



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:  
NEUMOLOGÍA PEDIATRICA**

**FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES PEDIATRICOS POST TRASPLANTE  
ALOGÉNICO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS**

**PRESENTA:**

**DR FEDERICO ISAAC HERNANDEZ ROCHA**

**TUTOR Y ASESOR:**

**DRA. ROSANGELA DEL RAZO RODRIGUEZ**

**CO-TUTOR:**

**DR ALBERTO OLAYA VARGAS**

**MÉXICO. DF. OCTUBRE 2015**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**SECRETARIA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"  
NEUMOPEDIATRÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCIA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. MARIA DE CARMEN CANO SALAS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

---

**DR. ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN NEUMOPEDIATRÍA**

---

**DRA. ROSANGELA DEL RAZO RODRÍGUEZ  
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN NEUMOPEDIATRÍA**

## MÉDICO ADSCRITO A NEUMOPEDIATRÍA

### COLABORADORES DEL PROTOCOLO:

Dra. Claudia Vargas

\*Médico Adscrito a la Unidad de Investigación, INER

Dra. Nideshda Ramírez

\*Médico Adscrito al Servicio de Trasplantes de Células Madre, INP

Dr. Martín Pérez

\*Médico Adscrito al Servicio de Trasplantes de Células Madre, INP

Dr. Gerardo López Hernández

\*Médico Adscrito al Servicio de Trasplantes de Células Madre, INP

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Este proyecto no hubiera sido posible pensarlo y posteriormente llevarlo a cabo sin la guía de una excelente maestra, médico y compañera, la doctora Rosangela del Razo Rodríguez, por lo cual extiendo mi más sincero agradecimiento al estar al pendiente de nosotros y enseñarnos siempre durante los momentos difíciles del proceso de la residencia de subespecialidad de neumología pediátrica, a pesar de las dificultades siempre creyó en nosotros.

Agradezco al doctor Alejandro Alejandro García y a la doctora Carmen Cano por permitirme ser parte del este grupo selecto de médicos especializados en problemas respiratorios de la infancia.

Agradezco también a la doctora Claudia Garrido, por ayudarnos en las dudas y guiarnos en las respectivas clases, siempre estando al pendiente de nuestro aprendizaje.

Sin duda al doctor Roberto Velázquez, por sus conocimientos brindados en cada pase de visita y de esta manera impulsarnos a superarnos.

Agradezco al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, por sus maestros quienes nos exigieron y nos enseñaron en los diferentes servicios la panorámica de la neumología desde trastornos respiratorios del dormir a fisiología, de rehabilitación a inhaloterapia un mundo que desconocíamos hasta ingresar a este Instituto.

Y sin olvidarme del motivador más importante que me ha impulsado a continuar superándome para ser mejor cada día mi padre, Federico Hernández Chávez, que desde siempre y en todo lugar se ha esforzado por darnos la mejor educación posible, siempre al pie de cañón por su familia. Mi más sincero agradecimiento al mejor padre, no hubiera podido lograr llegar a este punto sin su continuo apoyo, en las buenas y en las malas siempre ha estado y estará a mi lado, tu apoyo tu dedicación a tu familia, tus conocimientos, regaños y enseñanzas me han llevado a continuar. Lo poco que he logrado se lo debo a él y a mi familia. Mi madre María Guadalupe Rocha Cruz, continuamente apoyando cada decisión y error,

siempre pidiendo por sus hijos, jamás podre estar más agradecido; y a mi hermano mayor Federico Iván Hernández Rocha, por ser un hombre que nunca se rompe, un tipo duro de inquebrantable espíritu y fiereza, siempre empujándome a no caer en el miedo del fracaso. Mi familia siempre para mí y yo para ellos.

***“Si quieres ganar, no hay otra manera que trabajar duro por lo que quieres. Hay que recordar que no puedes subir la escalera del éxito con las manos en los bolsillos”***



## **ÍNDICE**

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>7</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>26</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>26</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>27</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>33</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>45</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>51</b>
<b>AREAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>51</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>54</b>

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

Las complicaciones pulmonares (CP) se observan en el 40-60% de los pacientes después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas y pueden contribuir a la mortalidad en un tercio de los casos; estas pueden ser divididas en tempranas o tardías e infecciosas o no infecciosas<sup>1-3</sup> (cuadro 1 y tabla 1). La enfermedad injerto contra huésped (EICH) pulmonar incluye daño alveolar difuso, bronquitis/bronquiolitis con neumonitis intersticial, BOOP y BO, ésta última es un daño inflamatorio no específico que afecta principalmente a las vías aéreas pequeñas<sup>2</sup>.

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE COMPLICACIONES PULMONARES (CP) POST TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El diagnóstico de las complicaciones pulmonares en pacientes post-trasplante de médula ósea está dada por uno o más de los siguientes criterios:

Infiltrados pulmonares nuevos o persistentes en la radiografía de tórax o en la TAC

Signos de enfermedad de vías respiratorias bajas, incluyendo sibilancias, incremento del esfuerzo respiratorio, estertores a la auscultación

Hemoptisis

Hipoxemia (SatO<sub>2</sub> <90% con FiO<sub>2</sub> 21%) en ausencia de etiología cardiogénica primaria

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de complicaciones pulmonares (CP) post trasplante de médula ósea. Tomado de Kaya Z, et al<sup>3</sup>.

Clasificación	Tipo	Patología	Descripción
Por temporalidad	Temprana		Complicación pulmonar que ocurre dentro de los 100 días post trasplante
	Tardía		Complicación pulmonar que ocurre posterior a los 100 días post trasplante
Por etiología	Infecioso o presumiblemente infeccioso:		Si un patógeno fue detectado por LBA, biopsia pulmonar, lavado nasal, aspirado traqueal, autopsia o si el agente patógeno no fue detectado pero los hallazgos clínicos son altamente sugestivos de infección como son fiebre alta, neumonía, hemocultivos positivos*
	No infeccioso	Síndrome de	Disnea, tos no productiva, hipoxemia, radiografía con

Neumonía Idiopática (IPS)		infiltrados no lobares en ausencia de infección de tracto respiratorio inferior o falla cardiaca.
Edema pulmonar (EAP)		Disnea, tos no productiva, hipoxemia, infiltrados no lobares en la radiografía causados por falla cardiaca.
Hemorragia pulmonar o hemorragia alveolar difusa (HAD)		Sangrado a través de la cánula endotraqueal con infiltrado en la radiografía de tórax, sangrado visualizado por broncoscopia, infiltrado en la radiografía con disminución de la hemoglobina o hemorragia oculta que se muestra por hemosiderófagos (hemosiderina en macrófagos alveolares en LBA y biopsia)
Bronquiolitis obliterante (BO)		Obstrucción crónica de la vía aérea baja, tos, disnea, obstrucción de vía aérea pequeña en las pruebas de función pulmonar, mosaico en la TACAR y cuando se realizan biopsias, el hallazgo histopatológico de exudados en organización con tapones de tejido conectivo y de granulación en la vía aérea distal.
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP)		Diagnóstico por histología caracterizada por incluir tejido endobronquial polipoide con fibroblastos, en masas que tapa el lumen terminal y los bronquiolos respiratorios y se extienden a los conductos alveolares y al alveolo, representando una neumonía organizada

**Tabla 1.** Clasificación de las complicaciones pulmonares. Tomado de Kaya Z, et al <sup>3</sup>. Se define como copatógeno cuando se ha encontrado más de un patógeno, ya sea bacteriano, fúngico o virus en el LBA o en la biopsia pulmonar.

Las complicaciones pulmonares tardías no infecciosas pueden manifestarse como un patrón **restrictivo** en las pruebas de función respiratoria (PFR), neumonitis intersticial, neumonía criptogénica organizada (antes llamada bronquiolitis obliterante con neumonía organizada) o como patrón **obstructivo**, como la bronquiolitis obliterante o síndrome de bronquiolitis obliterante o la combinación de ambas (BO/BOS) <sup>4,5</sup>.

La BO/BOS es la única complicación pulmonar considerada actualmente diagnóstica de EICH <sup>6</sup>, mientras que la BOOP también puede diagnosticarse en la forma aguda de la EICH. La BO/BOS es la complicación más grave que se caracteriza por su falta de respuesta al tratamiento e irreversibilidad, en consecuencia altas morbilidad y mortalidad <sup>4,5</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICH) es una complicación mayor del trasplante alogénico de médula ósea (TMO) y es la principal causa de mortalidad tardía tras el TMO <sup>7,8</sup>.

Existe una reducción de la función pulmonar hasta en un 85% de los pacientes durante el primer año post trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes pediátricos <sup>9</sup>; en el 62% de los pacientes se

reporta una disminución del 10% de la función pulmonar en los primeros 3 a 9 meses después del trasplante<sup>9</sup>.

La BO es una complicación que ocurre en el 10-15% en pacientes con EICH extensa<sup>8</sup>. Cuando no se tiene demostración histológica, se denomina enfermedad pulmonar obstructiva (EPO), cuya incidencia publicada previamente es variable y oscila entre el 3.9 y 26% en los supervivientes a largo plazo del trasplante alogénico<sup>8</sup>.

La BOOP es menos frecuente que la BO. Se reporta aproximadamente en el 1.4% de los pacientes post trasplantados de células madres hematopoyéticas que sobreviven por 3 meses o más. Aunque se ha reportado BOOP en ausencia de EICH, la mayoría de los pacientes post trasplantados con BOOP tienen EICH<sup>2</sup>.

Ambas patologías, BO y BOOP ocurren casi exclusivamente en el trasplante hematopoyético de células madre y tienen 61 y 21% de mortalidad respectivamente<sup>10</sup>. En pacientes que sobreviven más de dos años, Bathia y su grupo<sup>10</sup> encontraron un riesgo de 15.1 de mortalidad tardía debido a afección pulmonar en comparación con la población general.

## CRITERIOS PARA DIAGNÓSTICO

Existen criterios diagnósticos de Bronquiolitis obliterante /síndrome de Bronquiolitis obliterante (BO/SBO) como manifestación del EICH pulmonar, dados por el consenso del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos en el 2005 (cuadro 2)<sup>6</sup>

### BO / BOS COMO MANIFESTACIÓN DEL EICH PULMONAR

1. VEF<sub>1</sub> menor de 75% del predicho normal y VEF<sub>1</sub>/FVC menor de 0.7
2. Signos de atrapamiento aéreo en pruebas de función respiratoria con un VR mayor de 120% del predicho normal, imágenes sugestivas por TACAR como engrosamiento de los septos alveolares con probables bronquiectasias o la confirmación histopatológica de bronquiolitis constrictiva
3. Ausencia de infección respiratoria activa
4. En caso de no contar con estudio histopatológico de bronquiolitis obliterante se requiere al menos, otra manifestación característica de enfermedad de injerto contra huésped crónica en algún otro órgano\*

**Cuadro 2.** Criterios de BO/BOS como manifestación del EICH pulmonar. Tomado de Filipovich AH, et al<sup>6</sup>. \*Debemos mencionar que en niños, no se requiere confirmar el diagnóstico en otro órgano, ya que en estos pacientes suele ser clínicamente imposible, por lo que se ha propuesto ampliar la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos<sup>4</sup>.

En muchos pacientes no se logra identificar la etiología infecciosa del cuadro neumónico, por lo que se debe sospechar síndrome de neumonía idiopática (IPS), que es definida por la presencia de un daño alveolar extenso en ausencia de infección de tracto respiratorio inferior. Hay series que reportan hasta un 35% de incidencia de ésta, aunque en otros es solo del 2-17%<sup>2</sup>.

El diagnóstico de IPS en pacientes trasplantados se basa también en los criterios<sup>2</sup> (cuadro 3). En algunas series se comenta que el 89% de las IPS son diagnosticadas por LBA, 4% requieren biopsia pulmonar y 16% se diagnosticaron en autopsias<sup>2</sup>.

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME DE NEUMONÍA IDIOPÁTICA (IPS)**

Los criterios diagnósticos son los siguientes:

1. Evidencia de daño alveolar difuso
  - a. Infiltrado multilobar
  - b. Síntomas y signos de neumonía
  - c. Fisiología pulmonar anormal con incremento del gradiente alveolo arterial e incremento del patrón restrictivo
2. Ausencia de infección de tracto respiratorio inferior con una evaluación adecuada:
  - a. LBA negativo para patógenos bacterianos y no bacterianos
  - b. Falla en la mejora a pesar de uso de antibióticos de amplio espectro
  - c. Biopsia transbronquial si es que la tolera
  - d. Segunda confirmación con pruebas para descartar infección a los 2-14 días

**Cuadro 3.** Criterios diagnósticos del Síndrome de Neumonía Idiopática, tomados de Afessa B, et al <sup>2</sup>.

### **FACTORES ASOCIADOS**

Los factores que tienen influencia en el desarrollo de CP en el trasplante de células madre hematopoyéticas (TACH), se encuentran infecciones previas, régimen de acondicionamiento pre-trasplante, uso de inmunosupresores o radioterapia, tipo de célula madre (autólogo vs alogénico), uso de profilaxis antimicrobiana y el tiempo transcurrido desde el trasplante<sup>2</sup>.

Dentro de los factores de riesgo para BO son EICH pulmonar específicamente, se encuentran el uso de metotrexate y deficiencia de inmunoglobulinas séricas<sup>2</sup>.

Para IPS se han identificado como factores de riesgo<sup>2</sup>:

- Trasplante por otro cáncer que no sea leucemia
- Edad avanzada
- Radiación corporal total
- Quimioterapia pretrasplante
- Altas dosis de 1-3 bis chloroethyl-1 nitrosourea (BCNU)
- EICH
- Serología positiva para CMV
- Largos periodos entre el diagnóstico y trasplante

\*Los pacientes que se trasplantan por anemia aplásica tiene bajo riesgo para IPS<sup>2</sup>

Así mismo, los factores asociados a STR se encuentran el uso de ciclofosfamida, cisplatino y BCNU (biscloroetilnitrosurea)<sup>1</sup>.

### **FISIOPATOLOGÍA**

La patogénesis de BO en pacientes post trasplantados es pobremente conocida, la asociación entre BO y EICH pulmonar sugiere que las células epiteliales bronquiolares sirven como blanco de los linfocitos T citotóxicos del donante. Una explicación alternativa incluye la aspiración recurrente asociada a esofagitis secundaria al EICH, secreción local anormal de inmunoglobulinas en los pulmones o infecciones no

reconocidas oportunamente. Las variaciones en la histopatología, la cuenta diferencial de células en el LBA y el curso clínico, suponen una patogénesis multifactorial<sup>2</sup>.

Estudios sugieren principal importancia a la aloreactividad como factor patogénico en la mayoría de los pacientes pediátricos post trasplantados. Así, un declive de la función respiratoria puede representar un daño pulmonar continuo inducido por aloreactividad, que en etapas tardías se expresa como una bronquiolitis obliterante fulminante<sup>9</sup>.

La ocurrencia de BOOP casi exclusivamente en pacientes con trasplante alogénico con EICH pulmonar, sugiere que puede representar el rechazo del pulmón a las células madre<sup>2</sup>.

La IPS representa un grupo heterogéneo de condiciones que resultan en una neumonitis intersticial o un daño alveolar difuso. Su patogénesis no ha sido bien definida, pero se reconocen como mecanismo potencial de daño al parénquima así como quimioradioterapia y/o el acondicionamiento, la EICH, las infecciones no diagnosticadas y el excesivo reclutamiento y activación de células inflamatorias<sup>2</sup>. La media de presentación es de 21 a 65 días post trasplante. La neumonía resuelve en un 31% de los pacientes con IPS, de cualquier forma suelen complicarse con infecciones virales o fúngicas, neumotórax, neumomediastino, neumopericardio, enfisema subcutáneo, fibrosis pulmonar, serositis autoinmune de la pleura o pericardio<sup>2</sup>.

