA	25
10. – ASPECTOS ÉTICOS.....	26
11. - RECURSOS.....	27
12. – RESULTADOS.....	28
13. – DISCUSIÓN.....	36
14. – CONCLUSIONES.....	38
15.- BIBLIOGRAFIA	39

1. - TÍTULO.

Función pulmonar en pacientes en edad escolar con antecedente de displasia broncopulmonar.

2. - IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES.

Investigadora responsable:

Dra. Elizabeth Hernández Alvírez

Neumóloga Pediatra

Jefa de Servicio y Profesora titular del curso de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

E-mail: elizabeth.hernandez@imss.gob.mx

Teléfono: 555 437 57 37

Investigadora asociada:

Irene Tapia Cholico

Residente de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

E-mail: irene_2tb@hotmail.com

Teléfono: 331 893 03 67

3. - RESUMEN:

“ Función pulmonar en pacientes en edad escolar con antecedente de displasia broncopulmonar ”

Dra. Elizabeth Hernández Alvírez, Dra. Irene Tapia Cholico

Antecedentes:

La displasia broncopulmonar (DBP), se define como enfermedad pulmonar crónica del prematuro con necesidad de oxígeno suplementario al menos durante 28 días de vida, clasificándose al ser evaluados en diferentes momentos de acuerdo a la edad gestacional : Grupo 1) A las 36 semanas de edad postmenstrual o al egreso (lo que ocurra primero) en menores de 32 semanas de gestación (SDG), y Grupo 2) a los 56 días de vida o al egreso (lo que ocurra primero) en mayores de 32 SDG; y en cada grupo se establece la gravedad de acuerdo a las necesidades de apoyo ventilatorio de la siguientes manera: Leve) Cuando solo se requiere oxígeno al aire ambiente para mantener saturación de oxígeno $\geq 92\%$; Moderada) necesidad de oxígeno suplementario con $FIO_2 > 0,21$ y $< 0,3$ para mantener la saturación de oxígeno de $\geq 92\%$; Grave) requerimiento de oxígeno suplementario con FiO_2 de ≥ 0.3 y / o ventilación con presión positiva: presión soporte, presión positiva continua de las vías respiratorias o cánula nasal con ≥ 2 l por minuto para mantener la saturación de oxígeno $\geq 92\%$. Algunos estudios de función pulmonar realizados con una cantidad mínima de pacientes, de 2 a 19 años de edad, mencionan que la función pulmonar en niños prematuros con DBP se ve disminuida significativamente en comparación a los niños que no cumplen criterios para DBP. También se ha descrito a la DBP como un factor predisponente de asma pero con diferente fisiopatología de la hiperreactividad. Por lo que resulta importante investigar en nuestro medio, respecto a la función pulmonar en niños escolares que tienen antecedente de displasia broncopulmonar.

Objetivos:

Medir el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV_1), la Capacidad Vital Forzada (FVC), la Relación FEV_1/FVC , y la respuesta al broncodilatador, en pacientes de 6 a 12 años de edad, con antecedente de DBP atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal, observacional y analítico. Se revisaron los archivos de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, del CMN La Raza,

IMSS, para identificar los pacientes de 6 a 12 años de edad con antecedente de Displasia Broncopulmonar que fueron atendidos en este servicio durante los años 2005 al 2011.

Los pacientes de ambos sexos se citaron en el servicio de Neumología Pediátrica de la unidad para una evaluación clínica.

Se incluyeron en el estudio a los pacientes no alérgicos al salbutamol y que previo a la realización de la espirometría no habían recibido un broncodilatador de acción rápida o un broncodilatador de acción prolongada en las 12 o 24 horas anteriores respectivamente, que no habían presentado infección respiratoria en la semana previa, ni habían tomado bebidas con cafeína 12 horas antes. Se verificó que contaran con consentimiento informado y pudieran realizar la espirometría de acuerdo con los criterios ATS. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, neumopatía por aspiración, trastorno neuromuscular, enfermedad autoinmune, enfermedad oncológica en tratamiento con quimioterapia o radioterapia, malformación broncopulmonar y cardiopatía compleja, así como pacientes que reciben medicamentos beta 2 bloqueadores. Se eliminaron los pacientes que no pudieron realizar la espirometría o cuya prueba no cumplía los criterios de aceptabilidad y repetibilidad.

La espirometría se realizó de acuerdo a los criterios de la American Thoracic Society (ATS) utilizando un espirómetro Microlab, posteriormente se les aplicó 200 mcg de salbutamol con cámara espaciadora Mca. Nebucor y mascarilla, para repetirles la prueba espirométrica 20 minutos después.

En este estudio se midieron FEV₁, FVC y relación FEV₁/FVC, la respuesta al broncodilatador, género, edad gestacional, peso al nacer, apoyo ventilatorio, requerimiento de oxígeno, índice predictivo de asma, exposición a humo de tabaco, padecimientos asociados; saturación parcial de oxígeno (al medio ambiente), peso y talla actuales.

Se empleó el programa SPSS V20 para el análisis estadístico de los datos. Se reportaron medidas de tendencia central y dispersión. Se aplicaron pruebas de correlación.

El hospital cuenta con el espirómetro Microlab, el resto de los recursos fueron propios de la atención médica habitual de los pacientes.

Resultados

Se realizaron las pruebas de correlación entre las diversas variables y la función pulmonar encontrando significancia estadística entre los días de uso de oxígeno y valores de FEV₁/FVC post broncodilatador, PEF basal, PEF post broncodilatador,

entre el requerimiento de ventilación mecánica y valores de FEV₁ basal, FVC basal, FEV₁ post broncodilatador, FVC post broncodilatador.

Se realizó correlación de la función pulmonar con el uso de esteroides inhalados en los primeros 2 años de vida, encontrando relación significativa con el valor de la relación FEV₁/FVC basal ($p=0.017$).

El índice predictivo de asma, como era de esperarse, se correlacionó significativamente con los valores de FVC basal ($p=0.009$) y post broncodilatador ($p=0.002$) y con la relación FEV₁/FVC post broncodilatador ($p=0.011$).

En cuanto a la exposición a tabaco se tomo en cuenta por separado la exposición durante el embarazo y posterior al nacimiento tanto por parte de la madre como por parte del padre, observando relación significativa entre el tabaquismo materno durante el embarazo y menores valores de FEV₁ basal ($p=0.038$), relación FEV₁/FVC basal ($p=0.020$); tabaquismo durante el embarazo por parte del padre encontrando relación significativo únicamente con la relación FEV₁/FVC post broncodilatador ($p=0.024$) y los valores de PEF basal ($p=0.004$) y PEF ($p=0.000$), el tabaquismo por parte del padre con significancia en FEV₁/FVC post broncodilatador ($p=0.024$) y con el valor de PEF basal ($p=0.004$). En cuanto a exposición post natal por parte de la madre tuvo significancia en FVC post broncodilatador ($p=0.035$), y por parte del padre en FVC post broncodilatador ($p=0.034$), PEF basal ($p=0.031$) y PEF post broncodilatador ($p=0.008$).

Encontramos correlación inversa estadísticamente significativa con el patrón espirométrico y las semanas de gestación ($p=0.020$).

Conclusiones

Al momento del estudio, los valores de FVC basal, FEV₁ post broncodilatador y FVC post broncodilatador fueron más bajos en pacientes con menor peso al nacer. El peso al nacer no se relaciona con la respuesta a broncodilatador.

Los días de ventilación mecánica y los días de uso de oxígeno se relacionan de manera inversa con los valores de FEV₁ basal, FVC basal y post broncodilatador y FEV₁/FVC basal. No se relacionan con la respuesta a broncodilatador.

El uso de esteroide inhalado en los primeros 2 años de vida se relaciona con mejores valores de FEV₁/FVC basal. No modifica la respuesta a broncodilatador en los parámetros medidos.

No existe diferencia en los valores actuales de FEV₁, FVC, relación FEV₁/FVC, y su respuesta al broncodilatador entre mujeres y hombres.

Los pacientes con índice predictivo de asma positivo tienen niveles menores de FVC basal, FVC post broncodilatador y relación FEV₁/FVC post broncodilatador.

En pacientes con exposición a tabaquismo activo por parte de la madre durante el embarazo tuvieron niveles menores de FEV₁ basal y relación FEV₁/FVC basal. Si la madre tuvo tabaquismo pasivo durante el embarazo se encontraron niveles menores en la relación FEV₁/FVC post broncodilatador y PEF basal y post broncodilatador. Si la exposición fue posterior al nacimiento se encontró disminución en niveles de FVC post broncodilatador y PEF basal y post broncodilatador.

