

DEPARTAMENT DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA I
GINECOLOGIA

FUNCIÓN PULMONAR EN PREMATUROS DE MUY BAJO
PESO AL NACIMIENTO DURANTE LOS DOS PRIMEROS
AÑOS DE VIDA: SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

M^a JOSÉ GALBIS JUAN

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 29 d'abril de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Juan Brines Solanes
- D. Josep Figueras Aloy
- D. Máximo Vento Torres
- D. Emilio Servera Pieras
- D^a. Amparo Escribano Montaner

Va ser dirigida per:

D. Juan Alonso López Andreu

D. Jaime Fons Moreno

D. Vicente Roqués Serradilla

©Copyright: Servei de Publicacions
M^a José Galbis Juan

Depòsit legal:

I.S.B.N.: 978-84-370-7226-5

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia



FUNCIÓN PULMONAR EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA: SEGUIMIENTO LONGITUDINAL

Memoria presentada por
MARÍA JOSÉ GALBIS JUAN
para optar al grado de
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

Directores

DR. JUAN ALONSO LÓPEZ ANDREU

PROF. DR. JAIME FONS MORENO

DR. VICENTE ROQUÉS SERRADILLA

Valencia, 2007

**Alégrate de la vida: ella te da la oportunidad de amar, de
trabajar, de jugar y de mirar a las estrellas**

Henry Van Dyke (1852–1933)

A Vicente José
A José, Daniel, Vicente y Ana
A los niños prematuros y sus familias

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que han compartido conmigo todos estos años y han hecho posible que esta obra llegue a realizarse.

En primer lugar mi gratitud hacia mis directores de tesis, Dr. J.A. López Andreu, Dr. V. Roqués Serradilla y Dr. J. Fons Moreno por la confianza que depositaron en mí, a pesar de las dificultades con que me enfrentaba al iniciar este proyecto, y por su ayuda y consejos, sin los cuales no habría podido desarrollarlo.

De igual modo, tengo que agradecer al Dr. J.M. Roqués Serradilla su apoyo durante los años en que fue jefe de Neumología Pediátrica, así como sus conocimientos y experiencia. Sin ellos no habría podido realizarse este estudio ni la materialización de las pruebas funcionales respiratorias para pacientes no colaboradores, tal y como se realizan actualmente en el Hospital Infantil La Fe.

En segundo lugar, agradecer al personal de la consulta de Neumología (Amparo, Concha y M^a Eugenia) y al personal de la sala de Neonatología, su paciencia y colaboración a la hora de programar y realizar las pruebas funcionales respiratorias, que son centro de este estudio.

Igualmente, gracias a los padres de tantos niños que han participado en este seguimiento, a los que animo a seguir luchando por esos pequeños tesoros, por los que merece la pena perder la vida.

Muy en especial, dar las gracias de corazón al amor de mi vida, Vicente, de quien he tenido apoyo constante, desde el principio hasta el final de esta obra, que es tan suya como mía. Gracias por el amor con que has curado los momentos de desánimo y dificultad. Y, ¡cómo no!, a los cuatro amorcitos que dan sentido al esfuerzo, al trabajo y a la lucha diaria (José, Daniel, Vicente y Ana). A ellos cinco dedico este trabajo.

Finalmente, gracias a mis padres, por darme la vida, por perderla por mí, y porque sin ellos hoy no sería lo que soy.

AGRADECIMIENTOS

Y, aunque lo escriba al final, lo más importante, gracias a mi Padre por la vida, un regalo maravilloso en el que Él, como eje, ha dado sentido a todo y todo lo ha puesto en su sitio.

¡¡¡Gracias a todos!!!

ÍNDICE

ÍNDICE	5
ABREVIATURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Recién nacido pretérmino.....	13
1.1.1. Concepto y problemática general.....	13
1.1.2. Datos epidemiológicos.....	14
1.1.3. Desarrollo del aparato respiratorio	17
1.1.4. Patología respiratoria en el niño prematuro	23
1.1.5. Cuidados respiratorios del niño prematuro	28
1.2. Concepto de enfermedad pulmonar crónica del lactante	33
1.3. Control evolutivo pulmonar.....	34
1.4. Pruebas funcionales respiratorias: situación actual	36
1.4.1. Tipos de exploraciones funcionales respiratorias en pacientes no colaboradores	37
2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN	43
2.1. Objetivos	43
2.2. Tipo de estudio y justificación de la elección	43
2.3. Dificultades y limitaciones.....	44
3. MATERIAL Y MÉTODOS	47
3.1. Características generales del estudio	47
3.2. Población del estudio. Selección de pacientes	48
3.2.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	49
3.2.2. Tamaño muestral	49
3.3. Equipo para realizar la prueba respiratoria.....	50
3.4. Método.....	50
3.4.1. Descripción	50
3.4.2. Prueba funcional respiratoria	52
3.4.3. Estandarización.....	55
3.4.4. Variabilidad intraindividual de la prueba respiratoria.....	56
3.5. Estrategia de análisis prevista	56
4. RESULTADOS	59
4.1. Estadística descriptiva	59
4.1.1. Descripción de la muestra.....	59

4.1.2. Desarrollo ponderoestatural.....	63
4.1.3. Duración de la prueba de función pulmonar. Problemas técnicos	65
4.1.4. Evolución clínica.....	66
4.1.5. Parámetros estudiados en la prueba respiratoria	66
4.2 Estadística analítica	101
4.2.1. Características perinatales	101
4.2.2. Características en el momento de la exploración	101
4.2.3. Estudio de los parámetros por grupo diagnóstico	101
4.2.4. Evolución clínica por grupos	103
4.2.5. Características perinatales y evolución clínica	105
5. DISCUSION.....	107
5.1. Resultados de estadística descriptiva	107
5.1.1. Características perinatales	107
5.1.2. Desarrollo ponderoestatural.....	108
5.1.3. Parámetros de la prueba respiratoria	109
5.2. Resultados de estadística analítica	117
5.2.1. Características perinatales y evolución clínica	117
5.2.2. Parámetros de la prueba respiratoria y evolución clínica.....	117
5.3. Dificultades para realizar e interpretar la prueba de función respiratoria	119
6. CONCLUSIONES.....	121
7. BIBLIOGRAFÍA.....	125
8. ANEXOS	139
Anexo I Información sobre pruebas funcionales respiratorias	140
Anexo II. Consentimiento informado	141
Anexo III. Impreso de solicitud de la prueba.....	142
Anexo IV. Hoja de recogida de datos	143
Anexo V. Parámetros de la prueba funcional respiratoria. Informe	144

ABREVIATURAS

% t_E to PTEF	Relación entre el tiempo para alcanzar el pico de flujo espiratorio y el tiempo espiratorio total
μ	Viscosidad
ATS	American Thoracic Society
cmH₂O	Centímetros de agua (medida de presión)
CONTROL	Grupo control de pretérminos sin asistencia ventilatoria ni oxígeno
CPAP	Continuous positive airway pressure (presión positiva continua en vía aérea)
Crs	Distensibilidad total del sistema (compliance)
Crs/kg	Distensibilidad por kilogramo de peso
<i>d</i>	Diámetro
DBP	Displasia broncopulmonar
EAB	Equilibrio ácido-base
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EG	Edad gestacional
ERNN	Grupo de pretérminos con enfermedad respiratoria neonatal no displásica con asistencia respiratoria y/o oxígeno en diferente medida
ERS	European Respiratory Society
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
FIV	Fecundación in vitro
FR	Frecuencia respiratoria
FRC	Functional residual capacity (capacidad residual funcional)
FRC_{pleth}	Capacidad residual funcional mediante pletismografía

ABREVIATURAS

g	Gramos
GEN-CV	Grupo Español de Neonatología – Comunidad Valenciana
HFV	High frequency ventilation (ventilación de alta frecuencia)
HIC	Hemorragia intracraneal
IMV	Intermittent mandatory ventilation (ventilación mandataria intermitente)
IN	Ingresos por procesos respiratorios
IPPV	Intermittent positive pressure ventilation (ventilación con presión positiva intermitente)
kg	Kilogramos
/	Longitud
MBPN	Muy bajo peso al nacimiento
ml	Mililitros
ml/s	Mililitros por segundo
mmHg	Milímetros de mercurio (medida de presión)
MNN	Mortalidad neonatal
n	Número de pacientes
NE	Número de episodios
O₂	Oxígeno
<i>P</i>	Presión
PaCO₂	Presión arterial de dióxido de carbono
<i>P</i>_{ao}	Presión en apertura orofaríngea
PaO₂	Presión arterial de oxígeno
PDA	Persistencia de ductus arterioso
PEEP	Positive end-expiratory pressure (presión positiva espiratoria)
PEG	Pequeño para la edad gestacional
<i>P</i>_{es}	Presión esofágica
PIP	Peak inspiratory pressure (presión inspiratoria de pico)
<i>plateau</i>	Meseta
PN	Peso al nacimiento
<i>P</i>_{pl}	Presión pleural
PR	Procesos respiratorios que requieren broncodilatadores

P_{rs}	Variaciones sinusoidales de presión
PSV	Pressure support ventilation (ventilación con presión de soporte)
PTEF	Peak tidal expiratory flow (pico de flujo espiratorio)
P_{tp}	Presión transpulmonar
RCIU	Retraso del crecimiento intrauterino
RN	Recién nacido
RNBPE	Recién nacido de bajo peso extremo
RNMBP	Recién nacido de muy bajo peso al nacimiento
RNPT	Recién nacido pretérmino
RNT	Recién nacido a término
rpm	Respiraciones por minuto
RR	Respiratory rate (frecuencia respiratoria)
Rrs	Resistencia total del sistema
s	Semanas
SIMV	Synchronized intermittent mandatory ventilation (ventilación mandataria intermitente sincronizada)
SIPPV	Synchronized intermittent positive pressure ventilation (ventilación con presión positiva intermitente sincronizada)
SpO ₂	Saturación de oxígeno mediante pulsioximetría
TAC	Tomografía axial computerizada
t_E	Tiempo espiratorio
TEF25	Flujo espiratorio en el 25% de la espiración
TEF50	Flujo espiratorio medio (en el 50% de la espiración)
TEF50/PTEF	Relación entre el flujo espiratorio medio y el pico de flujo espiratorio
TEF50/TIF50	Relación entre el flujo mesoespiratorio y mesoinspiratorio
t_i	Tiempo inspiratorio
t_i / t_{TOT}	Relación del tiempo inspiratorio con el total
TIF50	Flujo inspiratorio medio (en el 50% de la inspiración)
t_{PTEF}	Tiempo para alcanzar el pico de flujo espiratorio
t_{PTEF} / t_E	Relación entre el tiempo para alcanzar el pico de flujo espiratorio y el tiempo espiratorio total
t_{TOT}	Tiempo total

ABREVIATURAS

UR	Visitas a urgencias por procesos respiratorios
V	Flujo
VAFO	Ventilación de alta frecuencia oscilatoria
VG	Volume guarantee (volumen garantizado)
V_{\min}	Volumen por minuto
V_{\min}/kg	Volumen por minuto en relación al peso en kilogramos
VRS	Virus respiratorio sincitial
V_T o V_{TIDAL}	Volumen tidal o corriente
V_T/kg o $V_{\text{TIDAL}}/\text{kg}$	Volumen tidal o corriente por kilogramo de peso
Z	Impedancia

1. INTRODUCCIÓN

El aumento de la supervivencia de recién nacidos (RN) con edades gestacionales de hasta 23 semanas (algo más del 50% del período de gestación normal) (ver *tablas 1.1 a 1.7*) ha sido el resultado de los adelantos médico–tecnológicos y de la experiencia, que han permitido manejar con mayor habilidad las posibilidades terapéuticas, aplicándolas de manera más precoz y ajustada, con la consiguiente reducción de su iatrogenia potencial. No obstante, las nuevas terapéuticas y la prematuridad en sí conllevan la posibilidad de diversas secuelas, entre las cuales los problemas respiratorios¹, como ya ocurre en el periodo neonatal, seguirán siendo una de las principales causas de morbilidad, especialmente durante los dos primeros años de vida.

Este importante logro médico requiere valoración mediante estudios evolutivos a largo plazo que permitan conocer mejor la realidad de estos niños, su desarrollo, peculiaridades y secuelas para poder, por una parte, disponer de una base de conocimientos que permitan planteamientos éticos, y por otra, mejorar los tratamientos en la época neonatal y establecer profilaxis adecuadas.

Entre los supervivientes a la prematuridad son frecuentes los problemas pulmonares durante toda la niñez e incluso la vida adulta, pero todavía existe debate sobre la extensión, la importancia clínica y la reversibilidad de dichos cambios²⁻⁴. Hoy se piensa, que la reducción de la reserva funcional puede provocar el deterioro precoz de la función respiratoria durante la vida adulta.

La carga que supone la enfermedad pulmonar crónica para los niños y sus familias y el impacto sobre los recursos sanitarios son muy difíciles de medir, tan sólo puede hacerse una estimación. El riesgo de reingreso hospitalario por problemas respiratorios durante los dos primeros años de vida se encuentra entre un 25–40%⁵⁻⁷. Además, la enfermedad pulmonar crónica es la principal causa de muerte de los niños prematuros de muy bajo peso al nacimiento⁸.

Ante esta situación, de importancia creciente hoy en día, la enfermedad crónica pulmonar del lactante ha llegado a ser un reto tanto para los neonatólogos como para los neumólogos pediátricos⁹.

El pulmón tiene un gran crecimiento y potencial madurativo durante los primeros años¹⁰ de la vida si las condiciones de desarrollo son óptimas, capaz de compensar parte de las agresiones padecidas los primeros días o meses tras el nacimiento. De ahí la necesidad de que la práctica clínica durante las primeras etapas de la vida minimice los efectos indeseables sobre el aparato respiratorio neonatal, y de que se monitoricen objetivamente las nuevas estrategias de tratamiento^{11, 12}.

Es importante mejorar el conocimiento de los aspectos funcionales y del desarrollo del aparato respiratorio expuesto prematuramente a las condiciones extrauterinas¹³⁻¹⁵, así como obtener datos de referencia para esta población. Para ello se necesitan técnicas de estudio de la función pulmonar suficientemente sensibles para detectar desviaciones del curso natural del desarrollo pulmonar.

La medida de la función pulmonar tiene un importante papel en el manejo de la enfermedad pulmonar crónica, tanto en la niñez como en el adulto. Las pruebas funcionales respiratorias son utilizadas para evaluar la extensión o la progresión de la enfermedad, y la respuesta a las intervenciones terapéuticas^{16, 17}. En los prematuros, este seguimiento es, a pesar de las dificultades que ello supone¹⁸, aún más importante desde el comienzo de la vida extrauterina, puesto que éste es el período de crecimiento y desarrollo pulmonar más rápido.

En el presente texto describiremos, en primer lugar, la problemática del niño prematuro en cuanto a la inmadurez pulmonar, los problemas más frecuentes y su fisiopatología, las secuelas crónicas respiratorias que pueden encontrarse, además de evaluar, tanto la necesidad de un control evolutivo de las mismas, como la necesidad de objetivar su repercusión en la función pulmonar. Posteriormente, describiremos el seguimiento longitudinal de una cohorte de prematuros de muy bajo peso al nacimiento, tanto desde el punto de vista de la función pulmonar, estudiada con la técnica disponible en el servicio de Neumología Infantil del Hospital La Fe (Valencia), como de la evolución clínica durante los dos primeros años de vida. La función pulmonar se ha estudiado utilizando la curva flujo-volumen con respiración corriente, obtenida mediante neumotacógrafo; las medidas de distensibilidad y resistencia totales del sistema, en condiciones estáticas, mediante la oclusión única teleinspiratoria; y la capacidad residual funcional, mediante lavado de nitrógeno.

1.1. Recién nacido pretérmino.

1.1.1. Concepto y problemática general¹⁹.

Se denomina recién nacido pretérmino (RNPT) a todo recién nacido vivo con menos de 37 semanas de gestación a partir del primer día del último período menstrual. Históricamente, se llamaba prematuro al niño que nacía con menos de 2500 g de peso, pero actualmente se prefiere llamar a éstos recién nacidos de bajo peso, tendiéndose a reservar el término de prematuro para aquellos cuyo período gestacional ha sido inferior al normal (37 semanas). Los recién nacidos con peso al nacer inferior a 1500 g, se denominan recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP); y los de peso al nacimiento inferior a 1000 g, recién nacidos de bajo peso extremo (RNBPE).

Tanto la prematuridad como el bajo peso, especialmente en el caso de los prematuros de muy bajo peso al nacimiento, conllevan un aumento de la morbilidad y mortalidad neonatales y provocan mayor incidencia de hospitalizaciones los primeros años de vida, debido a secuelas de la prematuridad, infecciones y trastornos psicomotores²⁰.

La inmadurez de las estructuras anatómicas y de las funciones fisiológicas y bioquímicas provoca una incapacidad relativa del prematuro para sobrevivir. Estas deficiencias disminuyen la capacidad del niño para resistir unas demandas que no existen en el ambiente intrauterino, como el control de la temperatura corporal, la función pulmonar, la digestión, la respuesta inmunitaria contra gérmenes extrauterinos, la eliminación de residuos del metabolismo y la excreción de sustancias tóxicas.

La función respiratoria se ve limitada por la hipoventilación de los alveolos perfundidos y por la insuficiencia de surfactante para impedir el colapso alveolar. Además, el escaso desarrollo de las vías respiratorias y del tejido pulmonar, junto al exceso de líquido en los pulmones, provocan un aumento de la resistencia al flujo de aire. El tránsito de la circulación cardiopulmonar fetal a la de tipo adulto se encuentra dificultado por las frecuentes alteraciones gasométricas, del equilibrio ácido-base y las infecciones, manteniéndose con frecuencia el cortocircuito a través del conducto arterioso y del foramen oval, lo que provoca una insuficiencia circulatoria e hipoperfusión de los órganos vitales. La capacidad para reducir las pérdidas de calor en respuesta al frío es proporcional al tamaño corporal. Las escasas reservas de glucógeno hepático y miocárdico comprometen la capacidad del neonato para soportar una asfixia moderada. El flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la función tubular están también disminuidos.

Todas las anteriores circunstancias hacen que el RNPT sea especialmente susceptible a padecer patología durante el período neonatal e incluso a morir. De hecho, la

supervivencia de estos niños está directamente relacionada con su edad gestacional y con el peso al nacimiento.

Las principales causas de muerte entre los prematuros son el síndrome de distrés respiratorio, las hemorragias intraventriculares cerebrales, la septicemia, la asfixia, las lesiones del parto (sobre todo las cerebrales) y las malformaciones.

Durante los primeros días y meses de vida, pueden presentar problemas clínicos importantes relacionados con la prematuridad, como la dificultad respiratoria, la apnea recurrente, la persistencia del ductus arterioso (PDA), las lesiones isquémico-hemorrágicas cerebrales, la sepsis bacteriana, la enterocolitis necrotizante, la anemia y la osteopenia. Además estos niños presentan frecuentes problemas para alimentarse y ganar peso y acidosis metabólica tardía.

Junto a los problemas que conlleva la prematuridad, estos niños van a someterse a numerosas técnicas y tratamientos que suponen un riesgo de aparición de otras patologías secundarias, como la displasia broncopulmonar, las infecciones, alteraciones neurológicas, etc.

1.1.2. Datos epidemiológicos.

En la última década han disminuido notablemente la morbilidad y la mortalidad de los grandes prematuros en las unidades neonatales (ver *tabla 1.1*). Este fenómeno responde a una mejor calidad de la asistencia: una mejor atención perinatal de la gestante, tratamientos maternos, como los inhibidores de la contractilidad uterina y los corticoides prenatales^{21, 22}, una mejor atención al parto en cuanto a la elección de la vía y la reanimación neonatal, nuevas terapéuticas neonatales, como el surfactante exógeno^{23, 24}, las nuevas modalidades ventilatorias^{25, 26}, el control de la infección nosocomial, el uso de dispositivos como los catéteres epicutáneos (que han permitido una alimentación parenteral más adecuada y menos iatrogénica), y el incremento de la lactancia materna en épocas tempranas.

Tabla 1.1. Evolución de la mortalidad neonatal en el Hospital La Fe de Valencia (tomado de Morcillo Sopena, F. et al.²⁷)

Año	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Nacidos vivos	7250	7261	7498	6965	6695	6411	6219	6072	4939	4980
MNN total	8,1	8,2	9,1	6,7	6,5	7,1	6,3	5,4	4,4	4,8
MNN (< 1000 g)	750	567	526	372	444	406	354	409	444	140
MNN (1000-1499 g)	158	197	242	134	102	130	91	87	60	42

MNN: Mortalidad neonatal por mil nacidos vivos

Simultáneamente las tasas de prematuridad y bajo peso al nacimiento han aumentado (ver *tabla 1.2*) debido a las gestaciones no controladas asociadas a la inmigración y a la introducción de las técnicas de reproducción asistida, como la fecundación in vitro (FIV), que ha repercutido en el aumento de embarazos múltiples y el riesgo de parto pretérmino.

Tabla 1.2. Evolución del bajo peso al nacimiento en el Hospital La Fe de Valencia (tomado de Morcillo Sopena, F. et al.²⁷)

Peso al nacimiento	1995	1996	1997	1998	1999	2000
< 2500 g	8,4	8,7	9,1	10,3	12,7	13,0
< 1500 g	1,5	1,2	1,2	1,5	2,0	2,9
< 1000 g	0,6	0,5	0,5	0,7	0,7	1,0

Tasas por 100 nacidos vivos

Tabla 1.3. Mortalidad perinatal de la Comunidad Valenciana. Año 2002 (GEN-CV). Distribución por edad gestacional (disponible en www.se-neonatal.es)

Edad gestacional (semanas)	Nacidos	Muertes fetales	Nacidos vivos	Muertes neonatales	Mortalidad fetal (%)	Mortalidad neonatal (%)	Mortalidad perinatal (%)
< 25	56	29	27	17	517,86	629,63	821,43
25	41	8	33	17	195,12	515,15	609,76
26	24	1	23	5	41,67	217,39	250,00
27	27	4	23	3	148,15	130,43	259,26
28	49	3	46	4	61,22	86,96	142,86
29	76	8	68	2	105,26	29,41	131,58
30	118	11	107	4	93,22	37,38	127,12
31	115	7	108	4	60,87	37,04	95,65
32	213	8	205	3	37,56	14,63	51,64
33	266	13	253	4	48,87	15,81	63,91
34	412	4	408	3	9,71	7,35	16,99
35	677	7	670	6	10,34	8,96	19,20
36	1219	9	1210	1	7,38	0,83	8,20
37	2765	7	2758	3	2,53	1,09	3,62
38	6143	5	6138	9	0,81	1,47	2,28
39	9354	5	9349	2	0,53	0,21	,75
40	10171	8	10163	2	0,79	0,20	0,98
41	4086	3	4083	3	,73	,73	1,47
> 41	765	2	763	1	2,61	1,31	3,92
Desconocido	114	6	108	-	52,63	0,00	52,63
Totales	36691	148	36543	93	4,03	2,54	6,57

1. INTRODUCCIÓN

En las *tablas 1.3* y *1.4* vemos datos de la mortalidad neonatal de la Comunidad Valenciana en el año 2002, y en las *1.5* y *1.6* del 2003. En la *tabla 1.7* vemos los niños que fueron dados de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital La Fe con el diagnóstico de displasia pulmonar en el año 2002, año en el que iniciamos el estudio.