## **CUADRO CLÍNICO**

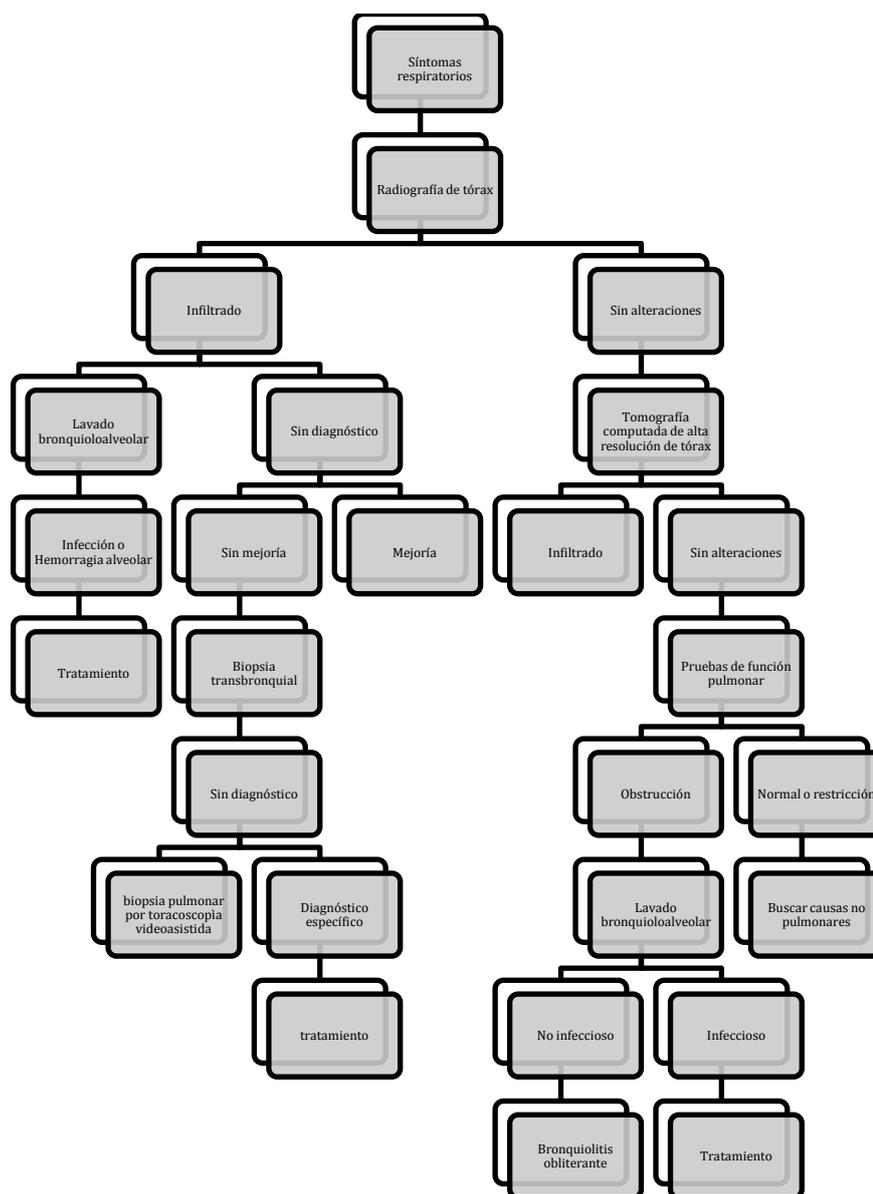
En etapas tempranas de EICH, los pacientes pueden estar asintomáticos (20% de los pacientes son asintomáticos cuando ya tienen alteración de las PFP<sup>2</sup>) o tener síntomas inespecíficos como disnea de leve a moderada y tos seca no productiva<sup>4,5</sup>

Los síntomas y signos más comunes en la BO son tos productiva (60-100%), disnea (50-70%), sibilancias diseminadas (40%)<sup>2,8</sup>.

La obstrucción de la vía aérea se desarrolla entre los días 80 y 700 después del trasplante en la BO<sup>2</sup>, sin embargo el diagnóstico se retrasa hasta que los patrones de función respiratoria y la estructura pulmonar se modifican significativamente; es entonces cuando los pacientes tienen disnea severa, disminución de la tolerancia al ejercicio y la tos incrementa<sup>4,5</sup>

## **RUTA DIAGNÓSTICA DE LAS COMPLICACIONES PULMONARES EN EICH<sup>2</sup>**

Se ha propuesto rutas para diagnóstico de las complicaciones pulmonares en la enfermedad injerto contra huésped, en la figura 1 se muestra una de las principales descritas en la literatura.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de las complicaciones pulmonares no infecciosas de la enfermedad injerto contra huésped. Tomado de Afessa B, et al <sup>2</sup>.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

Radiografía de tórax tiene sensibilidad y especificidad limitadas, por lo que debe practicarse TACAR para evaluar estas afecciones pulmonares dando información adicional sobre ciertos agentes etiológicos infecciosos, demostrando mayor especificidad en infecciones fúngicas vs virales o bacterianas. En niños menores de 10 años, puede ser necesaria la sedación para realización e la TACAR y es difícil evaluar la fase inspiratoria y espiratoria<sup>4,5</sup>. La fase espiratoria de la TACAR es muy útil para valorar patología obstructiva, la cual muestra dilatación bronquial, patrón en mosaico con atenuación y atrapamiento aéreo<sup>2</sup> y correlaciona con los parámetros de las pruebas de función pulmonar, incluyendo el FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, RV y DLCO pero no con el TLC o con FVC<sup>4,8</sup>.

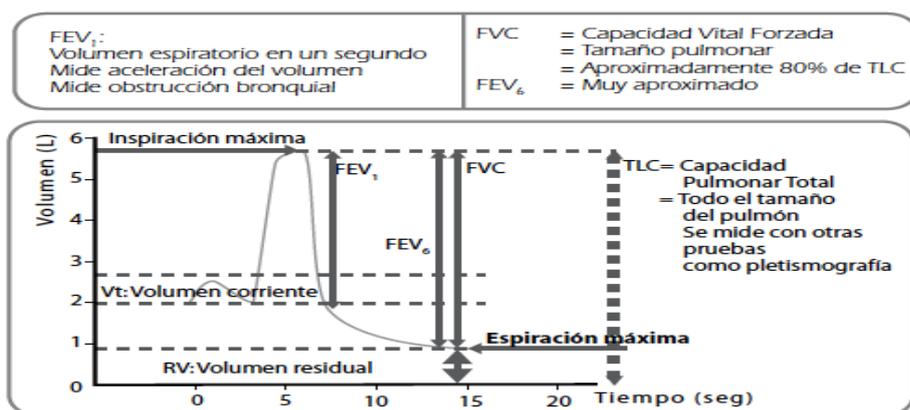
En neumonía criptogénica o IPS y BOOP, las consolidaciones en parche y el vidrio deslustrado son característicos<sup>4</sup>. La BOOP suele ser diagnóstico diferencial de ocupación de espacio aéreo de forma bilateral en pacientes trasplantados, especialmente en aquellos que no responden a antibióticos ante una presunta “neumonía”. Los hallazgos tomográficos característicos son consolidaciones del espacio aéreo con distribución en parches de predominio periférico, con vidrio despulido y opacidades nodulares. Radiológicamente, la IPS es prácticamente indistinguible de la neumonía infecciosa. Más del 90% de los pacientes con IPS tienen infiltrados difusos en la radiografía de tórax<sup>2</sup>.

La radiografía de tórax y la TAC en los pacientes con HAD muestran infiltrados que inician centrales.

Otras complicaciones pulmonares en la EICH incluyen la fibrosis pulmonar progresiva, la hipertensión pulmonar, la enfermedad pulmonar veno-oclusiva, el síndrome hepatopulmonar, la proteinosis alveolar y la neumonía eosinofílica<sup>2</sup>.

## PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR (PFP)

La espirometría, pletismografía y medición de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) son pruebas no invasivas<sup>5</sup>. Estas miden volúmenes y capacidades pulmonares mediante maniobras de inspiración y espiración (figura 2).



**Figura 2.** Esquema de los principales volúmenes y flujos pulmonares. Tomado de Vázquez-García, et al<sup>11</sup>.

La mayoría de los pacientes post trasplantados tienen una función pulmonar normal, sin embargo, las alteraciones pulmonares reflejadas como descenso de la capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital forzada (CVF), DLCO o el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) en el día +80 del trasplante alogénico de células hematopoyéticas se ha asociado con mortalidad aumentada y disminución en la supervivencia<sup>1</sup>. Incluso un FEV<sub>1</sub> bajo se asocia con el subsecuente desarrollo de EICH pulmonar en el siguiente año (FEV<sub>1</sub> 70–79% HR 1.26 (1.01–1.57); 60–69% HR 1.48 (1.10–2.01); < 60% HR 2.02 (1.34–3.05)<sup>1</sup>.

Además, las PFP nos ayudan a distinguir entre las diferentes variantes de las CP de la EICH (tabla 2)<sup>2</sup>.

	Flujo espiratorio (FEV <sub>1</sub> /FVC)	Volumen pulmonar (TLC)	Difusión de gases (DLCO)
--	----------------------------------------------	---------------------------	-----------------------------

<b>Bronquiolitis obliterante</b>	Disminuido	Normal	Disminuido
<b>Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada</b>	Normal	Disminuido	Disminuido
<b>Síndrome de toxicidad pulmonar retardada</b>	Normal	Disminuido	Disminuido

**Tabla 2.** Hallazgos en las pruebas de función pulmonar de los pacientes con complicaciones pulmonares tardías no infecciosas en pacientes con enfermedad injerto contra huésped. Tomado de Afessa B, et al<sup>2</sup>

También las PFP, nos ayudan a clasificar la gravedad de la BO<sup>2</sup>, según el valor de FEV<sub>1</sub>:

- Leve 66-80%
- Moderada 51-65%
- Grave ≤50%

El score de función pulmonar (SFP) combina FEV<sub>1</sub> y DLCO<sup>4,12</sup>, se sugiere para cuantificar el EICH pulmonar y para evaluar los efectos del tratamiento del EICH en adultos. No existe su validación en niños por lo que no se recomienda (tabla 3). Inicialmente el score fue diseñado por Parlmon T et al<sup>12</sup>, que realizó un estudio retrospectivo de la función pulmonar de 2852 pacientes que habían recibido trasplante entre 1990- 2001. Se midieron de forma previa al trasplante el FEV<sub>1</sub>, FVC, TLC, DLCO y P(A-a)O<sub>2</sub> y se determinó su asociación con el desarrollo de falla respiratoria temprana y mortalidad con un modelo de Cox. En estudios previos ya se había asociado un incremento del riesgo de falla respiratoria y mortalidad al disminuir estos parámetros, en modelos independientes. Por lo tanto, los autores hicieron este score de función pulmonar basado en FEV<sub>1</sub> y DLCO pre trasplante, mostrando que éste muestra un incremento en el riesgo de desarrollar falla respiratoria según la categoría dada (LFS II con HR 1.4, LFS III HR 2.2, LFS IV HR 3.1 con p<0.001) así como de mortalidad (LFS II HR 1.2, LFS III HR 2.2, LFS IV HR 2.7 con p<0.005). Los autores concluyen que no solo el compromiso de la función pulmonar pre trasplante contribuye al desarrollo de falla respiratoria temprana y mortalidad, pero este riesgo puede ser estimado usando este score.

<b>FEV<sub>1</sub>:</b>	<b>&gt;80%</b>	<b>1</b>	
	70-79%	2	
	60-69%	3	
	<60%	4	
<b>DLCO (corregidos por nivel de Hb)</b>	<b>&gt;80%</b>	<b>1</b>	
	70-79%	2	
	60-69%	3	
	<60%	4	
<b>FEV<sub>1</sub> + DLCO:</b>	<b>&lt;2</b>	<b>LFS I</b>	<b>Normal</b>
	3-4	LFS II	Levemente disminuido
	5-6	LFS III	Moderadamente disminuido
	7-8	LFS IV	Severamente disminuido
<b>FEV<sub>1</sub>:</b>	<b>&gt;80%</b>	<b>1</b>	
	70-79%	2	
	60-69%	3	
	<60%	4	
<b>DLCO (corregidos por nivel de Hb)</b>	<b>&gt;80%</b>	<b>1</b>	
	70-79%	2	
	60-69%	3	
	<60%	4	
<b>FEV<sub>1</sub> + DLCO:</b>	<b>&lt;2</b>	<b>LFS I</b>	<b>Normal</b>
	3-4	LFS II	Levemente disminuido
	5-6	LFS III	Moderadamente disminuido
	7-8	LFS IV	Severamente disminuido

**Tabla 3.** Clasificación de LFS (Lung Function Score), tomado de Parlmon T, et al<sup>12</sup>.

Usando dicho score, por Walter E et al<sup>1</sup>, en un análisis retrospectivo de 2158 pacientes, encontró que un score más alto, se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad en un seguimiento a 5 años, por mortalidad no relacionada al procedimiento del trasplante: [LFS I HR 1.47 (1.17–1.85); LFS II HR 3.38 (2.53–4.53); LFS III HR 7.80 (4.15–14.68) y una asociación similar se observa en los parámetros de función pulmonar de manera individual.

La medición de fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) se ha visto como un predictor potencial de BO en adultos. Existen valores normales dependientes de la edad tanto en adultos como en niños; se puede realizar en niños a partir de los 4 años (tabla 4).

Normal	5-50ppb
Intermedios	25-50 ppb
Altos	>35 ppb

**Tabla 4.** Valores esperados de fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO).

Existen estudios en niños de medición de FeNO en pacientes con bronquiolitis obliterante post infecciosa<sup>13</sup> encontrándose una media de 6.73 +- 4.8ppb, sin embargo no existen estudios en niños con BO por EICH.

La DLCO es una medición que se refiere a la cantidad de carbono que se transfiere a través de la membrana alveolo capilar por unidad de tiempo y que refleja la disponibilidad para el intercambio de gases de la superficie vascular y alveolar en área y grosor que puede afectarse por las concentraciones de hemoglobina y por el gasto cardiaco, su relevancia clínica y pronóstica aún es incierta en éstos pacientes<sup>5</sup>, sin embargo, se ha reportado que la disminución de la difusión pulmonar es la complicación más frecuente post trasplante reportándose en el 35-58% de los pacientes supervivientes a los 3 años de seguimiento<sup>9</sup>.

Existen estudios en adultos, donde ha demostrado que la DLCO y el gradiente alveolo-arterial de oxígeno puede estar asociado a un incremento en la mortalidad en el primer año post trasplante alogénico de células madre, sin embargo, estudios en niños han demostrado que si bien hay reducción de la DLCO en el tiempo, no se correlaciona con mortalidad post trasplante<sup>14</sup>.

En la BOOP, se encuentra patrón restrictivo, disminución de la DLCO y flujo espiratorio normal. El análisis de gases arteriales muestra hipoxemia<sup>2</sup>.

En resumen, existen numerosos estudios que han usado las PFP pre trasplante para tratar de darles valor pronóstico, con resultados controvertidos<sup>15</sup> (tabla 5).

Estudio	Número de pacientes y el tipo de trasplante	PFP medidos pretrasplante	Resultados de interés	Conclusiones
Clark et al	5 autólogos 1 sinérgico 275 alogénicos	FEV <sub>1</sub> /FVC	Obstrucción al flujo aéreo	No hay asociación en el primer año de disminución de FEV <sub>1</sub> /FVC

<b>Ghalie et al</b>	118 autólogos 55 alogénico	TLC FEV <sub>1</sub>	Complicaciones tempranas pulmonares no infecciosas	Reducción de TLC y FEV1 asociado con un incremento del riesgo de complicaciones pulmonares
<b>Crawford y Hackman</b>	235 autólogos 6 sinérgicos 1056 alogénicos	DLCO Gradiente P(A-a)O <sub>2</sub>	Mortalidad en el primer año	Reducción de DLCO y gradiente P(A-a)O <sub>2</sub> asociado con un incremento del riesgo de mortalidad
<b>Schwarer et al</b>	7 autólogos 5 sinérgicos 131 alogénicos	FEV <sub>1</sub> FEV <sub>1</sub> /FVC TLC DLCO	Síndromes pulmonares tardíos	No asociación
<b>Badier et al</b>	62 autólogos 55 alogénicos	TLC DLCO	Función pulmonar post trasplante	Reducción del TLC y DLCO asociada con cambios en el TLC y DLCO post trasplante
<b>Gore et al</b>	3 autólogos 3 sinérgicos 105 alogénicos	DLCO	Función pulmonar post trasplante	NA
<b>Matute-Bello et al</b>	61 autólogos 2 sinérgicos 244 alogénicos	DLCO	Enfermedad veno-oclusiva del hígado	Reducción de DLCO asociada con desarrollo de Enfermedad veno-oclusiva del hígado
<b>Goldberg et al</b>	281 autólogos 97 alogénicos	FEV <sub>1</sub> DLCO	Mortalidad temprana	Asociada a mortalidad temprana
<b>Chien et al</b>	1131 alogénicos	FEV <sub>1</sub> /FVC	Obstrucción al flujo aéreo	Asociado a obstrucción crónica de la vía aérea en el primer año
<b>Chien et al</b>	915 alogénicos	FEV <sub>1</sub> /FVC	Obstrucción al flujo aéreo	Asociado a obstrucción crónica de la vía aérea en el primer año

**Tabla 5.** Estudios previos que incluyen pruebas de función pulmonar (PFP) pre trasplante<sup>15</sup>

## **LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR<sup>4</sup>**

Se considera complemento a la TACAR en la búsqueda de agentes patógenos infecciosos. Se sugiere en casos en los que:

- a. Se requiere excluir una infección por efectos subsecuentes en la terapia
- b. La función pulmonar rápidamente disminuye y puede hacer necesario soporte ventilatorio invasivo

No existen estudios controlados sobre los beneficios, riesgos o el valor del LBA en pacientes con EICH pulmonar, se comenta que solo un tercio de los centros de referencia europeos hacen LBA en pacientes con FEV<sub>1</sub> bajo. Si hay datos radiológicos de EICH pulmonar, la mayoría de los centros hacen LBA como procedimiento diagnóstico complementario<sup>4,8</sup>.