Palabras claves: Displasia broncopulmonar, FEV₁, FVC, relación FEV₁/FVC

4. – MARCO TEORICO:

“ Función pulmonar en pacientes en edad escolar con antecedente de displasia broncopulmonar ”

La Displasia broncopulmonar (DBP), fue descrita por primera vez el 1967, por el doctor William Northway en prematuros de 34 semanas de gestación (SDG) con dificultad respiratoria que llegaban a requerir altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica, sin embargo con el paso del tiempo y con los avances médicos y tecnológicos, esta definición se ha ido modificando, debido al incremento en la supervivencia de pacientes de menor edad gestacional, disminución en las secuelas y modificación de la patología gracias al uso de esteroides antenatales y surfactante, además del empleo de menores concentraciones de oxígeno y menores parámetros ventilatorios, modificando la presentación de esta patología que ahora se conoce como antigua displasia broncopulmonar y dando lugar a la nueva displasia broncopulmonar.^{1, 2}

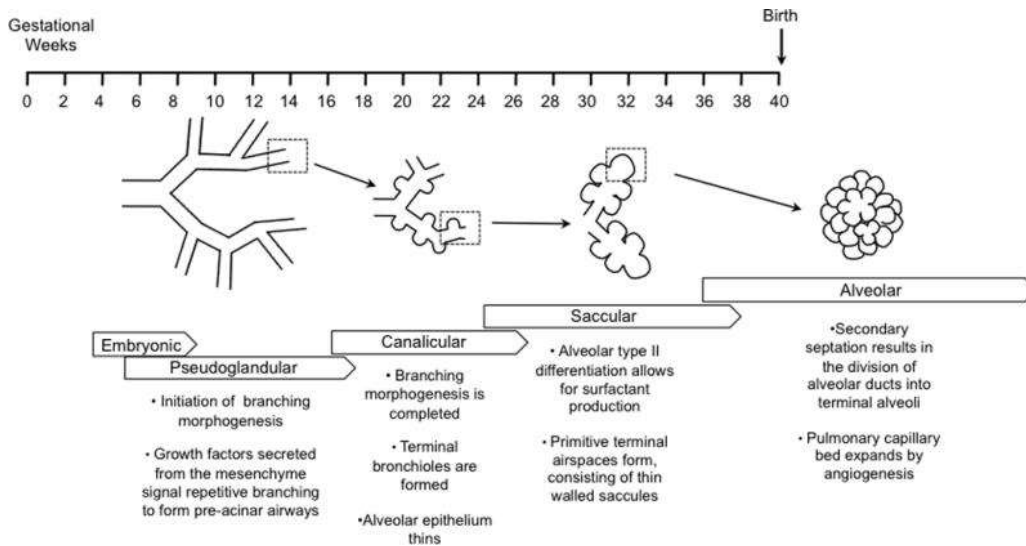
Para entender el concepto de displasia broncopulmonar, es importante conocer las diferentes etapas del desarrollo pulmonar, el cual inicia en la etapa embrionaria a las 4-7 SDG, cuando el intestino anterior da lugar a la yema pulmonar primitiva, la cual se divide en dos yemas pulmonares a cada lado del esófago, las cuales continuaran dividiéndose en las siguientes etapas, dando lugar a la tráquea y las unidades respiratorias terminales.³

En la etapa pseudoglandular de las 7 a las 17 SDG, gracias a factores de crecimiento, se van formando las vías respiratorias pre-acinares a partir del mesodermo circundante y células endodérmicas que forman el epitelio de las vías respiratorias.³

En la fase canalicular (17-25 SDG) se continua la ramificación hasta formar los bronquiolos terminales, a su vez, el epitelio comienza a adelgazarse para dar lugar a la interface gas-sangre primitiva y los neumocitos tipo II inician la producción de surfactante.³

Etapa sacular (24-36 SDG) se inicia la formación de los espacios aéreos terminales primitivos, que constan de sacos con paredes lisas y septos gruesos con una capa capilar doble.³

Etapa alveolar (a partir de las 36 SDG y los primeros años de la infancia) Inicia un proceso de tabicación secundaria, que da lugar a las paredes interalveolares y divide los sacos en alveolos más pequeños, que conforme pasa el tiempo, incrementa la superficie de intercambio gaseoso hasta 20 veces.³



Tomada de Bader CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr* 2014, 26:306–314

INCIDENCIA DE DBP

La displasia broncopulmonar es la causa más común de morbilidad pulmonar en recién nacidos prematuros. La DBP moderada a severa ocurre en el 41% de todos los recién nacidos prematuros extremos, con una incidencia que oscila entre el 85 y 23% de todos los nacidos a las 22 a 28 semanas de gestación (SDG) respectivamente. Casi todos (93%) estos niños desarrollan dificultad respiratoria y el 62% requieren ventilación convencional o de alta frecuencia. Las estrategias para la interrupción de la ventilación mecánica incluyen presión positiva continua de la vía aérea nasal (CPAPN) y cánula nasal de alto flujo (HFNC). La incidencia en el fracaso de la decanulación en neonatos prematuros sigue siendo significativa. Oscila entre el 25 y el 30%. Este problema es más evidente en aquellos con menor edad gestacional y con enfermedad residual que requieren oxígeno suplementario en el momento de la extubación. Aunque la intubación prolongada ha permitido la supervivencia de los pacientes con menor edad gestacional, también ha provocado un aumento en la incidencia de niños dependientes de traqueotomía con estenosis subglótica.⁴

FISIOPATOGENIA

Aun no se conocen con exactitud los mecanismos moleculares y celulares por los cuales se produce la DBP. Se describe una vía activadora de fibroblastos y proliferación en respuesta a cambios en la concentración de oxígeno, llamada vía

Notch, la cual controla el desarrollo de un organismo pluricelular después de la fusión de los gametos y de la aparición de las tres capas germinales del embrión. Se dice que la activación de esta vía inicia cuando ciertas proteínas de membrana de dos células adyacentes interactúan. Estas proteínas se pueden separar en dos grupos: el primero, incluye a las proteínas que funcionan como ligandos, receptores, represores, correpresores y factores de la transcripción, las cuales constituyen el núcleo de la vía y son las que inician la señal; el segundo incluye las proteínas reguladoras que modulan la respuesta celular e influyen en la duración de la señal recibida, modificando de manera directa a las proteínas integrantes del primer grupo por medio de las actividades de las enzimas glucosiltransferasa, proteasa, metaloproteasa y ubiquitina-ligasa.⁵

Se ha observado que, en los fibroblastos del pulmón fetal expuestos a hipoxia e hiperoxia alternas, los organoides desarrollaron una respuesta fenotípica caracterizada por una expresión aumentada de la actina del músculo (α -SMA) y otros genes reguladores en DBP de la vía Notch. La inhibición de la vía Notch con el inhibidor γ -secretasa impidió el desarrollo de proliferación celular y expresión de α -SMA. El análisis de autopsias pulmonares de lactantes que fallecieron con DBP demostró evidencia de la activación de Notch dentro de las áreas fibróticas de los septos alveolares, lo que sugiere a esta vía como clave de la fisiopatogenia de la DBP.²

Entre las semanas de gestación 23 y 32, los pulmones fetales se encuentran en las fases canalicular y sacular del desarrollo. En esta etapa, una combinación agresiones ambientales a los pulmones de los prematuros, incluyendo hiperoxia, ventilación mecánica, inflamación e infección, causa un patrón de lesión pulmonar y cicatrización que se caracteriza por la detención de la alveolización, hipoplasia vascular, aumento de la proliferación de Fibroblastos y desarrollo de fibrosis. La BPD es un trastorno complejo con heterogeneidad clínica: no todos los niños extremadamente prematuros desarrollan BPD, por lo que se involucra la interacción genética y del ambiente.⁵

La exposición a altas concentraciones de oxígeno altera el equilibrio normal de defensa celular de oxidantes y antioxidantes, produciendo un incremento en la producción de radicales libres de oxígeno. La exposición prolongada de los recién nacidos a niveles altos de oxígeno (O_2), causa daño pulmonar que se caracteriza por edema intersticial e intra-alveolar, seguido por la infiltración de proteínas, células inflamatorias y, por último, hemorragia en el espacio alveolar, con detención en la formación de alveolos durante el periodo neonatal, retraso en la maduración pulmonar y disminución de la superficie pulmonar mediante la inhibición de forma permanente del proceso de tabicación.⁶

La septación sacular se ve disminuida de forma permanente y el espacio aéreo del parénquima se incrementa, con dilatación irregular de los alvéolos y conductos alveolares, condiciones que, en ratas, existen hasta la edad adulta. La disminución de la proliferación celular es vista también en la exposición a hiperoxia en el pulmón del recién nacido, sin embargo, ciertos tipos de células, incluyendo las células alveolares tipo II, proliferan cuando se exponen a altos niveles de O₂. Debido a que el proceso de tabicación implica una proliferación muy coordinada y, quizás, la apoptosis de tipos específicos de células, un factor que puede inhibir la síntesis de ADN o inducir la expresión de genes (por ejemplo, la hiperoxia) puede interrumpir fácilmente este proceso de desarrollo del pulmón.⁶