Tabla 1.4. Mortalidad perinatal de la Comunidad Valenciana. Año 2002 (GEN-CV).
Distribución por peso al nacimiento (disponible en www.se-neonatal.es)

Peso al nacimiento (gramos)	Nacidos	Muertes fetales	Nacidos vivos	Muertes neonatales	Mortalidad fetal (‰)	Mortalidad neonatal (‰)	Mortalidad perinatal (‰)
< 500	17	8	9	7	470,59	777,78	882,35
500 – 749	74	24	50	20	324,32	400,00	594,59
750 – 999	105	14	91	19	133,33	208,79	314,29
1000 – 1249	126	16	110	9	126,98	81,82	198,41
1250 – 1499	176	14	162	4	79,55	24,69	102,27
1500 – 1749	249	11	238	2	44,18	8,40	52,21
1750 – 1999	442	7	435	4	15,84	9,20	24,89
2000 – 2499	2136	16	2120	10	7,49	4,72	12,17
2500 – 2999	8437	15	8422	5	1,78	0,59	2,37
3000 – 3999	23140	13	23127	13	0,56	0,56	1,12
> 3999	1663	0	1663	-	0,00	0,00	0,00
Desconocido	126	10	116	-	79,37	0,00	79,37
Totales	36691	148	36543	93	4,03	2,54	6,57

Tabla 1.5. Mortalidad perinatal de la Comunidad Valenciana. Año 2003 (GEN-CV).
Distribución por edad gestacional (disponible en www.se-neonatal.es)

Edad gestacional (semanas)	Nacidos	Muertes fetales	Nacidos vivos	Muertes neonatales	Mortalidad fetal (‰)	Mortalidad neonatal (‰)	Mortalidad perinatal (‰)
≤ 25	383	154	229	125	402,09	545,85	728,46
26	186	38	148	31	204,30	209,46	370,97
27	220	35	185	37	159,09	200,00	327,27
28	248	23	225	35	92,74	155,56	233,87
29	322	29	293	21	90,06	71,67	155,28
30	433	36	397	19	83,14	47,86	127,02
31	523	25	498	15	47,80	30,12	76,48
32	792	46	746	18	58,08	24,13	80,81
33	1110	33	1077	19	29,73	17,64	46,85
34	1990	34	1956	15	17,09	7,67	24,62
35	3021	43	2978	17	14,23	5,71	19,86
36	5427	28	5399	23	5,16	4,26	9,40
37 – 41	147225	190	147035	119	1,29	0,81	2,10
> 41	3778	5	3773	3	1,32	0,80	2,12
Desconocido	16876	108	16768	60	6,40	3,58	9,95
Totales	182534	827	181707	557	4,53	3,07	7,58

Tabla 1.6. Mortalidad perinatal de la Comunidad Valenciana. Año 2003 (GEN-CV).
Distribución por peso al nacimiento (disponible en www.se-neonatal.es)

Peso al nacimiento (gramos)	Nacidos	Muertes fetales	Nacidos vivos	Muertes neonatales	Mortalidad fetal (%)	Mortalidad neonatal (%)	Mortalidad perinatal (%)
< 500	49	37	12	11	755,10	916,67	979,59
500 - 749	434	173	261	127	398,62	486,59	691,24
750 - 999	526	95	431	82	180,61	190,26	336,50
1000 - 1249	690	56	634	53	81,16	83,60	157,97
1250 - 1499	811	62	749	29	76,45	38,72	112,21
1500 - 1749	1256	53	1203	24	42,20	19,95	61,31
1750 - 1999	2049	53	1996	30	25,87	15,03	40,51
2000 - 2499	10260	75	10185	45	7,31	4,42	11,70
2500 - 3999	156357	91	14463	59	6,25	4,08	10,31
> 3999	9436	21	9415	9	2,23	0,96	3,18
Desconocido	14554	91	14463	59	6,25	4,08	10,31
Totales	196422	916	195506	607	4,66	3,10	7,75

Tabla 1.7. Incidencia de displasia broncopulmonar en el Hospital La Fe de Valencia. Año 2002

Número de casos	Exitus	DBP grave	DBP moderada	DBP leve
19	4	2	3	14

	Edad gestacional	Peso nacimiento	Días ventilación	Días de oxígeno
Rango	24 - 30 semanas	495 - 1260 g	5 - 65	28 - 153
Media	26,4 semanas	818 g	33	61
Mediana	27 semanas	745 g	42	45

Según los criterios diagnósticos que se utilicen, la incidencia de displasia pulmonar puede variar de unas unidades a otras²⁷. En este sentido, siempre que se hable de displasia pulmonar en este estudio nos referiremos a los niños que cumplan los criterios propuestos por Bancalari en 2001²⁸ en cuanto a ventilación y oxigenoterapia durante el periodo neonatal (ver *tabla 1.10*).

1.1.3. Desarrollo del aparato respiratorio.

El esbozo pulmonar aparece alrededor de las cuatro semanas de vida del embrión y pasa por diferentes etapas madurativas hasta el nacimiento. El desarrollo del aparato respiratorio se divide en cinco fases²⁹⁻³¹:

1. Fase embrionaria (desde la 4ª hasta la 7ª semana de gestación).

En la cuarta semana de gestación se originan las vías respiratorias a partir de la parte alta y anterior del tubo digestivo (*figura 1.1*).

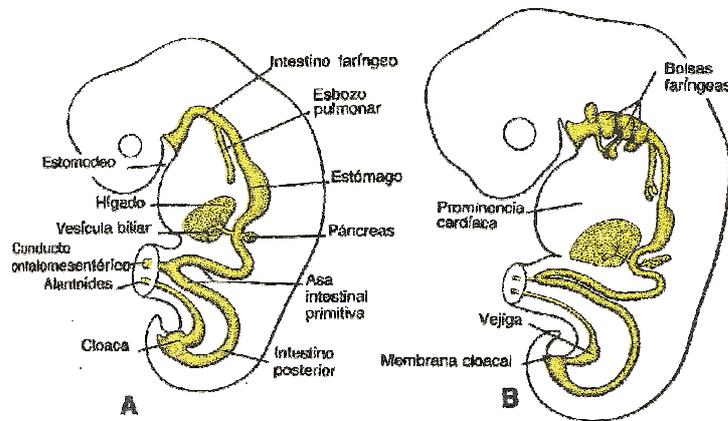


Figura 1.1. Esbozo pulmonar (Tomado de Sadler, T.W.. Langman. Embriología medica³²)

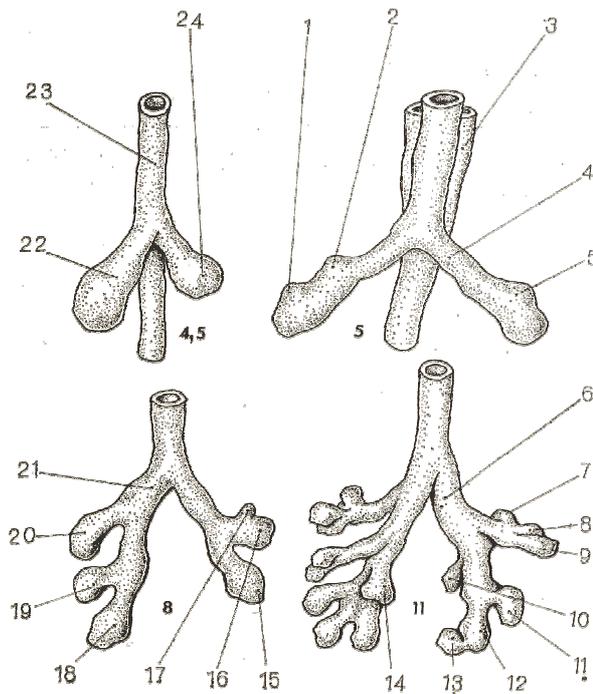


Figura 1.2. Generaciones bronquiales. 1: bronquio lobar inferior derecho; 2: bronquio lobar superior derecho; 3: faringe; 4: bronquio principal izquierdo; 5: bronquio lobar superior izquierdo; 6: bronquio principal izquierdo; 7: bronquio segmentario apical del lóbulo superior izquierdo; 8: bronquio segmentario dorsal del lóbulo superior izquierdo; 9: bronquio segmentario anterior del lóbulo superior izquierdo; 10: bronquio segmentario apical del lóbulo inferior izquierdo; 11: bronquio anterobasal del lóbulo inferior izquierdo; 12 y 13: bronquios látero y posterobasal del lóbulo inferior izquierdo; 14: bronquio infracardiaco; 15: bronquio lobar inferior izquierdo; 16: línigula; 17: bronquio lobar superior; 18: bronquio lobar inferior derecho; 19: bronquio lobar medio; 20: bronquio lobar superior derecho; 21: bronquio lobar superior derecho; 22: esbozo broncopulmonar derecho; 23: tráquea; 24: esbozo broncopulmonar izquierdo. (Tomado de Sadler, T.W.. Langman. Embriología medica³²)

2. Fase pseudoglandular (semanas 8ª a 17ª).

El esbozo embrionario formado, que constituirá la tráquea, se divide, dando lugar a los futuros bronquios principales. Éstos, a su vez, continúan dividiéndose para formar los diferentes tramos bronquiales. Al tiempo que se dividen y crecen, se introducen en el mesénquima, que se transformará en el cartílago y los músculos que rodean a las vías respiratorias (*figura 1.2*).

3. Fase canalicular (semanas 18ª a 27ª).

Durante esta fase comienza a formarse el área pulmonar, donde se producirá el intercambio gaseoso. Las vías respiratorias terminales van adelgazando su pared al tiempo que se ramifican y se dividen mediante tabiques internos. Se forman los bronquiolos terminales, los bronquiolos respiratorios y los pequeños sacos alveolares. Las células superficiales epiteliales de las vías periféricas adoptan una forma cuboidal. Las células de los sáculos que darán origen a los alveolos comienzan a diferenciarse en dos tipos: los futuros neumocitos tipo I y tipo II, que son identificables histológicamente ya en las semanas 20–22. Las células de tipo I son las encargadas del intercambio gaseoso, son planas y alargadas y cubren el 95% de la superficie alveolar. Las células tipo II son cuboidales, están implicadas principalmente en la producción, almacenamiento, secreción y recirculación de surfactante, cuya función es la estabilización de la superficie alveolar y la prevención del colapso durante la espiración. Alrededor de la semana 24 ya se observan en los neumocitos tipo II los cuerpos lamelares que contienen el surfactante, pero éste no estará presente en el líquido amniótico hasta unas 4 semanas más tarde, y hasta la semana 30 no se encontrará en cantidad funcionalmente significativa.

Simultáneamente, a partir del mesénquima, comienza a formarse la red de capilares que acabará uniéndose al sistema vascular pulmonar. Esta fase culmina con un pulmón primitivo capaz de respirar.

4. Fase alveolar (desde la semana 28ª hasta los 7–8 años de vida).

A partir de la semana 28 y hasta el parto a término, el pulmón continúa desarrollándose y madurando, de modo que la superficie pulmonar capaz de intercambiar gases aumenta de tamaño y adquiere una estructura más favorable a la difusión de oxígeno, en “sáculos”. Las células epiteliales continúan e intensifican su diferenciación y comienzan a secretar surfactante en cantidades considerables; proceso que se acelerará con el nacimiento y la ventilación. Por otra parte, la red de capilares se hace más extensa, más próxima a la pared de los sáculos y con múltiples uniones, que facilitarán la circulación al disminuir la resistencia vascular.

1. INTRODUCCIÓN

La fase de alveolización, iniciada intraútero, continua también durante la vida extrauterina, fundamentalmente durante los primeros 5–6 meses de vida; serán éstos, por tanto, determinantes en el desarrollo pulmonar del niño (*tabla 1.8*).

Tabla 1.8. Efecto de la edad en el tamaño pulmonar. (Tomado de Dunnill, MS³³, 34)

Edad	Alveolos ($\times 10^6$)	Superficie de intercambio (m^2)	Generaciones de vías aéreas
RN	24	2,8	–
3 meses	77	7,2	21
7 meses	112	8,4	–
13 meses	129	12,2	22
22 meses	160	14,2	–
4 años	257	22,2	–
8 años	280	32,0	23
Adulto	296	75,0	23
Incremento aproximado	$\times 10$	$\times 21$	–

En la *tabla 1.9* vemos la diferencia entre el pulmón del prematuro y el del recién nacido a término.

Tabla 1.9. Diferencias entre el pulmón del prematuro y el del recién nacido a término

Prematuro de 24 semanas	RN a término
<i>Fase canalicular</i>	<i>Fase alveolar</i>
Terminaciones bronquiales gruesas, en "sáculos"	Sáculos numerosos y de pared fina
Sistema sacular con superficie de intercambio poco numerosa	
Sistema capilar poco desarrollado	Red capilar extensa y unida a alveolos
Intersticio grueso	Pared intersticial fina
Alta resistencia vascular pulmonar	Baja resistencia vascular pulmonar

En el momento del parto se producen una serie de cambios para iniciar la adaptación a la vida extrauterina que, en el niño prematuro³⁵, tienen lugar sobre unos órganos y sistemas inmaduros, tanto más, cuanto mayor sea la prematuridad.

Durante la gestación, el órgano encargado de la respiración del feto es la placenta. La sangre procedente de la aorta se distribuye entre el cuerpo del niño y la circulación placentaria, donde se oxigena y vuelve al corazón, a la aurícula derecha, uniéndose con la sangre venosa de la mitad inferior del cuerpo y, atravesando en gran proporción el tabique interauricular, pasa al ventrículo izquierdo y de nuevo a la aorta. La sangre de la mitad superior del cuerpo pasa al ventrículo derecho y a la arteria pulmonar, y de

aquí, en muy pequeña proporción, a los pulmones, y en su mayor parte, a través del conducto arterioso a la aorta (*figura 1.3*).

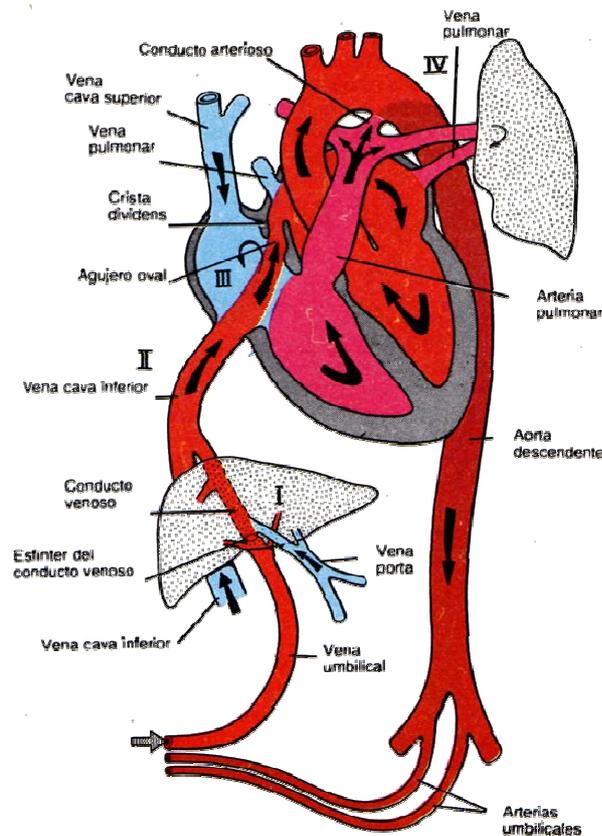


Figura 1.3. Circulación preparto. (Tomado de Sadler, T.W.. Langman. Embriología médica³²)

Inmediatamente tras el parto, al ligar el cordón umbilical, desaparece la circulación placentaria, por lo que cae rápidamente la saturación de oxígeno y aumenta el dióxido de carbono, lo que estimula el inicio de los movimientos respiratorios que expanden los pulmones. Esto, unido a un aumento inmediato de la resistencia a la circulación sanguínea en el circuito mayor, hace que la sangre de la arteria pulmonar se derive hacia el pulmón y comience el intercambio de gases (*figura 1.4*).

El líquido existente en el interior de las vías respiratorias durante la gestación, en cantidad equivalente a la capacidad residual funcional, facilita el despegamiento de los alvéolos al iniciarse la respiración. Durante las primeras horas de vida, en circunstancias normales, el líquido pulmonar es reabsorbido por la circulación sanguínea, mejorando la difusión de los gases entre los alvéolos y los capilares sanguíneos. Esto contribuye al descenso de las resistencias vasculares pulmonares y facilita el aumento de la sangre que circula por los pulmones, permitiendo el cierre del conducto arterioso y de la comunicación interauricular.

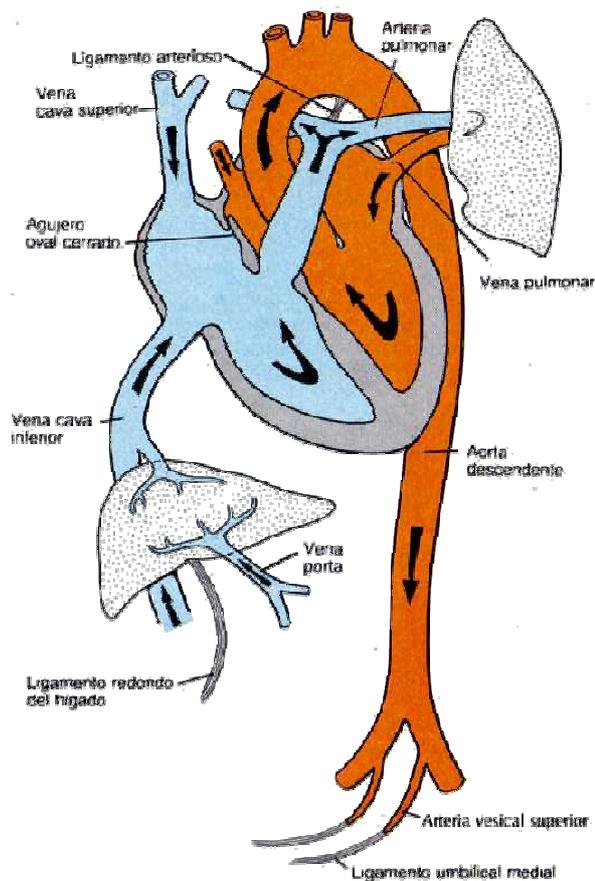


Figura 1.4. Circulación postparto. (Tomado de Sadler, T.W.. Langman. Embriología médica³²)

El grado de inmadurez del RN pretérmino va a condicionar su adaptación a la vida extrauterina, debido a la mayor proporción de agua orgánica, a limitaciones estructurales y a la escasez de surfactante pulmonar, que dificultará la aireación pulmonar predisponiéndole a la atelectasia alveolar difusa³⁶. Además, existe una tendencia a la hipertensión pulmonar, con la consiguiente dificultad para eliminar el líquido existente en el pulmón. A esto se suma la inmadurez de la caja torácica, la menor consistencia de la parrilla costal y del esternón, poco osificados y con importante proporción de cartílago, y una musculatura poco desarrollada, no estando preparados para el esfuerzo que supone iniciar los primeros movimientos respiratorios. También existe una deficiente madurez neurológica, con menor sensibilidad al aumento del dióxido de carbono y a la caída de oxígeno sanguíneos.

En definitiva, el aparato respiratorio del prematuro tiene que adaptarse necesariamente a funcionar en el ambiente extrauterino estando inmaduro. Esto lo somete a una situación de por sí agresiva, a lo que se añaden las complicaciones derivadas del desarrollo extraútero de todos los órganos y sistemas. En este momento va a sufrir la repercusión del soporte ventilatorio, el riesgo de la infección, la dificultad para un aporte calórico-proteico adecuado, etc.

Estas circunstancias condicionan la alteración del desarrollo y maduración pulmonares con lesiones de distinta intensidad que se han englobado en el término enfermedad pulmonar crónica del prematuro. En otros casos, el pulmón parece normal y perfectamente adaptado, aunque es difícil que con unas condiciones tan distintas a las intrauterinas pueda producirse un desarrollo absolutamente normal, sugiriendo algunos autores que la prematuridad *per se* puede ser un factor de riesgo para futuras alteraciones en la función pulmonar³⁷⁻⁴³ y, por tanto, esa normalidad sería sólo aparente.

1.1.4. Patología respiratoria en el niño prematuro.

En relación con la prematuridad y con las medidas asistenciales que precisan estos niños, podemos encontrar varias patologías, algunas de presentación aguda y otras de evolución crónica.

1. Enfermedad de membrana hialina^{31, 36.}

La enfermedad de membrana hialina (EMH) es la alteración patológica característica del prematuro y hace referencia a la apariencia microscópica del pulmón afecto. Ha sido utilizado como equivalente el término de “síndrome de distrés respiratorio del prematuro”, aunque ambos no son estrictamente idénticos, dado que las membranas hialinas se pueden encontrar en otras situaciones clínicas y el distrés respiratorio puede ocurrir sin presencia de membranas.

Se trata de una entidad debida a la ausencia de surfactante pulmonar en cantidad suficiente en los alvéolos. El surfactante pulmonar es una mezcla de proteínas y fosfolípidos, que se sintetiza localmente. Su función es actuar de agente tensoactivo, disminuyendo la tensión superficial e impidiendo el colapso alveolar al final de la espiración. La producción del surfactante se inicia durante la gestación, encontrándose en el líquido amniótico y en la superficie alveolar en las semanas 28 a 32, aunque sus niveles no alcanzan la madurez hasta la semana 35. La EMH es una enfermedad, por tanto, propia del paciente prematuro, y el riesgo de su aparición es inversamente proporcional a la edad gestacional.

La escasez de surfactante se manifiesta como una tendencia al colapso alveolar. Clínicamente se presenta como una enfermedad aguda, en las primeras horas tras el nacimiento, de intensidad creciente, con taquipnea, dificultad respiratoria, quejido y cianosis, en un RN con tórax pequeño, con retracción esternal, intercostal y subcostal. Esto conlleva la necesidad de oxígeno suplementario, e incluso de asistencia respiratoria mediante ventilación mecánica no invasiva o invasiva (intubación) que permita generar una presión teleespiratoria (PEEP) que evite el colapso alveolar. En los grandes prematuros (menores de 26 semanas

gestacionales) puede presentarse como apnea tras el nacimiento, estando ausentes las características clínicas descritas.

Si el recién nacido no recibe tratamiento, el empeoramiento es progresivo durante las primeras 36 horas, con aumento del esfuerzo respiratorio, la disnea y el edema. A partir de entonces, algunos pacientes siguen empeorando hasta el fallo respiratorio intratable y la muerte, mientras que otros comienzan a mejorar entre las 48–72 horas, en que es resintetizado el surfactante, llegando a recuperarse en 7–10 días. Actualmente el pronóstico de la EMH ha mejorado mucho gracias a los progresos en el manejo pre y postnatal del prematuro. La administración de betametasona a la madre con riesgo de parto prematuro acelera la maduración pulmonar y disminuye la incidencia de EMH. Tras el parto, la administración de surfactante exógeno, la ventilación mecánica precoz, adaptada a la tendencia respiratoria del niño, y las nuevas modalidades ventilatorias han reducido las complicaciones (fugas aéreas) y las secuelas (displasia broncopulmonar).

Radiológicamente, se aprecia un tórax de escaso volumen, con disminución del eje anteroposterior, cúpula diafragmática derecha por encima de la novena costilla, aumento del cociente cardiorácico y un típico moteado reticulogranular generalizado con broncograma aéreo. En los casos severos puede verse un pulmón blanco, debido a la retención de líquido en los espacios aéreos y a las atelectasias.

Macroscópicamente, son pulmones de consistencia firme, color oscuro, congestivos, poco aireados al corte. Las grandes vías aéreas se encuentran vacías o llenas de líquido amniótico.

Microscópicamente, aparecen las membranas, unas bandas de material eosinófilo en los bronquiolos respiratorios distales, de diferente grosor y extensión. Las vías aéreas distales se encuentran colapsadas, así como el pulmón, sin aire y congestivo. Histológicamente, en el paciente no tratado, el proceso se resuelve en una semana, con reparación progresiva de los epitelios y desaparición de las membranas; aunque con el tratamiento con surfactante exógeno y las actuales técnicas ventilatorias, el proceso se suele ver modificado.

2. *Fugas aéreas: enfisema intersticial, neumotórax y neumomediastino*^{31, 36}.

Consisten en el escape de aire a lugares donde habitualmente no debe encontrarse: al espacio intersticial, a cavidad pleural o a mediastino.

El enfisema intersticial es prácticamente una patología exclusiva de los prematuros. Ocurre principalmente en neonatos con un síndrome de distrés respiratorio grave. En los recién nacidos ventilados con presión positiva, la irregular distribución del aire, por coexistencia de atelectasia y sobredistensión, provoca la rotura alveolar y de pequeñas vías aéreas distales, por lo que el gas diseca los tejidos y pasa al

intersticio. Parece provocado por el volutrauma, en relación con la ventilación y presiones de pico altas. El gas ectópico dificulta la ventilación y comprime los vasos sanguíneos, por lo que provoca una intensa hipoxemia y aumento del dióxido de carbono. Radiológicamente, las imágenes iniciales son microradiolucencias redondas de predominio parahiliar que tienden a confluir. Estas lesiones suelen progresar, el aire va disecando los tejidos, siguiendo las vías en sentido centripeto, hacia el hilio, hasta formar la imagen típica de quiste. Si continua progresando, pueden verse bullas y, si es grave, acaba desarrollando un neumomediastino y/o un neumotórax adyacente.

Los neumotórax secundarios suelen estar causados por hiperinsuflación pulmonar, que provoca rotura alveolar. Son más frecuentes cuando existen afecciones pulmonares que facilitan la rotura alveolar, por ejemplo las que provocan alteración de la distensibilidad pulmonar y aireación alveolar poco homogéneas, como ocurre en los prematuros afectados de membrana hialina. Su frecuencia se incrementa con la ventilación mecánica, sobre todo si se precisan presiones inspiratorias altas (circunstancia frecuente en los pacientes anteriores). Clínicamente, se manifiesta por un deterioro brusco, con hipotensión y disminución de la frecuencia cardíaca, junto a un empeoramiento de la oxigenación. En la exploración destaca la asimetría torácica, con hipoventilación del hemitórax afecto, desplazamiento del corazón hacia el lado contrario y descenso del hígado o del bazo, dependiendo del lado donde se produzca. Estas asimetrías pueden no ocurrir en caso de neumotórax bilateral. La radiografía es muy útil para el diagnóstico, pudiendo aparecer una diferencia entre la radiolucencia de los campos pulmonares, una ausencia de trama vascular, una línea de la pleura visceral o un aumento de los espacios intercostales. La rigidez pulmonar en los niños con EMH impide que los pulmones aparezcan colapsados como es habitual en otras situaciones que causan neumotórax.

El neumomediastino, como manifestación de gas ectópico, es especialmente frecuente en la época neonatal, en relación con el síndrome de distrés respiratorio y la ventilación mecánica. Los casos leves pueden ser prácticamente asintomáticos o con un ligero distrés respiratorio. Si es moderado puede apreciarse aumento del eje antero-posterior del tórax, con atenuación de los tonos cardíacos y el latido de punta. En los casos graves, generalmente asociados a neumotórax a tensión, las alteraciones hemodinámicas pueden ser importantes, especialmente si se complica con un pneumopericardio. Radiológicamente, aparece como un halo de aire rodeando al corazón incluso en la porción infracardiaca. En ocasiones se aprecia la típica imagen “en vela latina” por despegamiento del timo.