## **BIOPSIA TRANSBRONQUIAL Y BIOPSIA PULMONAR A CIELO ABIERTO<sup>4</sup>**

El diagnóstico definitivo de BO y BOOP es histopatológico. La biopsia transbronquial puede ser útil en patología pulmonar difusa con hallazgos en TACAR típicos de vidrio despolido o fibrosis o cuando las lesiones se localizan a menos de 1 cm del bronquio principal, también es útil en la neumonitis intersticial de presentación tardía pero tiene un valor predictivo bajo para BO. Además se comenta que solo la mitad de los centros de referencia europeos hacen biopsias transbronquiales durante el diagnóstico. La biopsia transbronquial está contraindicada si hay obstrucción severa de la vía aérea o trombocitopenia, además dado que la BO involucra los bronquiolos respiratorios (vía respiratoria pequeña), la biopsia transbronquial frecuentemente no da el diagnóstico<sup>2,8</sup>.

La biopsia pulmonar a cielo abierto o por toracoscopia videoasistida<sup>8</sup>, debe ser considerada en pacientes con procesos pequeños muy localizados en el parénquima pulmonar periférico. Éste sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico de BO o BOOP, mostrando obliteración fibrinosa del lumen de los bronquios, bronquitis y bronquiolitis necrosante también han sido reportados, además de inflamación de tipo celular peribronquiolar por neutrófilos y linfocitos<sup>2</sup>, sin embargo, el procedimiento se asocia a mortalidad del 47% al día +30 posterior al procedimiento con complicaciones que ponen en riesgo la vida<sup>4</sup>.

En la BOOP los datos histológicos son presencia de fibrosis intraluminal, consistente en tapones polipoides de fibroblastos inmaduros, con tejido de granulación; la fibrosis intraluminal está presente en las vías aéreas distales, los conductos alveolares y los espacios peribronquiales<sup>2</sup>.

Las biopsias pulmonares en pacientes con IPS muestran daño alveolar difuso o neumonía organizada o aguda e inflamación intersticial de tipo linfocítica. Los pacientes con HAD muestran daño alveolar difuso en fase proliferativa. Los pacientes con TPC muestran biopsias pulmonares con necrosis, tromboémbolos basofílicos con material amorfo sugestivo de productos de degradación celular<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO

En la BO temprana ya existe inflamación bronquial, por lo que el dar tratamiento en estas fases es más prometedor que iniciarlo una vez que ya tienen cambios estructurales o fibrosis<sup>4</sup>. En la tabla 6 se enumeran los agentes usados de forma recomendada o experimental y el nivel de evidencia con el que cuentan actualmente, sus efectos adversos y comentarios.

Agente	Recomendación	Evidencia	Efectos adversos	Comentarios
<b>Esteroides sistémicos (primera línea)</b>	A	II	Osteoporosis, necrosis, diabetes	El agente más efectivo en la enfermedad injerto contra huésped pulmonar crónica
<b>Esteroides (segunda línea)</b>	B	III-1	Osteoporosis, necrosis, diabetes	Importantes pero necesitan esteroides de repuesto por el perfil
<b>Fotoféresis</b>	C1	III-1	Requerimiento de acceso venoso	Esteroides de repuesto, pueden ser efectivos en BO sin riesgo de incrementar complicaciones infecciosas
<b>Inhibidores mTOR</b>	C2	III-1	TAM, hiperlipidemia, hematotoxicidad	Incremento del riesgo de TAM en combinación con CNI, si es parte del régimen de inmunosupresión del EICH pulmonar, se sugiere continuarlo.
<b>CNI</b>	C2	III-1	Toxicidad renal, hipertensión,	Esteroides de repuesto, si es parte del régimen de inmunosupresión del EICH pulmonar, se sugiere continuarlo.
<b>MMF</b>	C2	III-1	Complicaciones GI, infecciones y riesgo de recaída	Incrementa el riesgo de reactivaciones virales, esteroides de repuesto, si es parte del régimen de inmunosupresión del EICH pulmonar, se sugiere continuarlo.
<b>Imatinib</b>	C2	III-1	Retención de líquidos	Efecto potencial en BO leve a moderada en combinación de inmunosupresión
<b>Irradiación tóracoabdominal</b>	C4		Hematotoxicidad	Eficacia reportada en BO después del trasplante pulmonar, no hay experiencia en BO por EICH
<b>Pulsos de esteroide</b>	C2	III-2	Riesgo de infecciones	Experiencia limitada en lactantes con BO
<b>Azitromicina</b>	C1	III-2	Complicaciones GI	Experiencia limitada con eficacia en EICH, reducción del riesgo de infecciones

<b>Montelukast</b>	C2	III-1	Cefalea, complicaciones GI	Podría ser efectivo en BO
<b>Infliximab</b>	C4	III-3	Riesgo de infecciones	Experimental
<b>Etanercept</b>	C4	III-3	Riesgo de infecciones	Experimental, puede ser usado en IPS tardías
<b>Esteroides tópicos</b>	B	III-2	Taquicardia si se combina con Beta-agonistas	Incrementan la eficacia si se combinan con agentes Beta-agonistas en niños
<b>CyA tópica</b>	C4	(III-1)*	Efectos adversos locales	Evidencia experimental relativa a estudios clínicos en BO post trasplante pulmonar, no hay experiencia específica en BO por EICH

**Tabla 6.** Opciones de tratamiento en la enfermedad injerto contra huésped pulmonar crónica. Tomado de Hildebrandt GC, et al<sup>4</sup>. Abreviaciones: BO: bronquiolitis obliterante; CNI: inhibidor de calcineurina; GI: gastrointestinal; IP: neumonía intersticial; MMF: mofetil micofenolato; mTOR: blanco de rapamicina de mamífero; TAM: microangiopatía asociada a trasplante

Cuando el FEV<sub>1</sub> disminuye más del 5% en un año en combinación con un FEV<sub>1</sub>/FVC <80 o cuando el FEV<sub>1</sub> <80% con FEV<sub>1</sub>/FVC >0.7 y no hay atrapamiento aéreo en PFP o TACAR, o cuando los pacientes tienen un score LFS ≤ II y se presentan con o sin síntomas clínicos, se da la indicación de tratamiento tópico<sup>4</sup>. 27 de 31 centros de referencia en Europa usan la combinación de esteroide sistémico e inhalado, 6 centros usan solo esteroide sistémico. 7 centros usan SABA, 24 centros usan LABA.

Se han realizado análisis retrospectivos de series de pacientes adultos evaluando la eficacia de altas dosis de corticoides inhalados en bronquiolitis constrictiva post-trasplante<sup>16</sup>, se revisaron 17 pacientes con diagnóstico mencionado en los cuales el FEV<sub>1</sub> disminuía una media del 84% (intervalo de 56-119) antes del trasplante a 53% posterior al mismo. Todos recibieron propionato de fluticasona 500-940mcg dos veces al día. Los síntomas de obstrucción de la vía aérea mejoraron y se estabilizó el FEV<sub>1</sub> a los 3-6 meses después del tratamiento. Concluyeron que altas dosis de esteroide inhalado pueden ser efectivas en el tratamiento de bronquiolitis constrictiva post-trasplante.

Bergeron A et al<sup>17</sup> utilizaron Budesonide/formoterol en pacientes con BO de leve a moderada-grave después de trasplante en los cuales el tratamiento inmunosupresor no se modificó. El diagnóstico de BO se basó en la presencia de síntomas respiratorios y atrapamiento aéreo en TACAR en todos los pacientes, asociado a una obstrucción de la vía aérea irreversible en 7 casos. El tiempo de seguimiento promedio fue de 12.8 meses (de 5-29 meses). Todos los paciente mejoraron clínicamente, y ambos el FEV<sub>1</sub> y el FEV<sub>25-50</sub> incrementaron significativamente durante el seguimiento (534+- 268ml en valores absolutos y 36+-27% comparados con los valores pretratamiento del FEV<sub>1</sub>; p<0.02).

En pacientes pediátricos, el uso de alfa dornasa inhalada puede ser considerada si existe síndrome sinobronquial o tapones de moco crónicos o si se presenta disfunción mucociliar, principalmente en presencia de bronquiectasias. También se puede considerar el uso de tobramicina en pacientes con colonización crónica por agentes infecciosos<sup>4</sup>.

Se puede desarrollar HAP por enfermedad pulmonar de tipo restrictiva, en estos pacientes el iloprost puede ser una opción terapéutica<sup>4</sup>

En general se sugiere uso de terapia inmunosupresora cuando los pacientes presentan síntomas de moderados a graves, como es score >II, FEV<sub>1</sub> <75% en combinación con FEV<sub>1</sub>/FVC <0.7, o cuando existe atrapamiento aéreo en las PFP o TACAR<sup>4</sup>.

La primer línea de tratamiento son los corticoides PDN 1mg/kg máximo 100mg/d sola o más la terapia inmunosupresora como inhibidores de calcineurina, tendiendo respuesta de 1 de cada 5 pacientes<sup>4,18</sup>. Algunos artículos mencionan el uso de prednisona 1-1.5mg/kg/di sin exceder 100mg/día, por 4-6 semanas, se puede disminuir paulatinamente hasta suspender a los 6-12 meses<sup>2</sup>.

También se puede dar pulsos de esteroide con metilprednisolona a dosis de 10mg/kg /di, por 3 días. En un estudio, se dieron en promedio 4 ciclos con intervalos de 4 semanas encontrándose con una normalización del nivel de oxigenación al final de la terapia en todos los pacientes, además que el FEV<sub>1</sub> incrementó después de 2 meses de tratamiento y se detuvo la progresión de la enfermedad en 7 de 9 pacientes en un seguimiento de 42 meses<sup>4,19</sup>.

En casos de BO, se comenta que puede usarse dosis de azatioprina de 2-3mg/kg/di, sin exceder 200mg/di. La ciclosporina se ajusta según niveles séricos<sup>2</sup>.

La fotoféresis extracorpórea es un procedimiento terapéutico basado en el efecto biológico de psoraleno y la luz ultravioleta A sobre las células mononucleares recogidas mediante aféresis y reinfundidas posteriormente al paciente<sup>20</sup>. Su función es normalizar el cociente T4/T8, aumentar la población de células NK, inducir apoptosis de los linfocitos T patogénicos y reducir su aloreactividad<sup>20</sup>. Se ha reportado con éxito en el tratamiento de EICH incluyendo BO grave o neumonía criptogénica. El rango de respuesta va del 40 al 67% para los patrones restrictivos y obstructivos respectivamente. Se ha demostrado una respuesta en dos tercios de los paciente que tenían BO refractaria, al recibir un promedio de 5 tratamientos<sup>4</sup>. La fotoféresis consigue una mejoría muy significativa en la calidad de vida de los pacientes permitiendo disminuir o retirar el tratamiento inmunosupresor<sup>20</sup>.

En estudios pequeños, la azitromicina ha demostrado una alta eficacia y baja toxicidad en el tratamiento de BO post trasplante. Hay un estudio en que se dio seguimiento con TACAR y 8/153 (12%) pacientes se dio tratamiento con azitromicina 500mg una vez al día por 3 días, seguido de 250 mg 3 veces por semana por 12 semanas. Clínicamente hubo mejoría y se vio incremento en FEV<sub>1</sub> y FVC en 7 de 8 pacientes (410ml y 280ml (20.58%) respectivamente<sup>21</sup>. Dado que es un medicamento bien tolerado, se recomienda su uso en pacientes con obstrucción moderada además de la terapia tópica<sup>4</sup>. No se ha evaluado la respuesta a macrólidos en el tratamiento de BOOP<sup>2</sup>.

Las citosinas profibróticas y sus receptores parecer ser promesas terapéuticas, por ejemplo el uso del inhibidor de la tirosina kinasa (imatinib) tiene propiedades antifibróticas. Se ha reportado su uso en un paciente con BO, dando imatinib 400mg diariamente por 5 años<sup>4</sup>. Otros estudios comentan que el dar imatinib 100-400mg diariamente incremento la función pulmonar en un periodo de 6 meses en 6 de 11 casos, por lo que imatinib puede ser considerado como segunda línea de tratamiento<sup>23</sup>.

Las formas restrictivas y obstructivas tienen disregulación de la inflamación por lo que se ha usado montelukast además de fluticasona y azitromicina en estudios de fase 2 en los que se ha visto que tienen una eficacia comparable a la prednisona estabilizando el FEV<sub>1</sub> en pacientes con BO<sup>4</sup> o bien, permitiendo

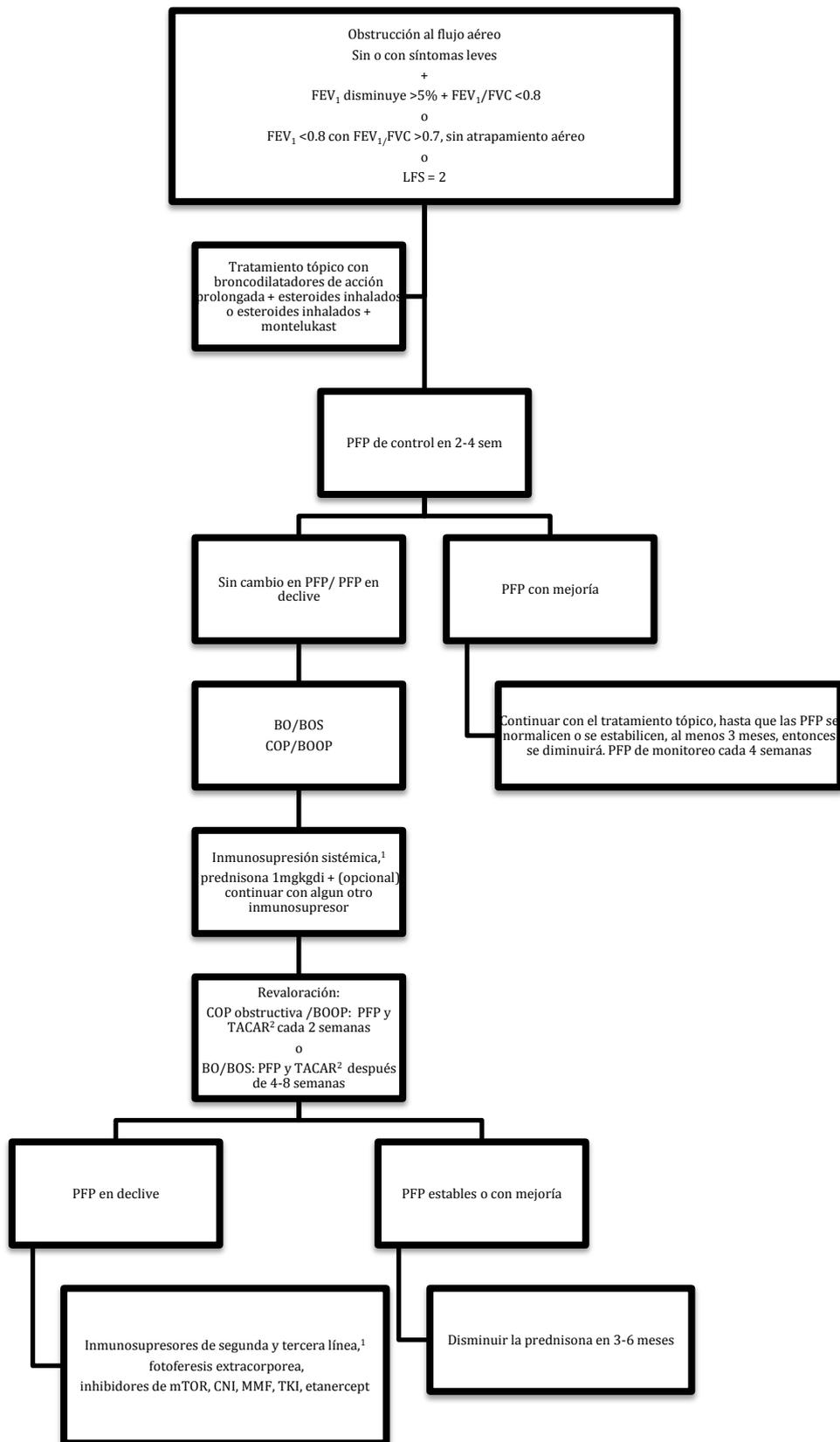
una disminución más rápida de la misma con prácticamente los mismos resultados al administrarse terapia "FAM" (fluticasona inhalada 440mcg 2 veces al día, azitromicina 250mg 3 veces por semana y montelukast 10mg una vez por día<sup>24</sup>.