A diferencia de otros órganos, el pulmón completa una porción significativa de su desarrollo inmediatamente antes y después del nacimiento. Durante alveolización, la etapa final del desarrollo de los pulmones, los conductos alveolares se dividen en sacos alveolares por tabicación secundaria y el lecho capilar pulmonar se expande a través de la angiogénesis para aumentar la superficie de intercambio gaseoso de los pulmones. Sin embargo, la etapa postnatal del crecimiento pulmonar, lo hace altamente susceptible a las agresiones ambientales que alteran este programa de desarrollo, requiriendo asistencia respiratoria significativa en etapas tempranas de la vida y muchos demuestran a largo plazo un déficit en la función pulmonar incluyendo obstrucción de la vía aérea y el retraso en el crecimiento pulmonar distal.³

MECANISMOS DE REGENERACIÓN DEL PULMON

Datos recientes sugieren que el pulmón humano tiene cierta capacidad de regeneración después de una lesión, y esto parece ser mayor en los pacientes pediátricos. Mientras que los adultos post-neumectomía muestran datos de un aumento en la capacidad pulmonar total (TLC) en asociación con volúmenes residuales disminuidas, en niños se encontró que tienen incremento similar en la TLC sin disminución del volumen residual, lo que sugiere un crecimiento compensatorio.³

Este aumento de la capacidad de regeneración del pulmón en pacientes jóvenes sugiere que la alveolización puede continuar a través de las dos primeras décadas de la vida postnatal. Algunos autores sugieren que el número de alveolos incrementa después del nacimiento, alcanzando su máximo a los 2 años de edad, con incrementos adicionales en la capacidad pulmonar por aumento en el tamaño alveolar y superficie, en lugar de aumento adicional en el número alveolar. Sin embargo en otros estudios por tomografía computada de alta resolución (TCAR)

obtenida durante los tres primeros años de vida, mostraron que el crecimiento del parénquima pulmonar se debe principalmente a la adición de nuevos alvéolos, en lugar de la expansión de los alvéolos existentes. Por otra parte, estudios recientes en animales, con técnicas morfométricas más avanzadas han demostrado que la tabicación secundaria y la formación de nuevos alveolos continúan en roedores y primates no humanos hasta los puntos análogos de la vida adulta temprana en los seres humanos.³

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La displasia broncopulmonar se define ahora como la necesidad de oxígeno suplementario durante al menos 28 días después del nacimiento, y su gravedad se clasifica de acuerdo a la asistencia respiratoria necesaria.⁷

También se interpreta como un día de DBP en evolución: cualquier uso de ventilación con presión positiva - a saber, la ventilación convencional, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, una combinación de la ventilación convencional y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia u otro ventilación no invasiva - o soporte proporcional de presión, presión positiva continua en la vía aérea o una cánula nasal con ≥ 2 l por minuto de flujo. Los días de BPD en evolución serán contados desde el nacimiento hasta 36 semanas de edad gestacional corregida o la fecha de alta a domicilio, lo que ocurra primero.⁸

Por lo tanto puede definirse a la DBP como enfermedad pulmonar crónica del prematuro con necesidad de oxígeno suplementario al menos durante 28 días de vida, clasificándose al ser evaluados en diferentes momentos de acuerdo a la edad gestacional : Grupo 1) A las 36 semanas de edad postmenstrual o al egreso (lo que ocurra primero) en menores de 32 semanas de gestación (SDG), y Grupo 2) a los 56 días de vida o al egreso (lo que ocurra primero) en mayores de 32 SDG; y en cada grupo se establece la gravedad de acuerdo a las necesidades de apoyo ventilatorio de la siguientes manera: Leve) Cuando solo se requiere oxígeno al aire ambiente para mantener saturación de oxígeno $\geq 92\%$; Moderada) necesidad de oxígeno suplementario con $FIO_2 > 0,21$ y $< 0,3$ para mantener la saturación de oxígeno de $\geq 92\%$; Grave) requerimiento de oxígeno suplementario con FiO_2 de ≥ 0.3 y / o ventilación con presión positiva: presión soporte, presión positiva continua de las vías respiratorias o cánula nasal con ≥ 2 l por minuto para mantener la saturación de oxígeno $\geq 92\%$.⁸

Edad gestacional

	<32 SDG	≥32 SDG
Tiempo de la evaluación	36 semanas de edad pos menstrual (EPM) o egreso a domicilio, lo que ocurra primero	<56 días de edad pos menstrual o egreso a domicilio, lo que ocurra primero
DBP leve	Respiración a aire ambiente a las 36 EPM, o al alta, lo que ocurra primero	Respiración a aire ambiente a los 56 días posnatales o al alta
DBP moderada	Necesidad de <30% de oxígeno a las 36 EPM, o al alta, lo que ocurra primero	Necesidad de <30% de oxígeno a los 56 días posnatales o al alta
DBP severa	Necesidad de ≥30% de oxígeno y/o presión positiva (PIV o cPAP) a las 36 EPM, o al alta, lo que ocurra primero	Necesidad de ≥30% de oxígeno y/o presión positiva (PIV o cPAP) a los 56 días posnatales o al alta

Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2012 American Thoracic Society. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Care Med. 2001;163:1723-9

La clasificación de displasia broncopulmonar identifica la mayoría de los pacientes con mayor riesgo de secuelas respiratorias a largo plazo. Sin embargo, la dependencia de oxígeno prolongada en el período neonatal no predice con precisión el resultado respiratorio a largo plazo, y los marcadores precisos de daño pulmonar crónico en recién nacidos prematuros todavía son insuficientes. De hecho, los bebés con displasia broncopulmonar pueden tener una recuperación clínica y funcional completa, y los síntomas respiratorios y las anomalías de función pulmonar pueden aparecer incluso en pacientes que no requirieron administración de oxígeno suplementario por un periodo prolongado.^{7,9}

Debido a que la ventilación neonatal y la exposición al oxígeno han demostrado ser factores de riesgo para la hiperreactividad bronquial y el asma, niños con antecedentes de DBP leve pueden tener un mayor riesgo que los niños con historia de oxigenoterapia durante 28 días.⁹

Al identificar a los lactantes con DBP leve a severa, los criterios diagnósticos basados en la gravedad se corresponden con el espectro de los resultados pulmonares y del neurodesarrollo observados en los bebés de muy bajo peso al nacimiento sobrevivientes con DBP. A medida que aumentaba la gravedad, aumentaba la duración de la estancia hospitalaria y aumentaba el uso de esteroides

posnatales para la enfermedad pulmonar, encontrando una fuerte relación entre los impedimentos funcionales con la gravedad clínica de la DBP.⁹

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los resultados de los primeros estudios sobre los efectos de la antigua DBP en la función pulmonar sugieren que los lactantes con DBP grave podrían permanecer sintomáticos y muestran evidente obstrucción de las vías respiratorias cuando son adultos. Resultados iniciales de estudios más recientes en niños con la nueva DBP parece ser algo similar a la anterior. Resultados indican que estos niños tienen síntomas respiratorios que se extiende por lo menos hasta los 8 años de edad. Sin embargo, los efectos pulmonares a largo plazo de la nueva DBP no han sido completamente estudiados.¹⁰

La DBP moderada y grave ocasionan insuficiencia respiratoria crónica y prolongada, con dependencia de oxígeno suplementario y numerosas manifestaciones clínicas variadas e inespecíficas de diferente intensidad (disnea, tos, sibilancias recurrentes, taquipnea, tiros intercostales, cianosis y/o crépitos) , es decir, el paciente puede presentar una afección leve que amerite solo cuidados domiciliarios, hasta alteraciones graves que requieran hospitalizaciones frecuentes y prolongadas.

La morbilidad respiratoria de estos niños suele ser común en los primeros 2 años de vida, con un deterioro lento y progresivo de su estado respiratorio o bien pueden presentar exacerbaciones agudas casi siempre relacionadas con infecciones virales y/o hiperreactividad bronquial, ya que el determinante principal de la morbilidad respiratoria es el desarrollo de enfermedad obstructiva de la vía aérea.¹¹

Otros problemas médicos que presentan los niños con DBP son retraso en el desarrollo neurológico, desnutrición, reflujo gastroesofágico, retinopatía del prematuro, pérdida auditiva neurosensorial y/o conductiva.