3. *Síndrome apneico-bradicárdico e hipoventilación centra*^{B1, 36}.

La apnea es una interrupción del flujo aéreo durante más de 10 segundos, acompañada de bradicardia y/o cianosis⁴⁴ como expresión de la hipoxemia.

Las apneas se clasifican en centrales y obstructivas según la ausencia o presencia de movimientos respiratorios respectivamente. Se denominan mixtas cuando hay una combinación de ambas. La apnea central se caracteriza por ausencia de esfuerzo respiratorio sin evidencia de obstrucción. En la apnea obstructiva, el paciente trata de respirar luchando contra la obstrucción de la vía aérea superior, con movimientos respiratorios sin conseguir flujo aéreo (suelen relacionarse con estenosis o edema de la vía aérea en relación con intubaciones prolongadas o traumáticas, o lo que es más frecuente, con regurgitaciones). La apnea mixta consiste en presencia de movimientos respiratorios luchando contra la obstrucción, que se siguen de pausas centrales; es probablemente la más frecuente de las tres.

En el prematuro se explican por la inmadurez neurológica y de los quimiorreceptores, cuya respuesta al descenso de oxígeno y aumento del dióxido de carbono en sangre está alterada. Además, el estímulo de la faringe posterior y la hiperinsuflación pulmonar pueden desencadenarlas.

Antes de atribuir el cuadro de apnea a la inmadurez hay que descartar otras causas capaces de provocarlo, como: infecciones, anemias, alteraciones del SNC (asfixia, hemorragias, convulsiones), fármacos, alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia) y edema pulmonar.

La apnea central suele remitir a partir de las 34 semanas postmenstruales, mientras que las relacionadas con alteraciones en el sistema nervioso central, anemia intensa o alteraciones pulmonares como displasia, persisten más tiempo.

La hipoventilación central consiste en una respiración insuficiente, con movimientos respiratorios de poca profundidad o a poca frecuencia respecto de las necesidades del organismo.

Precisan monitorización y medidas terapéuticas que van desde las metilxantinas (teofilina, aminofilina^{45, 46}, cafeína⁴⁷), a la ventiloterapia no invasiva intermitente o continua, o incluso a la ventilación mecánica invasiva.

4. *Displasia broncopulmonar*^{27, 31, 36}.

La displasia broncopulmonar (DBP) es una forma peculiar de patología pulmonar crónica del prematuro, que aparece con frecuencia inversamente proporcional a la edad gestacional.

La mayoría de casos son recién nacidos de pequeña edad gestacional, que tras presentar distrés respiratorio durante los primeros días no mejoran como se esperaba, manteniendo taquipnea, signos de dificultad respiratoria, dependencia de la oxigenoterapia y alteraciones radiológicas pulmonares características. Cursa con hipoxia, hipercapnia y, a veces, insuficiencia cardiaca derecha.

Los niños más inmaduros pueden manifestar inicialmente un distrés leve, con buena respuesta al surfactante, pero después por problemas de apneas o hipoventilación precisan periodos prolongados de soporte ventilatorio. Tras varios días o semanas de ventilación, esos niños sufren un deterioro de su función pulmonar, un aumento de sus necesidades de oxígeno con signos de fracaso respiratorio y acaban desarrollando una displasia.

La introducción de los corticoides prenatales, el tratamiento con surfactante y las modernas técnicas ventilatorias han conseguido que la DBP actual sea algo distinta a la descrita inicialmente, con un curso más leve.

Es una enfermedad en relación con la ventilación mecánica con presión positiva intermitente y las concentraciones de oxígeno elevadas, (Northway 1967⁴⁸, O'Brodivich y Mellins 1985). Actualmente se sabe que es consecuencia del barotrauma (lesión secundaria a la ventilación con presión positiva) y de la hiperoxia sobre el pulmón inmaduro, además contribuyen a su desarrollo el volutrauma (lesión por excesivo volumen corriente), la inflamación, la infección y la desnutrición²⁷.

Tabla 1.10. Criterios propuestos por Jobe y Bancalari para el diagnóstico de displasia broncopulmonar. Año 2001

Edad post menstrual	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Momento de revisión del criterio: > 28 días de O ₂ con FiO ₂ > 0,21	36 semanas o al alta, si es anterior	Entre los 28-56 días de vida o al alta, si es anterior
DBP leve	No precisa O ₂ en el momento de la revisión	No precisa O ₂ en el momento de la revisión
DBP moderada	Precisa FiO ₂ < 0,30	Precisa FiO ₂ < 0,30
DBP severa	Precisa FiO ₂ > 0,30 o CPAP o PPV	Precisa FiO ₂ > 0,30 o CPAP o PPV

En cuanto a la definición de esta patología, lo más frecuente es encontrar criterios referentes al tiempo precisado de ventiloterapia y oxigenoterapia. Según la definición clásica de Bancalari, son pacientes que precisan de oxígeno suplementario más allá de los 28 días de vida extrauterina o de las 36 semanas de edad postmenstrual⁴⁹⁻⁵¹. Actualmente, los criterios que se aceptan son los propuestos por Jobe y Bancalari en el año 2001²⁸ (ver *tabla 1.10*).

Radiológicamente, los primeros días puede presentarse como opacificación casi completa (a veces favorecida por una PDA), con broncograma aéreo y enfisema

intersticial. Más tarde, el tórax va adoptando un aspecto campaniforme, con imágenes hiperdensas alternando con zonas hipodensas redondeadas que dan al pulmón un aspecto inhomogéneo, de esponja o “panal de abeja”. En las formas más leves se observa un granulado difuso generalizado.

Anatomopatológicamente, se caracteriza por coalescencia de los espacios alveolares, atelectasia de alveolos adyacentes, edema intersticial, engrosamiento de la membrana basal, metaplasia e hiperplasia de la mucosa de bronquios y bronquiolos.

Estos hallazgos se traducen en una alteración de la relación ventilación–perfusión e hipoxemia secundaria. Funcionalmente, las resistencias de las vías aéreas están aumentadas, la distensibilidad pulmonar disminuida, hay disminución del volumen corriente y aumento del volumen residual^{12, 13, 52-54}).

5. *Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad*⁵⁵.

Es el término empleado para denominar a los prematuros con patología respiratoria relacionada con la extrema inmadurez y sus complicaciones^{27, 56}, pero que no reúnen criterios para definirlos como DBP^{28, 57, 58}. Clínicamente pueden manifestarse de forma similar a la displasia, aunque con diferente espectro de gravedad.

Parece, por tanto, que existe un amplio espectro de afectación pulmonar de diversa gravedad, que responde, en realidad, a una misma patogenia y que según propone la ATS se puede denominar enfermedad pulmonar crónica del lactante⁹ (ver 1.2.).

1.1.5. *Cuidados respiratorios del niño prematuro*³¹.

El cuidado del prematuro comprende una serie de intervenciones que deben empezar inmediatamente tras el nacimiento. Las medidas iniciales sobre el paciente con riesgo de desarrollar un síndrome de distrés respiratorio deben ir encaminadas a reducir la severidad del problema y a prevenir el deterioro y las complicaciones asociadas.

1. *Cuidados en el paritorio*³¹.

La reanimación del prematuro debería realizarse por personal con experiencia, preferiblemente en un centro terciario, que garantice su atención correcta y precoz.

Puede requerirse intubación endotraqueal que permita administrar surfactante profiláctico, pero si son innecesarias, estas medidas suponen un riesgo y un desperdicio de los recursos. Otra alternativa es utilizar una CPAP temprana, que parece disminuir el riesgo posterior de displasia⁵⁹. Algunos estudios han demostrado que la intubación para administrar surfactante, seguida de extubación

y soporte con CPAP nasal puede reducir la necesidad de ventilación con presión positiva^{60, 61}.

La importancia del manejo correcto de la reanimación en el paritorio reside en que ninguna de las maniobras está exenta de iatrogenia. Es fundamental, por tanto, aplicarlas correcta y precozmente, observando la tendencia de la respiración del recién nacido, para conseguir el máximo beneficio con el mínimo daño.

2. *Tratamiento con surfactante*^{31, 36}.

El surfactante es una compleja estructura de agregados macromoleculares: proteínas, fosfolípidos y carbohidratos. La mielina tubular es su forma más activa, a modo de malla elástica de estructuras fosfolípicas cilíndricas y alargadas con proteínas en sus interconexiones. El componente principal del surfactante es la fosfatidil-colina, representa el 70% de los lípidos. Un 60% de ella, en forma de dipalmitoil-fosfatidil-colina, es la responsable de reducir la tensión superficial en la interfase aire-líquido del alveolo, a valores próximos a cero, pero presenta dificultades para la adsorción en dicha superficie, acción que favorece otro fosfolípido, el fosfatidil-glicerol.

En la práctica clínica se han utilizado diferentes tipos de surfactante. Los surfactantes naturales, derivados de pulmón de animales, tienen claras ventajas sobre los sintéticos⁶²⁻⁶⁵. Ambos, utilizados como profilaxis o como tratamiento, reducen la mortalidad y la incidencia de fugas aéreas en comparación con los pacientes ventilados que no los reciben. Asimismo, el uso profiláctico del surfactante mejora el pronóstico frente al uso selectivo⁶⁶, como tratamiento, y las dosis múltiples dan mejores resultados que las dosis únicas⁶².

3. *Oxigenoterapia y asistencia ventilatoria*^{31, 36, 67}.

El objetivo de la oxigenoterapia, como el de cualquier fármaco, es conseguir una buena oxigenación corporal con los mínimos efectos secundarios. Es sabido que la oxigenoterapia aumenta el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, y lesión cerebral o miocárdica⁶⁸.

En el recién nacido se recomienda mantener la PaO₂ entre 50-70 mmHg y la SpO₂ entre 88-92%. Este intervalo relativamente bajo de SpO₂ está especialmente recomendado en RN muy inmaduros durante los primeros días de vida, habiéndose comprobado con ello menores efectos secundarios.

Si la ventilación es efectiva, en caso de hipoxemia, el O₂ se administra de forma no invasiva, con el procedimiento que se considere más apropiado (cánulas nasales, carpa, incubadora), controlando la FiO₂ mediante un oxímetro cuyo sensor debe estar próximo a la cara del RN. Es posible rentabilizar al máximo la administración

de oxígeno mediante cánulas nasales, calculando la FiO_2 a partir del peso, del flujo administrado y del porcentaje de O_2 de dicho flujo⁶⁹.

Siempre que sea posible, la FiO_2 debe mantenerse por bajo de 0,6, por el incremento comprobado de toxicidad pulmonar en relación con el O_2 a partir de este límite. Además algunos autores refieren la importancia de evitar las fluctuaciones de la SpO_2 durante maniobras como la aspiración, para evitar secuelas, como la retinopatía del prematuro⁷⁰.

En los últimos años se ha resaltado la repercusión negativa que conlleva la reanimación del neonato en la sala de partos utilizando oxígeno puro, proponiendo algunos autores que ésta se inicie con aire⁷¹ y en el caso de que la reanimación inicial no tenga éxito se incremente la FiO_2 , a ser posible controlando la SpO_2 mediante un pulsioxímetro que utilice un sistema de medición fiable en situaciones de baja perfusión periférica. Algunas Sociedades Pediátricas como la Sueca recomienda iniciar la reanimación con FiO_2 del 40%⁶⁸.

Otra estrategia empleada durante los últimos años para disminuir las secuelas pulmonares debidas a la asistencia respiratoria, como la DBP, es la “hipercapnia permisiva”. Frente al objetivo clásico de la asistencia respiratoria de mantener la $PaCO_2$ entre 35–45 mmHg, la hipercapnia permisiva consiste en tolerar valores de 45–55 para la $PaCO_2$, mientras el pH sea mayor de 7,25, en base a que el efecto deletéreo de la hipercapnia recae en la repercusión sobre el equilibrio ácido-base. Las desviaciones del pH, particularmente hacia la acidosis, pueden repercutir en la función de los sistemas enzimáticos del organismo. El permitir estos valores para la $PaCO_2$ supone algunos beneficios para el pulmón: preserva la mecánica pulmonar, atenua la extravasación de proteínas, reduce el edema pulmonar y mejora la oxigenación⁷². Esto repercute en una disminución del daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica, disminuyendo el trauma y preservando la arquitectura pulmonar. Además, esta hipercapnia permisiva repercute a otros niveles del organismo, protegiendo al cerebro del RN de la hipoxia y desplazando la curva de la hemoglobina hacia la derecha, con lo que mejora la tolerancia tisular de la hipoxia⁷³. Para mantener los niveles de $PaCO_2$ en el rango correcto es esencial monitorizar los niveles de CO_2 , preferiblemente en sangre arterial, o mediante sangre capilar que da una buena aproximación de los valores de CO_2 y pH arteriales. Otra opción es utilizar métodos de medición trascutánea.

Si el RN tiene dificultad respiratoria importante o creciente, especialmente si la $PaCO_2$ supera 55 mmHg y el pH es inferior a 7,25, se inicia algún procedimiento de asistencia respiratoria para tratar de conseguir disminuir la dificultad respiratoria y el esfuerzo realizado, no solamente para conseguir adecuados valores gasométricos y del equilibrio ácido-base (EAB), sino para conseguir una estabilidad clínica que haga menos probable algunas de las complicaciones de la prematuridad, como HIC o leucomalacia periventricular. Los ventiladores más utilizados son los de flujo

continuo con límite de presión y ciclados por tiempo, como el Babylog 8000 Plus SW 5.0, con posibilidad de aplicar diferentes modalidades ventilatorias, según la situación en que se encuentra el paciente:

- CPAP (Continuous Positive Airway Pressure – Presión positiva continua en la vía aérea). El ventilador mantiene una presión en la vía aérea al nivel de PEEP (Positive End Expiratory Pressure – Presión positiva al final de la espiración), evitando el colapso alveolar y de las vías, lo que facilita la respiración. Debería ser utilizada para neonatos con respiración espontánea y suficiente (generalmente de más de 25–26 semanas de gestación). Se comienza con presiones de 5–6 cmH₂O, pero a veces son necesarias de 7–8 cmH₂O. Se debe ajustar el flujo a un nivel superior al que el paciente requiere para respirar, para evitar fluctuaciones de la presión en las vías respiratorias y un aumento del esfuerzo respiratorio.
- IPPV/IMV (Intermittent Positive Pressure Ventilation / Intermittent Mandatory Ventilation – Ventilación con presión positiva intermitente / Ventilación mandataria intermitente). Es una ventilación mandataria con flujo continuo sin consideración de la respiración espontánea. El ventilador aplica emboladas de ventilación al ritmo de los tiempos inspiratorios y espiratorios marcados. Entre ellas, se mantiene la presión en las vías respiratorias a nivel de PEEP. El paciente puede siempre respirar de manera espontánea, independientemente del soporte ventilatorio que recibe.
- SIPPV (Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation – Ventilación con presión positiva intermitente sincronizada). Las emboladas de ventilación se sincronizan con la respiración espontánea, mediante un medidor de flujo del ventilador. Comienzan con una inspiración espontánea y terminan después de transcurrir el tiempo de inspiración marcado. La nueva embolada no comienza hasta 0,2 segundos tras terminar la embolada anterior, para facilitar que la espiración tenga suficiente tiempo para terminar. Es el propio paciente el que controla la frecuencia de la ventilación. Es apropiada, por tanto, para pacientes con suficiente respiración espontánea y regulación de la respiración.
- SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation – Ventilación mandataria intermitente sincronizada). Combina la ventilación sincronizada con la respiración espontánea. Al contrario que la SIPPV no se asiste cada una de las inspiraciones espontáneas, sino solamente las necesarias para que se respire con la frecuencia ajustada. El paciente puede respirar espontáneamente entre las emboladas, pero su respiración no es siempre asistida. Las emboladas mandatorias disparadas y activadas por inspiraciones espontáneas, alternan con otras fases de respiración espontánea sin asistencia, en que el paciente aporta todo el esfuerzo de la respiración. Este modo de ventilación es apropiado para pacientes con suficiente respiración espontánea, pero requieren aumentar la

efectividad de su respiración o en procesos de destete del ventilador cuando se ha aplicado previamente una SIPPV.

- PSV (Pressure Support Ventilation – Ventilación con presión de soporte). Funciona como la SIPPV pero, para evitar la sobredistensión, el paciente también controla la duración de la embolada a través del flujo: la inspiración mandataria termina cuando el flujo ha bajado a 15% del flujo máximo inspiratorio y, a lo sumo, cuando acabe el tiempo inspiratorio indicado al ventilador. Es apropiada para pacientes con suficiente respiración espontánea y regulación de la respiración, que requieren mejorar la efectividad de la misma.
- VG (Volume Guarantee – Volumen garantizado). Es un modo de ventilación que se aplica especialmente en recién nacidos con DBP, que presentan fases de hipoventilación por inadaptación. Es una función adicional por la que las emboladas de respiración mandataria se efectúan con volumen controlado. El ventilador regula automáticamente la presión inspiratoria (hasta un límite prefijado) para conseguir el volumen corriente deseado. Puede emplearse en los modos de ventilación SIPPV, SIMV o PSV. La ventaja frente a una ventilación ciclada por tiempo y limitada por presión es que las modificaciones de la resistencia o distensibilidad del sistema respiratorio no influyen en el volumen corriente. El ventilador ventila siempre con la presión que es necesaria, sin necesidad de que el usuario reajuste la presión inspiratoria. Así la carga de presión de los pulmones se limita a la estrictamente necesaria.
- HFV (High Frequency Ventilation – Ventilación de alta frecuencia oscilatoria). La ventilación de alta frecuencia ha aparecido como nueva modalidad ventilatoria, efectiva en algunas patologías respiratorias. Consiste en utilizar volúmenes corrientes muy pequeños (frecuentemente del volumen del espacio muerto) con PEEP mayores, para optimizar la expansión pulmonar y minimizar el volutrauma. En las fases de inspiración la presión se encuentra por encima de la presión media en las vías respiratorias, mientras que en las fases de espiración se encuentra por debajo de la misma; con lo que la carga mecánica por extensión y distensión periódicas de los pulmones es relativamente baja. Estas oscilaciones de escasa amplitud de la presión, junto a volúmenes corrientes muy pequeños pero a una frecuencia muy superior a la fisiológica, permiten un intercambio de gas efectivo en el pulmón con el mínimo daño para el mismo. No existe un acuerdo sobre el beneficio real que supone esta modalidad en la displasia pulmonar⁷⁴⁻⁷⁶. El uso de la ventilación de alta frecuencia como rutina en el síndrome de distrés respiratorio aún no puede ser recomendado, pero sí como rescate de pacientes con fugas aéreas, en condiciones en que es difícil administrar volúmenes corrientes correctos, como distrés respiratorio con severa distensión abdominal o pulmones hipoplásicos, y en situación de fracaso de la ventilación convencional (ver *capítulo 3*).

En la *tabla 1.11* vemos algunas estrategias ventilatorias sugeridas⁶⁷ según la patología que presente el neonato.

Tabla 1.11. Estrategias ventilatorias para RN⁶⁷

Enfermedad	Estrategia inicial	Gases sanguíneos
EMH	Frecuencias rápidas (>60 rpm) PEEP moderada (4–5 cmH ₂ O) PIP baja (10–20 cmH ₂ O) Ti 0,3–0,4 segundos Volumen corriente 4–6 ml/kg	pH 7,25–7,35 PaO ₂ 50–70 mmHg PaCO ₂ 45–55 mmHg
DBP	Frecuencias bajas (20–40 rpm) PEEP moderada (5–6 cmH ₂ O) PIP mínima necesaria (20–30 cmH ₂ O) Ti 0,4–0,7 segundos Volumen corriente 5–8 ml/kg	pH 7,25–7,30 PaO ₂ 50–70 mmHg PaCO ₂ 55 + mmHg
APNEA	Frecuencias bajas (10–15 rpm) PEEP baja (3 cm H ₂ O) PIP mínima (7–15cm H ₂ O) Fi O ₂ generalmente < 0,25	pH 7,25–7,30 PaO ₂ 50–70 mmHg PaCO ₂ 55 + mmHg

Desde su descripción en 1993 (Kinsella et al.⁷⁷) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en un neonato, el óxido nítrico inhalado se ha empleado en situaciones de fracaso de las técnicas ventilatorias. El óxido nítrico inhalado es un vasodilatador pulmonar, potente y selectivo, capaz de mejorar la oxigenación al reducir la hipertensión pulmonar y el “shunt” que produce la hipoxemia mantenida. El uso combinado de óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia parece que mejora la supervivencia^{78, 79}, y que disminuye la mortalidad y la necesidad de otras técnicas como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)^{78, 79}.

Durante los últimos años, en situaciones de hipertensión pulmonar especialmente graves, se están asociando fármacos vasodilatadores, prostaciclina (iloprost) y sildenafil, por vía intravenosa o inhaladas, con resultado prometedor.

1.2. Concepto de enfermedad pulmonar crónica del lactante⁵⁶.

Es un término propuesto por la ATS (American Thoracic Society)⁹ para referirse a un heterogéneo grupo de enfermedades durante la infancia precoz, que generalmente proceden de un síndrome de distrés respiratorio agudo durante el período neonatal de un recién nacido de bajo peso o pequeña edad gestacional.

Además de esto, condiciones como la inmadurez pulmonar (incluso sin necesidad de soporte respiratorio) y otras causas de enfermedad pulmonar neonatal tanto en

1. INTRODUCCIÓN

prematur⁹ como en niños a término, pueden acabar formando parte de la enfermedad pulmonar crónica del lactante. De hecho, muchas de estas situaciones a menudo coexisten o están relacionadas (*figura 1.5*).

Es un concepto, por tanto, que abarca un espectro amplio de afecciones, y con diferente grado de severidad. Esta enfermedad puede persistir durante la niñez y hasta el período adulto, y todavía no están claros algunos aspectos en cuanto a su importancia clínica, extensión y reversibilidad^{3, 4, 80}.

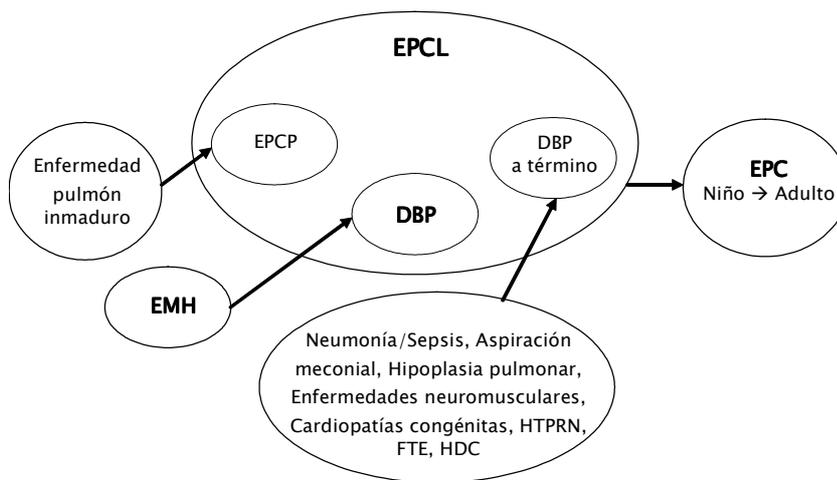


Figura 1.5. *Enfermedad pulmonar crónica del lactante (EPCL). Displasia broncopulmonar (DBP) generalmente se utiliza para describir la enfermedad pulmonar crónica consecuencia del oxígeno suplementario y/o la ventiloterapia para la enfermedad de membrana hialina (EMH) en recién nacidos prematuros. Los recién nacidos a término pueden desarrollar DBP como consecuencia de la ventilación mecánica por otros problemas respiratorios neonatales. El término enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad (EPCP) se utiliza frecuentemente para referirse a la DBP, pero debe reservarse para otras enfermedades pulmonares crónicas de niños prematuros que desarrollan patología tras un periodo inicial sin oxígeno ni necesidad de ventilación mecánica. Cualquiera de estas enfermedades puede evolucionar a la enfermedad crónica pulmonar del niño o el adulto (EPC).HTPRN: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido; FTE: fístula traqueoesofágica; HDC: hernia diafragmática congénita (Tomado de Hülskamp et al ⁵⁶)*

1.3. Control evolutivo pulmonar.

La introducción de la ventilación mecánica en 1960 produjo un cambio radical en la supervivencia de los recién nacidos prematuros, pero fue a costa de provocar una importante morbilidad respiratoria, que en muchos casos se tradujo en necesidad de oxígeno suplementario durante períodos prolongados de tiempo, así como de broncodilatadores y antiinflamatorios esteroideos. Se trataba de pacientes afectados de displasia broncopulmonar y enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad.

La introducción de nuevas medidas terapéuticas, pre y postnatales, ha contribuido a disminuir su incidencia. A pesar de ello, y debido al aumento global de la supervivencia de los niños con estas características (ver *tablas 1.2 a 1.6*), el número de pacientes afectados es similar al de las décadas previas.

Por esto se plantea la necesidad de un seguimiento multidisciplinar de los prematuros, y más concretamente de los afectados de enfermedad pulmonar crónica y de displasia pulmonar²⁷. Dos son los motivos fundamentales: evaluar el impacto a largo plazo de los nuevos tratamientos de la etapa neonatal e identificar los factores de riesgo asociados a la evolución desfavorable.