La inmunoglobulina intravenosa no ha mostrado que prevenga la aparición de BO, en cuanto a ciclosporina se comenta que puede prevenir el desarrollo de esta<sup>2</sup>.

En lo referente a BOOP, el 80% de los pacientes con TACH responden a tratamiento con esteroide, aunque la duración y la dosis no ha sido bien definida. Las anomalías radiológicas habitualmente desaparecen entre 1 y 3 meses posterior al inicio de la terapia con esteroide. La dosis de prednisona 0.75-1.5mg/kg/di (máxima 100mg) por 1-3 meses y luego dosis de disminución por 6-12 meses<sup>2</sup>.

Respecto a la IPS, no existe un tratamiento, incluso no se ha visto beneficio con el uso de esteroides, así que solo se acepta un régimen de tratamiento de cuidados de soporte y tratamiento de las infecciones<sup>2</sup>.

En la figura 2 se propone un algoritmo para el tratamiento de las CP post trasplante. Tomado de Hildebrandt et al<sup>4</sup>



**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento de las complicaciones pulmonares post trasplante. <sup>1</sup> valorar adicionar con azitromicina. <sup>2</sup>Valorar su realización según clínica y PFP del paciente pediátrico

## Trasplante pulmonar

Las indicaciones de trasplante pulmonar son<sup>4</sup>:

- Deterioro rápido a pesar de inmunosupresión por más de 3-6 meses
- Dificultad respiratoria aguda
- Total dependencia de oxígeno suplementario
- Limitación grave al ejercicio o calidad de vida por hipoxemia o hipertensión pulmonar
- Debe valorarse los riesgos-beneficios, por infecciones o segundas neoplasias por uso prolongado de inmunosupresores después del trasplante pulmonar

Existen reportes de casos, en los que se comenta la evolución de los pacientes que se realizó trasplante pulmonar por enfermedad progresiva y refractaria (tabla 7).

Estudio	Descripción
<b>Calhoon et al</b>	Femenino de 25 años con leucemia linfoblástica con enfermedad pulmonar restrictiva, se realiza Trasplante unipulmonar. Asintomática y sin limitaciones
<b>Gascoigne y Corris</b>	Masculino con caso similar que fallece 9 meses más tarde
<b>Svendson et al</b>	Trasplante lobar de donante vivo emparentado, paciente viva a los 14 meses de seguimiento
<b>Rabitsch et al</b>	Varón con TMO tras leucemia mieloide crónica con EICH, recibe trasplante bipulmonar 18 meses posterior al TMO, a los 23 meses sigue vivo sin insuficiencia respiratoria
<b>Redel-Montero J et al</b>	Paciente de 8 años con anemia aplásica grave la cual que se realizó TMO, presentando a los 120 días bronquiolitis obliterante, se mantuvo en vigilancia por 17 años con progresión de la sintomatología respiratoria, realizándose trasplante bipulmonar secuencial con órganos procedentes de cadáver del mismo grupo sanguíneo. TACAR a los 36 meses con parénquima y vías respiratorias normales.

**Tabla 7.** Algunos reportes de caso o series de casos de trasplante pulmonar tras EICH pulmonar. Tomado de Redel-Montero J et al<sup>7</sup>.

## PRONÓSTICO

Algunos estudios han reportado el seguimiento de los pacientes con distintas combinaciones de tratamiento, entre ellos Riofrías RA et al<sup>8</sup>, menciona que de sus pacientes con EPO que recibieron diversas combinaciones de tratamiento tuvieron en el 25% respuesta completa, 25% respuesta parcial y un 50% sin respuesta, comparable a estudios publicados<sup>8</sup>. Entre dichos estudios hay discrepancias sobre los factores predictores relacionados con la respuesta al tratamiento. También Riofrías RA et al<sup>8</sup> ha descrito que los pacientes que tuvieron evolución fatal presentaron un rápido empeoramiento de los parámetros de función pulmonar de manera que es probable que el descenso rápido del FEV<sub>1</sub> esté asociada con peor pronóstico. Todos los paciente con remisión completa de la EPO tuvieron la mejoría durante los primeros meses, por lo que es posible que si no se produce respuesta en los primeros 6 meses, prolongar el

tratamiento a dosis altas sin existir otro signo de EICH crónica, podría ser perjudicial y aumente la morbimortalidad<sup>8</sup>.

Existen complicaciones que se asocian a mal pronóstico vital como la aparición de síndrome de fuga aérea el cual es muy raro y para la cual se aconseja una actitud quirúrgica expectante y generalmente el tratamiento conservador suele ser suficiente<sup>25</sup>.

El reporte de casos fatales de BO va del 14-100% con una media de 61%. En un estudio de pacientes con EICH se vio que la tasa de mortalidad a 3 años en paciente con BO es de 65%, comparado con 44% de los que no tiene BO<sup>2</sup>.

En BOOP, la tasa de fatalidad es del 21%<sup>2</sup> y si no hay respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional tras 3 a 6 meses de tratamiento el pronóstico es infausto<sup>8</sup> con una mortalidad del 50% en las series publicadas<sup>7</sup>.

Los pacientes con IPS tienen una supervivencia en el primer año de solo 15%, las complicaciones infecciosas y la falla orgánica no pulmonar contribuyen a la alta mortalidad. Para éstos pacientes que requieren ventilación mecánica, la mortalidad excede el 95%<sup>2</sup>.

En la HAD, la mortalidad reportada también es alta: 70-100%, aunque se ha reportado que con uso de corticoesteroides, la mortalidad puede disminuir hasta el 33%<sup>2</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cómo se encuentra la función pulmonar de los niños pos TACH en nuestra población?

## **JUSTIFICACIÓN**

Dado que se ha descrito que la mayoría de los pacientes (85%) pos TACH tienen un declive en la función pulmonar a corto plazo (durante el primer año pos trasplante) y un número importante de ellos (20%) son asintomáticos, hace necesaria la detección de alteraciones de la función pulmonar y alteraciones radiológicas para así brindar complemento diagnóstico adecuado y tratamiento temprano.

El presente estudio evaluará la función pulmonar y su gravedad (en función del FEV<sub>1</sub>) en los pacientes postrasplantados dado que no existen estudios previos en nuestra población, esperando además beneficiar con un diagnóstico adecuado a los niños post TACH y reciban de ésta forma un tratamiento oportuno. También se describirá los hallazgos radiológicos de los pacientes, como parte integral del estudio.

## **HIPÓTESIS**

No requiere hipótesis por ser un estudio observacional.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

- Describir la función pulmonar de los pacientes post TACH (volúmenes pulmonares, flujos aéreos, difusión pulmonar)

### **Objetivos secundarios**

- Describir los antecedentes y cuadro clínico de los pacientes - historia de hiperreactividad de la vía aérea, neumonías, disnea al ejercicio, tos crónica (por más de 3 semanas)-
- Determinar si tienen alteraciones en la TACAR
- Valorar si tienen datos sugestivos de HAP mediante ecocardiograma

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Será un estudio observacional, descriptivo, prolectivo, transversal, tomado de una cohorte.

### **Descripción general del estudio**

Tomamos pacientes de la cohorte del INP que da seguimiento a los pacientes desde que se trasplantan en dicha institución.

Acudimos a la consulta externa, revisamos los expedientes de los pacientes citados al azar para su seguimiento, tomamos los pacientes con antecedente de trasplante de células hematopoyéticas.

Realizamos espirometría simple y pos broncodilatador al paciente (previo consentimiento y asentimiento informado).

Describimos los hallazgos tomográficos de los pacientes post TACH, así como datos del ecocardiograma sugestivos de HAP.

Se compararon los datos obtenidos de ambos grupos y se describen los hallazgos.

Se invitó a acudir al INER para realizar el resto de las pruebas de función pulmonar (pletismografía, DLCO, Raw), se titulará el oxígeno si se tiene desaturación en reposo y en caso contrario se realizará caminata de 6 minutos.

## **Criterios de inclusión**

- Niños de cualquier sexo, entre 5 y 20 años de edad (La edad mínima se escogió porque es la edad a la que los niños comienzan a ser lo suficientemente cooperadores para realizar la espirometría y la máxima por ser la edad límite de los pacientes que tienen seguimiento en el INP).
- Citados al azar para seguimiento en el Servicio de Trasplante de Células Hematopoyéticas del INP.
- Sin enfermedad aguda de vías aéreas superiores en los últimos 15 días.
- Que sus padres o tutores legales acepten la realización del estudio mediante su firma de una carta de consentimiento informado (**anexo 1**) y asentimiento a los niños (**anexo 2**).

## **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no cooperen para la realización de pruebas de función pulmonar (por ejemplo, estado neurológico) o imposibilidad para la realización de las mismas como hipotonía o distrofias musculares

## **Criterios de eliminación**

- Pacientes que realizaron pruebas de función pulmonar con bajo estándar de calidad (menor de D).

## **Descripción de las maniobras para realización de pruebas de función pulmonar**

**Espirometría.** En primer lugar se explicó detenidamente y se ejemplificó el procedimiento al niño. Posteriormente, estando el paciente sentado y usando una pinza nasal, realizó una inspiración máxima seguida inmediatamente de una espiración forzada sobre la boquilla de un espirómetro, animándolo a que realice el mayor esfuerzo posible y durante el mayor tiempo posible. La maniobra se repitió por lo menos 3 veces, pero no más de 8 veces. El equipo rechaza automáticamente aquellas maniobras que no cumplen los criterios de aceptabilidad propuestos por la *American Thoracic Society*, y selecciona 3 curvas que cumplen los criterios de repetitividad, a partir de las cuales mide los parámetros que se evaluaron en este estudio: FEV<sub>1</sub> y FVC y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC. Estos parámetros espirométricos se expresaron tanto en valores absolutos como en porcentaje del ideal predicho para sexo, edad y estatura. Para evaluar el grado de respuesta a un agente broncodilatador, después de esta primera espirometría el paciente inhaló salbutamol (200 µg depositados en un espaciador con pieza bucal) y 10 minutos después se repitió la espirometría. Los cambios en los parámetros espirométricos se expresaron como porcentaje con respecto a la espirometría basal.

**Pletismografía:** Se explicará el procedimiento al paciente. Se coloca dentro de la cabina con cierre hermético, el paciente sentado respirando tranquilamente a través de la boquilla, con pinzas nasales y con las manos firmemente en las mejillas y suelo de la boca con el fin de evitar las vibraciones y cambios de presión en boca. Cuando se estabiliza el volumen corriente, el técnico indica al paciente que “respire más rápido o jadee” con una frecuencia entre 120-180, a las 3-4 respiraciones y en posición de FRC (final de una espiración) se escucha el sonido del cierre del obturador automático, que el técnico maneja desde el exterior. En posición de FRC (la presión en boca y alveolar es igual a la presión atmosférica y no existe flujo de aire) se cierra la válvula atrapándose un volumen de gas que denominamos TGV. Con los movimientos

respiratorios a frecuencia elevada contra el tubo cerrado, el paciente comprime y descomprime el aire existente en el tórax, sin existir flujo de aire y manteniéndose la temperatura constante.

El esfuerzo inspiratorio disminuye la presión alveolar y aumenta ligeramente el volumen alveolar o gas torácico, al mantenerse constante la relación presión por volumen. Este aumento del TGV ocasiona un incremento proporcional de presión en la cabina. Durante el esfuerzo espiratorio con tubo cerrado, la presión alveolar aumenta por encima de la atmosférica originando una disminución del TGV y en consecuencia reduce la presión en cabina. Se asume que al no existir flujo, los cambios de presión alveolar son iguales a  $P_{mo}$  y como al cabina del pletismógrafo es de volumen constante, los incrementos de volumen alveolar son iguales y de signo contrario a los incrementos de volumen del aire situado entre el paciente y las paredes de la cabina y proporcionales a los cambios de presión de dicha cabina. Estos cambios se reflejan en una gráfica que se representa por un eje de coordenadas en el que las abscisas representan la  $P_{cab}$  y las ordenadas  $P_{ml}$ .

**Raw.** El sujeto respira conectado a un sistema dotado de un obturador dentro de la cabina del pletismógrafo. Durante la inspiración, el gas fluye solo si la presión alveolar es menor que la presión de la cabina. En la espiración, el gas solo fluirá si la presión alveolar supera a la de la cabina. Al iniciar la inspiración, los músculos respiratorios aumentan la jaula torácica descendiendo la presión alveolar, comparada con la atmosférica. El aumento de la capacidad del tórax, también da un aumento de la presión en cabina, ya que es hermética. Con la capacidad para medir el flujo de aire en boca y los cambios de presión en la cabina, la medición de la Raw puede realizarse requiriendo dos maniobras: con el obturador abierto y con el obturador cerrado. Con el sistema del obturador abierto, el sujeto efectúa entre 3-8 jadeos. Puede medirse la relación entre los cambios de presión en la cabina que son proporcionales a los cambios en la presión alveolar y el flujo aéreo. Si representamos gráficamente se produce una curva en forma de S. Se construye una línea a través de la porción central de la curva (+5l) y se calcula la tangente a esta línea A (tangente ángulo A) que será utilizada en cálculos. Inmediatamente se procede al cierre del obturador y el sujeto efectúa 3-8 jadeos. La relación entre los cambios de presión en cabina y los cambios de la presión en boca es cuantificada y reflejada en una gráfica. Se construye una línea B a través de una serie de trazados efectuados. Se determina la tangente a esta línea B (tangente ángulo B) que se utilizará para los cálculos de la Raw y el TGV.

**DLCO:** Se explica el procedimiento. Se coloca al niño sentado con la posición correcta de la boquilla y la pinza nasal. Se permite al niño que haga varias respiraciones normales para asegurarse que está cómodo con la boquilla. Deben evitarse inspiraciones profundas previo a la inhalación de CO, ya que aumentan la captación de CO. La maniobra comienza con una espiración hasta llegar al RV, la espiración no es forzada y es recomendado que llegue a aproximadamente 6 segundos (equivalente a la maniobra de FVC). Una vez que el individuo está en RV, el sistema cambia a la fuente del gas de prueba y se realiza inhalación máxima hasta llegar a TLC. La inspiración debe ser rápida, menor de 4 segundos; si se requieren tiempos inspiratorios mayores, estos deben anotarse en el reporte, ya que estos disminuye la cantidad de tiempo que el CO de carbono este en el pulmón, lo que puede disminuir la captación del mismo. Se revisarán la aceptabilidad de las maniobras así como la repetibilidad según estándares ATS/ERS. Para hacer el ajuste por altitud en la ciudad de México, se realizará la fórmula:  $DLCO_{ajustada\ por\ altitud} = DLCO_{medida} / (0.8705)$ .