ALTERACIONES RADIOGRAFICAS

Northway y sus colegas observaron cambios en las radiografías de tórax de los bebés prematuros que incluyeron opacidades fibróticas lineales y regiones sobre distendidas del parénquima pulmonar y denominaron esta condición displasia broncopulmonar para describir los cambios radiológicos como resultado de la ventilación mecánica prolongada.¹²

Toce y colaboradores adaptaron los sistemas de puntuación clínica y radiográfica para determinar objetivamente la gravedad de la DBP; su sistema de puntuación (modificado de Edwards) incorpora factores que describen anormalidades cardiovasculares, sobre distensión, enfisema, fibrosis / anormalidades intersticiales y la impresión subjetiva general. Los investigadores señalan que, dadas las características clínicas inespecíficas de la DBP, el diagnóstico clínico moderno de la DBP no incorpora un componente radiológico y en su lugar se centra en la necesidad clínicamente evaluada de oxígeno suplementario. Estas características radiológicas sólo prevalecen en los casos más graves de DBP; sin embargo, muchos pacientes con síntomas respiratorios significativos pueden presentar anomalías radiográficas menores. Algunos estudios informan que estas anormalidades son persistentes con la edad incluso cuando la función respiratoria mejora.¹²

FUNCION PULMONAR

Los estudios realizados en lactantes y niños pequeños con DBP usando la técnica de compresión toraco-abdominal rápida (RTC) han encontrado una muestra de volumen corriente de su máxima capacidad funcional residual (Vmax FRC) menor que en niños normales y disminuye durante el primer año de vida además de una reducción en el flujo espiratorio forzado; FVC y CPT normales; aumento del volumen residual (VR) y relación RV/TLC; y muestran obstrucción de las vías respiratorias y atrapamiento de aire en comparación con los lactantes sanos nacidos a término.¹³

Sin embargo, la evidencia es escasa en cuando a que la DBP contribuye a la reducción en la función pulmonar a una edad temprana; aunque la espirometría a la edad de 11 años mostró que en los niños que nacieron extremadamente prematuros, que también sufría de BPD tenían una menor función pulmonar.¹³

Un estudio a 43 niños con DBP y 32 prematuros sin DBP encontró que los niños varones prematuros con displasia broncopulmonar han reducido los flujos pulmonares durante los 2 primeros años de vida, en comparación con los niños varones prematuros sin DBP.¹³

Fawke y cols analizaron mediante espirometría la función pulmonar en niños con antecedente de prematuridad extrema con y sin displasia broncopulmonar en comparación con sus compañeros de clase, se encontró que entre los nacidos con prematuridad extrema con antecedente de DBP, tanto los resultados de la espirometría basal y post broncodilatador fueron significativamente menores en los pacientes que cursaban con asma, mientras que no hubo diferencias en la función

pulmonar de acuerdo con la condición de asma en cualquiera de los sujetos de control en el aula o aquellos con prematuridad extrema pero sin DBP.¹⁴

Doyle cols realizaron un estudio en 147 pacientes en Australia con peso al nacer <1500 g, 33 (22%) tenía DBP y se realizaron pruebas de funcionamiento pulmonar a la edad promedio de 18.9 años, reflejando flujo de aire bajo en comparación con aquellos que no tenían DBP. Se encontraron como anomalías FEV₁ <75% del predicho en 10 (30.3%) pacientes, FEV₁/FVC <75% del predicho en 14 (42.4%), con p= 0.001.¹⁵

En algunos estudios se menciona que la función pulmonar de niños prematuros, medida mediante FEV₁, era significativamente menor que los sujetos control nacidos a término, otros muestran una obstrucción marcada de las vías aéreas con FEV₁ por debajo de 80%, que tiende a empeorar con el tiempo, pero no definen en qué medida o porcentaje se presentan dichos hallazgos o si existe respuesta a broncodilatador.¹⁶

Filippone y cols describen otro estudio prospectivo realizado entre octubre 1992 y abril 2008 con 17 sobrevivientes de DBP, se midió flujo máximo de la capacidad residual funcional (VmaxFRC) a los 2 años y la función pulmonar entre 9 y 15 años. El seguimiento del grupo de DBP entre los 2 y 15 años mostró un cambio significativo en el puntaje promedio para FEV₁. No hubo cambios significativos en el puntaje para las variables espirométricas entre los 9 y 15 años. Los prematuros sin DBP y los nacidos a término a las edades de 9 y 15 años fueron el grupo control. Los prematuros sin DBP también tenían los valores significativamente más bajos de FEV₁ respecto a los nacidos a término. El FEV₁ disminuyó significativamente entre los 9 y 15 años de edad en los 9 sobrevivientes de DBP con VmaxFRC inferior al percentil 5 a los 2 años de edad.¹⁷

En otro de sus estudios, realizado en 7 niños y 11 niñas de edad media de 8.8 años con peso al nacer de 903 g y edad gestacional media de 28.3 semanas, Filippone encontró en 3 de ellos tolerancia reducida al ejercicio, y en uno con uso regular de medicamentos para síntomas similares al asma.¹⁸

Los 15 restantes sin signos clínicos o síntomas de obstrucción de vías respiratorias (disnea, tos persistente, opresión torácica, sibilancias) en los 12 meses previos a la evaluación de la función pulmonar en edad escolar. Se encontró saturación arterial de oxígeno mayor del 95% en todos. 6 niños tenían antecedentes familiares de asma, atopia o ambos, pero sólo uno tuvo reacción cutánea en prick positiva. De estos, (83%) tenía limitación leve a severa, FEV₁ y FEF 25-75 por debajo del 60% del predicho en 4 y 9 niños respectivamente. La limitación del flujo de aire no se vio

afectada por la inhalación de salbutamol (300 mcg) en 13 niños, los 5 restantes mostraron aumento de 22% de los valores de FEV₁ después del broncodilatador.¹⁸

TRATAMIENTO

El uso de esteroide sistémico debe ser muy bien evaluado en relación con los efectos adversos a corto plazo y el potencial de deterioro del desarrollo neurológico. Los corticosteroides inhalados se usan rutinariamente para el tratamiento de síntomas asmáticos en estos niños, pero pocos estudios han documentado su eficacia clínica para el tratamiento ambulatorio de la DBP. Los broncodilatadores inhalados (es decir, los agonistas beta2, agentes anticolinérgicos) pueden mejorar la función pulmonar disminuyendo la resistencia de las vías aéreas en paciente con DBP e hiperreactividad. La etiología de las sibilancias en niños con DBP es diferente del asma verdadera, y pocos estudios han evaluado la eficacia de los broncodilatadores en pacientes estables con DBP más allá del período neonatal. La administración rutinaria de broncodilatadores a pacientes con enfermedad pulmonar crónica no es garantizada y debe reservarse para los niños con evidencia clínica o funcional de obstrucción reversible de las vías respiratorias.^{9, 19}

Otro de los manejos iniciales es la terapia con oxígeno, cuyo objetivo es promover el crecimiento y la reparación del pulmón en desarrollo, mejorar la tolerancia al ejercicio, optimizar el desarrollo cognitivo y reducir el riesgo de hipertensión pulmonar. Estos efectos positivos se deben a la capacidad del oxígeno para reducir la presión de la arteria pulmonar, la vasoconstricción hipóxica funcionalmente reversa y disminuir el metabolismo.^{9, 20}

Todavía existe controversia con respecto a los criterios específicos para el uso de oxigenoterapia domiciliaria para lactantes con DBP a pesar de más de 20 años de uso, así como su impacto en el resultado del paciente⁹ al igual que el resto de la terapéutica, dado que no existe un tratamiento específico para displasia broncopulmonar, de hecho no se cuenta con una guía de práctica clínica que unifique los conocimientos en cuanto a DBP.²⁰

El tratamiento incluye de manera importante la nutrición y aporte calórico adecuados,^{9,18} tratar las comorbilidades, recibir las vacunas estándar de la infancia acordes con su edad cronológica, anticuerpos monoclonales que proporcionan inmunidad pasiva contra la enfermedad grave del virus sincicial respiratorio en las poblaciones de alto riesgo.^{9, 21}

La sobrevivencia de los pacientes extremadamente prematuros y de muy bajo peso al nacimiento ha incrementado gracias a los avances en medicina y a las nuevas tecnologías.

Hasta la fecha no se ha establecido claramente el comportamiento funcional respiratorio de los pacientes sobrevivientes de displasia broncopulmonar en edades posteriores a la infancia, algunos estudios han reportado reversibilidad del 22% con la administración de broncodilatador y el resto solo obstrucción fija con fisiopatología de la hiperreactividad distinta a la de los niños con asma, sin embargo también se ha relacionado a la DBP como un factor predisponente de asma.

Debido a la variabilidad de los resultados publicados y a la falta de reportes nacionales de trabajos de investigación realizados en niños escolares con antecedente de displasia broncopulmonar, es importante desarrollar estudios en nuestro medio que midan aspectos de su función pulmonar con la finalidad de generar conocimiento que ayude a evaluar los algoritmos de manejo actuales.