Este seguimiento ya ha permitido, por ejemplo, cuestionar la relación riesgo–beneficio de los corticoides postnatales en los prematuros⁸¹, o establecer los grupos de riesgo en que se recomienda la profilaxis con palivizumab frente a la bronquiolitis por VRS⁸².⁸³

Desde el punto de vista respiratorio, el programa debería incluir: una evaluación clínica (desarrollo pondoestatural, sintomatología respiratoria y procesos intercurrentes), una evaluación radiológica (radiografía simple, TAC y/o gammagrafía pulmonar de perfusión) y una evaluación funcional, similar a la que se describe y es objeto de este trabajo.

En el Hospital La Fe, donde se ha realizado el seguimiento durante dos años de la función pulmonar de una cohorte de prematuros, se controlan habitualmente los prematuros con peso al nacimiento inferior a 1500 gramos, así como a los pacientes que, independientemente del peso o la edad gestacional, presenten patología respiratoria neonatal, con secuelas o necesidad de medicación al alta. Se realiza control clínico ajustado a la gravedad de la patología, control radiológico hasta la normalización de la radiografía simple, con gammagrafías de perfusión y TAC en casos seleccionados, y control de la función pulmonar durante los dos primeros años de vida.

Así, ya se ha podido observar una mejoría progresiva de los parámetros funcionales hasta la normalización prácticamente a los dos años de vida, en grupos reducidos de pacientes diagnosticados de displasia pulmonar y otros, de muy bajo peso al nacimiento, sin este diagnóstico⁵².

1.4. Pruebas funcionales respiratorias: situación actual.

La medición de la función pulmonar tiene un papel fundamental en el manejo y la comprensión de las enfermedades pulmonares crónicas, tanto en el adulto como en el niño; pudiendo ser utilizada para evaluar la extensión o la progresión de la enfermedad, así como la respuesta a las diferentes intervenciones terapéuticas⁸⁴. El seguimiento de la afectación pulmonar es especialmente importante desde el comienzo de la vida extrauterina en los niños prematuros, dado que en los dos primeros años de vida se produce el crecimiento y desarrollo del aparato respiratorio más intenso. Sin embargo, este seguimiento precoz de la función pulmonar está sujeto a múltiples dificultades, derivadas principalmente de la edad y las características propias de estos niños.

El estudio de la función pulmonar pretende poner de manifiesto con datos objetivos la normalidad o alteración del aparato respiratorio. A partir de los seis años, con la colaboración del niño, se puede realizar con las técnicas empleadas en los adultos (la espirometría). Las pruebas de función pulmonar en niños menores de seis años no han experimentado una evolución paralela a las de los escolares o los adolescentes^{85, 86}. Este retraso ha sido debido principalmente a: ausencia de equipos de medición adaptados a la edad de los pacientes; falta de cooperación y necesidad de sedación frecuente; invasividad de alguna de las técnicas empleadas; frecuente estado de enfermedad que imposibilita y puede interferir en los estudios; cambios continuos en la mecánica pulmonar en etapas precoces del desarrollo, con problemas de interpretación de resultados, así como de obtención de valores de referencia⁸⁷.

Frente a todas estas dificultades, se han producido algunos avances: la introducción de métodos de exploración que soslayan o minimizan la falta de colaboración y la medida de parámetros de rango muy pequeño⁸⁸⁻⁹⁴, el perfeccionamiento de los transductores para medir flujos, volúmenes y presiones, y el avance de los sistemas informatizados para el análisis de la información.

Ante la falta de consenso a la hora de realizar la exploración, en cuanto a la técnica y los parámetros a evaluar, han aparecido iniciativas internacionales proporcionando pautas para estandarizar los distintos aspectos de la exploración funcional respiratoria⁹⁵⁻¹⁰⁰. Se han hecho recomendaciones en relación con la preparación previa del paciente y el laboratorio donde se realiza la exploración⁹⁵, sobre las condiciones de los equipos que se utilicen⁹⁷ y la forma de procesar los datos⁹⁸, sobre la terminología, las unidades de medida y abreviaturas¹⁰¹. Más recientemente la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) han propuesto una serie de pautas para las diferentes técnicas de exploración de la función pulmonar^{96, 99, 102, 103}.

1.4.1. Tipos de exploraciones funcionales respiratorias en pacientes no colaboradores⁸⁹.

Las exploraciones funcionales respiratorias para niños no colaboradores se clasifican:

1. Exploraciones que estudian la variación del flujo de aire en la entrada del aparato respiratorio mediante neumotacógrafo y transductores de presión¹⁰⁴.

El funcionamiento del neumotacógrafo se basa en la Ley de Poiseuille, según la cual existe una relación entre la variación de la presión (P) provocada por los cambios de un flujo laminar (V') de un gas de determinada viscosidad (μ) al pasar por un tubo de determinada longitud (l) y diámetro (d).

$$P = \frac{128 \cdot \mu \cdot l \cdot V'}{\pi \cdot d^4} \quad [1.1]$$

Basándose en esta ley, el neumotacógrafo es capaz de medir e integrar volúmenes, presiones y flujos propios del ciclo respiratorio, a partir del flujo de aire provocado por la respiración, que atraviesa una estructura tubular de diámetro conocido. Hay diferentes tipos de neumotacógrafos según por dónde hacen pasar el flujo de aire: por una serie de capilares paralelos de diámetro conocido (tipo Fleisch), por una fina malla (tipo pantalla o Hans Rudolph), ultrasónicos, de turbina, etc.

Los estudios con neumotacógrafo pueden hacerse durante una respiración normal o durante una espiración forzada; según esto distinguimos:

- a) Exploraciones hechas con respiración corriente: estudio de la curva flujo-volumen (técnica utilizada en este estudio).

Comprenden, básicamente, los siguientes aspectos:

- *Índices en relación con el tiempo del ciclo respiratorio*: frecuencia respiratoria (FR), tiempo total del ciclo respiratorio (t_{TOT}), tiempo espiratorio (t_E), tiempo inspiratorio (t_I), volumen tidal o corriente (V_T), tiempo para alcanzar el pico de flujo espiratorio (t_{PTEF}), tiempo para alcanzar el pico de flujo inspiratorio (t_{PTIF}), relación entre el tiempo para el PTEF y el tiempo espiratorio total (t_{PTEF}/t_E).
- *Relación flujo-volumen*: constante de tiempo (pendiente de la función descrita por el flujo tras la oclusión única teleinspiratoria, $Crs \times Rrs$), forma de la curva flujo-volumen, cuantificación de la curva flujo volumen (TIF50, TEF50, TEF25, TEF50/TIF50, TEF50/PTEF).

b) Exploraciones con espiración forzada¹⁰⁵.

Consisten en que el sujeto estudiado inspire hasta alcanzar la capacidad total pulmonar y que espire, con fuerza, hasta llegar al volumen residual. Se han utilizado mucho en niños mayores y adultos para valorar la naturaleza y la severidad de la enfermedad de las vías aéreas, el grado de hiperreactividad bronquial, la respuesta a las intervenciones terapéuticas y para monitorizar la progresión o resolución de la enfermedad.

Aunque los lactantes no pueden colaborar para realizar tales maniobras, las curvas de flujo-volumen con espiración forzada pueden ser obtenidas sustituyendo el esfuerzo voluntario por maniobras externas que provoquen un flujo espiratorio forzado. Estas maniobras precisan de sedación del paciente.

Incluyen las siguientes técnicas:

- *Compresión rápida toracoabdominal*, que consiste en realizar el estudio provocando una espiración forzada mediante una chaquetilla neumática que rodea tórax y abdomen del paciente. Las mediciones pueden realizarse tras una inspiración normal del paciente, o tras la insuflación de gas que distiende el pulmón hasta un volumen determinado.
- *Desinsuflación forzada*, que mide la función pulmonar durante la espiración provocada mediante succión a través de la vía aérea del paciente que se encuentra intubado.

2. Estudio de los movimientos de la caja torácica y sus cambios de volumen: pletismografía corporal⁰⁴.

Se basa en introducir al niño estudiado en una cabina de volumen constante, en la que se encuentra respirando normalmente, expandiendo y contrayendo su caja torácica. Los movimientos del tórax se transmiten al gas de la cabina, provocando así su compresión y expansión. Los cambios en el volumen corriente provocan, por tanto, fluctuaciones en la presión del gas del pletismógrafo. El fundamento teórico es la Ley de Boyle, según la cual, cuando un gas encerrado en un recipiente se comprime en condiciones isotérmicas su volumen disminuye conforme aumenta la presión dentro del recipiente, manteniéndose constante el producto de volumen y presión del mismo. La pletismografía es capaz de registrar cambios de volumen y presión provocados por los movimientos respiratorios y, a partir de los mismos, calcular resistencias y volúmenes en relación con el ciclo respiratorio. Habitualmente se suelen medir conjuntamente flujos y presiones de la vía aérea mediante un neumotacógrafo coordinado.

3. *Oscilometría de impulsos.*

Fue introducida por DuBois et al.¹⁰⁶ como un método para determinar la impedancia del sistema respiratorio total aplicándole variaciones sinusoidales de presión (P_{rs}) y midiendo el flujo resultante (V). La relación P_{rs}/V es llamada impedancia (Z). La presión aplicada para medirla y el flujo resultante se miden al mismo nivel del aparato respiratorio, generalmente en la boca. Las oscilaciones de presión a que se somete al sujeto, pueden ser aplicadas durante la respiración espontánea del mismo, por lo que es una técnica no invasiva y tampoco requiere cooperación del paciente, por lo tanto también es aplicable a lactantes.

4. *Medida de la mecánica pulmonar.*

La mecánica respiratoria (elasticidad y resistencia) que depende de la ventilación, se puede describir mediante las relaciones encontradas entre cambios de presión, flujo y volumen durante el ciclo respiratorio, que reflejan las propiedades mecánicas de las vías aéreas, el tejido pulmonar y la pared torácica¹⁰³. Existen diferentes técnicas según el componente de la mecánica respiratoria que se quiere describir:

- *Mecánica respiratoria dinámica*: describe el comportamiento de los pulmones, las vías aéreas y la pared torácica durante la respiración espontánea o asistida.
- *Mecánica respiratoria pasiva*: estudia el sistema en ausencia de movimientos respiratorios. Son las llamadas técnicas de oclusión.

Según dónde y cómo se mide la presión, distinguimos:

- A nivel de la boca, durante una breve *oclusión* de la vía aérea: técnicas de oclusión única o múltiple. Aprovechan la relajación de los músculos respiratorios tras desencadenarse el reflejo de Hering-Breuer, para medir la presión de *plateau* una vez alcanzado el equilibrio, la cual refleja el recorrido elástico del sistema respiratorio para cualquier volumen por encima de la capacidad residual funcional.
- Mediante *manometría esofágica*, que mide la presión transpulmonar (P_{tp}). Asumiendo que la presión esofágica (P_{es}) refleja la presión pleural (P_{pl}) y midiendo paralelamente los flujos y volúmenes a nivel de la boca que permitan calcular la presión en orofaringe (P_{ao}), mediante neumotacógrafo o similar, se obtiene la siguiente expresión:

$$P_{tp} = P_{ao} - P_{pl} \quad [1.2]$$

- Con *pletismografía*. Puede documentar los cambios de presión alveolar y ofrecer datos de las vías aéreas periféricas, lo que supone la diferencia fundamental con

las dos primeras técnicas, ya que en ambos casos no es posible separar la contribución del parénquima pulmonar y de las vías aéreas, intra y extratorácicas.

5. Medida de la capacidad residual funcional. mediante lavado de nitrógeno o helio o pletismografía^{102, 107}.

El volumen de aire que se mantiene en los pulmones al final de la espiración, en el ciclo respiratorio normal, es la llamada *capacidad residual funcional* (Functional Residual Capacity – FRC), que es el único volumen estático que puede ser medido en lactantes y niños pequeños no cooperadores. Está determinado por el equilibrio entre los recorridos opuestos y la elasticidad de la pared torácica y el tejido pulmonar.

La medida de la capacidad residual funcional es importante en el seguimiento del desarrollo pulmonar en pacientes sanos y enfermos, así como para interpretar algunos parámetros de función pulmonar dependientes del volumen, como la distensibilidad, la resistencia y los flujos espiratorios forzados.

La medida de la capacidad residual funcional puede hacerse mediante dos métodos fundamentalmente:

- *Pletismografía*. Los cambios en la presión alveolar, una vez alcanzado el equilibrio de la presión en el sistema respiratorio, se reflejan en cambios de presión a nivel de la orofaringe. El volumen total de oclusión se calcula relacionando los cambios de presión alveolar (reflejados en orofaringe) con los cambios de volumen alveolar (medidos mediante pletismografía) durante la oclusión. La capacidad residual funcional medida mediante pletismógrafo, se calcula restando al volumen de oclusión el espacio muerto del equipo y cualquier volumen corriente que se hubiera producido durante la oclusión. La capacidad residual funcional así medida (FRC_{pleth}) incluye también, si hubiera, el volumen del gas atrapado en caso de obstrucción de las vías aéreas. Ésta es una de las diferencias con otras técnicas para medir la FRC.
- *Técnicas de dilución o lavado*: determinan la capacidad funcional residual, haciendo respirar al paciente en un circuito cerrado con una mezcla de gases conocida, y midiendo mediante espectrofotometría el volumen de gas utilizado para lavar el aparato respiratorio. Conociendo previamente la concentración del gas utilizado en el aire atmosférico, se puede calcular según esta relación:

$$FRC = \frac{\text{Volumen del gas de lavado}}{\text{Concentración inicial del gas en pulmones}} \quad [1.3]$$

Según el gas utilizado, puede tratarse de un lavado con helio, con nitrógeno, con circuito abierto, etc.

Estas técnicas no pueden detectar el aire atrapado por procesos obstructivos de las vías aéreas, lo que constituye la limitación fundamental de las mismas.

1. INTRODUCCIÓN

2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

2.1. Objetivos.

Debido a las dificultades que se encuentran al realizar pruebas funcionales respiratorias en niños no colaboradores, existen en la bibliografía pocos estudios longitudinales de la función pulmonar del prematuro, y con un número bastante limitado de pacientes. Ante la necesidad médica de objetivar datos de la función pulmonar en niños de estas características, consideramos de interés plantear un estudio de seguimiento con una prueba que permite obtener datos de manera bastante sencilla y no invasiva, en un grupo de pacientes de tamaño suficiente para el estudio estadístico, y durante una etapa de la vida fundamental para el desarrollo pulmonar, como son los dos primeros años de vida.

Nos planteamos, así, los siguientes objetivos:

1. Conocer la evolución de las pruebas funcionales respiratorias, en concreto, de los parámetros que se explicitan en el apartado de métodos, en los prematuros de muy bajo peso al nacimiento (menores de 1500 gramos), durante los dos primeros años de vida.
2. Identificar los factores relacionados con la evolución de los parámetros estudiados (edad gestacional, peso al nacimiento, tiempo de ventilación mecánica, necesidades de oxígeno suplementario, patología intercurrente).

2.2. Tipo de estudio y justificación de la elección.

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo o de cohortes, que pretende describir la evolución de los parámetros de la prueba funcional respiratoria y la evolución clínica de los pacientes para buscar, posteriormente, diferencias entre los tres grupos

muestrales (CONTROL, ERNN y DBP, ver apartado 3.1) e intentar encontrar factores que se relacionen con ellas.

En relación con el primer objetivo, de obtener unos valores de referencia para esta población, en diferentes momentos del desarrollo durante los dos primeros años de vida, se barajaron dos posibilidades para realizar el estudio: obtener los datos de forma transversal, valorando una muestra con prematuros de diferentes edades; o de forma longitudinal, siguiendo a una cohorte. Se decidió utilizar este segundo modelo que, aunque mucho más laborioso, ofrece resultados más fiables, al obtenerse los datos siempre de la misma población, lo que evita sesgos a la hora de interpretarlos.

2.3. Dificultades y limitaciones.

Una de las limitaciones más importantes es la del tamaño muestral, que dificulta el obtener resultados extrapolables a la población general, especialmente en el grupo de los prematuros sin patología, que utilizamos como control. Estuvo determinada, en primer lugar, por la aceptación de la realización de la prueba respiratoria, por el hecho de necesitar sedación para la misma. En segundo lugar, por el abandono de algunos de los pacientes durante el seguimiento. En tercer lugar, por la necesidad de excluir a aquellos que, durante el seguimiento, mostraron o fueron diagnosticados de patología obstructiva de la vía aérea. En último lugar, por la necesidad de excluir del análisis estadístico las mediciones de aquellos parámetros en que se superó el límite de variabilidad considerado previamente para aumentar la fiabilidad de la prueba.

Otra dificultad fue el ajustar el momento para realizar la prueba respiratoria en todos los pacientes, puesto que es una población que realiza múltiples visitas al hospital en diferentes consultas, lo que dificulta la coordinación de las fechas de revisión, y que padece afecciones respiratorias frecuentes que motivan el retraso de la exploración respecto a la fecha prevista.

Durante el estudio se intentó medir la reproducibilidad de la prueba, pero no fue posible por la negativa de los padres a aumentar el número de visitas así como a someter a los niños a episodios de sedación prescindible. En la literatura encontramos autores que la habían medido para el mismo equipo, aunque los pacientes no eran exactamente como los de nuestro estudio, y demostraban que la prueba era reproducible¹⁰⁸. Otros autores han medido la reproducibilidad para algunos parámetros con un neumotacógrafo similar al nuestro¹⁰⁹ y demuestran que a partir de las seis semanas de vida la prueba es reproducible en niños sanos, con antecedentes o no de prematuridad.

En relación a los resultados obtenidos y su interpretación, supone una limitación el no haber considerado los antecedentes personales y familiares de atopia, así como el tabaquismo pasivo de los pacientes. Del mismo modo, puede influir en las conclusiones el hecho de no haber realizado un análisis multivariante, considerando los posibles factores de confusión.

2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Características generales del estudio.

El estudio que se presenta consiste en un seguimiento de una cohorte de prematuros de muy bajo peso al nacimiento, ingresados en la sala de Neonatología del Hospital La Fe de Valencia entre los años 2002 y 2004. Son niños que precisan de seguimiento, por las posibles repercusiones clínicas y funcionales a nivel del aparato respiratorio secundarias a la prematuridad, mucho más evidentes si el niño presenta problemas respiratorios ya en el período perinatal y en los primeros meses de vida^{37, 110, 111}.

Este estudio presenta los datos obtenidos en diferentes momentos del desarrollo, durante los primeros dos años de vida, en lo que se refiere a función pulmonar y a evolución clínica. Para ello se dividió la muestra en tres grupos:

1. *Control.*

Pacientes que no precisaron ventiloterapia invasiva ni oxígeno suplementario durante más de 24 horas tras el nacimiento, ni presentaron patología respiratoria durante el período neonatal. Éste fue el grupo utilizado como control de la muestra y que sirvió de referencia para evaluar los resultados. Es el grupo que llamaremos CONTROL.

2. *Displasia broncopulmonar.*

Pacientes que cumplieron los criterios de displasia broncopulmonar según Jobe y Bancalari (ver *tabla 1.10*). Es el grupo que llamaremos DBP.

3. *Enfermedad respiratoria neonatal sin displasia.*

Pacientes que precisaron oxígeno y ventiloterapia en diferente medida durante el período neonatal, aunque no presentaron criterios para definirlos como displasia broncopulmonar^{27, 56}. Es el grupo que llamaremos ERNN.

Respecto a la asistencia respiratoria empleada en los pacientes del estudio, se aplicó ventilación mecánica sincronizada con un ventilador tipo Babylog 8000, cuando el paciente presentó:

- Apnea intratable médicamente
- Hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg con $\text{FiO}_2 > 0,6$)
- Hipercapnia severa ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg)
- Deterioro clínico grave que pudiera provocar alteración hemodinámica

En algunos de los niños llegó a precisarse ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO). Los niños que se sometieron a esta modalidad ventilatoria lo hicieron siguiendo estas indicaciones:

- Fracaso de la ventilación convencional: $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg con frecuencia respiratoria > 60 rpm y $\text{FiO}_2 > 0,8$ que precisen presiones de pico (PIP) $>$ de 18 cmH₂O para los recién nacidos de peso al nacimiento menor de 750 g, o PIP > 20 cmH₂O para los de peso al nacimiento entre 750–999 g o PIP > 25 cmH₂O para PN entre 1000–1499 g o PIP > 28 cmH₂O para PN > 1499 g.
- Escape aéreo grave: neumotórax con fístula activa más de 12 horas o enfisema intersticial con criterios de fracaso de ventilación convencional.
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido con fracaso de la ventilación mecánica.
- Hernia diafragmática congénita severa.

En estos casos la importancia reside en que fueron pacientes que precisaron previamente PIP ventilatorias altas, más agresivas para el aparato respiratorio, pero que posteriormente evitaron las consecuencias del volutrauma y barotrauma asociados a una ventilación convencional.

3.2. Población del estudio. Selección de pacientes.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (apartado 3.2.1) fueron reclutados durante su ingreso en la sala de Neonatología del hospital La Fe y, en algunos casos, desde la consulta de Neumología Infantil, donde se les controlaba precozmente por su patología pulmonar según el protocolo de seguimiento de prematuros de menos de 1500 gramos de peso al nacimiento (PN).

Previamente a su inclusión en el estudio, se realizó una entrevista con los padres, a los que se informó personalmente de los objetivos, los beneficios y los riesgos a que se someterían los pacientes al ser incluidos en el programa de seguimiento (ver anexos I y II), obteniéndose el correspondiente consentimiento informado.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital La Fe.

3.2.1. Criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios que se utilizaron para seleccionar los pacientes del seguimiento fueron los siguientes:

1. Criterios de inclusión.

- Antecedente de prematuridad con edad gestacional (EG) menor o igual a 35 semanas (s), y
- Peso al nacimiento menor o igual a 1500 gramos.

2. Criterios de exclusión.

El único criterio de exclusión para comenzar el estudio que se aplicó fue la existencia de circunstancias que imposibilitaran la realización de la exploración por motivos técnicos (por ejemplo, malformaciones faciales que impidieran el ajuste de la mascarilla) o clínicos (deterioro del estado del paciente).

Asimismo se excluyeron del estudio, los pacientes en los que durante el seguimiento se evidenció patología obstructiva de la vía aérea superior, congénita o adquirida, bien por la clínica (estridor) junto a hallazgos sugerentes en la exploración funcional¹¹² o por fibrobroncoscopia, que podía alterar las determinaciones obtenidas en la prueba funcional respiratoria.

3.2.2. Tamaño muestral.

En nuestro estudio no se calculó previamente el tamaño muestral para encontrar diferencias entre los grupos, puesto que se trataba de un seguimiento descriptivo.

Sí se tuvo en cuenta, previamente, las posibles pérdidas por abandono del seguimiento por parte de los pacientes, así como por la dificultad de realizar la prueba respiratoria, a las que se podían unir las debidas a la aparición de patología que modificara el resultado de la prueba y que obligara a la exclusión del paciente. Conforme a estas consideraciones, y teniendo en cuenta el volumen de pacientes con criterios de inclusión que habitualmente asiste la Unidad de Neonatología y a los que se podía proponer el estudio, se determinó un tiempo mínimo para reclutar pacientes, que fue realmente el que condicionó el tamaño muestral.

Se propuso formar parte del estudio a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, iniciándose con aquellos que dieron el consentimiento informado.

El tamaño muestral vino determinado por el consentimiento informado, por la continuidad del seguimiento y por la exclusión de los pacientes con evidencia de patología obstructiva de vía aérea que pudiera repercutir en las mediciones (como estenosis, malacias, etc.). Del mismo modo, se excluyeron del análisis estadístico las pruebas que no se consideraron fiables por el estado de sueño incompleto de los niños o por su elevada variabilidad, determinada con el coeficiente de variación.

Se dio por buena una variabilidad inferior al 30% en el parámetro t_{PTEF}/t_E , inferior al 17% en la Crs, inferior al 23% en la Rrs, y por debajo del 15% en el resto de parámetros; ya que ésta era la variabilidad aceptada en estudios similares y anteriores^{108, 113, 114}, y en los casos de variabilidad superior no se consideró el parámetro para hacer el estudio estadístico.

3.3. Equipo para realizar la prueba respiratoria.

Se utilizó el Sensor Medics 2600, Yorba Linda, CA.; equipo informatizado que consta de: un sistema valvular, un neumotacógrafo de rejilla del tipo Hans Rudolph, de distintas sensibilidades, y de medidores de presión; todo ello acoplado al paciente mediante una mascarilla facial con almohadilla inflable. Dispone asimismo de un analizador de nitrógeno por espectrofotometría.

3.4. Método.

3.4.1. Descripción.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio conforme alcanzaron la edad postmenstrual de 36 semanas o al ser dados de alta de la sala de neonatos, si esta circunstancia se produjo antes de alcanzar las 36 semanas, ajustándose a los criterios de inclusión. Algunos iniciaron el seguimiento posteriormente, siendo reclutados desde la consulta de Neumología.

Se programó realizar la exploración en cinco ocasiones a cada paciente: antes de ser dado de alta de la Unidad de Neonatología (alrededor de las 36 semanas de edad postnatal corregida), a los 3 meses, a los 6 meses, a los 12 meses y a los 18 meses de vida, hablando en todos los casos de edad postnatal corregida.



Figura 3.1. Equipo empleado para la realización de las pruebas

La exploración se realizó en períodos libres de afección respiratoria aguda, posponiéndola al menos un mes si ésta había tenido lugar, y siempre asegurando la no utilización de broncodilatadores al menos seis horas antes de realizar el estudio¹¹⁵.