**Caminata de 6 minutos:** La prueba se realiza en uno de los corredores de las instalaciones de neumología pediátrica del INER, de 30m de longitud. Los pacientes son estimulados a caminar a su máximo esfuerzo, personal técnico que camina junto a ellos. La forma de evaluación de esta prueba consiste en cuantificar la distancia máxima que los pacientes pueden recorrer en el tiempo de la prueba. Con el objeto de conocer y

registrar la saturación de oxígeno durante la prueba, se determina con un oxímetro de pulso portátil la oximetría y la frecuencia cardíaca cada dos minutos. La percepción del esfuerzo se evalúa con la escala de Borg que mide la sensación, percepción de dificultad respiratoria y el disconfort de piernas experimentada durante el ejercicio. Antes de iniciar la prueba los pacientes son familiarizados con la escala de Borg que tiene un rango de 0 a 10; donde 0 representa ninguna dificultad para respirar y, 10 la más severa dificultad respiratoria que un sujeto puede experimentar.

**Ecocardiograma:** La ecocardiografía Doppler es una técnica básica de diagnóstico en cardiología que utiliza como método físico de exploración la emisión de ultrasonidos dirigida hacia el corazón, los cuales se reflejan en las estructuras cardíacas produciendo ecos de retorno, de cuyo análisis se puede obtener información fisiopatológica, tanto de las características anatómicas de las válvulas como de los flujos cardíacos, existiendo diversas modalidades de estudio: ecocardiografía en modo M, ecocardiografía bidimensional y Doppler cardíaco.

### **Tamaño de la muestra**

No existen estudios similares que nos permitan calcular un tamaño de muestra, por lo que tomaremos 20 sujetos como muestra por conveniencia.

### **Análisis estadístico**

Para resumir las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó el promedio y desviación estándar ó, en caso de no tener una distribución normal, mediana e intervalo intercuartilar. Se utilizó la prueba de chi cuadrada para comparar entre los grupos las variables nominales. Se utilizó un modelo de regresión para tratar de determinar qué variables pudieran estar relacionadas con obstrucción en la espirometría. En todos los casos se considerará un valor de  $p < 0.05$  a dos colas para significancia estadística.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### ***Variables independientes***

#### **EICH pulmonar:**

Definición conceptual: pacientes que cursan con complicación pulmonar que ocurre posterior a los 100 días post trasplante

Escala de medición: Categórica dicotómica.

Valores: Sí, No

#### **Bronquiolitis obliterante (BO)**

Definición conceptual: Obstrucción crónica de la vía aérea baja, tos, disnea, obstrucción de vía aérea pequeña en las pruebas de función pulmonar, mosaico en la TACAR y cuando se realizan biopsias, el hallazgo histopatológico de exudados en organización con tapones de tejido conectivo y de granulación en la vía aérea distal. \*En caso de no contar con estudio histopatológico de bronquiolitis obliterante se requiere al menos, otra manifestación característica de enfermedad de injerto contra huésped crónica en algún otro órgano, sin embargo en niños, no se requiere biopsia de otros órganos ya que suele ser

clínicamente imposible, por lo que se ha propuesto ampliar la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos<sup>4</sup>

Escala de medición: Categórica dicotómica.

Valores: Sí, No

### ***Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP)***

Definición conceptual: Diagnóstico por histología caracterizada por incluir tejido endobronquial polipoide con fibroblastos, en masas que tapa el lumen terminal y los bronquiolos respiratorios y se extienden a los conductos alveolares y al alveolo, representando una neumonía organizada.

Escala de medición: Categórica dicotómica.

Valores: Sí, No

### ***Síndrome de Neumonía Idiopática (IPS)***

Definición conceptual: Disnea, tos no productiva, hipoxemia, radiografía con infiltrados no lobares en ausencia de infección de tracto respiratorio inferior o falla cardíaca

Escala de medición: Categórica dicotómica.

Valores: Sí, No

### ***Enfermedad pulmonar obstructiva***

Definición conceptual: Paciente con sospecha de EICH, pero no se tiene demostración histológica y no cumple el resto de los criterios de BO.

Escala de medición: Categórica dicotómica.

Valores: Sí, No

### ***Complicaciones post trasplante:***

Definición conceptual: pacientes que cumplan con uno o más de los siguientes criterios: a) Infiltrados pulmonares nuevos o persistentes en la radiografía de tórax o en la TAC, b) signos de enfermedad de vías respiratorias bajas, incluyendo sibilancias, incremento del esfuerzo respiratorio, estertores a la auscultación, c) Hemoptisis, d) Hipoxemia (SatO<sub>2</sub> <90% con FiO<sub>2</sub> 21%) en ausencia de etiología cardiogénica primaria

Escala de medición: Categórica dicotómica.

Valores: Sí, No

### ***Variables dependientes***

#### FVC:

Definición conceptual: Capacidad vital forzada. Máximo volumen de aire que puede exhalarse después de una inspiración máxima

Escala de medición: Continua

Valores: Litros y porcentaje del predicho

#### FEV<sub>1</sub>:

Definición conceptual: Volumen espiratorio en un segundo. Cantidad de aire que puede sacar un individuo un segundo después de iniciar la exhalación teniendo los pulmones completamente inflados y haciendo un máximo esfuerzo

Escala de medición: Continua

Valores: Litros y porcentaje del predicho

*%FEV<sub>1</sub>/FVC:*

Definición conceptual: Cociente FEV<sub>1</sub>/FVC. Porcentaje de aire que exhala un individuo de forma forzada teniendo los pulmones inflados al máximo

Escala de medición: Continua

Valores: Porcentaje

*FRC:*

Definición conceptual: Capacidad residual funcional. Volumen de gas existente en pulmones y vías aéreas al final de la espiración a volumen corriente.  $FRC = RV + ERV$

Escala de medición: Continua

Valores: Litros

*R<sub>aw</sub>:*

Definición conceptual: Resistencia de las vías aéreas.

Escala de medición: Continua

Valores: H<sub>2</sub>O/L/s

*TLC:*

Definición conceptual: Capacidad pulmonar total. Volumen de gas contenido en el pulmón al final de una espiración máxima.  $TLC = FRC + IC$

Escala de medición: Continua

Valores: Litros

*RV:*

Definición conceptual: Volumen residual. Volumen de gas restante en el pulmón al final de una espiración máxima.  $RV = FRC - ERV$  o  $RV = TLC - IVC$

Escala de medición: Continua

Valores: Litros

*DLCO:*

Definición conceptual: Capacidad de difusión del monóxido de carbono. La capacidad de difusión de un gas en los pulmones equivale a su proporción de intercambio a través de la membrana alveolo capilar dividida entre el gradiente de transferencia, para la CO la presión pulmonar es prácticamente de cero.

Escala de medición: Continua

Valores: Porcentaje

*VA:*

Definición conceptual: Volumen alveolar. Es una estimación del volumen del pulmón donde se distribuye el CO y por lo tanto el volumen en el que puede transferirse a los capilares

Escala de medición: Continua

Valores: ml/kg

### ***Variables de grupo***

#### ***Edad:***

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. Es la resta que resulta de la fecha actual menos la fecha de nacimiento.

Escala de medición: Continua.

Valores: Años

#### ***Peso:***

Definición conceptual: Fuerza resultante de la acción de la gravedad sobre un cuerpo. Medición del niño colocándolo sobre una báscula.

Escala de medición: Continua.

Valores: kg

#### ***Talla:***

Definición conceptual: Es la medición de una persona desde los pies hasta la cabeza.

Definición operacional: El valor que resulta de la medición con un estadímetro desde la cabeza hasta los pies, en los menores de años en posición supina y en los mayores de ésta edad en posición erecta.

Escala de medición: Continua.

Valores: cm

#### ***Sexo:***

Definición conceptual: Aspecto fenotípico del niño que lo distingue en hombre o mujer.

Escala de medición: Dicotómica.

Valores: Hombre, mujer

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Los sujetos participantes fueron invitados y los padres o tutores legales completaron un consentimiento informado por escrito (**anexo 1**). En los mayores de 6 años, se recabó también la firma de asentimiento del niño. El proyecto fue evaluado por el Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del INER con código C31-15 asignado por el Comité, el día 06 de julio del 2015. Toda la información se maneja de manera anónima. El estudio será conducido de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1996 en Sudáfrica, así como la buena práctica clínica.

## **RESULTADOS**

Se utilizó exclusivamente un espirómetro con jeringa de calibración de 3L VYASIS HEALTH , el cual es un espirómetro funcional verificado por biomédica calibrado con estándares de calidad de acuerdo a NIOSH ® , que cumple con los criterios de calidad recomendados por la ATS<sup>26</sup>, el cual es libre de calibración y mantenimiento. Antes de cada estudio se registró en la base de datos, los aspectos demográficos, antecedentes del paciente, así como datos antropométricos como el peso y la talla. El Dr. Federico Hernández fue capacitado en el INER, de acuerdo con los lineamientos del curso de espirometría de los Institutos Nacionales de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH, por sus siglas en inglés), de Estados Unidos de América.

Se utilizaron los procedimientos estandarizados que sugiere la ATS para la realización de espirometrías. Las boquillas eran desechables. Se les explicó al paciente y al familiar el motivo del estudio y la técnica que se sigue para realizar la espirometría, misma que fue demostrada por el doctor. Se realizó un máximo de ocho maniobras espirométricas con el objetivo de completar tres aceptadas por el espirómetro, de acuerdo con los criterios de la ATS. Las espirometrías se hicieron manteniendo a los sujetos sentados. Los 5 mejores esfuerzos (de las ocho maniobras espiratorias forzadas), se registraron en la memoria del espirómetro, las cuales pudimos revisar para hacer la selección de las espirometrías adecuadas y descartar las de baja calidad. La calidad de las espirometrías se valoró con base en varios criterios de uso frecuente: se utilizaron las calificaciones dadas por el manual NIOSH para espirometrías, basadas en la reproducibilidad intraprueba. Se valoró la reproducibilidad de los esfuerzos para FEV<sub>1</sub> y FVC. Se consideraron reproducibles cuando los dos mejores esfuerzos no difirieron en más de 200 ml en ambas. Las maniobras grado A tienen 3 maniobras aceptables con diferencia FEV<sub>1</sub> y FVC menor de 150ml (considerada muy aceptable y muy reproducible), las B teniendo 3 maniobras aceptables, con diferencia FEV<sub>1</sub> y FVC menor de 200ml (considerada aceptable y repetible) y las C teniendo 2 maniobras aceptables con menos de 200ml (considerada menos aceptable pero repetible) (tabla 8).

Grado	Maniobras aceptables	$\Delta$ FEV <sub>1</sub> y $\Delta$ FVC	Interpretación de calidad
A	3	<150 mL	Muy aceptable y muy repetible (estándar internacional)
B	3	<200 mL	Aceptable y repetible
C	2	<200 mL	Menos aceptable y repetible
D	2	>200 mL	Menos aceptable y variable
E	1		Inadecuada
F	0		Inadecuada

**Tabla 12.1**

Clasificación de grados de calidad de la Espirometría de acuerdo al número de maniobras aceptables y a su repetibilidad.

**Tabla 8.** Clarificación de grados de calidad de la espirometría de acuerdo al número de maniobras aceptables y a su repetibilidad. Tomado de Manual ALAT.

Para la exclusión de maniobras, el manual de espirometría de ALAT 2005, menciona que en los niños conviene ser más conservador con el rechazo de maniobras, sobre todo cuando no cumplen con el criterio de la espiración por 6 segundos. En muchos niños, se logra una espiración completa en menos de 6 segundos, observando una meseta en la curva volumen tiempo y en los datos espirométricos como un cambio de volumen al final de la espiración muy bajo (end expiratory volume). Aun en maniobras demasiado cortas, parte de la información es útil, como el PFR o el FEV<sub>1</sub> por lo que no deben desecharse. Para el grupo que incluye niños y adolescentes (9 a 18 años) las recomendaciones son las mismas que las realizadas para los adultos.

Se realizaron espirometrías simples y post broncodilatador a 23 pacientes, encontrándose con una calidad adecuada para ser interpretadas -calidad A,B,C- en 10 (45.4%), cabe mencionar que la calidad de las espirometrías fue calificada de forma manual. Para efecto del análisis se dividió la población en 2 grupos: pacientes post trasplante de células hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical (CCU) y de sangre periférica (CSP).

Nuestros pacientes tuvieron una edad media de 13.7 años  $\pm$  5.73, sin haber diferencia estadísticamente significativa entre grupos. En cuanto al sexo, en total fueron 8 pacientes de sexo masculino y 2 de sexo

femenino (tabla 9). La mediana del tiempo transcurrido del trasplante al momento del estudio, fue de 1155 días (IIC 574-2051 días).

Sexo	Sangre de Cordón N(%)	Sangre periférica N(%)	p
- Femenino		2(25)	0.429
- Masculino	2 (100)	6(75)	

**Tabla 9.** Descripción de la población por género. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

Se encontraron 8 pacientes que cumplían criterios que definen la existencia de complicación pulmonar tardía, todos ellos del grupo de trasplante de CSP: 5 pacientes cumplen con uno o más criterios y el criterio que más pacientes cumplen es el de infiltrados nuevos o persistentes en tomografía de tórax (50%), seguido por la presencia de sibilancias o estertores a la auscultación (37.5%), (tabla 10 y 11).

Complicaciones pulmonares tardías	Sangre de cordón N(%)	Sangre periférica N(%)	P
Sin criterio	0	3 (37.5)	0.475
1 criterio	0	2 (25)	
2 criterios	0	2 (25)	
3 criterios	0	1 (12.5)	

**Tabla 10.** Número de criterios que cumplieron los pacientes. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

Criterios	Sangre de cordón N(%)	Sangre periférica N(%)	P
Infiltrados nuevos o persistentes en TAC	0	4 (50)	0.197
Sibilancias o estertores a la auscultación	0	3 (37.5)	0.301
Hemoptisis	0	0	
Hipoxemia en ausencia de enfermedad cardiogénica	0	1 (12.5)	0.429

**Tabla 11.** Criterios cumplidos por los pacientes. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

Dentro de los antecedentes más importantes, cabe mencionar que solo 1 paciente que había recibido trasplante de CCU había sido diagnosticado con complicación pulmonar temprana (que se presentó en los primeros 100 días post trasplante y los 2 pacientes del grupo trasplante de CCU habían sido diagnosticados previamente como bronquiolitis obliterante, sin embargo, al revisar los criterios, ninguno cumplía con criterios de complicación pulmonar post trasplante.

Dentro de los antecedentes solo 12% de los pacientes tenían familiares con atopia, específicamente asma; 3 pacientes se exponen a tabaquismo, ninguno tuvo antecedente de prematuridad pero 7 requirieron oxígeno suplementario al nacimiento (75% del grupo de pacientes pos trasplantados de CSP y 50% del grupo de CCU) ( tabla 12, 13 y 14)

Antecedentes heredofamiliares	Sangre de cordón N (%)	Sangre periférica N (%)	P
Asma	0	1 (12.5)	0.598
Rinitis alérgica	0	0	
Dermatitis atópica	0	0	

**Tabla 12.** Antecedentes heredofamiliares de los pacientes. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

Antecedentes personales no patológicos	Sangre de cordón N (%)	Sangre periférica N (%)	P
Biomasa	2 (100)	4 (50)	0.197
Fauna	1 (50)	4 (50)	1
Flora	2 (100)	5 (62.5)	0.301
Vacunas	1 (50)	5 (62.5)	0.747

<b>Tabaquismo</b>	2 (100)	3 (37.5)	0.114
-------------------	---------	----------	-------

**Tabla 13.** Antecedentes personales no patológicos de los pacientes. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

<b>Antecedentes personales patológicos</b>	<b>Sangre de cordón N (%)</b>	<b>Sangre periférica N (%)</b>	<b>P</b>
<b>Alergias alimentarias</b>	0	0	
<b>Alergias a medicamentos</b>	0	0	
<b>Alérgenos antes del año de edad</b>	0	2 (25)	0.429
<b>Pretérmino</b>	0	0	
<b>De término</b>	2 (100)	8 (100)	
<b>Oxígeno al nacimiento</b>	1 (50)	6 (75)	0.490
<b>Reflujo</b>	0	0	
<b>SAOS</b>	0	1 (12.5)	
<b>Rinitis alérgica</b>	0	0	
<b>Dermatitis atópica</b>	0	0	
<b>Sibilancias</b>	0	4 (50)	0.197
<b>Neumonías</b>	2 (100)	3 (37.5)	0.114
<b>Otitis media</b>	1 (50)	2 (25)	0.490
<b>Sinusitis</b>	0	6 (75)	0.053
<b>Disnea</b>	0	1 (12.5)	0.598
<b>Alteración en la deglución</b>	0	0	
<b>Tos crónica</b>	0	1 (12.5)	0.598
<b>Uso de esteroide inhalado</b>	0	5 (62.5)	0.114
<b>Uso de SABA</b>	0	4 (50)	0.197
<b>Uso de LABA</b>	0	3 (37.5)	0.453

**Tabla 14.** Antecedentes personales patológicos de los pacientes. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

Al identificar los agentes empleados en el acondicionamiento para el trasplante, encontramos que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo, solo es documentado en el expediente, que todos los pacientes con CCU tuvieron acondicionamiento y el 62.5% de los de CSP (tabla 15).