Se describe que en Estados Unidos y Europa aproximadamente uno de cada nueve recién nacidos vivos es prematuro, estos bebés tienen riesgo de desarrollar una elevada morbilidad respiratoria, especialmente durante el primer año de vida con síntomas respiratorios recurrentes o crónicos, tales como sibilancias, tos y signos de falla respiratoria, que se correlacionan inversamente con la edad gestacional y con el peso al nacer, predominando en el sexo masculino y en aquellos con DBP.²² De 35-45% de los niños nacidos antes de las 28 SDG van a desarrollar DBP de severidad variable y están en riesgo de consecuencias a largo plazo en múltiples órganos y sistemas principalmente en escolares y adultos.²²

El Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México reporta que su incidencia de DBP en recién nacidos con muy bajo peso al nacer (menor de 1500 g) es del 20-40% y en los menores de 1000 g es del 40 al 60. Entre los pacientes de 500 y 750 g, la incidencia de DBP es del 52%.²³

Sin embargo se desconoce la función pulmonar de estos pacientes en etapas posteriores de su vida, lo que repercute en el seguimiento y tratamiento de los mismos, así como en las medidas preventivas para mejorar su calidad de vida a largo plazo.

A nivel mundial existen pocos estudios que valoran la función pulmonar de pacientes en la edad escolar y adulta con antecedente personal de displasia broncopulmonar. En nuestro país no se ha reportado algún estudio que defina o mencione el seguimiento de la función pulmonar en estos niños.

En este tipo de niños, el conocer la evolución funcional respiratoria a largo plazo es de gran importancia para tomar las medidas necesarias en las primeras etapas de la vida, optimizar el tratamiento, prevenir secuelas y mejorar la calidad de vida.

5. - OBJETIVOS

a) General.

Medir la función pulmonar con base en el FEV₁, la FVC, la relación FEV₁/FVC y la respuesta al broncodilatador, en pacientes de 6 a 12 años de edad con antecedente de displasia broncopulmonar atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General del CMN La Raza, IMSS.

b) Específicos:

- Evaluar si existe correlación entre el peso al nacer y los valores actuales de FEV₁, FVC, relación FEV₁/FVC, y su respuesta al broncodilatador.
- Medir si existe asociación entre el tipo de apoyo ventilatorio y los valores actuales de FEV₁, FVC, relación FEV₁/FVC, y su respuesta al broncodilatador.
- Medir si existe asociación entre el uso de esteroide inhalado en los primeros 2 años de vida y los valores actuales de FEV₁, FVC, relación FEV₁/FVC, y su respuesta al broncodilatador.
- Comparar por género los valores actuales de FEV₁, FVC, relación FEV₁/FVC, y su respuesta al broncodilatador.
- Analizar si existe asociación entre el índice predictivo de asma y los valores actuales de FEV₁, FVC, relación FEV₁/FVC, y su respuesta al broncodilatador.
- Medir la saturación de oxígeno, mediante oximetría de pulso en cada uno de los pacientes
- Analizar la presencia de humo de tabaco sobre los resultados de FEV₁, FVC y relación FEV₁/FVC.

6. - HIPOTESIS

Por tratarse de un estudio observacional no requiere hipótesis.

7. – MATERIAL Y METODOS

a) Tipo de estudio.

Transversal, observacional, analítico

b) Universo de estudio:

Pacientes de 6 a 12 años de edad con antecedente de DBP atendidos en la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

c) Lugar donde se realizará el proyecto.

Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

8. – CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Criterios de inclusión.

1. Pacientes de 6 a 12 años de edad, que cumplieron los criterios de displasia broncopulmonar.
2. Que realizaron espirometría de acuerdo con los criterios ATS
3. Que no eran alérgicos al salbutamol.
4. Que previo a la realización de la espirometría no habían recibido un broncodilatador de acción rápida o un broncodilatador de acción prolongada en las 12 o 24 horas anteriores, respectivamente.
5. Que no hayan presentado infección respiratoria en la semana previa a la realización de la espirometría.
6. Que no hayan tomado bebidas con cafeína 12 horas previas a la realización de la espirometría.
7. Con consentimiento informado

b) Criterios de exclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, neumopatía por aspiración, trastorno neuromuscular, enfermedad autoinmune, enfermedad oncológica en tratamiento con quimioterapia o radioterapia, malformación broncopulmonar ni cardiopatía compleja.
2. Que reciben medicamentos beta 2 bloqueadores.

c) Criterios de eliminación.

Pacientes que no realizaron espirometría o que no cumplían los criterios de aceptabilidad y repetibilidad.

9. – METODOLOGÍA

1. Se revisaron los archivos de Neumología Pediátrica para identificar los pacientes de 6 a 12 años de edad con diagnóstico de Displasia Broncopulmonar atendidos en el servicio y que cumplieron con los criterios de selección.
2. Una vez identificados los pacientes, se les llamó telefónicamente para proporcionarles una cita en el servicio de Neumología Pediátrica.
3. Durante la cita en el Servicio de Neumología Pediátrica se midió peso, talla y saturación percutánea de oxígeno, se realizó evaluación clínica, determinando si se cumplían los criterios de selección.
4. Se realizó espirometría de acuerdo a los criterios ATS utilizando un espirómetro Microlab colocando el paciente sentado con pinza nasal y se le indicó que realizara maniobra de capacidad vital forzada, se aplicó 200 mcg de salbutamol a través de cámara espaciadora con boquilla Mca Nebucor, 20 minutos después se repitió la prueba.
5. Se investigó en el expediente clínico las variables de estudio.
6. Se registraron las mediciones en el instrumento de recolección de datos.
7. Se empleó el programa SPSS V20 para el análisis estadístico de los datos.

Muestreo:

Consecutivo

Tamaño de la muestra:

Considerando el valor alfa de 0.05, el valor beta de 95% de una población de 54 pacientes de primera vez por año y un nivel de confianza del 95% se requirió una muestra de 48 pacientes.

Análisis estadístico.

- Los resultados se agruparon, ordenaron y clasificaron con el propósito de construir gráficos y cuadros.
- Se realizó una base de datos en el programa Excel (Microsoft Office 2013)
- Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows.
- Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes.
- Las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la curva de distribución de los datos numéricos.
 - En caso de distribución simétrica se utilizó medias y desviaciones estándar.
 - En caso de curva no simétrica se utilizó medianas, mínimos y máximos.
- Para medir la correlación entre peso al nacimiento y parámetros espirométricos de estudio se aplicó la prueba r de Pearson en caso de una distribución normal o rho de Spearman si la distribución no fue normal, con Intervalo de Confianza de 95%
- Para conocer la asociación entre las variables cualitativas y las variables espirométricas del estudio se empleó la prueba de regresión lineal.
- Para conocer la asociación entre las variables cualitativas y las variables espirométricas del estudio se empleó la prueba de regresión lineal.

10. – ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo se ajusta a los principios de la investigación establecidos en la Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial: Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea

Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el protocolo pertenece a la categoría II que implica riesgo mínimo y requiere consentimiento informado escrito.

El protocolo fue sometido a aprobación del comité Local de investigación y ética.

11. - RECURSOS.

Recursos Humanos.

- Una médica residente de la especialización en Neumología Pediátrica y una Neumóloga Pediatra.

Recursos Materiales.

- Espirómetro marca microlab propio del servicio de Neumología Pediátrica
- Archivo clínico
- Artículos de papelería, computadora e impresora propios de la unidad médica.

Recursos Financieros.

Recursos habituales para la atención de los pacientes.

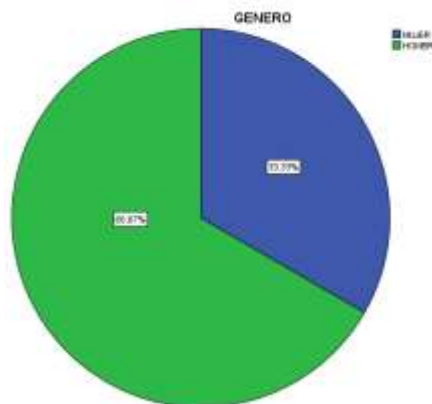
12. – RESULTADOS

Se revisaron los archivos del servicio de Neumología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza, del CMN La Raza IMSS para obtener datos generales de los pacientes.

Se incluyeron 43 pacientes de 5 a 12 años de edad con antecedente de Displasia Broncopulmonar, que cumplieron con los criterios de selección, de los cuales se excluyeron 4 que no pudieron realizar la prueba espirométrica, quedando con 39 pacientes en total.