En todos los casos se realizó la exploración siguiendo la misma técnica. El paciente realiza un ayuno de unas tres horas, tras el mismo se le administra un jarabe conteniendo hidrato de cloral al 10%, a una dosis de 50 mg/kg. Se les indica, asimismo, la conveniencia de realizar el día antes una privación de sueño para favorecer que se duerma el niño al realizar la exploración, tal como se comprueba en la hoja de solicitud de pruebas que se les entrega a los padres (ver anexo III).

Una vez dormido, cuando el niño se encuentra en una fase de sueño tranquilo, con la respiración regular, sin movimientos de los miembros, se procede a la exploración, realizándose ésta en presencia de los padres.

En todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron inicialmente los siguientes datos: edad gestacional, peso al nacimiento, edad al realizar la prueba, peso y longitud en el momento de la misma, dosis de hidrato de cloral, antecedente de tratamiento materno con corticoides prenatales y dosis, dosis de surfactante recibidas, días de

oxígeno suplementario y días de ventilación mecánica y diagnósticos adicionales al de prematuridad. Se registró también si recibía tratamiento en relación con la patología respiratoria (corticoides sistémicos o inhalados y broncodilatadores) y la dosis (anexo IV).



Figura 3.2. Realización de la prueba en un paciente

También se registró la hora en que se iniciaba el estudio, al administrar el hidrato de cloral, y la hora en que finalizó, con el niño despierto y en condiciones de regresar a su domicilio, lo que nos orienta sobre la duración de la exploración.

En las exploraciones realizadas tras el alta, a los 3, 6, 12 y 18 meses, se recogieron los mismos datos obviando los antecedentes prenatales y neonatales inmediatos. Se añadieron datos sobre número de visitas a urgencias, ingresos y tratamientos de base por problemas respiratorios (broncodilatadores y/o corticoides inhalados) entre los sucesivos contactos y la administración de anticuerpos monoclonales (Palivizumab).

3.4.2. Prueba funcional respiratoria.

La prueba consta de tres partes: análisis de la curva flujo-volumen a volumen corriente, medida de la mecánica pulmonar en condición estática y pasiva y medida de la capacidad residual funcional:

1. Análisis de la curva flujo-volumen a volumen corriente.

Se realiza mediante un neumotacógrafo lineal para flujos entre 0 y 30 ml/s, que se adapta al niño con una mascarilla facial con almohadilla inflable. Mientras el niño respira tranquilamente el equipo analiza y muestra en una pantalla de ordenador las curvas de flujo-volumen. Cuando éstas se superponen y cumplen los criterios de

validez de la ERS-ATS, se seleccionan y se van almacenando en grupos de cuatro curvas de las que el equipo calculará la media, recogiendo un total de ocho curvas.

Se analiza la morfología de la curva (*figura 3.3*) y se obtienen una serie de parámetros (anexos IV y V), como son: el volumen corriente por kilogramo de peso (v_T/kg), el tiempo inspiratorio (t_i) y espiratorio (t_e) y la relación entre el tiempo inspiratorio y el total (t_i/t_{TOT}), la frecuencia respiratoria (RR), el flujo mesoinspiratorio (TIF50%) y mesoespiratorio (TEF50%) y su relación (TEF50%/TIF50%), el pico de flujo espiratorio (PTEF), el cociente de tiempo al que se alcanza el pico de flujo respecto al tiempo espiratorio ($\%t_e$ to PTEF o t_{PTEF}/t_e) y la relación entre el TEF50% y el PTEF. También se mide en esta fase la saturación de oxígeno mediante un pulsioxímetro.

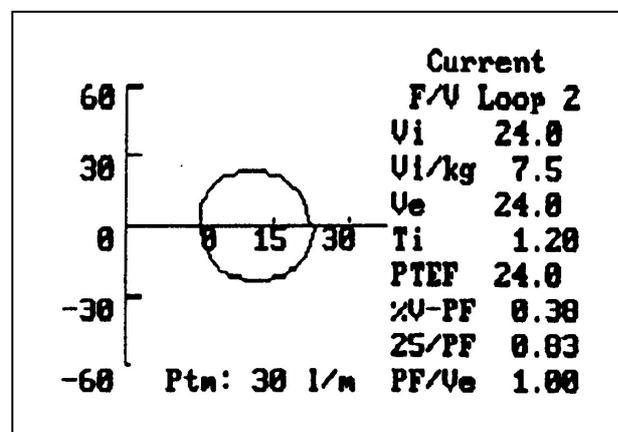


Figura 3.3. Curva flujo-volumen normal

2. Medida de la mecánica pulmonar en condición estática y pasiva, mediante la oclusión única teleinspiratoria^{99, 103, 115}.

Esta técnica se basa en la existencia del reflejo de Hering-Breuer en el lactante. Al ser ocluida la vía aérea mediante el sistema valvular al final de la inspiración, se produce una relajación de la musculatura respiratoria como respuesta al aumento de la presión a nivel traqueal y bronquial. Una vez iniciada la fase espiratoria con la vía obstruida, se produce una redistribución del gas intrapulmonar hasta que las presiones se estabilizan alcanzando una meseta que indica el equilibrio de las mismas. En ese momento es liberada la oclusión de forma automática, produciéndose una espiración pasiva y lineal hasta alcanzar el nivel atmosférico (*figura 3.4*).

Mediante una serie de cálculos a partir de la presión meseta, flujo espiratorio y volumen, podemos obtener los valores de la distensibilidad y resistencia totales del sistema respiratorio.

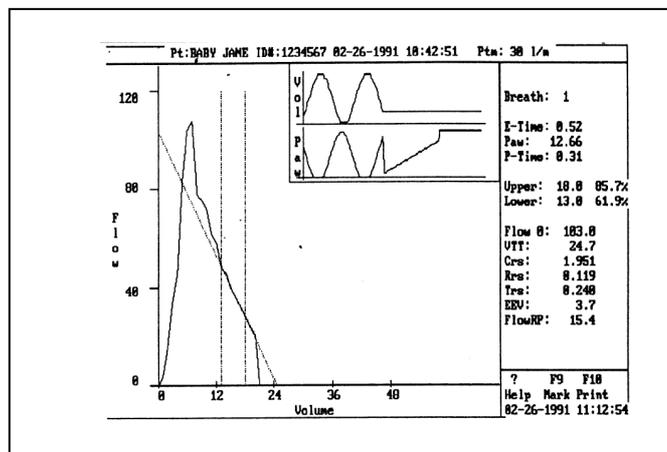


Figura 3.4. Medida de distensibilidad y resistencia del sistema

La medición se realiza en cuatro ocasiones de las cuales el equipo calcula la media. En esta fase se obtienen datos sobre la distensibilidad en relación al peso (Crs/kg) y sobre la resistencia del sistema (Rrs).

3. Medida de la capacidad residual funcional.

La capacidad residual funcional es el volumen de aire que queda en los pulmones y las vías respiratorias al final de la espiración. Está mecánicamente determinado por el balance entre la tracción externa de la caja torácica y la tracción interna de los pulmones. En los niños parece haber evidencia de que está muy próximo al volumen residual.

Puede determinarse por varios métodos; el que se emplea es el lavado de nitrógeno. Mediante un sistema valvular que conecta la vía respiratoria con circuitos diferentes, se hace respirar al niño en un circuito libre de nitrógeno, utilizando un gas diferente para "lavar" el aparato respiratorio. El aire espirado pasa por un analizador de nitrógeno que mide la concentración del mismo, procedente del aire ambiental respirado previamente, cuando el nitrógeno se hace indetectable se conmuta una válvula que cierra el circuito, volviendo a poner en contacto la vía aérea con el aire ambiente. Con el total de nitrógeno medido y conociendo la concentración en que se encuentra en el aire ambiente, el equipo calcula la capacidad residual funcional esperada y la real (FRC) y su relación con el peso (*figura 3.5*).

La medida de la capacidad residual funcional se realizará en tres ocasiones, pudiendo excluir las medidas poco fiables, y se presentará como resultado la media de las mismas.

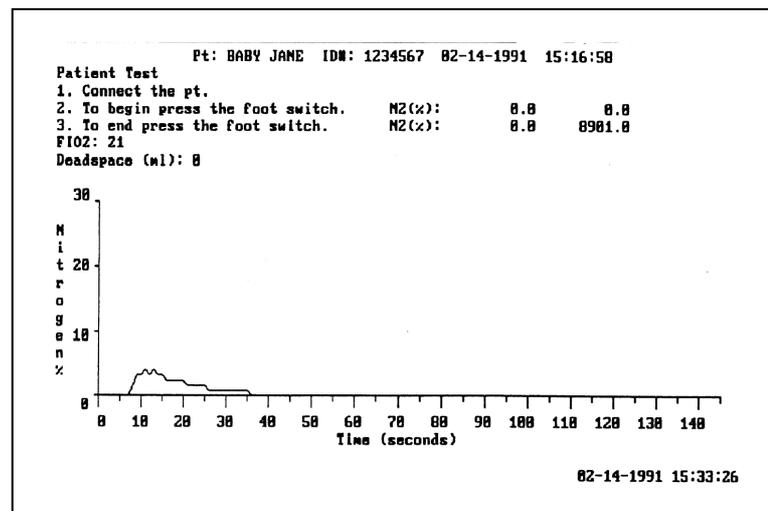


Figura 3.5. Medida de la capacidad residual funcional

3.4.3. Estandarización.

Con objeto de realizar la exploración de forma estandarizada, se tuvieron en cuenta las recomendaciones hechas por la European Respiratory Society¹¹⁵ y la American Thoracic Society¹¹⁵ en cuanto a las condiciones de realización de la prueba^{96, 115, 116}. Las condiciones que se siguen en todas las exploraciones realizadas son las siguientes:

1. Temperatura ambiental en el lugar donde se realiza la prueba entre 20 y 25°C.
2. Equipo básico de reanimación disponible (fuente de oxígeno suplementario, sistema de aspiración y bolsa de ventilación manual).
3. Monitorización de frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno.
4. Una segunda persona presente durante la prueba, pendiente de la monitorización y que posibilite la puesta en marcha del sistema de alarma, si fuese necesario.
5. No situación de afección respiratoria aguda en el momento de la prueba.
6. Tres horas de ayuno previo a la realización de la prueba.
7. Sedación con solución de hidrato de cloral al 10%, a una dosis de 50 mg/kg de peso (teniendo en cuenta las contraindicaciones, así como los casos de administración con precaución).
8. Datos de peso y talla actualizados del paciente, para efectuar los cálculos del equipo.

9. Niño en decúbito supino, con postura neutra sin flexión, hiperextensión, ni rotación del cuello.
10. Realización del estudio de función pulmonar cuando el niño se encuentre en fase de sueño tranquilo, sin movimientos de los miembros, con respiración regular, y en la pantalla del equipo aparezcan las curvas superpuestas y estables.

Otro factor a tener en cuenta en cuanto a la estandarización de la prueba fue la calibración del equipo, pues se calibró diariamente en cuanto a volumen y presión; asimismo se linealizó el neumotacógrafo diariamente y, en cuanto al analizador de nitrógeno, éste se calibró antes de realizar el estudio de la capacidad residual funcional en cada paciente.

3.4.4. Variabilidad intraindividual de la prueba respiratoria.

Siguiendo las recomendaciones internacionales de la ATS y ERS, se ha logrado convertir el estudio de la curva flujo-volumen en una exploración segura para los pacientes y con una variabilidad intraensayo mínima⁹⁰, que la hace un instrumento útil para la consulta. Previamente a la realización de este estudio, se comprobó que con la técnica utilizada, en pacientes prematuros, sin patología de tipo displasia, la media del coeficiente de variación intraindividual, se encontraba por debajo del 10% en la mayoría de los parámetros. Algo mayor fue en la distensibilidad (Crs) y la resistencia (Rrs), que presentaban un coeficiente de 10–20%. La máxima variabilidad la encontramos en la relación del tiempo para alcanzar el pico de flujo y el tiempo espiratorio (t_{PTEF}/t_E) que, sobre todo en las edades inferiores, llegaba hasta un 30%.

3.5. Estrategia de análisis prevista.

Se trata de un estudio descriptivo, en el que se pretende observar la evolución de los parámetros más interesantes de la prueba respiratoria durante los dos primeros años de vida de la cohorte de prematuros objeto del seguimiento.

Posteriormente se pretende hacer un análisis comparativo de la evolución de dichos parámetros para cada uno de los grupos en que se dividió la muestra, así como de la relación de los mismos con diferentes variables. Para ello se utilizará una prueba no paramétrica para comparar pares de variables independientes, como es la U de Mann Witney en el caso de que el número de pacientes sea inferior a 30, y una paramétrica, la T de Student si es superior, considerando significativas las diferencias encontradas para una $p < 0,05$.

Para buscar la existencia de correlación entre la evolución clínica y los datos obtenidos en la prueba de función respiratoria se determinará el coeficiente de correlación de Pearson, para lo cual se realizará una escala de puntuación según la aparición de procesos respiratorios previos a la valoración del paciente durante el seguimiento, puntuando con 0,5 puntos cada episodio de afección respiratoria que precise de broncodilatador sin precisar atención urgente, con 1 punto los episodios que precisen de atención en urgencias del hospital y con 2 puntos aquellos que precisen de ingreso. Se considerará adicionalmente la necesidad de tratamiento de mantenimiento durante un tiempo mínimo de un mes durante los intervalos, sumando 2 puntos más si se produce dicha circunstancia.

Para el análisis estadístico se utiliza el programa SPSS, versión 11.0, para Windows.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

4. RESULTADOS

4.1. Estadística descriptiva.

4.1.1. Descripción de la muestra.

Se reclutaron inicialmente 95 niños con las características descritas, que se siguieron durante dos años. Diez pacientes se excluyeron del análisis por presentar una variabilidad superior a la aceptada en la literatura (coeficiente de variación $< 30\%$ para el $t_{P_{TEF}}/t_E^{114}$, $< 23\%$ para Rrs, $< 17\%$ para Crs y $< 15\%$ para el resto de parámetros¹¹³) y/o no cumplir los criterios de la ATS/ETS (apartado 3.4.3).

La muestra estudiada fue de 85 niños (60% varones y 40% mujeres), la mediana de la edad gestacional fue de 28 semanas (intervalo 24–35 semanas) y la mediana del peso al nacimiento 980 g (intervalo 425–1500 g). A 59 de ellos se les realizaron, al menos, tres pruebas respiratorias, dos antes del año de edad y una entre el primer y el segundo año de vida.

Se ha diferenciado tres grupos de pacientes:

- El grupo control (n=22), caracterizado por no haber presentado problemas respiratorios neonatales, no haber precisado oxígeno suplementario y haber recibido ventiloterapia invasiva menos de 24 horas.
- El grupo de prematuros con enfermedad respiratoria neonatal sin DBP (ERNN) (n=32), que precisó oxígeno suplementario y ventiloterapia invasiva durante diferentes periodos de tiempo, pero que no cumplían los criterios de DBP (*tabla 1.10*).
- El grupo de prematuros con DBP (n=31) según los criterios de oxigenoterapia y ventilación propuestos por Jobe y Bancalari²⁸.

La edad gestacional, peso al nacimiento, clasificación según su peso y problemas neonatales como sepsis o ductus persistente, para los tres grupos se describen en la *tabla 4.1*.

4. RESULTADOS

Tabla 4.1. Características de la muestra por grupos

	CONTROL	ERNN	DBP
Número de pacientes	22	32	31
Sexo masculino	45%	69%	61%
Edad gestacional mediana (semanas)	31 (27-35)	27 ^a (25-33)	27 ^a (24-34)
Peso nacimiento mediana (gramos)	1205 (620-1500)	1022,50 (425-1500)	730 ^a (490-1500)
Pacientes PEG¹¹⁷	41%	19%	26%
Sepsis neonatal	18%	56% ^a	84% ^{a,b}
Ductus persistente	0%	31% ^a	68% ^{a,b}
Profilaxis Palivizumab	18%	56%	81%

CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia, PEG: pacientes pequeños para la edad gestacional, a: p<0,05 respecto al grupo CONTROL, b: p<0,05 respecto al grupo ERNN

Las características de ventiloterapia, oxigenoterapia, dosis de corticoides prenatales, surfactante pulmonar y profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con Palivizumab se resumen en las *figuras 4.1 a 4.5*.

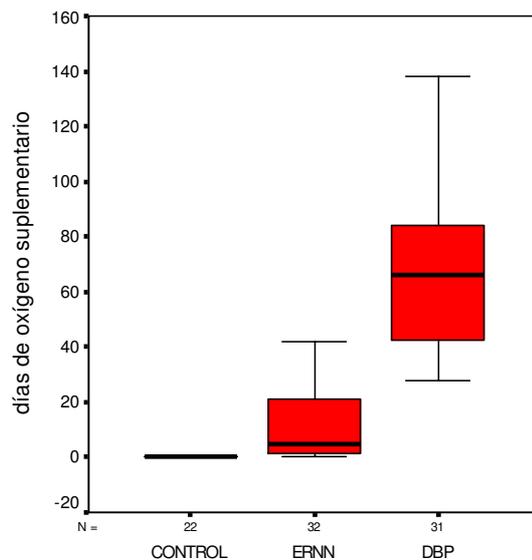


Figura 4.1. Necesidades de oxígeno suplementario por grupos ($p<0,05$)

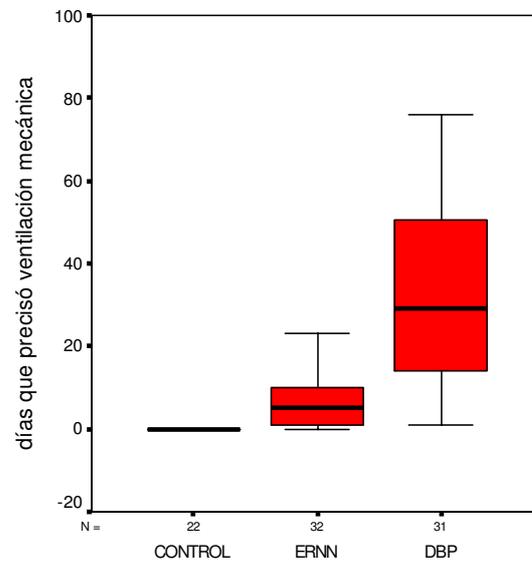


Figura 4.2. Necesidades de ventilación mecánica por grupos ($p < 0,05$)

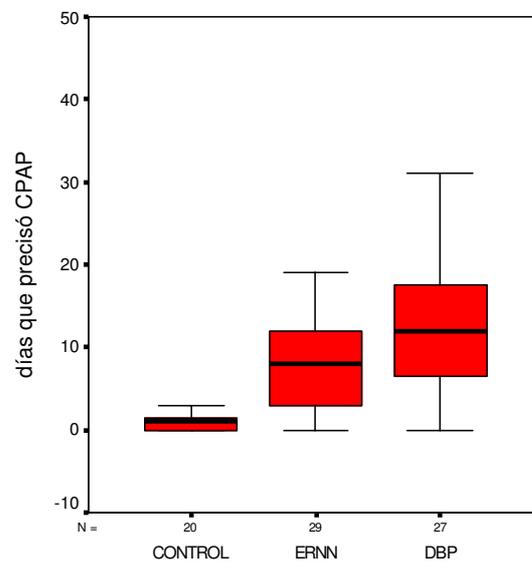


Figura 4.3. Necesidades de soporte con CPAP por grupos ($p < 0,05$ respecto a CONTROL)

En el grupo de los DBP, 12 pacientes precisaron ventilación mecánica de alta frecuencia, mientras que en el grupo de los pacientes ERNN, sólo 3 la precisaron.

4. RESULTADOS

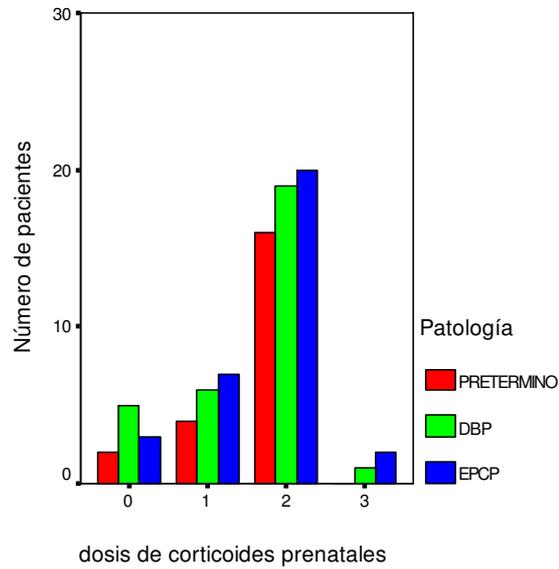


Figura 4.4. Distribución de pacientes según el número de dosis de corticoides prenatales recibidas.

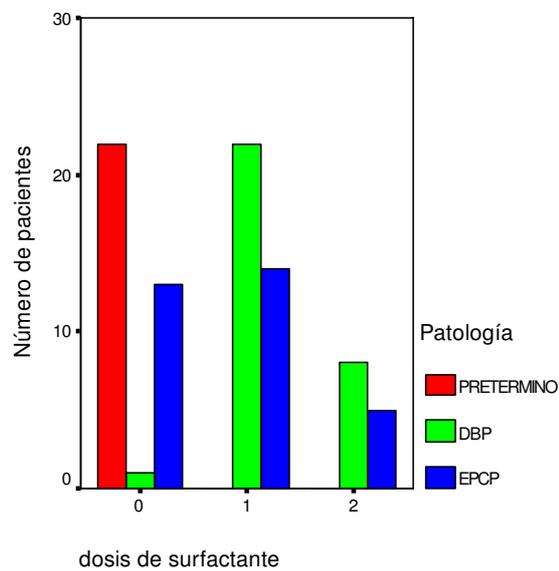


Figura 4.5. Distribución de pacientes según el número de dosis de surfactante recibidas

En la *tabla 4.2* se muestran los criterios utilizados en el hospital para la profilaxis mensual (octubre-marzo) con Palivizumab.

Tabla 4.2. Criterios de administración de Palivizumab en prematuros (una dosis mensual desde octubre a marzo)

Edad gestacional < 28 semanas	Profilaxis hasta el año de vida
Edad gestacional 28–34 semanas	Profilaxis mientras es < 6 meses de vida
	Profilaxis cuando > 6 meses de vida sólo si lleva tratamiento por DBP

Se consideró tratamiento preventivo de mantenimiento la administración continua, durante un mínimo de un mes, de un corticoide inhalado o un antileucotrieno oral. Antes del año de edad, 27 pacientes recibieron algún tratamiento preventivo (3 CONTROL, 6 ERNN y 18 DBP) y después del año 13 (2 CONTROL, 5 ERNN y 6 DBP). Los fármacos utilizados fueron inhalados en 4 casos con fluticasona y en 21 con budesonida, y en 2 casos vía oral con montelukast. Los tratamientos de mantenimiento fueron indicados en la consulta de Neumología y, en algunos casos, por el pediatra de atención primaria que controlaba al niño, por lo que los criterios de indicación no fueron uniformes.

4.1.2. Desarrollo pondoestatural.

Se evaluó la evolución del desarrollo somático de los pacientes de la muestra. Para ello, se calculó el Z score para el peso y la longitud corporal en los momentos en que fue realizada la prueba funcional respiratoria con respecto a la edad corregida de cada uno de ellos, utilizando las tablas de peso y talla de F. Orbegozo¹¹⁸ (figuras 4.6 y 4.7).

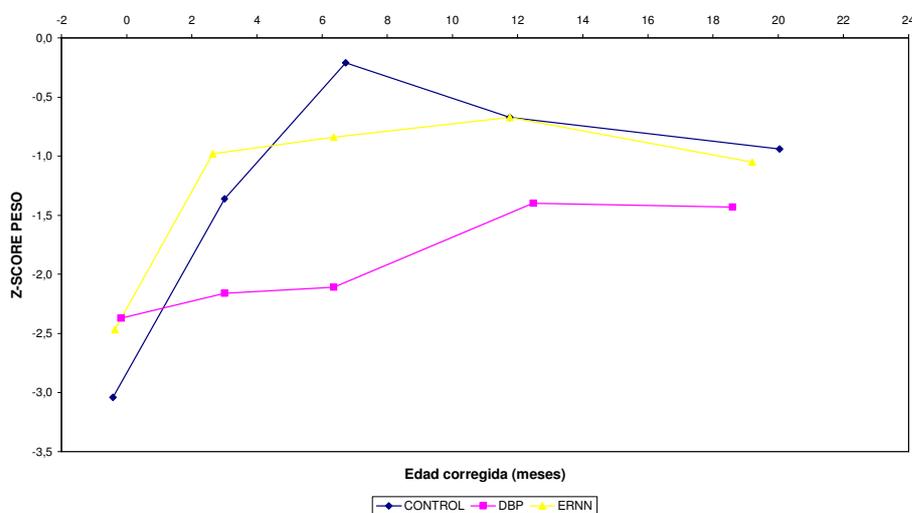


Figura 4.6. Evolución del peso según el Z-score por grupos

4. RESULTADOS

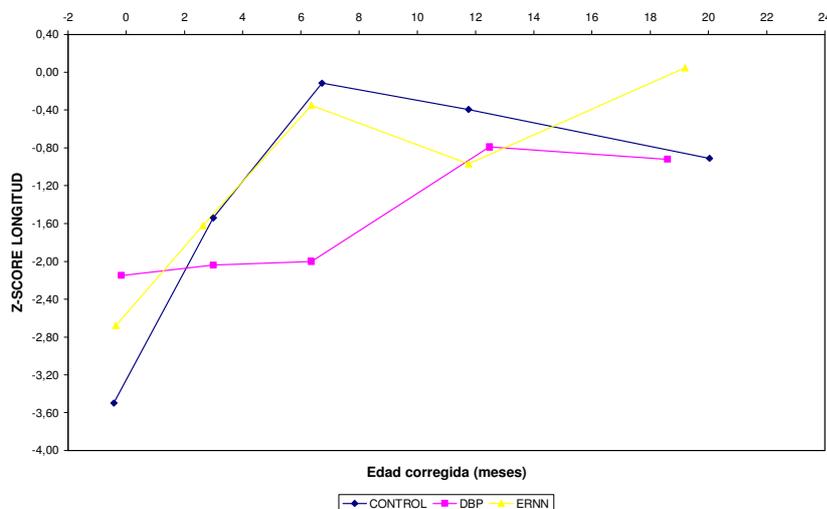


Figura 4.7. Evolución de la longitud según el Z-score por grupos

En las *tablas 4.3, 4.4 y 4.5* se muestran, respectivamente, las medianas de las edades cronológicas y corregidas en las que se evaluó a cada grupo de pacientes, los pesos y las longitudes.