Variable	Sangre de cordón	Sangre periférica	P
	N (%)	N (%)	
<b>Acondicionamiento</b>	1 (100)	5 (62.5)	0.747
<b>Tipo de Acondicionamiento</b>			
<b>Ciclofosfamida</b>	0	2 (25)	0.429
<b>Busulfán</b>	0	2 (25)	0.429
<b>Fludarabina</b>	1 (50)	1 (12.5)	0.236
<b>Otros</b>	0	1 (12.5)	0.598
<b>Radioterapia</b>	0	1 (12.5)	0.598

**Tabla 15.** Terapia de acondicionamiento de los pacientes. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

Al momento de su revisión, se encontró 2 pacientes con desaturación de oxígeno al aire ambiente (uno del grupo de CCU y uno de CSP) con una media de 92% (IIC 91-94%), además de 2 pacientes con polipnea con media 20.1l respiraciones/min  $\pm 2.46$ , ambos el grupo de CSP.

Radiológicamente encontramos que casi todos los pacientes tenían una TAC (50% de CCU y 87.5% de CSP) todas siendo anormales en el grupo de CCU y 85.7% de las de CSP. El patrón radiológico más frecuentemente encontrado fue atelectasias (2 pacientes), también se encontraron bronquiectasias, sobredistensión, patrón intersticial y consolidación en otros pacientes.

Se realizó ecocardiograma también en el mismo número de pacientes, sin encontrar ningún dato sugestivo de HAP.

Algunos pacientes tenían pruebas de función pulmonar (PFP) previas, siendo el 50% de los CCU y 75% de CS, de forma pre trasplante se le habían realizado al 50% de los pacientes a los que se trasplantó CSP y ninguno de CCU; todas fueron espirometrías: Una de dichas pruebas mostraba alteraciones, con un patrón sugestivo de restricción. En la etapa post trasplante, encontramos que el 50% de los pacientes pos trasplante de CCU se realizaron, y solo al 37.5% de los pacientes post trasplante CSP: el paciente del grupo CCU se le realizó espirometría la cual se encontraba con obstrucción y del grupo de CSP 1 espirometría es sugestiva de restricción, 2 DLCO se encuentran también alteradas.

Al analizar la espirometría pre y post broncodilatador, utilizamos diversos medios para su interpretación ya que no contamos con LIN en niños mexicanos; así mismo se dividieron también en 2 grupos, los pacientes que habían recibido trasplante CCU y de CSP. Realizamos su interpretación por predichos espirométricos mencionados en NIOSH (curso de espirometría de los Institutos Nacionales de Salud y Seguridad Ocupacional de Estados Unidos de América), así mismo por los predichos y LIN dados por el proyecto EMPECE (impulsado por el Dr. Pérez Padilla y Dr. Juan Carlos Vázquez donde se estudió la repetibilidad de

las espirometrías en adultos y se obtuvieron ecuaciones mediante regresión para obtener estudio de valores de referencia espirométricos y LIN, realizado en México y se menciona que puede ser usado para interpretación espirométrica en niños de 8 años hasta adultos) y el tercer método de calificación fue usando LIN según GLI (Global Lung Initiative), que cuenta con predichos espirométricos para niños europeos.

En la tabla 16, se resumen los valores espirométricos pre broncodilatador; en las tablas 17, 18, 19 y 20 se hace referencia a las interpretaciones de las espirometrías simples (pre broncodilatador) realizadas a los pacientes, encontrando que se diagnostican más pacientes con patrón obstructivo cuando son calificadas con predichos tanto de Pérez Padilla como de EMPECE y GLI (5, 5 y 6 respectivamente), que cuando se califican por valores de LIN (2, 1 y 2 respectivamente), no existió significancia estadística al comparar los patrones espirométricos entre los pacientes con trasplante de CCU y CSP.

Variable	Sangre de cordón	Sangre periférica	Total	p
<b>FVC prebroncodilatador (L)</b>	3.25 (+2.644579)	2.3875 (+1.469516)	2.56 (+1.609016)	0.5301
<b>FEV1 prebroncodilatador(L)</b>	2.85 (+2.347595)	2.0275 (+1.307623)	2.192 (+1.436151)	0.5015
<b>% FVC prebroncodilatador</b>	74 (+32.52691)	76.25 (+25.30246)	75.8 (+24.8274)	0.9165
<b>% FEV1 prebroncodilatador</b>	72.5 (+31.81981)	73.5 (+26.76351)	73.3 (+25.88028)	0.9644
<b>% FEV1/FVC prebroncodilatador</b>	87.15891 ( 86.23189-88.08594)	85.30272 ( 79.03848-90.31868)	86.89 (82.15103-88.08594)	0.6015

**Tabla 16** . Resumen de las variables espirométricas pre broncodilatador. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*). Las variables se expresan en media  $\pm$  DE o mediana (IIC) según su distribución.

<b><u>NIOSH</u></b>	<b>Sangre de cordón</b>	<b>Sangre periférica</b>	<b>p</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Normal</b>	1(50)	5 (62.5)	0.732
<b>Obstrucción</b>		1 (12.5)	
<b>Sugerente restricción</b>	1(50)	2 (25)	
<b><u>Grados de obstrucción NIOSH</u></b>			
<b>Leve</b>			

Moderado			
Moderadamente grave			
Grave			
Muy grave		1 (100)	

**Tabla 17.** Interpretación de espirometría pre broncodilatador según valores de referencia de NIOSCH y sus grados de obstrucción. Los valores están expresados como N(%). Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

<u>LIN Pérez Padilla</u>	Sangre de cordón N (%)	Sangre periférica N (%)	p
Normal	2(100)	4(50)	0.435
Obstrucción		2 (25)	
Sugerente restricción		2 (25)	
<u>Predichos Pérez Padilla</u>			
Normal	1 (50)	1 (12.5)	0.392
Obstrucción	1 (50)	4 (50)	
Sugerente restricción		3 (37.5)	
<u>Grados de obstrucción Pérez Padilla</u>			
Leve		2 (40)	0.199
Moderado		1 (20)	
Moderadamente grave	1 (100)		
Grave			
Muy grave		1 (20)	

**Tabla 18.** Interpretación de espirometría pre broncodilatador según valores de referencia de Pérez Padilla (predichos y límite inferior de la normalidad -LIN-) y sus grados de obstrucción. Los valores están expresados como N(%). Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

<u>EMPECE LIN</u>	Sangre de cordón N (%)	Sangre periférica N (%)	p
Normal	2 (100)	6 (75)	

Obstrucción	0	1 (12.5)	0.732
Sugerente restricción	0	1 (12.5)	
<b><u>EMPECE Predichos</u></b>			p
Normal	0	3 (37.5)	0.287
Obstrucción	2 (100)	3 (37.5)	
Sugerente restricción	0	2 (25)	
<b><u>Grados de obstrucción EMPECE</u></b>			p
Leve	1 (50)	1 (33.3)	0.405
Moderado		1 (33.3)	
Moderadamente grave	1 (50)		
Grave			
Muy grave		1 (33.3)	

**Tabla 19.** Interpretación de espirometría prebroncodilatador según valores de referencia de estudio EMPECE (predichos y límite inferior de la normalidad –LIN-) y sus grados de obstrucción. Los valores están expresados como N(%). Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

<b><u>GLI LIN</u></b>	<b>Sangre de cordón</b>	<b>Sangre periférica</b>	<b>p</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Normal	1 (50)	4 (50)	0.659
Obstrucción	0	2 (25)	
Sugerente restricción	1 (50)	2 (25)	
<b><u>GLI Predichos</u></b>			
Normal	1 (50)	1 (12.5)	0.435
Obstrucción	1 (50)	5 (62.5)	
Sugerente restricción	0	2 (25)	
<b><u>Grados de obstrucción GLI</u></b>			
Leve		3 (60)	

<b>Moderado</b>		1 (20)	0.112
<b>Moderadamente grave</b>	1 (100)		
<b>Grave</b>			
<b>Muy grave</b>		1 (20)	

**Tabla 20.** Interpretación de espirometría prebroncodilatador según valores de referencia de estudio GLI (predichos y límite inferior de la normalidad –LIN-) y sus grados de obstrucción. Los valores están expresados como N(%). Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*)

En la tabla 21 se resumen las variables espirométricas post broncodilatador y en las tablas 22, 23, 24 y 25 se hace referencia a las interpretaciones de las espirometrías post broncodilatador realizadas a los pacientes, encontrando que se diagnostican más pacientes con patrón obstructivo cuando son calificadas con predichos tanto de Pérez Padilla como de GLI (1 y 3 respectivamente), que cuando se califican por predichos de EMPECE en los que no se obtuvo ninguno obstruido, al igual que al calificarlos por NIOSH y por valores de LIN, no existió significancia estadística al comparar los patrones espirométricos entre los pacientes con trasplante de CCU y CSP.

Variable	Sangre de cordón	Sangre Periférica	Total	p
<b>FVC postbroncodilatador (L)</b>	3.52 ( $\pm 2.5173$ )	2.2425 ( $\pm 1.565181$ )	2.498 ( $\pm 1.702826$ )	0.3732
<b>FEV1 postbrondilatador (L)</b>	3.12 ( $\pm 2.347595$ )	2.02875 ( $\pm 1.355312$ )	2.247 ( $\pm 1.500911$ )	0.3890
<b>%FEV1/FVC postbroncodilatador</b>	87.04836 (4.441083)	(93.00486 ( $\pm 5.761434$ ))	91.81356 ( $\pm 5.858042$ )	0.2164
<b>% FVC postbrondilatador</b>	82.2 ( $\pm 25.173$ )	71.575 ( $\pm 24.72765$ )	73.7 ( $\pm 23.79192$ )	0.6024
<b>% FEV1 postbroncodilatador</b>	81 ( $\pm 28.28427$ )	73.6375 ( $\pm 27.18266$ )	75.11 ( $\pm 25.94655$ )	0.7420

**Tabla 21.** Resumen de las variables espirométricas post broncodilatador. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*). Las variables se expresan en media  $\pm$  DE o mediana (IIC) según su distribución.

<b>NIOSH</b>	Sangre de cordón	Sangre periférica	p
	N (%)	N (%)	
<b>Normal</b>	1(50)	4 (50)	

<b>Obstrucción</b>	0	0	1
<b>Sugerente restricción</b>	1(50)	4 (50)	

**Tabla 22.** Interpretación de espirometría post broncodilatador según valores de referencia de NIOSH y sus grados de obstrucción. Los valores están expresados como N(%). Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*). No se muestran grados, ya que ninguno tuvo patrón obstructivo.

<u>LIN Pérez Padilla</u>	Sangre de cordón N (%)	Sangre periférica N (%)	p
Normal	1(50)	5 (62.5)	0.747
Obstrucción	0	0	
Sugerente restricción	1 (50)	3 (37.5)	
<u>Predichos Pérez Padilla</u>			p
Normal	1 (50)	2 (25)	0.732
Obstrucción	0	1 (12.5)	
Sugerente restricción	1 (50)	5 (62.5)	
<u>Grados de obstrucción Pérez Padilla</u>			
Leve		1 (100)	
Moderado			
Moderadamente grave			
Grave			
Muy grave			

**Tabla 23.** Interpretación de espirometría post broncodilatador según valores de referencia de Pérez Padilla (predichos y límite inferior de la normalidad –LIN) con sus grados de obstrucción. Los valores están expresados como N(%). Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*).

<u>EMPECE LIN</u>	Sangre de cordón N (%)	Sangre periférica N (%)	p
Normal	1 (50)	5 (62.5)	0.747
Obstrucción	0	0	
Sugerente restricción	1 (50)	3 (37.5)	
<u>EMPECE Predichos</u>			

Normal	1 (50)	5 (62.5)	0.747
Obstrucción	0	0	
Sugerente restricción	1 (50)	3 (37.5)	

**Tabla 24.** Interpretación de espirometría post broncodilatador según valores de referencia de Estudio EMPECE (predichos y límite inferior de la normalidad –LIN) con sus grados de obstrucción. Los valores están expresados como N(%). Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*). No se muestran grados, ya que ninguno tuvo patrón obstructivo.

<u>GLI LIN</u>	Sangre de cordón N (%)	Sangre periférica N (%)	p
Normal	1 (50)	5 (62.5)	0.747
Obstrucción	0	0	
Sugerente restricción	1 (50)	3 (37.5)	
<u>GLI Predichos</u>			p
Normal	1 (50)	2 (25)	0.435
Obstrucción	1 (50)	2 (25)	
Sugerente restricción	0	4 (50)	
<u>Grados de obstrucción GLI</u>			p
Leve		2 (100)	0.083
Moderado	1 (100)		
Moderadamente grave			
Grave			
Muy grave			

**Tabla 25.** Interpretación de espirometría post broncodilatador según valores de referencia de GLI (predichos y límite inferior de la normalidad –LIN) con sus grados de obstrucción. Los valores están expresados como N(%). Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*).

En cuanto a la reversibilidad encontramos que fueron reversible un paciente de CCU y 2 de CSP, encontrándose estadísticamente significativo el cambio en mililitros de FVC y de FEV1 como se muestra en la tabla 26.

Variable	Sangre de cordón	Sangre periférica	Total	p
Reversibilidad FVC	.27 ( $\pm$ .1272792)	-.145 ( $\pm$ .2023434)	-.062 ( $\pm$ .2535)	0.0271*

(ml)				
Reversibilidad FVC (%)	0.72 (0.18-0.36)	-0.95 (0.275-0.05)	.95.29558 (0.9166667-1.035156)	0.0676
Reversibilidad FEV1 (ml)	.27 (0)	.00125 ( $\pm$ .1292216)	.055 ( $\pm$ .1607102)	0.0228 *
Reversibilidad FEV1 (%)	8.5 ( $\pm$ 3.535534 )	.1374999 ( $\pm$ 5.598198)	1.81 ( $\pm$ 6.180336)	0.0850

**Tabla 26.** Interpretación de espirometría donde se muestra la reversibilidad de las pruebas. Valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística (\*). Las variables se expresan en media  $\pm$  DE o mediana (IIC) según su distribución.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio interpretamos las espirometrías simples y post broncodilatador de 10 pacientes, las cuales calificamos por calidad aceptable para ser interpretada. Cabe mencionar que la mayoría de las espirometrías, al ser analizadas no cumplían con criterios de terminación por lo que fueron excluidas de este estudio. La calidad de las espirometrías fue calificada de forma manual.

En cuanto a la reproducibilidad, también se comenta que es una condición que aumenta con la edad. De cualquier manera se han reportado cifras buenas de reproducibilidad entre por lo menos 2 maniobras aceptables (<90% de los casos) y de hasta 3 maniobras aceptables en el 60%; en nuestro estudio incluimos el 49% de las espirometrías realizadas de manera inicial, según calificación manual de la aceptabilidad y repetibilidad.