Los pacientes se citaron en el consultorio de Neumología pediátrica, en diferentes días, en turno matutino, realizando firma de consentimiento informado y captura en hoja de datos, se midieron las siguientes variables: edad, genero, peso, talla, IMC, percentiles de IMC, porcentaje de predichos de FEV₁/FVC, FEV₁, FVC y PEF basales y posteriores a la aplicación de 200 mcg de broncodilatador (salbutamol aerosol en inhalador de dosis medida (MDI) con cámara espaciadora con boquilla Mca Nebucor)

Se analizaron 39 pacientes, de los cuales 33.3% (n=13) eran mujeres y 66.7% (n=26) hombres (gráfica 1)

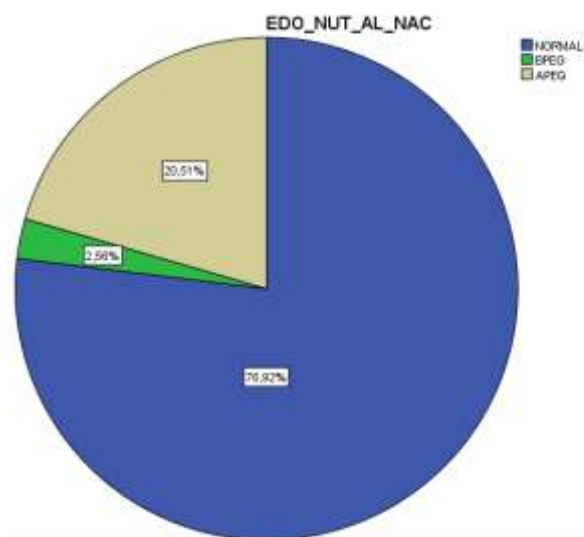


Gráfica 1

La edad media del estudio fue de 7.97 ± 2.2 años (mínimo 5 y máximo 12 años). De acuerdo con el Centro de Control de Enfermedades (CDC), el estado nutricional de

los pacientes al momento de la evaluación se encontró con una mediana de percentiles de IMC de 25, de los cuales 15.4% (n=3) se clasificaron con bajo peso, 15.4% (n=6) con sobrepeso, 15.4% (n=6) con obesidad y 53.9% (n=21) con peso adecuado para la edad.

Los antecedentes y condiciones perinatales fueron los siguientes: edad gestacional media de 29.6±3.6 semanas (mínimo de 24 y máximo de 36 SDG), peso promedio al nacer de 1431 ± 578 gramos (mínimo de 650 y máximo de 2890), encontrando así que 76.9% (n=30) de los pacientes tuvo peso adecuado para la edad gestacional de acuerdo con percentiles del CDC.



Se analizaron las variables mencionadas, encontrado exposición a tabaquismo como se muestra en la siguiente tabla:

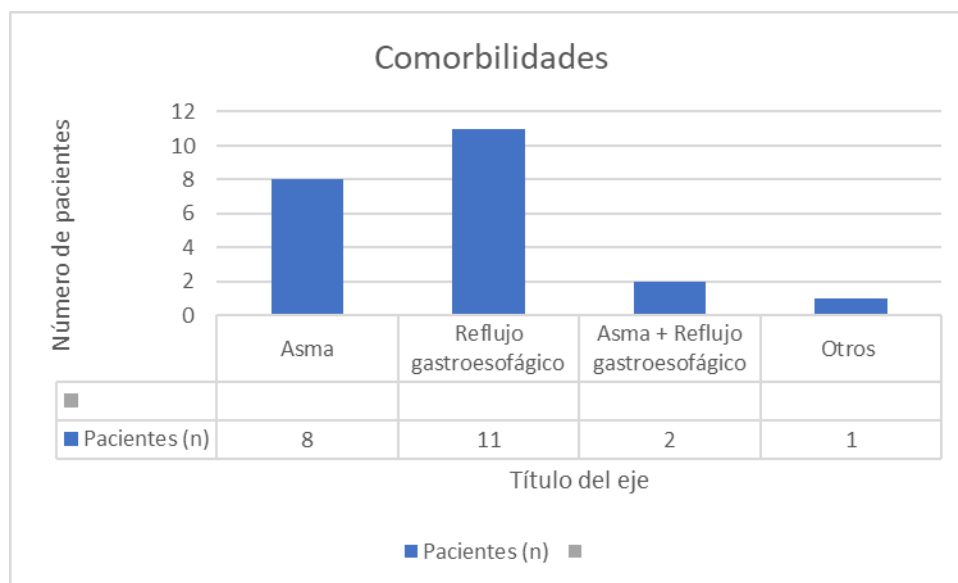
Periodo exposición	Tabaquismo pasivo	
	Si	No
Madre durante el embarazo (n)	25.6% (10)	74.4% (29)
Padre durante el embarazo (n)	15.4% (6)	84% (33)
Madre posterior al embarazo (n)	30.8% (12)	69.2% 27)
Padre posterior al embarazo (n)	33.3 (13)	66.7% (26)

El 74.4% de los pacientes (n=29) ameritaron manejo con ventilación mecánica observándose una mediana de duración de 30 días (mínimo 0, máximo 120); del total de la muestra 7.7% (n=3) se empleó en la etapa neonatal CPAP nasal, dos de ellos durante 15 días y el tercero por 60 días. El requerimiento de oxígeno de los pacientes fue de 0.5 hasta 1 litro por minuto con una duración mediana de 60 días (mínimo 5 y máximo 1095 días).

Sólo el 33.3% (n=13) de los pacientes recibió esteroides antenatales y en el 51.3% (n=20) se aplicaron de 1 a 2 dosis de surfactante.

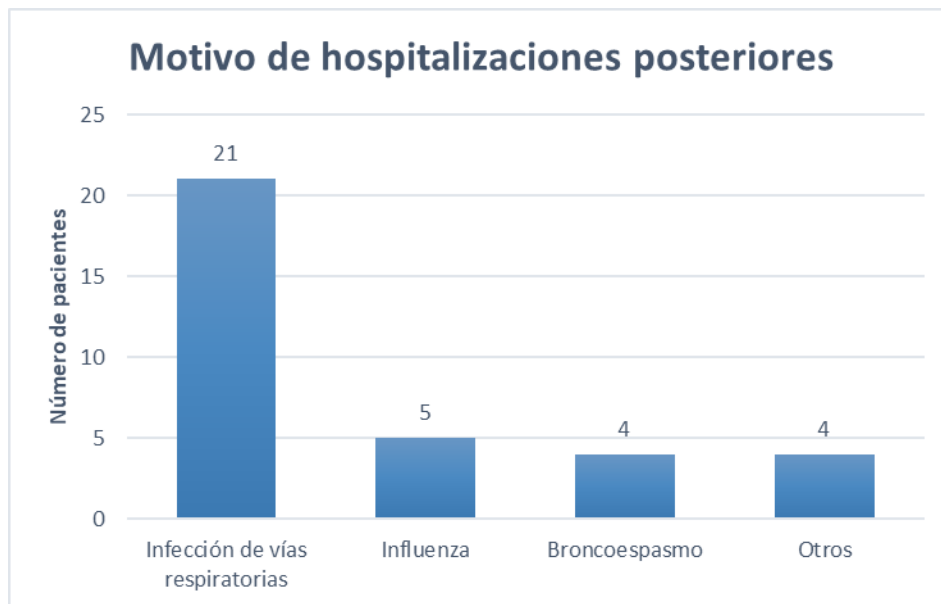
Al aplicar el Índice Predictivo de Asma, éste se encontró positivo en el 30.8% (n=12) de los estudiados.

La morbilidad asociada que se encontró en estos pacientes fue principalmente:

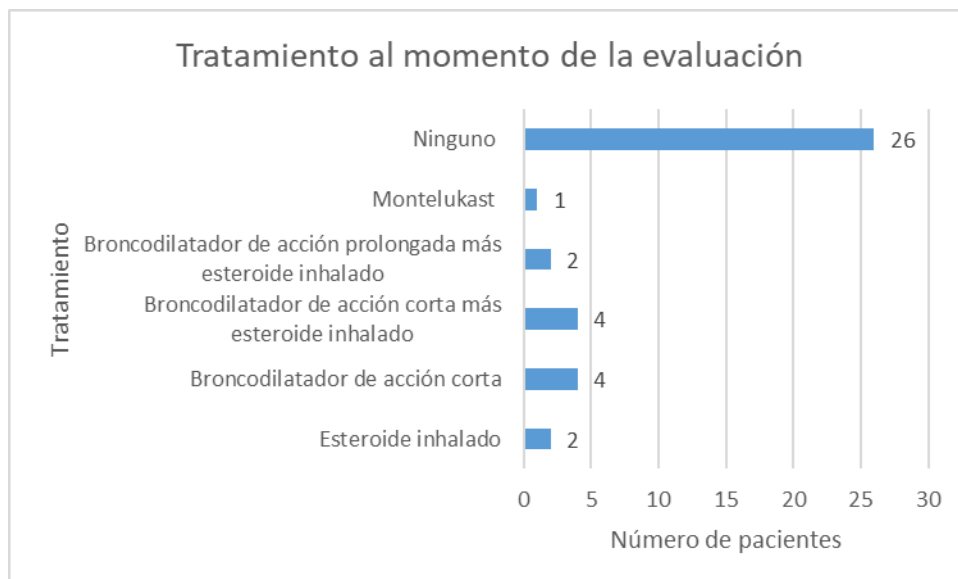


Del total de la muestra 48.7% (n=19 pacientes) no requirió alguna hospitalización posterior a su egreso, sin embargo, en el 51.3% (n=30) se registraron de 1 a 7 nuevos ingresos por los siguientes motivos: infección de vías respiratorias, influenza (diferenciado por su importancia epidemiológica), broncoespasmo u otros motivos

como la aplicación de pulsos de metilprednisolona, realización de cateterismo y corrección hernia inguinal, los cuales se especifican en el siguiente gráfico:



El 17.9% (n=7) de los pacientes recibió manejo con esteroides inhalados en los primeros 2 años de vida. Al momento de la evaluación 66.7% (26) se encontraba sin medicamentos. El tratamiento empleado en el resto de los pacientes al momento de la evaluación se muestra en el siguiente gráfico:



Al realizarles espirometría se observaron los siguientes patrones funcionales:

Patrón espirométrico		Número de pacientes	%
Normal	sin respuesta significativa a broncodilatador	6	15.4
	Respuesta significativa a broncodilatador	1	2.6
Obstrutivo	Con respuesta a broncodilatador	13	33.3
	Sin respuesta a broncodilatador	17	43.6
Sugestivo de restricción		2	5.1

Se reportaron los siguientes valores espirométricos:

Parámetro espirométrico	Resultado \bar{X}
FEV₁ Basal	81.02 ± 15.55
FEV₁ Post broncodilatador	87.23 ± 15
FVC Basal	88.71 ± 12.12
FVC Post broncodilatador	91.36 ± 13.1
FEV₁/FVC basal	77.51 ± 10.84
FEV₁/FVC post broncodilatador	81.9 ± 10.38
PEF basal	60.23 ± 21.67
PEF post broncodilatador	70.41 ± 21.58

Correlación

Se realizaron las pruebas de correlación entre las diversas variables y la función pulmonar encontrando significancia estadística en las siguientes:

Valor espirométrico	Correlación
FEV₁/FVC basal	Días de ventilación mecánica (p=0.006 ^{***})
FEV₁ basal	Ventilación mecánica (p=0.016 [*])
FVC basal	Peso al nacer (p=0.006 [*]), ventilación mecánica (p=0.000 [*])
FEV₁/FVC post broncodilatador	Días de uso de oxígeno (p=0.003 [*])
FEV₁ post broncodilatador	Peso al nacer (p=0.028 [*]), ventilación mecánica (p=0.042 [*])
FVC post broncodilatador	Peso al nacer (p=0.008 [*]), ventilación mecánica (p=0.006 [*])
PEF basal	Días de uso de oxígeno (p=0.000 ^{**}), días de ventilación mecánica (p=0.024 ^{***})
PEF post broncodilatador	Días de uso de oxígeno (p=0.004 ^{**})

*Prueba r de Pearson

** Prueba rho de Spearman

Se analizó la correlación de la función pulmonar con el uso de esteroides inhalados en los primeros 2 años de vida, encontrando relación significativa con el valor de la relación FEV₁/FVC basal (p=0.017), como se muestra en la siguiente tabla:

Uso de esteroides inhalados en los primeros 2 años de vida		
	r *	p
FEV₁/FVC basal	0.341	0.017
FEV₁ basal	0.23	0.08
FVC basal	0.017	0.459
FEV₁/FVC post broncodilatador	0.002	0.496
FEV₁ post broncodilatador	0.084	0.306
FVC post broncodilatador	0.158	0.169
PEF basal	0.064	0.348
PEF post broncodilatador	0.109	0.254

*Prueba r de Pearson

El índice predictivo de asma, como era de esperarse, se correlacionó significativamente con los valores de FVC basal (p=0.009) y post broncodilatador (p=0.002) y con la relación FEV₁/FVC post broncodilatador (p=0.011).

En cuanto a la exposición a tabaco se tomó en cuenta por separado la exposición durante el embarazo y posterior al nacimiento tanto por parte de la madre como por parte del padre, observando relación significativa entre el tabaquismo materno durante el embarazo y los valores de FEV₁ basal (p=0.038), relación FEV₁/FVC basal (p=0.020); tabaquismo durante el embarazo por parte del padre encontrando relación significativo únicamente con la relación FEV₁/FVC post broncodilatador (p=0.024) y los valores de PEF basal (p=0.004) y PEF (p=0.000), el tabaquismo por parte del padre con significancia en FEV₁/FVC post broncodilatador (p=0.024) y con el valor de PEF basal (p=0.004). En cuanto a exposición post natal por parte de la madre tuvo significancia en FVC post broncodilatador (p=0.035), y por parte del padre en FVC post broncodilatador (p=0.034), PEF basal (p=0.031) y PEF post broncodilatador (p=0.008). Estos hallazgos se describen en la siguiente tabla:

EXPOSICIÓN AL HUMO DEL TABACO					
		Durante el embarazo		Posterior al nacimiento	
		Madre fumadora	Padre fumador	Madre fumadora	Padre fumador
FEV₁/FVC basal	r*	0.329	-0.228	0.124	-0.223
	p	0.020**	0.082	0.227	0.086
FEV₁ basal	r*	0.287	0.082	-0.054	-0.213
	p	0.038**	0.309	0.371	0.097
FVC basal	r*	0.123	0.225	-0.292	-0.257
	p	0.228	0.084	0.035**	0.057
FEV₁/FVC post broncodilatador	r*	-0.120	-0.320	-0.007	-0.216
	p	0.233	0.024**	0.482	0.094
FVC post broncodilatador	r*	0.052	-0.051	-0.099	-0.296
	p	0.376	0.380	0.274	0.034**
PEF basal	r*	0.086	-0.420	0.072	-0.302
	p	0.301	0.004**	0.332	0.031**
PEF post broncodilatador	r*	0.102	-0.516	0.032	-0.385
	p	0.268	0.000**	0.423	0.008**

*rho de Spearman

** Valores estadísticamente significativos

Encontramos correlación inversa estadísticamente significativa con el patrón espirométrico y las semanas de gestación (p=0.020).

13. – DISCUSIÓN

En la literatura mundial, pero sobre todo en la mexicana, contamos con escasa evidencia respecto a la contribución de la DBP en la reducción de la función pulmonar a una edad temprana. Sanchez-Solis M y cols. reportan una menor función pulmonar en niños que nacieron extremadamente prematuros.

Nuestro hallazgo fue muy similar en cuanto al peso al nacer de los pacientes y la media de FVC basal, FEV₁ post broncodilatador y FVC post broncodilatador, y al correlacionar el peso al nacer y la reversibilidad no encontramos significancia estadística, pero al analizar la reversibilidad en los pacientes con Índice Predictivo de Asma podemos considerar que dicha reversibilidad está dada por los factores predisponentes a esta enfermedad y no a la Displasia Broncopulmonar en sí.

A diferencia de Sanchez-Solis y cols, no encontramos relación con el género y la función pulmonar, pero si observamos relación entre el género y la edad gestacional, en donde observamos mayor frecuencia de varones prematuros.

Fawke y cols encontraron valores espirométricos significativamente menores en los pacientes con asma y antecedente de DBP en comparación con los pacientes con asma sin antecedente de DBP. Nosotros no tuvimos un grupo control sin embargo encontramos valores significativamente menores de FEV₁ y FVC tanto basales como post broncodilatador en pacientes con antecedente de requerimiento de ventilación mecánica. No hubo diferencia significativa en las relaciones FEV₁/FVC basal y post broncodilatador, hallazgos muy similares a los encontrados por Doyle y cols, en cuyo estudio encontraron valores de FEV₁/FVC y FEV₁ menores al 75% del predicho.

Filippone y cols en su seguimiento a pacientes con DBP a los 9 y 15 años, encontraron limitación al flujo de aire sin respuesta a salbutamol en FEV₁, correlacionándolo con factores de riesgo para reversibilidad, además de una saturación transcutánea de oxígeno normal, al igual que en nuestro estudio.

Los estudios encontrados refieren que la función pulmonar tiende a empeorar con el tiempo, pero no definen en qué medida o porcentaje, o si existe respuesta a broncodilatador. En nuestro estudio consideramos pacientes en edad escolar, haciendo énfasis en la detección temprana de los factores de riesgo asociados y en la necesidad de un seguimiento estrecho que identifique de manera temprana el deterioro de la función pulmonar.

Otro de nuestros hallazgos importantes son los mejores resultados en el valor de FEV₁/FVC basal en pacientes que fueron tratados con esteroides inhalado en los primeros 2 años de vida.

También encontramos una disminución en la función pulmonar ante la exposición a tabaquismo pasivo durante el embarazo y posterior al nacimiento por parte de los

padres, con mayor relevancia en la exposición durante el embarazo, aunque esto puede ir en relación con la mayor predisposición a prematuridad y bajo peso al nacimiento.