Tabla 4.3. Edad mediana (meses) en cada evaluación

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
CONTROL	1,56 (-0,48)	4,92 (3,00)	8,88 (6,84)	13,44 (11,76)	22,2 (20,04)
ERNN	2,28 (-0,36)	5,16 (2,64)	9,00(6,36)	14,16 (11,76)	21,84 (19,32)
DBP	3,00 (-0,12)	5,76 (3,00)	9,36 (6,36)	16,08 (12,48)	21,72 (18,60)

Expresado como edad cronológica (edad corregida para la edad gestacional). **CONTROL:** pacientes sin patología respiratoria neonatal, **ERNN:** pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia broncopulmonar, **DBP:** pacientes con displasia broncopulmonar

Tabla 4.4. Peso (kg) en cada evaluación

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
CONTROL	2,075 (1,860-3,600)	5,075 (4,000-6,700)	7,415 (6,250-8,900)	8,655 (6,780-11,00)	10,090 (7,810-13,400)
ERNN	2,400 (1,750-4,900)	5,370 (3,400-6,830)	7,300 (4,840-11,160)	8,830 (5,890-12,13)	10,240 (7,400-13,250)
DBP	2,500 (1,650-3,300)	4,540 ^a (2,360-7,000)	5,900 ^a (4,700-9,550)	8,300 (5,750-12,25)	9,840 (7,100-11,630)

Expresado como mediana (intervalo). **CONTROL:** pacientes sin patología respiratoria neonatal, **ERNN:** pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, **DBP:** pacientes con displasia, *a:* diferencia con $p < 0,05$ entre ERNN y DBP

Tabla 4.5. Longitud (cm) en cada evaluación.

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
CONTROL	43,2 (40-48,50)	56,2 (53-62,5)	66 (61-72)	72 (67,5-79)	81 (74,5-87)
ERNN	45 (40-55)	57 (49-63)	65,2 (57,5-72)	72,5 (66,5-81)	80 (75-87,5)
DBP	46 (39-51)	55,5 (45,5-65)	63 (56,5-72)	73 (62,5-79)	79 (69-86)

Expresado como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia

4.1.3. Duración de la prueba de función pulmonar. Problemas técnicos.

Se calculó la duración de la prueba funcional respiratoria como el tiempo transcurrido desde la administración del hidrato de cloral hasta alcanzar el sueño adecuado el paciente más el tiempo de la exploración.

La mediana del tiempo en dormirse fue de 28 minutos (intervalo 10-105 minutos). Los pacientes de menor edad tardaron más tiempo en alcanzar el sueño. En ningún caso se aumentó la dosis de hidrato de cloral para conseguir que el paciente se durmiera.

La mediana del tiempo para realizar la exploración fue de 20 minutos (intervalo 10-58 minutos) para el total de los pacientes.

Del total de pruebas previstas en el momento de inclusión de los pacientes (n=369), no pudieron realizarse o resultaron incompletas 65: 7 por no dormirse el niño (en realidad, 8 pacientes tuvieron problemas, aunque pudo recuperarse uno de ellos unos días después), 4 por despertar precoz antes de finalizar la exploración, (es decir, un 3% en relación con problemas del estado de sueño del paciente) y 54 por abandono o dificultades técnicas (15%).

Se analizaron 304 pruebas, completas y correctamente realizadas (82%), de las 369 programadas. Tras el análisis, se rechazaron las mediciones correspondientes a los parámetros que habían superado la variabilidad propuesta como límite para el estudio (coeficiente de variación < 30% para el t_{PTEF}/t_E^{114} , < 23% para Rrs, < 17% para Crs y < 15% para el resto de parámetros¹¹³) y fueron excluidas del análisis estadístico. Se rechazaron un total de 88 mediciones para el t_{PTEF}/t_E (28%), 16 para el TEF50/PTEF (5%), 71 para la Crs y Crs/kg (23%), 65 para la Rrs (21%), 2 para el V_{TIDAL} , V_{min} y V_{min}/kg (0,6%), 3 para la FR (1%) y 60 para la FRC y la FRC/kg (19%). En relación con la edad, en todos los parámetros se encontró una variabilidad más alta en la prueba realizada antes de los 3 meses de edad corregida, también fue considerable a los 3 meses para

4. RESULTADOS

t_{PTEF}/t_E , Crs y Crs/kg, posteriormente disminuyó el coeficiente de variación, por lo que se rechazaron muchas menos mediciones.

4.1.4. Evolución clínica.

En la *tabla 4.6* observamos la evolución de los pacientes por grupos, desde el momento del alta hospitalaria. En cada valoración se recogió el número de episodios de procesos respiratorios de vías aéreas inferiores, desde el contacto previo, que precisó tratamiento con broncodilatadores, con o sin antiinflamatorios inhalados, el número de procesos de este tipo por el que precisó acudir a un servicio de urgencias y el número de procesos que requirió ingreso. En dicha tabla se muestra el número de pacientes de cada grupo que presentó uno u otro episodio.

Tabla 4.6. Evolución clínica tras alta hospitalaria. Número de episodios según grupo

		2ª valoración			3ª valoración			4ª valoración			5ª valoración		
Edad mediana		2,8 meses			6,5 meses			12,0 meses			19,3 meses		
		PR	UR	IN									
CONTROL	NE	n=22			n=21			n=20			n=18		
	0	22	22	20	14	20	20	19	19	18	17	17	18
	1	-	-	2	5	1	1	1	1	2	-	-	-
	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	1	-
ERNN	NE	n=32			n=32			n=32			n=25		
	0	29	32	27	26	30	26	25	30	30	18	23	24
	1	3	-	5	4	1	6	4	1	2	3	1	-
	2	-	-	-	2	1	-	1	1	-	4	1	1
	3	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
DBP	NE	n=31			n=31			n=28			n=19		
	0	30	31	23	25	28	27	19	24	23	10	16	16
	1	1	-	6	4	1	4	6	3	5	8	3	3
	2	-	-	2	2	2	-	1	1	-	1	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-

Expresado en número absoluto de pacientes y edad corregida. NE: número de episodios, PR: problemas respiratorios que no precisaron visita a urgencias ni ingreso, UR: visitas a urgencias, IN: ingresos por problema respiratorio, n: número de pacientes en el grupo. CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia

4.1.5. Parámetros estudiados en la prueba respiratoria.

Los parámetros más utilizados en la literatura son: la relación entre el tiempo para el pico de flujo y el tiempo espiratorio (t_{PTEF}/t_E), la distensibilidad total (Crs) y por peso (Crs/kg), la resistencia del sistema respiratorio (Rrs), el volumen corriente por peso (V_{TIDAL}/kg), el volumen respiratorio por minuto (V_{min}) y en relación al peso (V_{min}/kg), la capacidad residual funcional total (FRC) y en relación al peso (FRC/kg). Otro parámetro utilizado en nuestra Unidad de Neumología es la relación entre el flujo mesoespiratorio y el pico de flujo (TEF50/PTEF), por lo que lo describiremos junto al resto.

En las *tablas 4.7 a 4.17* se muestran los valores de estos parámetros en los distintos momentos evaluados para cada grupo. Gráficamente se muestra en las *figuras 4.8 a 4.95*, donde vemos la evolución longitudinal y el intervalo para cada parámetro, según la edad en que se realiza la prueba y el grupo diagnóstico. La edad hace referencia a la edad postnatal corregida para la edad gestacional. En los gráficos no figuran, excepcionalmente, algunos valores extremos, por la dificultad que suponía su representación a la hora de unificar los ejes de coordenadas para los tres grupos muestrales. Las líneas discontinuas en las gráficas de seguimiento longitudinal marcan la mediana de edad en que se realizaron las valoraciones y la prueba funcional respiratoria.

4. RESULTADOS

Tabla 4.7. Evolución del t_{PTEF} / t_E por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=4	n=10	n=9	n=14	n=13
	0,31 (0,23-0,42)	0,11 (0,07-0,17)	0,16 (0,07-0,20)	0,16 (0,08-0,23)	0,20 (0,13-0,51)
ERNN	n=10	n=19	n=19	n=22	n=20
	0,14 (0,04-0,48)	0,12 (0,05-0,41)	0,12 (0,08-0,27)	0,15 (0,06-0,86)	0,17 (0,11-0,63)
DBP	n=3	n=20	n=23	n=23	n=14
	0,14 ^a (0,04-0,21)	0,09 ^a (0,02-0,18)	0,15 ^{a,b} (0,05-0,19)	0,12 (0,07-0,22)	0,14 ^{a,b} (0,09-0,26)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia, a: $p < 0,05$ respecto CONTROL, b: $p < 0,05$ respecto ERNN

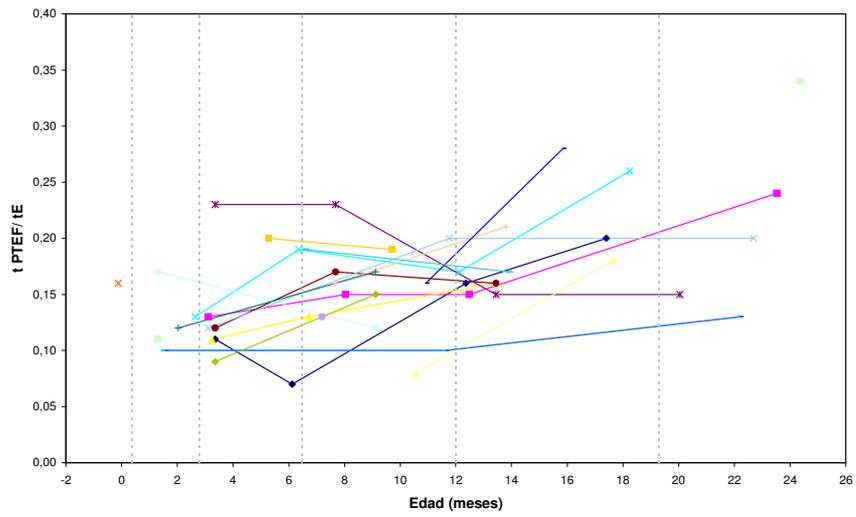


Figura 4.8. Evolución del t_{PTEF}/t_E en los pacientes del grupo CONTROL

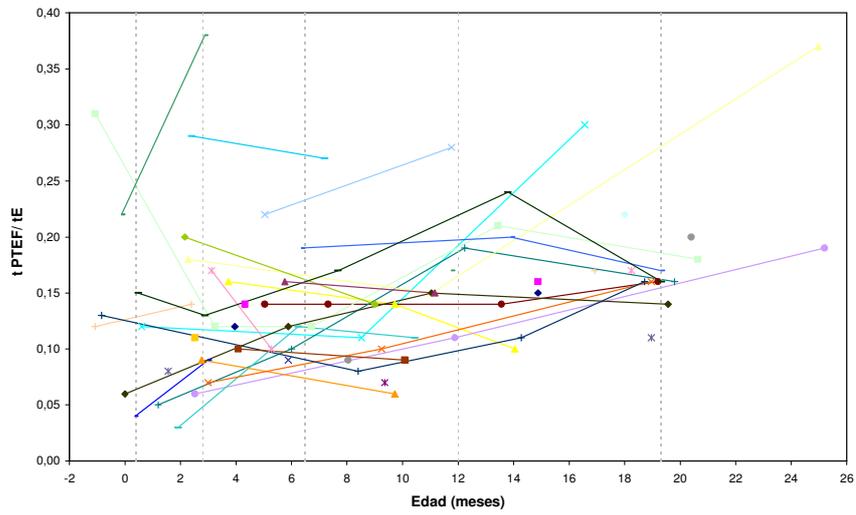


Figura 4.9. Evolución del t_{PTEF}/t_E en los pacientes del grupo ERNN

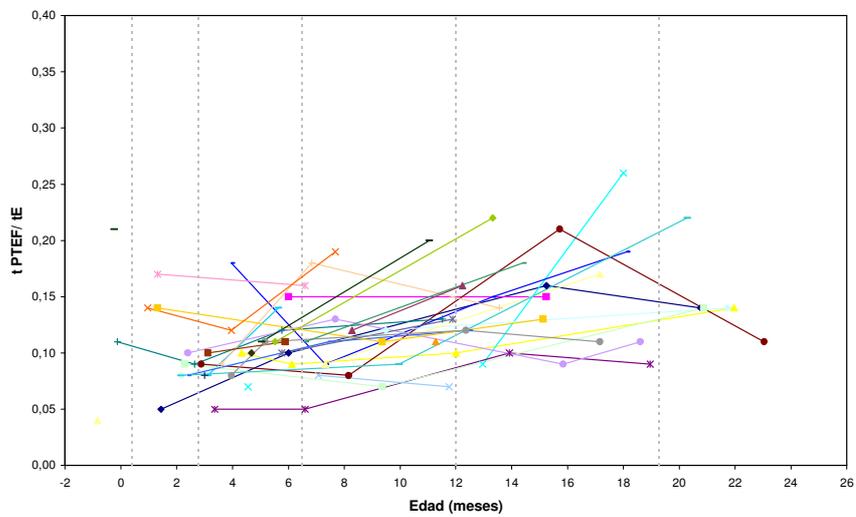


Figura 4.10. Evolución del t_{PTEF}/t_E en los pacientes del grupo DBP

4. RESULTADOS

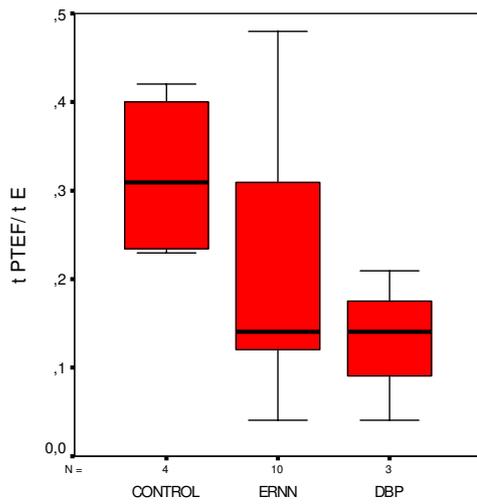


Figura 4.11. Valor del t_{PTEF}/t_e en la 1ª exploración

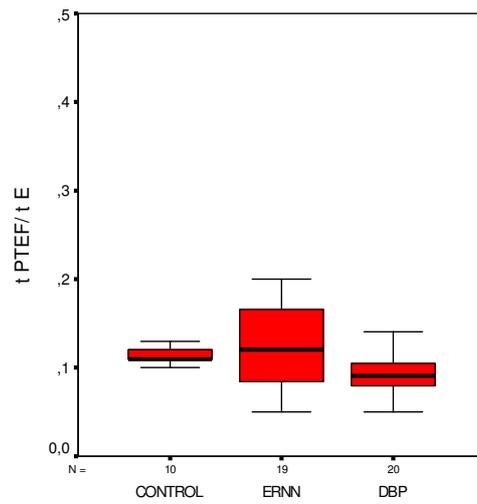


Figura 4.12. Valor del t_{PTEF}/t_e a los 2,8 meses

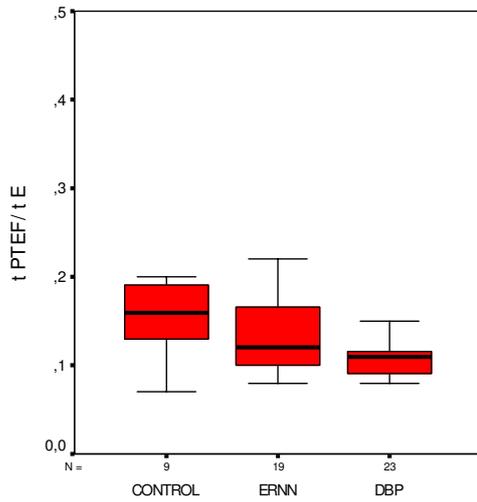


Figura 4.13. Valor del t_{PTEF}/t_e a los 6,5 meses

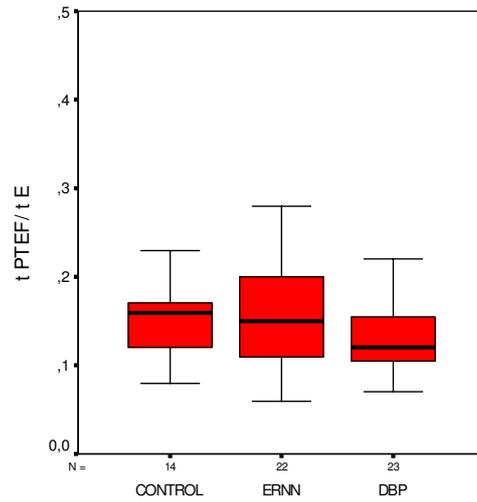


Figura 4.14. Valor del t_{PTEF}/t_e a los 12,0 meses

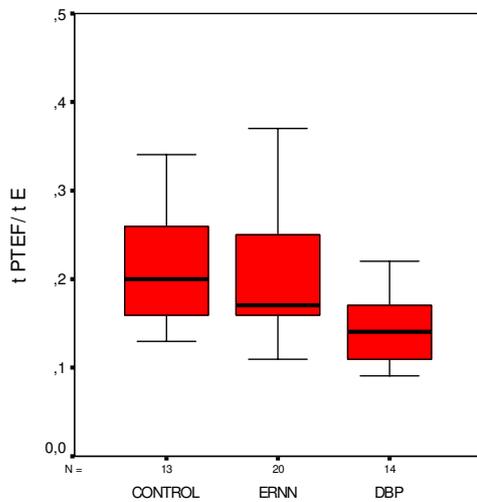


Figura 4.15. Valor del t_{PTEF}/t_e a los 19,3 meses

Tabla 4.8. Evolución de la relación TEF50/PTEF por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=7	n=18	n=12	n=20	n=17
	0,88 (0,78-0,96)	0,80 (0,67-0,90)	0,84 (0,73-0,95)	0,86 (0,73-0,93)	0,87 (0,73-0,96)
ERNN	n=13	n=23	n=24	n=29	n=23
	0,83 (0,58-0,93)	0,80 (0,63-0,94)	0,82 (0,74-0,94)	0,84 (0,71-0,96)	0,87 (0,79-0,98)
DBP	n=12	n=29	n=26	n=23	n=19
	0,70 ^a (0,61-0,89)	0,72 ^{a,c} (0,52-0,88)	0,78 ^{a,c} (0,68-0,88)	0,83 ^b (0,70-0,93)	0,85 (0,75-0,95)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia, a: $p < 0,01$ respecto CONTROL, b: $p < 0,05$ respecto CONTROL, c: $p < 0,02$ respecto ERNN