En nuestra revisión encontramos que la mayoría de los pacientes habían tenido pruebas de función pulmonar pretrasplante, principalmente cuando se iba a realizar un trasplante de CSP (a ninguno de CCU), las cuales mostraban patrones sugestivos de restricción. Es relevante la realización de pruebas de función pulmonar pretrasplante ya que se ha correlacionado con el riesgo de falla respiratoria y mortalidad en adultos, sin embargo existen pocos datos de su relación en niños post trasplante. Existe un estudio de paciente pediátricos que recibieron trasplante alogénico de médula ósea que evalúa la prevalencia y el curso de las anomalías PFP antes y después del trasplante y su correlación con el riesgo de complicaciones pulmonares como son falla respiratoria y muerte. Es un estudio retrospectivo del Children's Hospital de Pittsburgh de 1996 a 2006, haciéndose pruebas a los 3, 6, 12 y 24 meses después del trasplante. También se encontró que existe mayor riesgo de falla respiratoria en pacientes con FEV<sub>1</sub> pre trasplante ( $p=0.001$  OR 5.1) o con la FVC ( $p=0.0001$  OR 8.5). 39% de los pacientes requirieron ventilación mecánica y de ellos el 70% tuvieron dependencia del ventilador hasta la muerte. Post trasplante se vieron reducciones en FEV<sub>1</sub>, FVC, TLC y DLCO a los 3 meses post trasplante, con disminuciones similares a los 6 meses, solo DLCO no fue significativa. Entre los 12 y 24 meses, el FEV<sub>1</sub>, FVC, TLC y DLCO aumentaron significativamente pero de cualquier forma el FEV<sub>1</sub> y FVC se mantuvieron significativamente más bajos que los valores pre trasplantes. Cabe mencionar también, que solo 1 paciente que había recibido trasplante de CCU había sido diagnosticado con complicación pulmonar temprana (que se presentó en los primeros 100 días post trasplante, y es sabido que las complicaciones pulmonares tempranas se asociaron en estudios previos, a una reducción 4 veces mayor de la posibilidad de sobrevivir a los 10 años. Concluyen que la función pulmonar pre trasplante correlaciona significativamente con el riesgo de falla respiratoria pero no con la

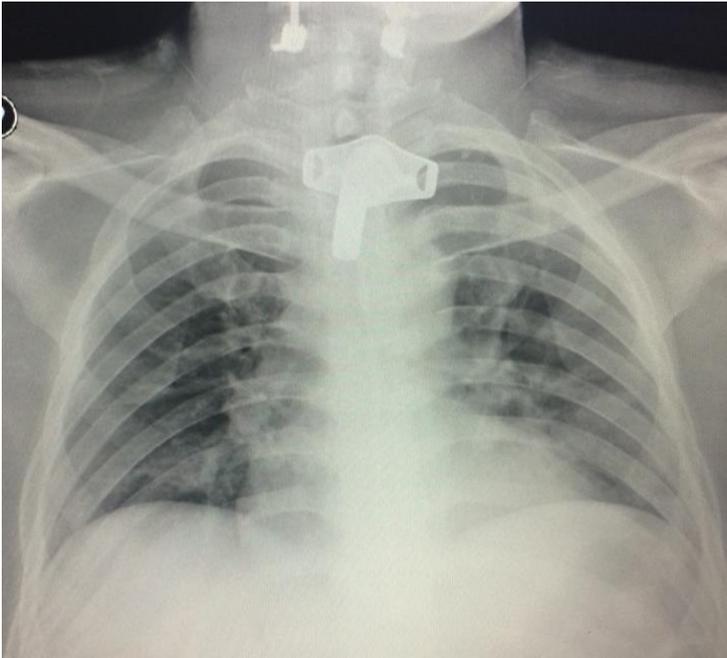
sobrevida final, además la reducción en los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión son comunes a los 3 y 6 meses posteriores al trasplante con recuperación parcial a los 12 y 24 meses, encontrándose que hay una alta mortalidad secundaria a la ventilación mecánica, así como las complicaciones pulmonares primarias se asocian con menor sobrevida<sup>3</sup>. También cabe mencionar que la mayoría de los pacientes que fallecieron por complicaciones pulmonares tuvieron una o más de ellas (97%). La mayor tasa de fatalidad es en los pacientes con IPS (56%).

Recientemente se ha publicado otro estudio de cohorte retrospectiva<sup>27</sup>, para mostrar la relación entre pruebas de función pulmonar pre trasplante y el desarrollo de complicaciones pulmonares en niños, incluyeron 410 pacientes, de los cuales en 174 (42%) tuvieron complicaciones pulmonares y dichas complicaciones tuvieron 2.8 veces más riesgo de mortalidad ( $p < 0.0001$ ). La incidencia de muerte por complicaciones pulmonares fue mayor en niños con bajos volúmenes pulmonares, FRC  $< 50\%$  ( $p = 0.005$ ), TLC  $< 50\%$  ( $p = 0.0002$ ), VR  $< 50\%$  ( $p = 0.007$ ) y depleción de células T ( $p = 0.01$ ). las variables que predicen menor supervivencia es baja FEV<sub>1</sub> ( $p = 0.0005$ ), FVC ( $p = 0.0005$ ), TLC ( $p < 0.0001$ ), VR  $< 50\%$  ( $p < 0.01$ ) y patrón restrictivo ( $p = 0.01$ ).

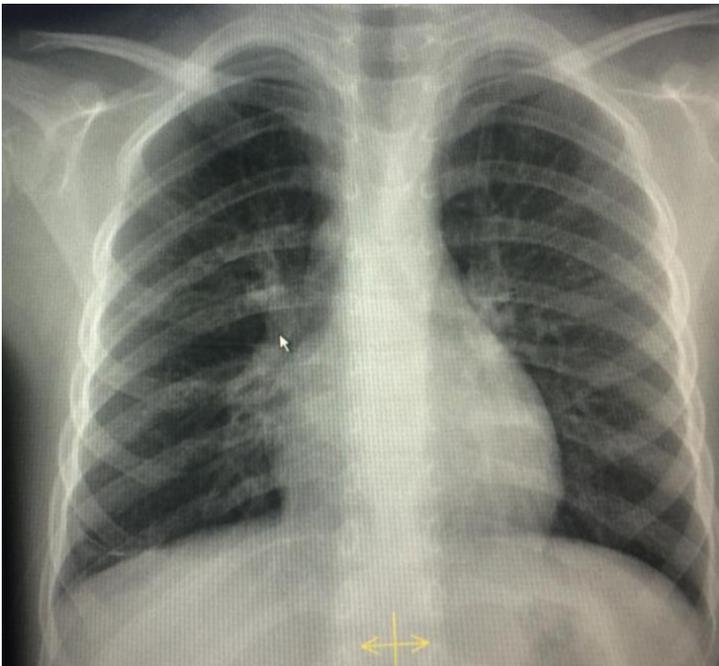
Los pacientes que tiene mayor frecuencia de PFP alteradas, son pacientes con metástasis pulmonares, toracotomía previa o radiación del tórax, aunque estos datos son dados por estudios en mayores de 15 años<sup>28</sup>.

En la etapa post trasplante, encontramos que el 50% de los pacientes pos trasplante de CCU se realizaron, y solo al 37.5% de los pacientes post trasplante CSP: el paciente del grupo CCU se le realizó espirometría la cual se encontraba con obstrucción y del grupo de CSP 1 espirometría es sugestiva de restricción, 2 DLCO se encuentran también alteradas.

Es sabido que la radiografía de tórax tiene sensibilidad y especificidad limitadas (figura 2 y 3), por lo que debe practicarse TACAR para evaluar estas afecciones pulmonares. La fase espiratoria de la TACAR es muy útil para valorar patología obstructiva, la cual muestra dilatación bronquial, patrón en mosaico con atenuación y atrapamiento aéreo<sup>2</sup> (figuras 4 y 5) y correlaciona con los parámetros de las pruebas de función pulmonar. En nuestro estudio, casi todos los pacientes tenían una TAC de tórax, todas anormales en el grupo de CCU y 85.7% de las de CSP. El patrón radiológico más frecuentemente encontrado fue atelectasias (2 pacientes), también se encontraron bronquiectasias, sobredistensión, patrón intersticial y consolidación en otros pacientes.



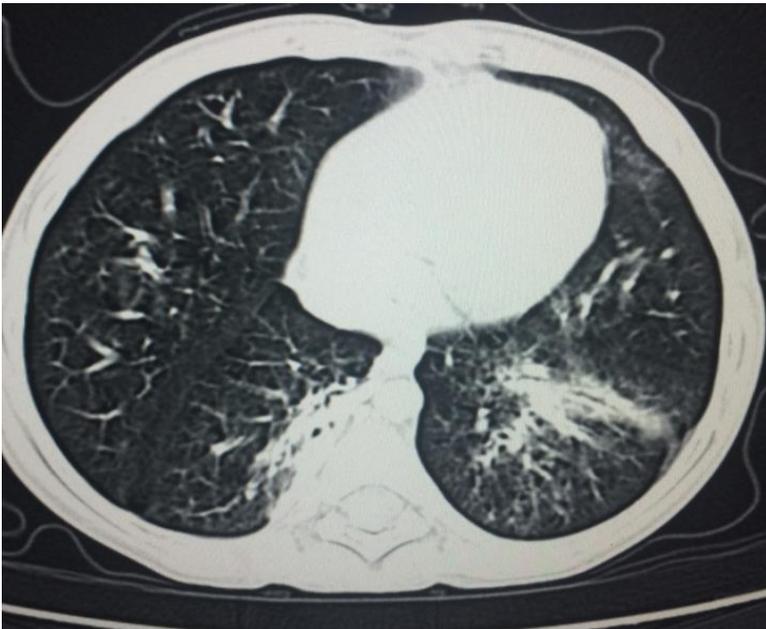
**Figura 3.** Radiografía de tórax anteroposterior de un paciente con traqueostomía, que muestra patrón en vidrio despulido bilateral con patrón de llenado alveolar paracardíaco bilateral con signo de silueta



**Figura 4.** Radiografía posteroanterior de tórax que muestra patrón en vidrio despulido bilateral, así como patrón reticular bilateral y llenado alveolar paracardíaco derecho con signo de silueta



**Figura 5.** Tomografía axial computada de alta resolución de tórax en fase espiratoria que muestra patrón en mosaico, alterando áreas con hiperdensidad del parénquima con vidrio despulido y áreas de atrapamiento aéreo hipodensas



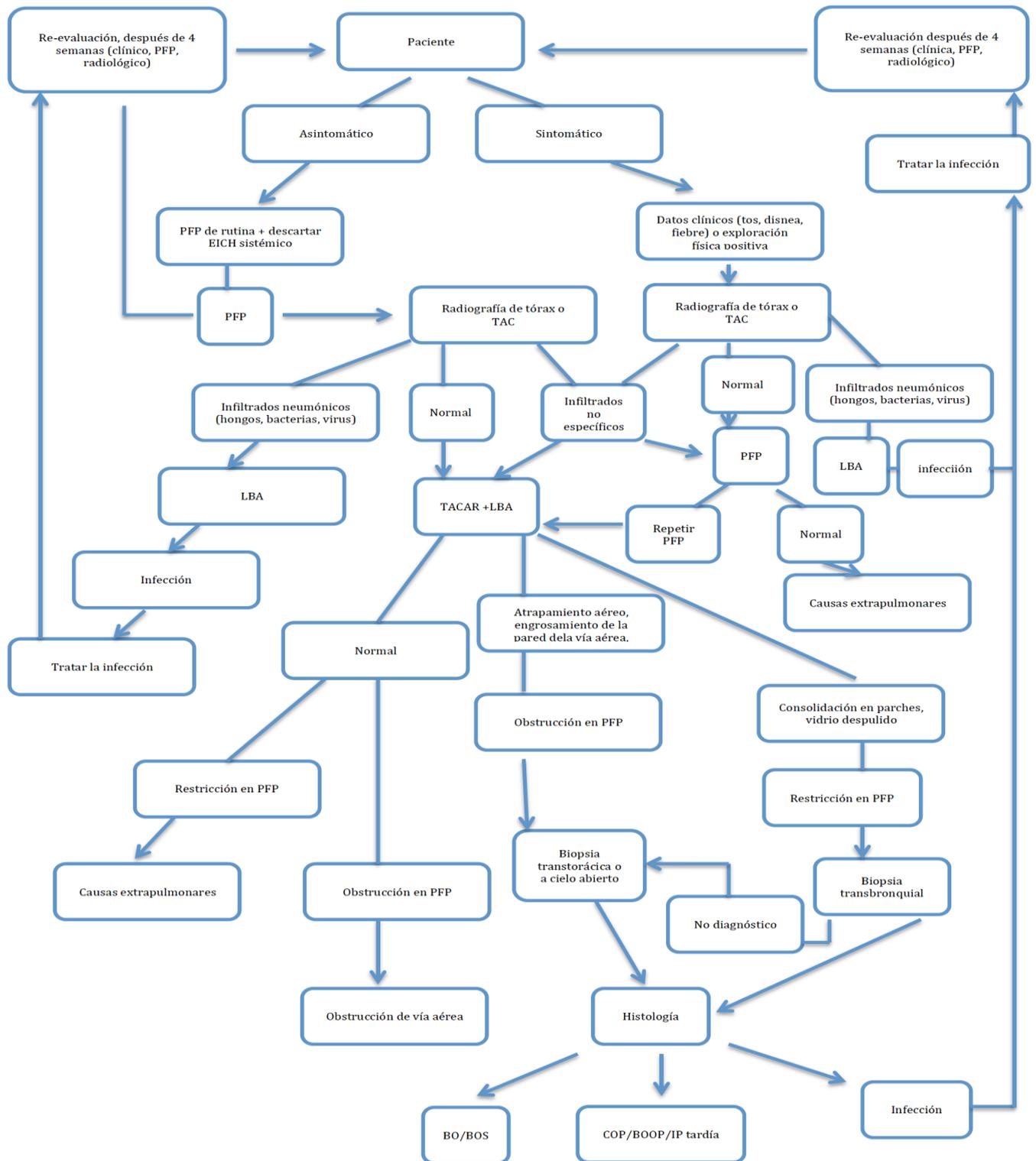
**Figura 6.** Tomografía axial computada de alta resolución de tórax que muestra patrón de llenado alveolar bilateral en segmentos posteriores de ambos lóbulos inferiores y engrosamiento peribroncovascular bilateral

El tipo de acondicionamiento, la EICH crónica tipo esclerodermia o la miopatía esteroidea asociada con el tratamiento pueden orientar a la restricción pulmonar intrínseca o extrínseca, la cual es sugerida por espirometría con relación  $FEV_1/FVC$  normal con  $FEV_1$  disminuida. La disminución del  $VEF_1$  mayor a 5% por año con  $FEV_1/FVC$  también disminuida, es indicativo de patrón obstructivo, pudiendo haber o no reversibilidad a la prueba con broncodilatador (aumento igual o mayor del 12% en  $VEF_1$  o  $FVC$  y 200ml

respecto a la prebroncodilatador)<sup>4</sup>. Al determinar los pacientes que al estudiar su función pulmonar pudieran ahora cumplir criterios de bronquiolitis obliterante, encontramos que solo 1 paciente tuvo obstrucción en la espirometría (con FEV<sub>1</sub>/FVC de 54.3%) con FEV<sub>1</sub> menor de 75% (con FEV<sub>1</sub> de 18%) y atelectasias en la tomografía de tórax. Hubo otros 3 pacientes, en los que tuvieron FEV<sub>1</sub> menor de 75%, pero sugestivos de restricción y también con alteraciones en la tomografía de tórax.

En un estudio de 52 pacientes jóvenes asintomáticos post trasplantados de células madre hematopoyéticas, se encontraron que 38% tuvieron anormalidades en las PFP: 23% con patrones restrictivos con o sin alteración de la difusión de los gases y 15% solo con alteraciones de ésta<sup>2</sup>.

Dado que el BO/BOS puede ocurrir principalmente en los 2 primeros años posteriores al trasplante, se recomienda un monitoreo basal de la función pulmonar con espirometría dos semanas previas a la terapia de acondicionamiento y en el seguimiento post trasplante alogénico de células hematopoyéticas cada 3 meses los primeros dos años y posteriormente cada 6 meses<sup>29</sup>. Se requieren PFP adicionales en pacientes que presentan síntomas respiratorios en ausencia de infecciones pulmonares agudas o 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento de las pruebas funcionales patológicas<sup>4</sup>. En la figura 7 se muestra el algoritmo de seguimiento sugerido por Hildebrandt GC et al<sup>4</sup>, así como la ruta diagnóstica de las principales complicaciones pulmonares del mismo.



**Figura 7.** Algoritmo de seguimiento post trasplante y ruta para diagnosticar complicaciones pulmonares del mismo. TAC: tomografía computada de tórax; TACAR: tomografía computada de tórax de alta resolución; LBA: lavado bronquioloalveolar; PFP: pruebas de función pulmonar; BO/BOS: bronquiolitis obliterante/síndrome bronquiolitis obliterante; COP/BOOP/IP: obstrucción pulmonar crónica/Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada/neumonía intersticial.