Cabe mencionar que nuestro estudio tiene debilidades como lo fue el tamaño de la muestra y que algunos pacientes se eliminaron por la dificultad para contactarlos o porque no pudieron realizar la prueba espirométrica, por lo que conviene realizar estudios extensos y con grupo control para correlacionar de distinta manera las variables.

14. – CONCLUSIONES

- 1.- Al momento del estudio, los valores de FVC basal, FEV₁ post broncodilatador y FVC post broncodilatador fueron más bajos en pacientes con menor peso al nacer. El peso al nacer no se relaciona con la respuesta a broncodilatador.
- 2.- Los días de ventilación mecánica y los días de uso de oxígeno se relacionaron de manera inversa con los valores de FEV₁ basal, FVC basal y post broncodilatador y FEV₁/FVC basal. No se relacionan con la respuesta a broncodilatador.
3. El uso de esteroide inhalado en los primeros 2 años de vida se relaciona con mejores valores de FEV₁/FVC basal. No modifica la respuesta a broncodilatador en los parámetros medidos.
4. No existe diferencia en los valores actuales de FEV₁, FVC, relación FEV₁/FVC, y su respuesta al broncodilatador entre mujeres y hombres.
5. Los pacientes con índice predictivo de asma positivo tienen niveles menores de FVC basal, FVC post broncodilatador y relación FEV₁/FVC post broncodilatador.
- 6.- La saturación en todos los pacientes fue mayor a 90%
- 7.- Los pacientes con madres que fumaron durante el embarazo tuvieron niveles basales menores de FEV₁ y relación FEV₁/FVC. Si la madre tuvo tabaquismo pasivo (padre fumador) durante el embarazo se encontraron niveles menores en la relación FEV₁/FVC post broncodilatador y PEF basal y post broncodilatador. Si la exposición fue posterior al nacimiento se encontró disminución en niveles de FVC post broncodilatador y PEF basal y post broncodilatador.

15.- BIBLIOGRAFIA

- ¹ Linares M. La nueva displasia broncopulmonar desde el punto de vista del neumólogo pediatra. *Neumol Pediatr* 2015; 10 (3): 111 – 117.
- ² Sucre JM, Wilkinson D, Vijayaraj P, Paul M, Dunn B, Alva-Ornelas JA, Gomperts BN. A three-dimensional human model of the fibroblast activation that accompanies bronchopulmonary dysplasia identifies Notch-mediated pathophysiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016; 310: L889–L98.
- ³ Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr* 2014, 26:306–314.
- ⁴ Amin RS, Rutter MJ, Airway disease and Management in bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 42 (2015) 857 – 870.
- ⁵ Patiño-Bravo A., Baizabal-Aguirre V. La vía de señalización notch y el desarrollo embrionario animal. *REB*. 2005; 24 (3,4): 87-96.
- ⁶ Manji JS, O´Kelly CJ, Leung WI, Olson DM. Timing of hyperoxic exposure during alveolarization influences dage mediated by leukotrienes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001; 281 (4): L799-L806.
- ⁷ Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1946-55.
- ⁸ Meyer S, Franz AR, Bay J, Gortner . Developing better and practical definition of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Pediatr*. 2017;106 (5): 842.
- ⁹ Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2005: 116 (6): 1353-1360.
- ¹⁰ Groothuis JR, Makari D. Definition and outpatient management of the very low-birth-weight infant with bronchopulmonary dysplasia. *Adv Ther*. 2012; 29 (4):297-311.
- ¹¹ Pérez P., Navarro M. Mesa redonda. Seguimiento de la Patología Respiratoria del Recién Nacido. Seguimiento Posterior al Alta de la Unidad Neonatal. *An Pediatric*. 2003; 58:46-53.
- ¹² Walkup LL, Woods JC. Newer Imaging techniques for Bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015; 42: 871–887.
- ¹³ Sanchez-Solis M, García-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Péres-Fernandez V, Pastor-Vivero M, Modejar-Lopez P. Lung Function Among Infants Born Preterm,

With or Without Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2012; 47:674–681.

¹⁴ Fawke J, Lum S, Kirby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung Function and Respiratory Symptoms at 11 Years in Children Born Extremely Preterm The EPICure Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 237–245.

¹⁵ Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. *Pediatrics*. 2006; 118 (1): 108-113.

¹⁶ Cristea AL, Ackerman VL, Swigonoski NL. Physiologic Findings in Children Previously Ventilator Dependent at Home Due to Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2015; 50:1113–1118.

¹⁷ Filippone M, Bonetto G, Cherubin E, Carraro S, Baraldi E. Childhood Course of Lung Function in Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA*. 2009; 302 (13): 1418-1420.

¹⁸ Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet*. 2003; 361: 753–54.

¹⁹ Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Data Base of Systematic Reviews*. 2012, Issue 5. Art. No.: CD001969. DOI: 10.1002/14651858.CD001969.pub3.

²⁰ Adde FV, Alvarez AE, Barbisan BN, Guimarães. Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents. *J Pediatr*. 2013;89(1):6–17.

²¹ Fitzgerald D. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2009; 10: 143–147.

16.- ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

“Función pulmonar en pacientes en edad escolar con antecedente de displasia broncopulmonar”

Nombre		
NSS		
Edad		
Género		
Peso (z-score)		
Talla (z-score)		
Fecha de nacimiento		
Alguno de los padres fuma o fumo durante el embarazo		
Edad gestacional		
Peso al nacer		
Recibió ventilación mecánica:	Días	Edad
CPAP	Días	
Oxígeno	Flujo	Días
Esteroides antenatales		
Surfactantes	N° Dosis	
IPA		
Padecimientos asociados:		
Asma	() Si () No	Antes de los 6 años () Después de 6 años ()
Reflujo gastroesofágico	() Si () No	Antes de los 6 años () Después de 6 años ()
Hipertensión pulmonar	() Si () No	Antes de los 6 años () Después de 6 años ()
Desnutrición	() Si () No	Antes de los 6 años () Después de 6 años ()
Ultima exacerbación	Eventos de sibilancias por año	
Hospitalizaciones previas	Fecha	Motivo
Tratamiento actual		

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Función pulmonar en pacientes en edad escolar con antecedente de displasia broncopulmonar”

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)						
Nombre del estudio:	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN "FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES EN EDAD ESCOLAR CON ANTECEDENTE DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR".						
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno						
Lugar y fecha:	Abril - Junio 2018						
Número de registro:							
Justificación y objetivo del estudio:	Justificación. Se ha descrito que la displasia broncopulmonar disminuye la función pulmonar, sin embargo existen pocos estudios que describan las condiciones de los pulmones en pacientes en edad escolar que tienen dicho antecedente personal. En México no se ha registrado ningún estudio que defina la función pulmonar o de seguimiento a estos niños, lo que puede repercutir en el manejo de las secuelas su comportamiento. Objetivos. Conocer la función pulmonar por una prueba que llamamos espirometría en pacientes escolares con antecedente de Displasia Broncopulmonar atendidos en la UMAE Hospital General del CMN La Raza						
Procedimientos:	Espirometría (Paciente de pie o sentado, se coloca pinza en la nariz, se solicita que meta todo el aire posible y después sopla a través de una boquilla, con el mayor esfuerzo posible, durante 3 a 6 segundos. Posteriormente se aplicará salbutamol inhalado (200mcg) para repetir la maniobra 20 minutos después.						
Posibles riesgos y molestias:	Broncoespasmo (cierre parcial y transitorio de los bronquios)						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer la función pulmonar actual, útil para su seguimiento y control.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informará a los familiares sobre el resultado de los estudios						
Participación o retiro:	Se dará respuesta a cualquier duda al padre o tutor de los pacientes con respecto al resultado de la espirometría y se dará la libertad a los familiares para que puedan retirarse en cualquier momento del estudio, si ellos así lo requieren, sin que se presente algún inconveniente.						
Privacidad y confidencialidad:	Se garantiza la privacidad de la información de los participantes.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="0"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							
Beneficios al término del estudio:	Determinar el grado de afección pulmonar y establecer cifras basales para su seguimiento y control.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez, Tel:57245900 ext 23517 Correo: elizabeth.hernandez@imss.gob.mx						

Privacidad y confidencialidad:	Se garantiza la privacidad de la información de los participantes.		
<p>En caso de colección de material biológico (si aplica):</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</p> </td> </tr> </table> <p>Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):</p>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</p>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</p>		
Beneficios al término del estudio:	Determinar el grado de afección pulmonar y establecer cifras basales para su seguimiento y control.		
<p>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</p> <p>Investigador Responsable: Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez, Tel:57245900 ext 23517 Correo: elizabeth.hernandez@imss.gob.mx</p>			
Colaboradores:	Dra. Irene Tapia Cholico. Tel 33 18 93 03 67, correo: Irene_2tb@hotmail.com		
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx</p>			
<p>_____ Nombre y firma del padre, Tutor o representante legal</p>	<p>_____ Nombre y firma del investigador que obtiene el consentimiento</p>		