4. RESULTADOS

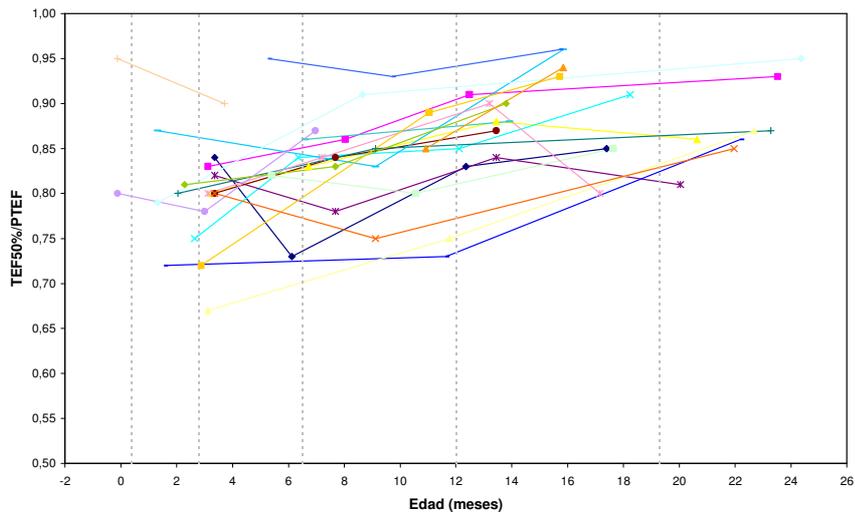


Figura 4.16. Evolución de la relación TEF50/PTEF en los pacientes CONTROL

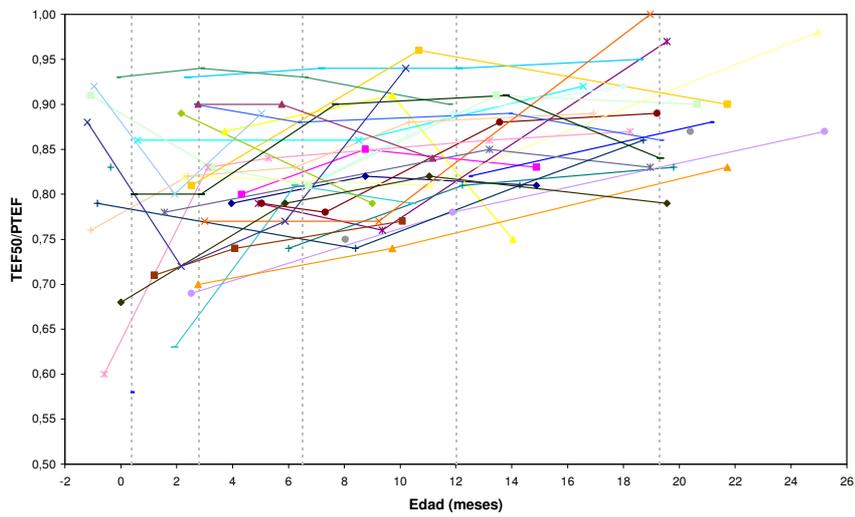


Figura 4.17. Evolución de la relación TEF50/PTEF en los pacientes ERNN

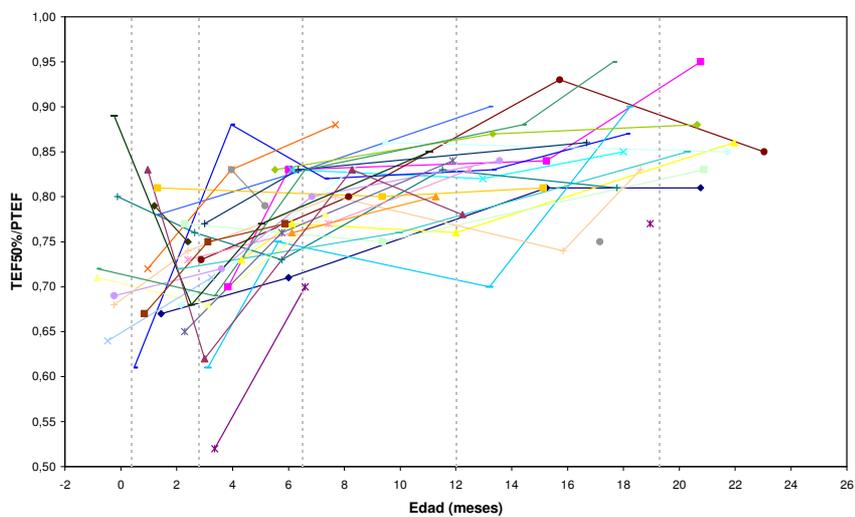


Figura 4.18. Evolución de la relación TEF50/PTEF en los pacientes DBP

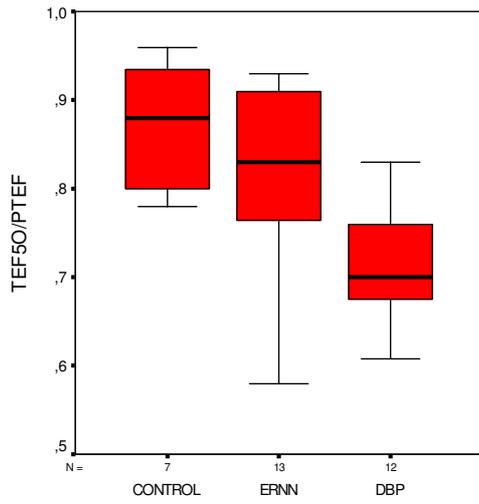


Figura 4.19. Valor del TEF50/PTEF en 1ª exploración

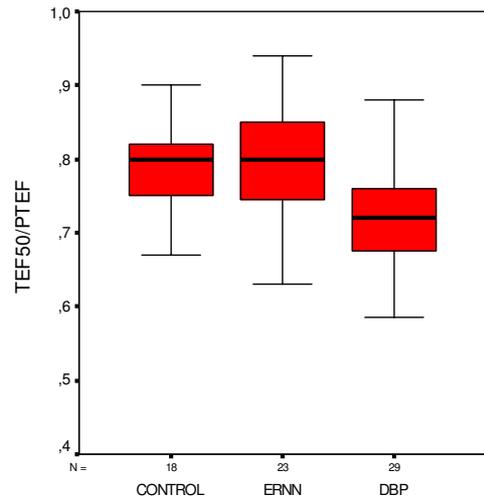


Figura 4.20. Valor del TEF50/PTEF a los 2,8 meses

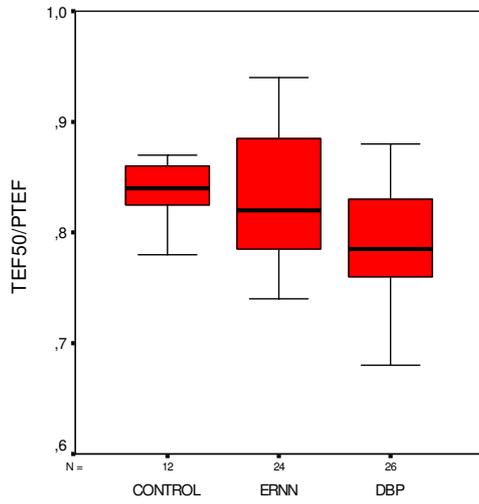


Figura 4.21. Valor del TEF50/PTEF a los 6,5 meses

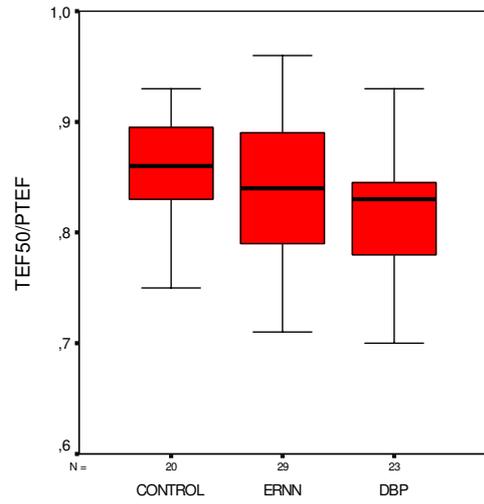


Figura 4.22. Valor del TEF50/PTEF a los 12,0 meses

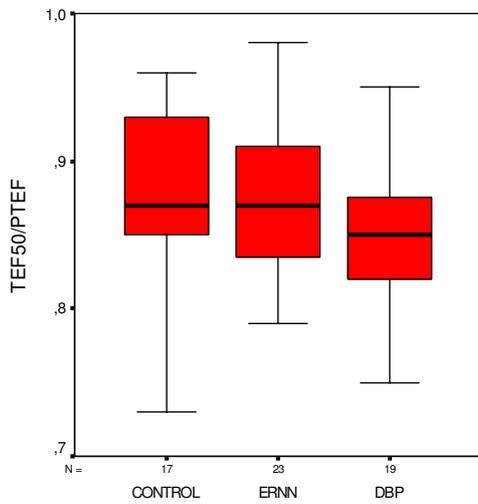


Figura 4.23. Valor del TEF50/PTEF a los 19,3 meses

4. RESULTADOS

Tabla 4.9. Evolución de la Crs/kg ($ml \cdot kPa^{-1} \cdot kg^{-1}$) por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=2	n=12	n=12	n=15	n=13
	11,53 (6,22-16,83)	12,55 (8,87-26,21)	15,45 (10,71-27,95)	22,44 (10,81-56,,71)	21,11 (12,04-58,96)
ERNN	n=9	n=21	n=22	n=21	n=20
	12,55 (8,88-21,32)	12,44 (6,53-22,34)	15,45 (8,98-22,95)	19,28 (7,85-41,62)	21,52 (10,20-45,80)
DBP	n=11	n=23	n=21	n=21	n=17
	9,69 (4,79-17,75)	9,69 ^a (5,61-23,05)	12,34 (5,61-27,85)	15,81 ^a (9,18-24,,79)	18,46 (8,36-58,34)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia, a: $p < 0,05$ respecto PRET

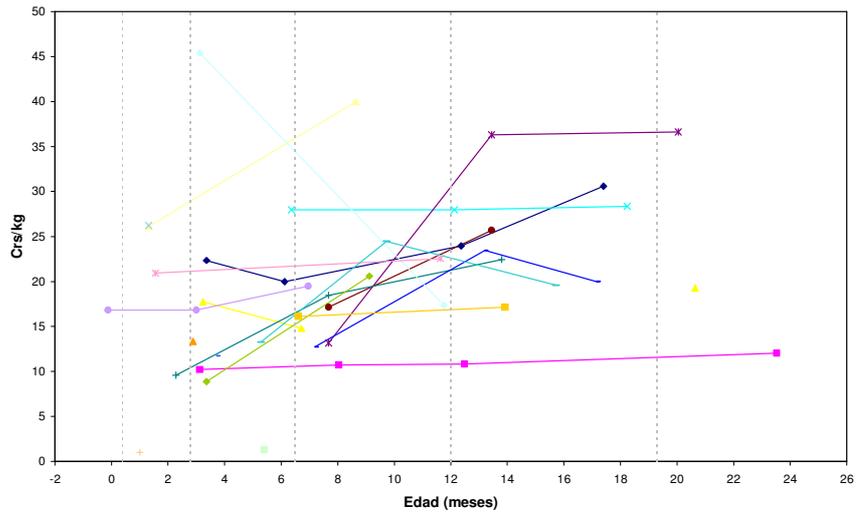


Figura 4.24. Evolución de la Crs/kg ($ml \cdot kPa^{-1} \cdot kg^{-1}$) en los pacientes CONTROL

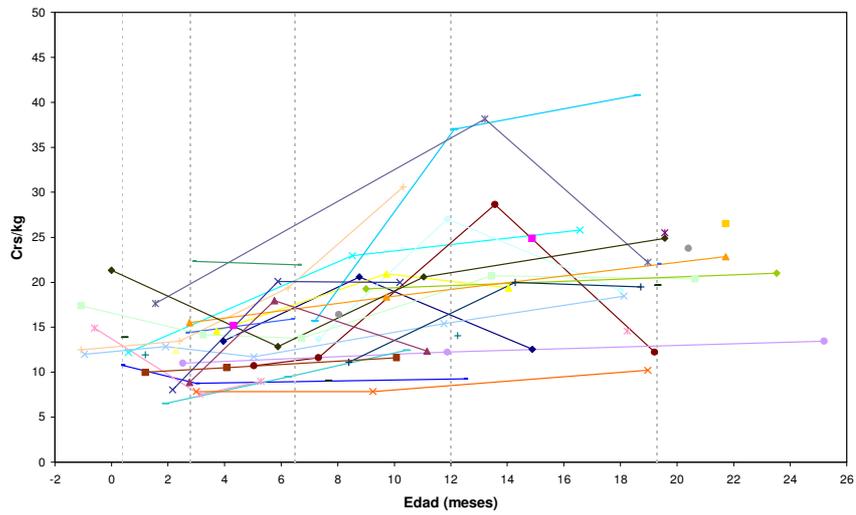


Figura 4.25. Evolución de la Crs/kg ($ml \cdot kPa^{-1} \cdot kg^{-1}$) en los pacientes ERNN

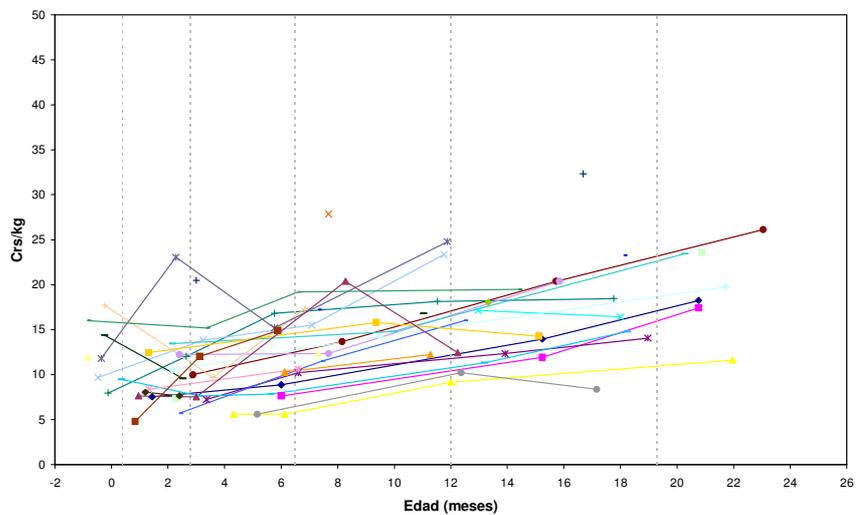


Figura 4.26. Evolución de la Crs/kg ($ml \cdot kPa^{-1} \cdot kg^{-1}$) en los pacientes DBP

4. RESULTADOS

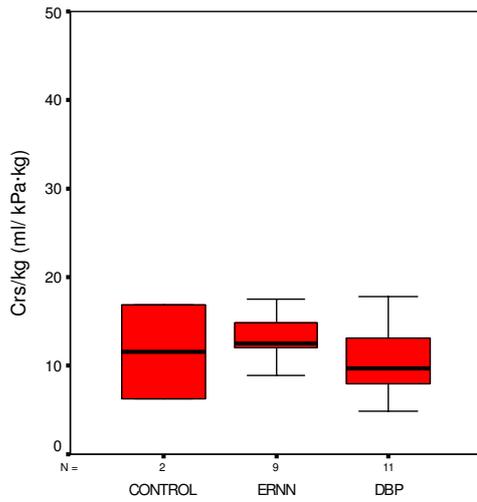


Figura 4.27. Valor de Crs/kg en la 1ª exploración

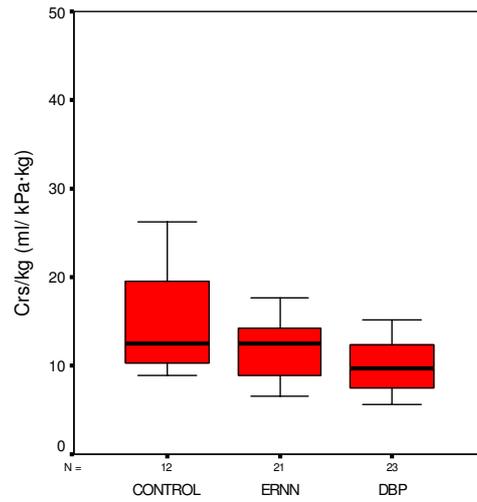


Figura 4.28. Valor de Crs/kg a los 2,8 meses

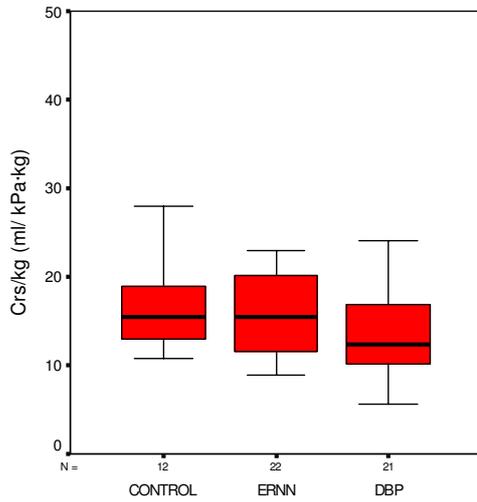


Figura 4.29. Valor de Crs/kg a los 6,5 meses

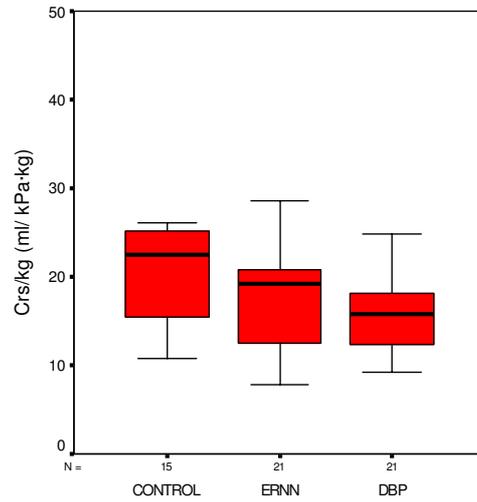


Figura 4.30. Valor de Crs/kg a los 12,0 meses

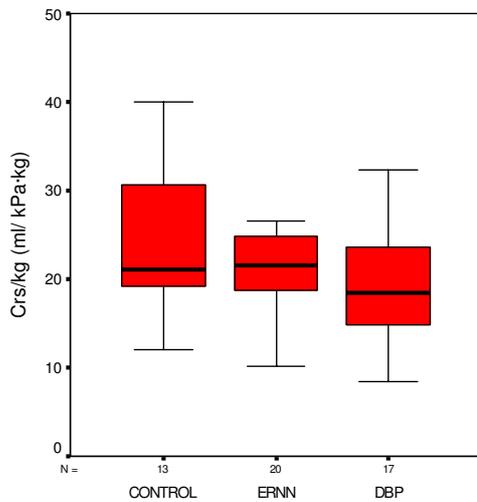


Figura 4.31. Valor de Crs/kg a los 19,3 meses

Tabla 4.10. Evolución de la Crs ($ml \cdot kPa^{-1}$) por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=2 21,64 (11,98-31,30)	n=12 63,57 (49,43-140,24)	n=12 113,65 (84,61-174,68)	n=15 203,06 (100,77-465,04)	n=13 256,90 (137,81-726,63)
ERNN	n=9 28,89 (18,70-59,98)	n=21 59,99 (28,72-124,65)	n=22 113,96 (58,34-212,98)	n=21 166,18 (68,33-356,23)	n=20 211,16 (112,24-462,10)
DBP	n=11 24,01 (14,41-42)	n=23 45,06 a,b (21,36-74,22)	n=21 86,51 a (34,31-197,39)	n=21 117,50 a (71,55-202,78)	n=17 192,0 a (93,68-530,93)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia, a: $p < 0,05$ respecto CONTROL, b: $p < 0,05$ respecto ERNN

4. RESULTADOS

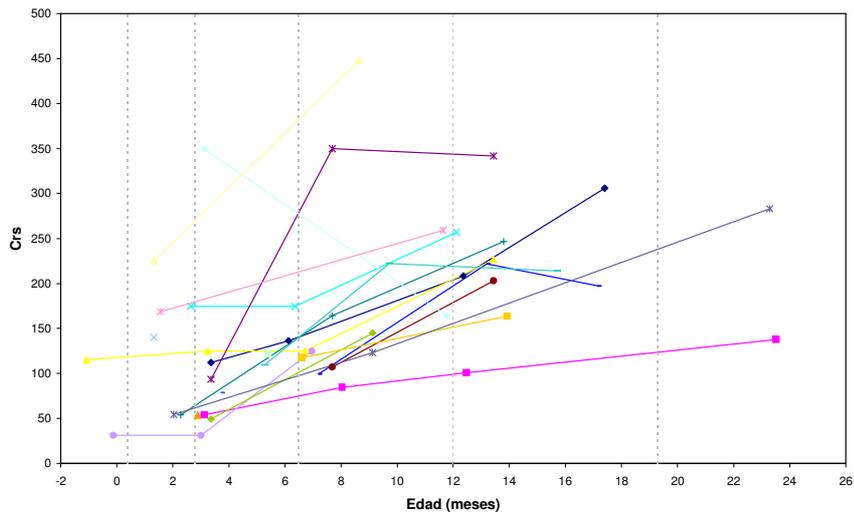


Figura 4.32. Evolución de la Crs ($ml \cdot kPa^{-1}$) en los pacientes CONTROL

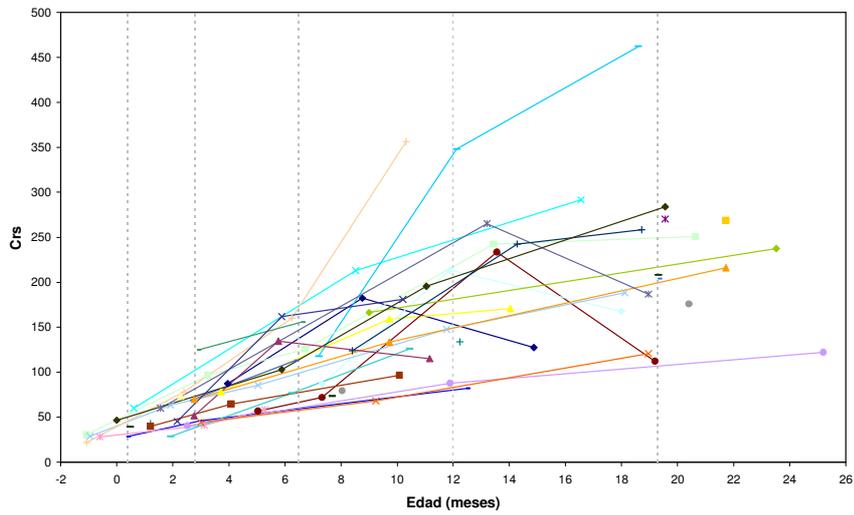


Figura 4.33. Evolución de la Crs ($ml \cdot kPa^{-1}$) en los pacientes ERNN

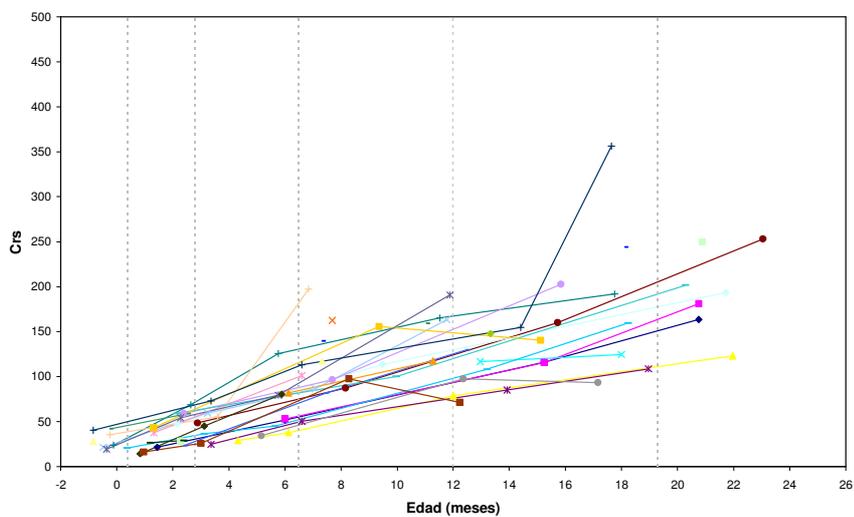


Figura 4.34. Evolución de la Crs ($ml \cdot kPa^{-1}$) en los pacientes DBP

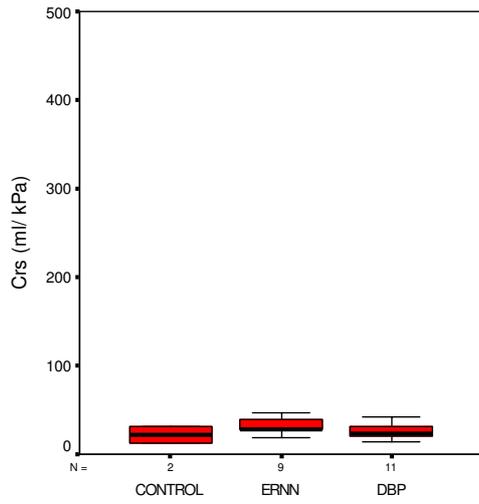


Figura 4.35. Valor de Crs en la 1ª exploración

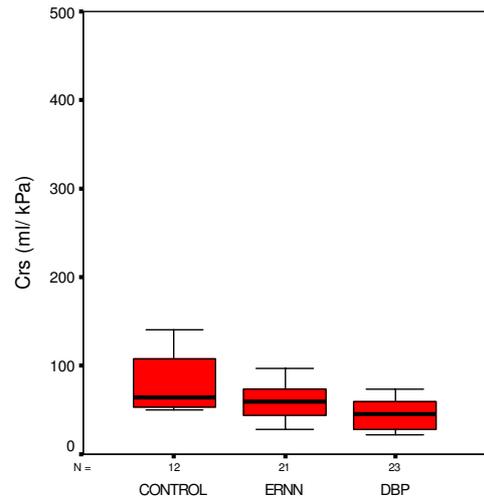


Figura 4.36. Valor de Crs a los 2,8 meses

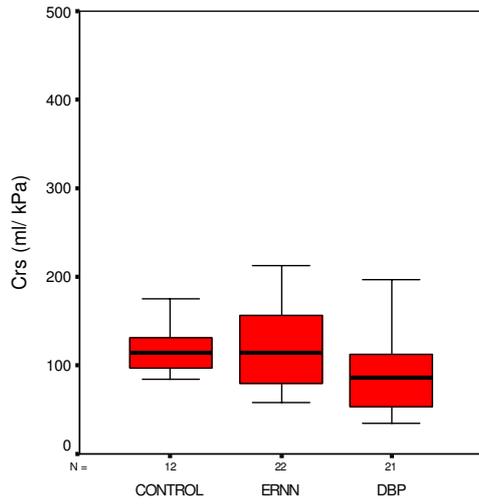


Figura 4.37. Valor de Crs a los 6,5 meses

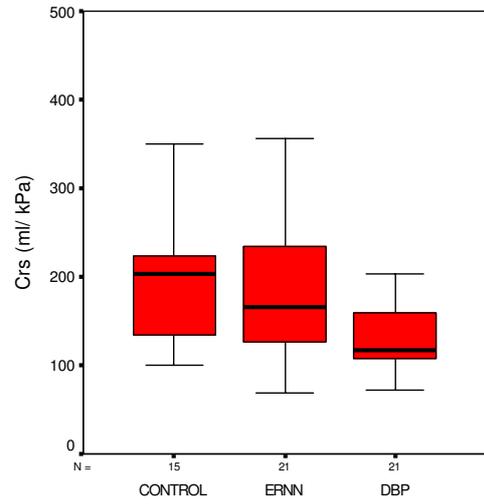


Figura 4.38. Valor de Crs a los 12,0 meses

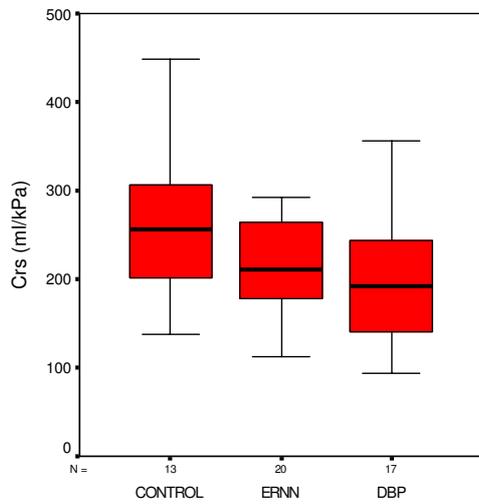


Figura 4.39. Valor de Crs a los 19,3 meses

4. RESULTADOS

Tabla 4.11. Evolución de la Rrs ($kPa \cdot ml^{-1} \cdot s^{-1}$) por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=6	n=14	n=11	n=17	n=15
	0,007 (0,005-0,009)	0,005 (0,003-0,013)	0,004 (0,003-0,006)	0,003 (0,002-0,005)	0,002 (0,002-0,003)
ERNN	n=9	n=24	n=22	n=27	n=27
	0,007 ^a (0,005-0,012)	0,005 (0,004-0,012)	0,003 (0,003-0,010)	0,003 (0,002-0,006)	0,003 (0,002-0,006)
DBP	n=10	n=25	n=21	n=23	n=15
	0,008 (0,005-0,012)	0,006 ^a (0,002-0,022)	0,005 ^b (0,003-0,011)	0,003 (0,002-0,007)	0,003 (0,002-0,006)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia, a: $p < 0,05$ respecto CONTROL, b: $p < 0,05$ respecto ERNN

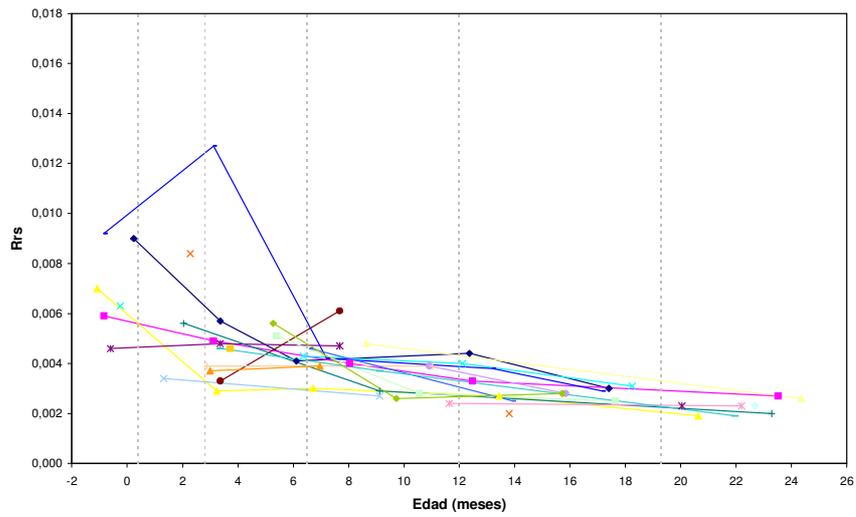


Figura 4.40. Evolución de la Rrs ($kPa \cdot ml^{-1} \cdot s^{-1}$) en los pacientes CONTROL