También se sugiere la realización de ecocardiograma para valorar la presión de la arteria pulmonar<sup>4</sup>, que en nuestro estudio encontramos que a la mayoría de los pacientes (50% de CCU y 87.5% de CSP) se les había realizado uno en los últimos 3 meses, siendo en todos normal y con una PSAP reportada como “dentro de límites normales”. También se sugiere una valoración de la saturación de oxígeno con actividad, como por ejemplo una caminata de 6 min (ATS)<sup>4</sup>, la cual ha mostrado en artículos de evaluación de pacientes con BO post infecciosa, que se correlaciona de manera significativa con la espirometría validando la caminata de 6 minutos como herramienta para valorar la repercusión funcional del daño pulmonar en pacientes con bronquiolitis obliterante<sup>30</sup>, sin embargo existen reportes previos que ponen en controversia dicha afirmación y no se ha probado su correlación en pacientes con BO por EICH<sup>31</sup>. Nosotros planeamos realización de caminata de 6 minutos en fases sucesivas del estudio.

## **CONCLUSIÓN**

Los pacientes con post trasplante de células hematopoyéticas muestran alteraciones espirométricas, independiente de si cumplen criterios. En nuestro estudio el 80% de los pacientes post TACH presentan alteraciones espirométricas, la más frecuente es patrón obstructivo y el mismo porcentaje tiene alteraciones tomográficas sin asociarse el patrón espirométrico con el patrón radiológico.

## **ÁREAS DE INVESTIGACIÓN**

1. Si bien existen estudios en adultos donde se menciona la disminución de las PFP como predictoras de mortalidad post trasplante por causas no infecciosas, hay pocos estudios enfocados a pacientes pediátricos y los reportes tiene resultados contradictorios en cuanto a predicción de morbilidad y mortalidad
2. No existe la validación de LFS (Lung Function Score) en niños
3. Realización de caminata de 6 minutos a pacientes con EICH pulmonar, para determinar calidad de vida y definir si existe correlación con las PFP

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Walter EC O-LM, Ramírez-Sarmiento A. Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:53-61.
2. Afessa B LM, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:425-34.
3. Kaya Z WD, Yilmaz D, Rowan J, Goyal RK. Lung function, pulmonary complications and mortality after allogeneic blood and marrow transplantation in children *Biol Blood Marrow Transpl* 2009;15:817-26.
4. Hildebrandt GC FT, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1283-95.
5. Fernández-Lara D D-CM, Ruiz-Delgado G. Enfermedad de injerto contra huesped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyética alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Rev hematol Mex* 2013;14:138-44.
6. Filipovich AH WD, Pavietic S, Socie G. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56.
7. Redel-Montero J S-LF, Lama-Martínez R. Trasplante pulmonar por bronquiolitis obliterante tras trasplante alogénico de médula ósea. *Arch Bronconeumol* 2006;42:151-3.
8. Riofrío RA V-AJ, SEqueiros -Gonzalez A. Enfermedad pulmonar obstructiva tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en niños. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:124-30.
9. Hylland UH LB, Jarle CI, Buchvald F. Lung function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a longitudinal study in a population-based cohort. *Biol Blood Marrow Transpl* 2013;19:1348-54.
10. Bhatia S FL, Carter A, Sun CL. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110:3784-92.
11. Vázquez-García JC P-PJ. Interpretación de la Espirometría. 2008.
12. Parlmon T MD, Au DH, Clark JG, Chlen JW. Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:384-90.
13. Sardón O P-YE, Aldasoro A. Bronquiolitis obliterante. Evolución a medio plazo. *An Pediatr* 2012;76:58-64.
14. Quigg TC KY, Goebel S. Lung function before and after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a predictive role for DLCO/VA. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:304-9.
15. Chien JW MD, Clark JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:35.
16. Bashoura L GS, Jain A, Couriel DR. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008:63-7.
17. Bergeron A BA, Chevret S, Ribaud P. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:547-53.
18. Wolff D GA, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB et al. . Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1611-28.
19. Ratjen F RO, Kremens B. . High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:135-8.
20. Vagace VJM EA, Fernández A. Fotoféresis: nueva terapia inmunoreguladora para enfermedades mediadas por linfocitos T. *An Med Interna* 2003;20:421-6.
21. Khalid M ASA, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005;25:490-3.

22. Fullmer JJ FL, Dishop MK, Rodgers C, Krance R. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade. *Pediatrics* 2005;116:767–70.
23. Olivieri A LF, Zecca M, Sanna A, Cimminiello M, Raimondi R et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood* 2009;114:709–18.
24. Norman BC JD, Williams KM, Au B, et al. Fluticasone, Azithromycin, And Montelukast (FAM) Therapy In Reducing Corticosteroid Exposure In Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant – A Case Series Of Eight Patients. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1369–73.
25. García-Reyna S G-CA, Sánchez-Lorente D. Síndrome de fuga aérea por enfermedad del injerto contra huésped Arch Bronconeumol 2009;45:356-60.
26. Society AT. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
27. Srinivasan A SS, Sunthankar S, Sunkara A, Kang G, Stokes DC, Leung W. Pre-hematopoietic stem cell transplant lung function and pulmonary complications in children. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1576-85.
28. Ghalie R SJ, Thompson L, Nawas YN, Dolce A, Kaizer H. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:359-65.
29. Rababus R HJ, Andreesen R. Risk factor analysis for the development of restrictive and obstructive pulmonary function changes after allogenic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008;14:S6.
30. Rodríguez I HS, Vázquez P. Test de caminata de seis minutos y función pulmonar en pacientes con bronquiolitis obliterante postinfecciosa. *Rev Chilena de Enf Resp* 2014;30:68-74.
31. Zenteno D PH, González R. Test de marcha de 6 minutos en niños con bronquiolitis obliterante postviral. Correlación con espirometría. *Rev Chilena de Enf Resp* 2008;24:15-9.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1. Consentimiento informado.**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**“Ismael Cosío Villegas”**



#### **Función pulmonar en pacientes pediátricos post trasplante alogénico de células hematopoyéticas**

##### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

México DF, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Por medio de la presente acepto que mi hijo(a) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ participe en este proyecto de investigación. Se me ha explicado que el objetivo de este estudio conocer si mi hijo tiene disminución de la función pulmonar y alteraciones radiológicas, secundarias al trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Por lo tanto, acepto al firmar este consentimiento la realización de la espirometría simple y post broncodilatador a mi hijo, así como las pruebas complementarias de función pulmonar en el INER (pletismografía, DLCO, Raw, caminata de 6 minutos, al final de este consentimiento se detalla la forma en la que se realizan estas pruebas)

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que la participación de mi hijo(a) es totalmente voluntaria, que conservo el derecho de retirarlo del estudio en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta, y que esto no afectará la atención médica que recibo del hospital. El investigador principal me aseguró que no se identificará a mi hijo por su nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Si requiere mayor información sobre el estudio o avisar de cualquier incidente que ocurra durante el desarrollo del mismo, puede comunicarse directamente con: Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez a los teléfonos: 044 (55) 27 51 22 29 ó vía Internet: [rosangelarr@yahoo.com](mailto:rosangelarr@yahoo.com). Si necesita información sobre sus derechos como participante de este estudio, puede consultar al Comité de Ciencia y Bioética en Investigación de este instituto al teléfono 54871700 extensión 5110 y 5254. Tu participación es importante.

---

**Padre, madre o tutor**

---

**Investigadores principales**

Dr. Federico I. Hernández Rocha

Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez

---

**Testigo**

---

**Testigo**

Relación:

Relación:

Dirección:

Dirección:

A continuación se comenta la forma en la que se realizan las pruebas de función pulmonar a su hijo (a):

1. **Espirometría:** Se le dará un aparatito llamado espirómetro, a través del cual tiene que soplar para medir cuanto aire entra y sale de tus pulmones, y que tan rápido puedes sacar el aire. Luego le aplicaremos un medicamento en spray llamado salbutamol a través de una cámara con mascarilla, esperaremos 15 a 20 min y le realizaremos nuevamente la prueba para ver qué tanta respuesta tienen sus pulmones a dicho medicamento.
2. Le daremos un cuestionario que tardará máximo 10 minutos en llenarlo y en él le preguntaremos qué síntomas respiratorios tiene
3. Cuando vayan al INER le haremos un estudio llamado pletismografía, DLCO y Raw, los cuales se hacen en unos aparatos especiales, que es una cabina, donde también hará maniobras de meter y sacar el aire según se le vaya explicando, no son complicadas y tendrá técnicos que son expertos en realizar estas pruebas en niños. Le explicaré más a detalle:
  - **Pletismografía:** es un estudio que nos permite ver cuánto aire existe en dentro de su pulmón. El pletismógrafo es una cabina cerrada con cristales transparentes donde puede ver el niño en todo momento a Ud., quien esperará afuera de la cabina. Al estar dentro, se sentará en una silla, se pondrá la manos sujetando las mejillas y se pondrán unas pinzas nasales, no se ahoga porque puedes seguir respirando por la boca. Le darán un aparatito en forma de boquilla y de forma relajada hará respiraciones normales, luego le pedirán que haga 3 a 5 respiraciones rápidas (como jadeo) y luego se le pide que saque todo el aire que tienes en sus pulmones, cuando lo logre, se le pedirá que meta aire nuevamente hasta llenar sus pulmones de forma lenta.
  - **Raw:** se realiza en el pletismógrafo, junto con la pletismografía y no necesita hacer más maniobras.
  - **DLCO:** Este estudio nos ayuda a ver si sus pulmones y sangre intercambian de forma adecuada el oxígeno y el bióxido de carbono. Se podrá una boquilla en la boca nuevamente con la pinza en la nariz y respirará tranquilamente, va a sacar todo el aire que se encuentra dentro de sus pulmones, luego va a meter todo aire para llenar tus pulmones rápidamente y aguantar la respiración por 10 segundos aproximadamente, sin hacer esfuerzos por meter o sacar más aire del que ya tiene, luego deberá sacar todo el aire nuevamente de forma rápida, luego se quitará la pinza y permanecerá sentado. Se le harán varias pruebas, pasando 4 minutos mínimo entre cada prueba.
4. En otra prueba, caminará por 6 minutos en un pasillo, realizándose vigilancia de la cantidad de oxígeno en la sangre con un aparato en el dedo llamado oxímetro de pulso (que no duele) y se le preguntará si tiene falta de aire durante el estudio.
5. En el INP se realizará tomografía de tu tórax y un ecocardiograma que es como un ultrasonido del corazón que tampoco duele para ver si tienes algún cambio

## ANEXO 2. Asentimiento informado del paciente

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“Dr. Ismael Cosío Villegas”



### CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

#### **Función pulmonar en pacientes pediátricos post trasplante alogénico de células hematopoyéticas**

Investigadores principales:

Dr. Federico I. Hernández Rocha, Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez.

¿Por qué te pedimos que leas esto? Porque queremos platicarte de un estudio que estamos haciendo en niños que, como tú, son trasplantados. Queremos saber si quieres participar en este estudio y en esta hoja de diremos de qué se trata. Si algo no entiendes, puedes preguntar lo que quieres a nosotros o a tu mamá o papá. Hemos discutido esta investigación con tus padres y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tienes por qué hacerlo, aún cuando tus padres lo hayan aceptado. Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

¿Por qué se está haciendo este estudio? En este estudio queremos saber cómo funcionan tus pulmones y si tienes algún cambio en la tomografía de tu tórax que nos ayude a diagnosticar si tienes algún problema .

¿De qué se trata el estudio? Si deseas participar en el estudio harás lo siguiente:

El estudio durará solo algunos minutos.

Espirometría: Se te dará un aparatito llamado espirómetro, a través del cual tienes que soplar para medir cuanto aire entra y sale de tus pulmones, y que tan rápido puedes sacar el aire. Luego te aplicaremos un medicamento en spray llamado salbutamol a través de una cámara con mascarilla, esperaremos 15 a 20 min y te realizaremos nuevamente la prueba para ver qué tanta respuesta tienen tus pulmones a dicho medicamento.

Además te daremos un cuestionario que tardarás máximo 10 minutos en llenarlo y en él te preguntaremos qué síntomas respiratorios tienes.

Cuando vayas al INER te haremos un estudio llamado pletismografía, DLCO y Raw, los cuales se hacen en unos aparatos especiales, que es una cabina, donde también harás maniobras de meter y sacar el aire según se te vaya explicando, no son complicadas y tendrás técnicos que son expertos en realizar estas pruebas en niños. Te explicaré más a detalle:

Pletismografía: es un estudio que nos permite ver cuánto aire existe en dentro de tu pulmón. El pletismógrafo es una cabina cerrada con cristales transparentes donde puedes ver en todo momento a tu familiar, quien esperará afuera de la cabina. Al estar dentro, te sentarás en una silla, te pondrás las manos sujetando las mejillas y te pondrán unas pinzas nasales, no te ahogas porque puedes seguir respirando por la boca. Te darán un aparatito en forma de boquilla y de forma relajada harás respiraciones normales, luego te pedirán que hagas 3 a 5 respiraciones rápidas (como jadeo) y luego se te pide que saque todo el aire que tienes en tus pulmones, cuando lo logres, se te pedirá que metas aire nuevamente hasta llenar tus pulmones de forma lenta.

- Raw: se realiza en el pletismógrafo, junto con la pletismografía y no necesitas hacer más maniobras.
  - DLCO: Este estudio nos ayuda a ver si tus pulmones y sangre intercambian de forma adecuada el oxígeno y el bióxido de carbono. Te pondrán una boquilla en la boca nuevamente con la pinza en la nariz y respirarás tranquilamente, vas a sacar todo el aire que se encuentra dentro de tus pulmones, luego vas a meter todo aire para llenar tus pulmones rápidamente y aguantar la respiración por 10 segundos aproximadamente, sin hacer esfuerzos por meter o sacar más aire del que ya tienes, luego deberás sacar todo el aire nuevamente de forma rápida, luego te quitarás la pinza y permanecerás sentado. Se te harán varias pruebas, pasando 4 minutos mínimo entre cada prueba.
6. En otra prueba, caminarás por 6 minutos en un pasillo, realizándose vigilancia de la cantidad de oxígeno en la sangre con un aparato en el dedo llamado oxímetro de pulso (que no duele) y se te preguntará si tienes falta de aire durante el estudio.
  7. En el INP se realizará tomografía de tu tórax y un ecocardiograma que es como un ultrasonido del corazón que tampoco duele para ver si tienes algún cambio

**¿Me causará dolor participar en el estudio?** Te comento que la realización de las pruebas no te ocasionarán ningún dolor y si no las puedes realizar en los primeros intentos, no te angusties, tendrás varios intentos para aprender a hacer las maniobras.

**¿Te sentirás mejor si participas en el estudio?** Este estudio puede no hacerte sentir mejor, pero los doctores podrán encontrar algo que puede ayudar a otros niños como tú después.

**¿Tienes alguna pregunta?** Puedes preguntar cualquier cosa en cualquier momento, ahora o después. Puedes preguntar a los doctores, a tus padres o a quien tú quieras.

**¿Quién sabrá que participaste en el estudio?** Cualquier información que proporciones y se obtenga en el estudio será privada (secreta). Tu nombre no aparecerá en ningún papel del estudio, sólo los doctores y tu familia sabrán que estás participando en el estudio.

**¿Tienes que participar en el estudio?** No tienes que participar en el estudio, si no lo deseas. No pasará nada malo si decides no participar. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiará nada. También les preguntaremos a tus padres si desean que tú participes en el estudio. Aún

cuando tus padres decidan que puedes participar tú puedes decir que no. Aún cuando digas que sí, podrás cambiar de opinión después, al igual que si dices que no y después deseas participar.

**¿Tienes alguna duda o pregunta?**

**Asentimiento**

**Deseo participar en este estudio, sé que puedo cambiar de opinión en cualquier momento.**

**Nombre del niño** \_\_\_\_\_

**Asentimiento verbal** Sí \_\_\_ No \_\_\_

**Firma del niño** \_\_\_\_\_

**Edad** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_

**Confirmo que he explicado el estudio al participante y el participante ha aceptado participar en el estudio.**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de quien  
Obtuvo el asentimiento**

\_\_\_\_\_  
**Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de un testigo**

Si requiere mayor información puede comunicarse directamente con: Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez a los teléfonos: 044 (55) 27 51 22 29 ó vía Internet: [rosangelarr@yahoo.com](mailto:rosangelarr@yahoo.com). Tu participación es importante.