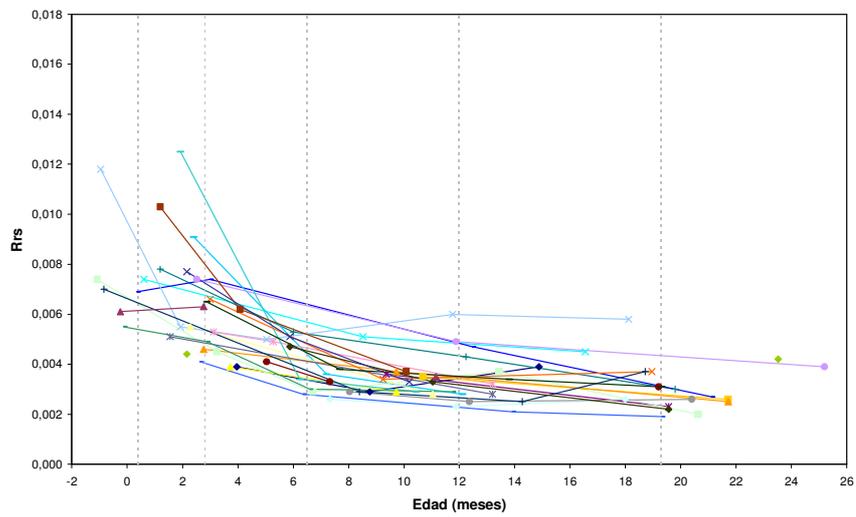


Figura 4.41. Evolución de la Rrs ($kPa \cdot ml^{-1} \cdot s^{-1}$) en los pacientes ERNN

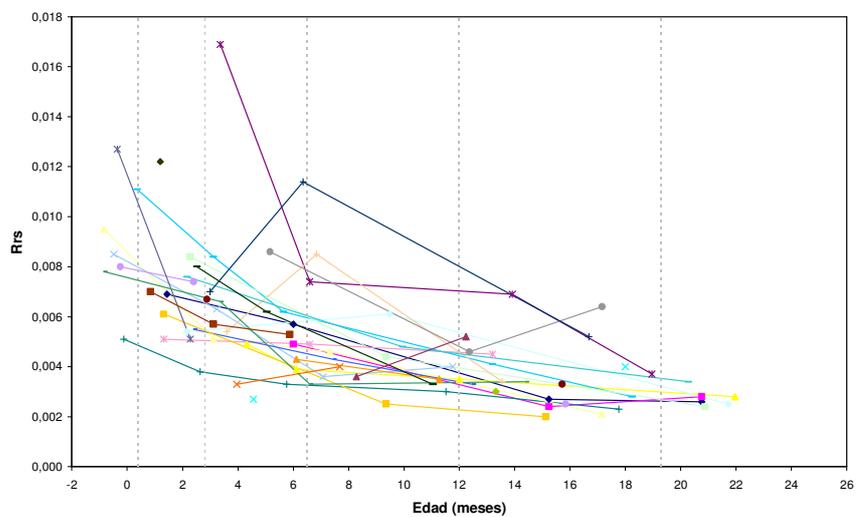


Figura 4.42. Evolución de la Rrs ($kPa \cdot ml^{-1} \cdot s^{-1}$) en los pacientes DBP

4. RESULTADOS

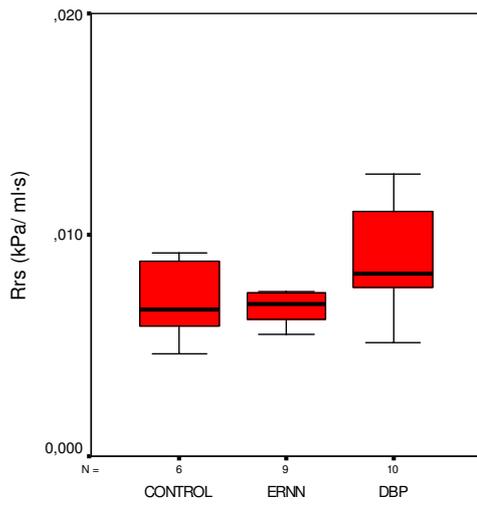


Figura 4.43. Valor de Rrs en la 1ª exploración

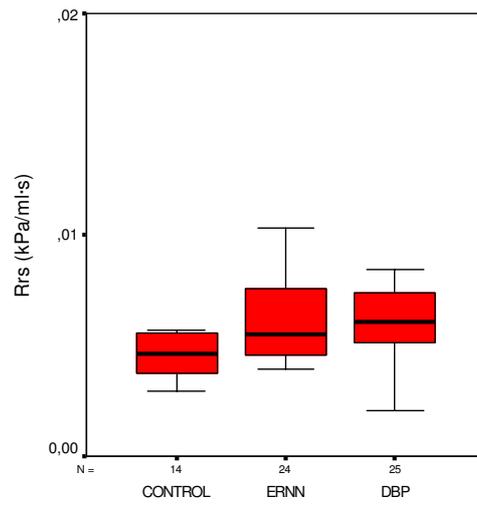


Figura 4.44. Valor de Rrs a los 2,8 meses

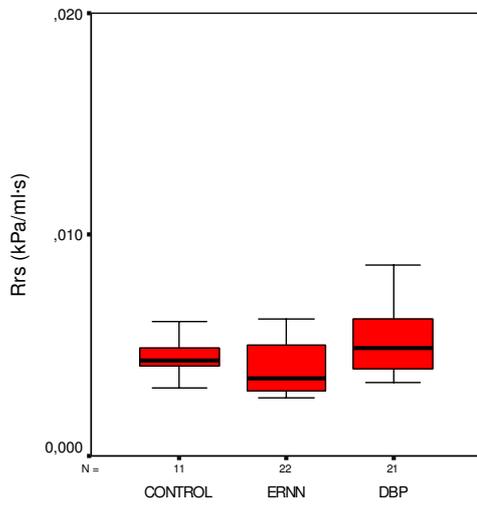


Figura 4.45. Valor de Rrs a los 6,5 meses

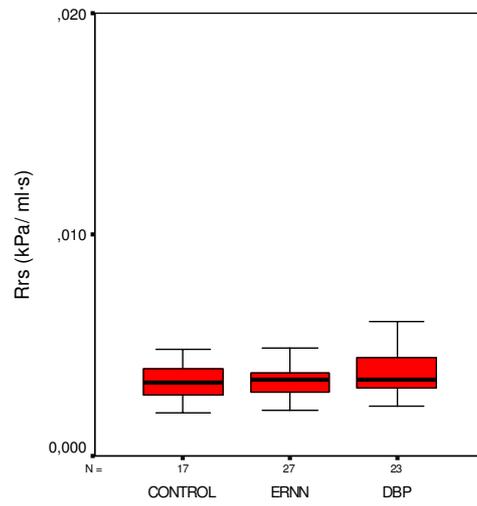


Figura 4.46. Valor de Rrs a los 12,0 meses

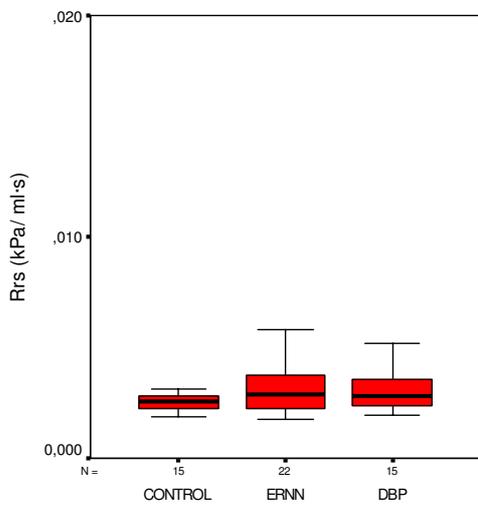


Figura 4.47. Valor de Rrs a los 19,3 meses

Tabla 4.12. Evolución del V_{\min} ($ml \cdot min^{-1}$) por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=8 956 (669,6-1246,1)	n=18 1670,6 (1240,4-2240,5)	n=12 2200,7 (1721,9-2955,7)	n=20 2618,2 (1872,6-3483,8)	n=17 2778 (2470,7-3702,4)
ERNN	n=15 1054,6 (540,4-1852,2)	n=25 1651,6 (710,8-2272,5)	n=24 2296 (1748-2737,6)	n=31 2551,5 (1748,4-3755,7)	n=25 2869,4 (2206,3-3719,5)
DBP	n=14 1002,1 (622,4-1724,9)	n=29 1570,8 (794,6-2574)	n=27 2123,8 (1355-2888)	n=25 2696,6 (1659,6-3236,1)	n=19 2788,7 (2129,7-3455)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia

4. RESULTADOS

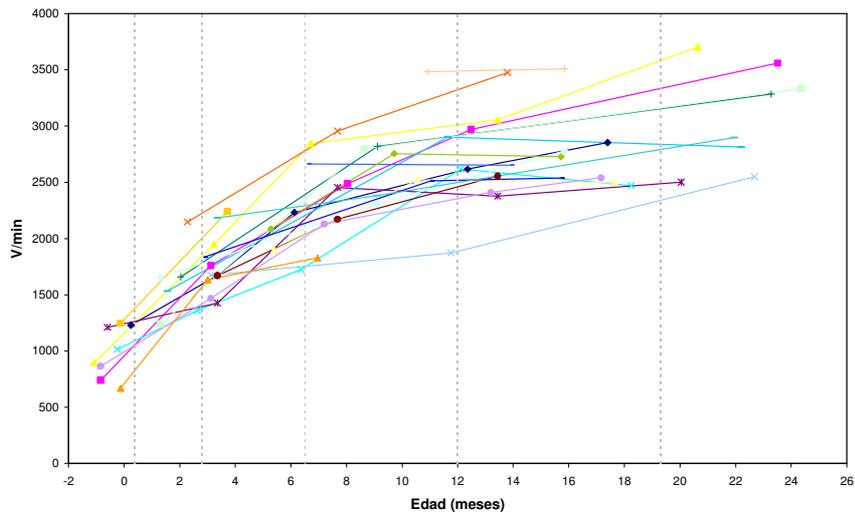


Figura 4.48. Evolución del V_{\min} ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) en los pacientes CONTROL

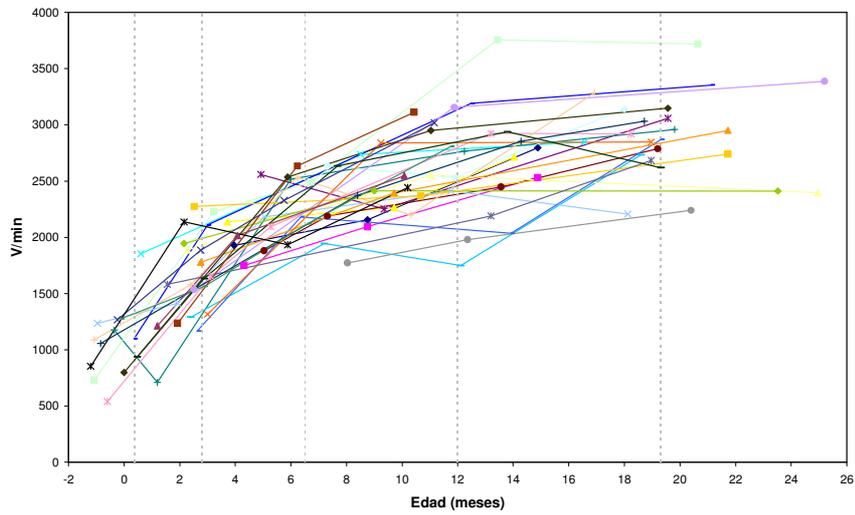


Figura 4.49. Evolución del V_{\min} ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) en los pacientes ERNN

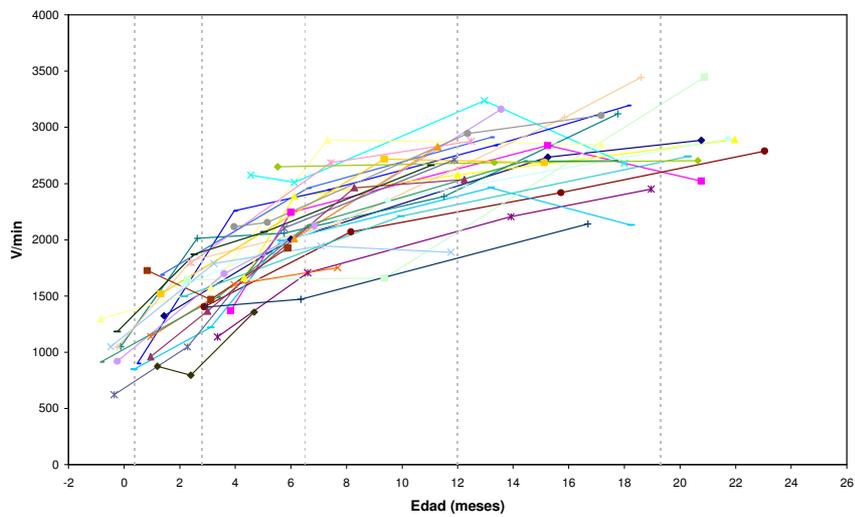


Figura 4.50. Evolución del V_{\min} ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) en los pacientes DBP

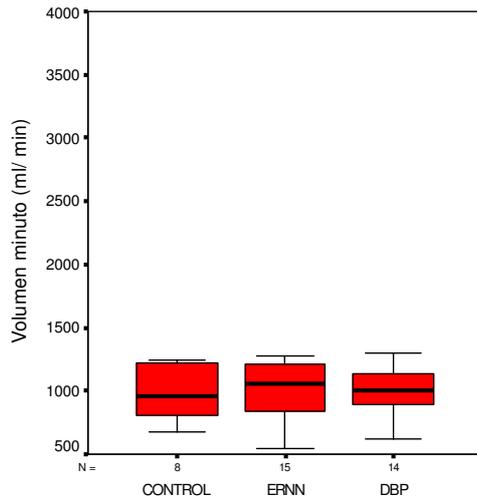


Figura 4.51. Valor de V_{min} en la 1^a exploración

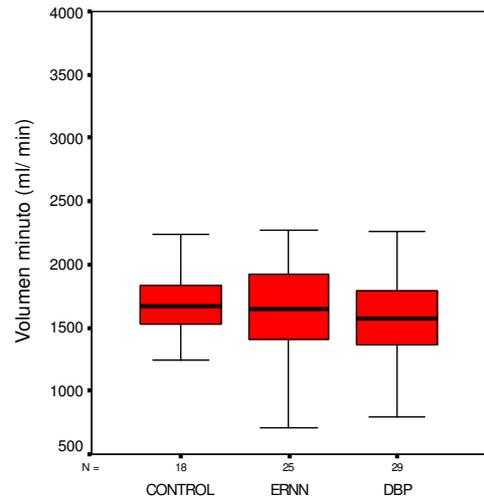


Figura 4.52. Valor de V_{min} a los 2,8 meses

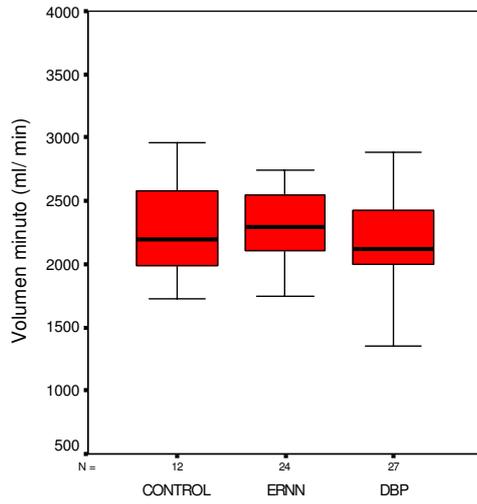


Figura 4.53. Valor de V_{min} a los 6,5 meses

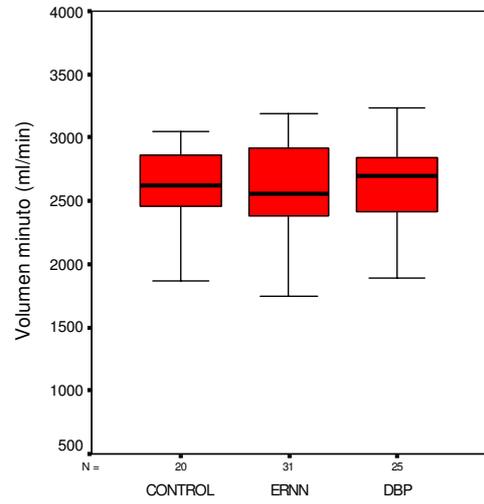


Figura 4.54. Valor de V_{min} a los 12,0 meses

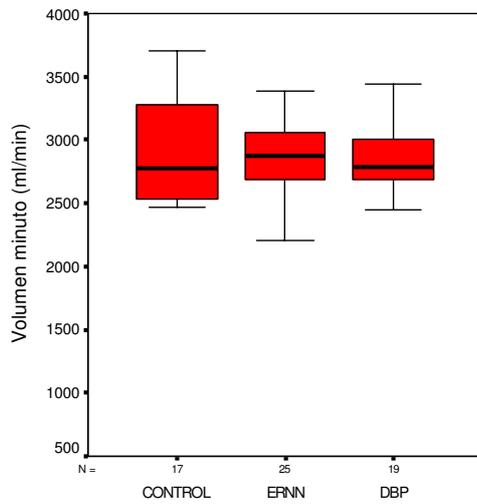


Figura 4.55. Valor de V_{min} a los 19,3 meses

4. RESULTADOS

Tabla 4.13. Evolución del V_{\min}/kg ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=8	n=18	n=12	n=20	n=17
	422,4 (360-552,9)	333,8 (241,8-458,2)	320,85 (252-364,8)	302,5 (210,6-459)	268,8 (225,4-383,6)
ERNN	n=15	n=25	n=24	n=31	n=25
	405,6 (284,4-613,8)	319,8 (198-465,3)	313,6 (212,8-413,4)	304,5 (186-440)	280 (213,4-373,7)
DBP	n=14	n=29	n=27	n=25	n=19
	394,9 (265-574)	352 (209,1-514,8)	343,2 (252-515,1)	300,3 (237,6-475,2)	300 (197,2-352,6)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia

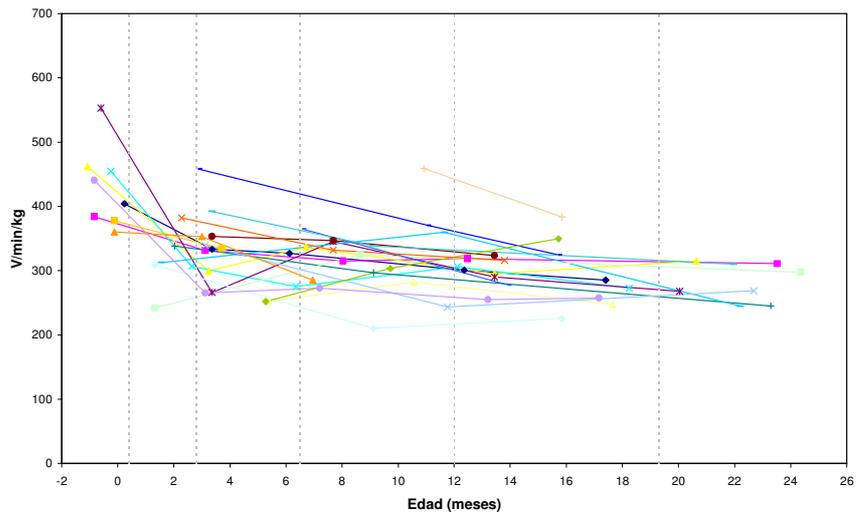


Figura 4.56. Evolución del V_{\min}/kg ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) en los pacientes CONTROL

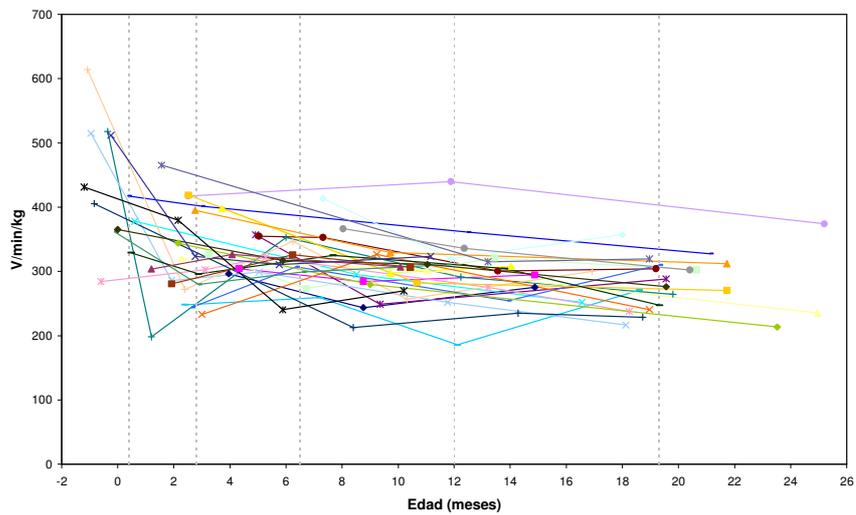


Figura 4.57. Evolución del V_{\min}/kg ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) en los pacientes ERNN

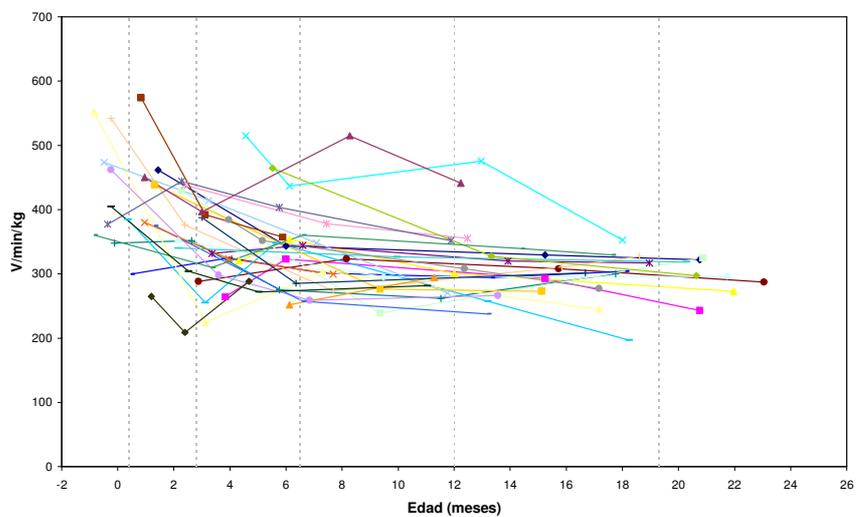


Figura 4.58. Evolución del V_{\min}/kg ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) en los pacientes DBP

4. RESULTADOS

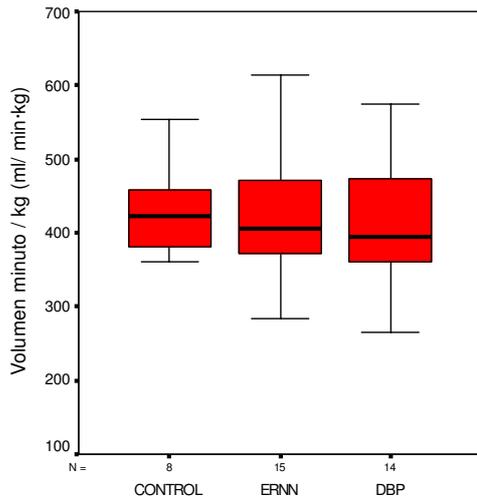


Figura 4.59. Valor de V_{min}/kg en la 1ª exploración

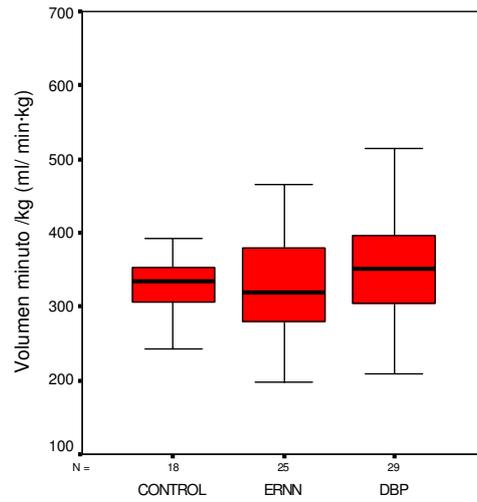


Figura 4.60. Valor de V_{min}/kg a los 2,8 meses

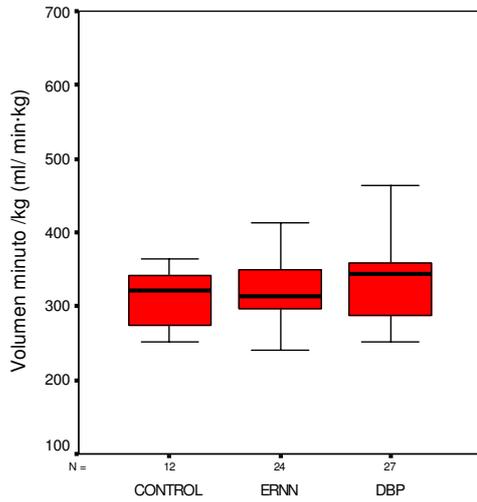


Figura 4.61. Valor de V_{min}/kg a los 6,5 meses

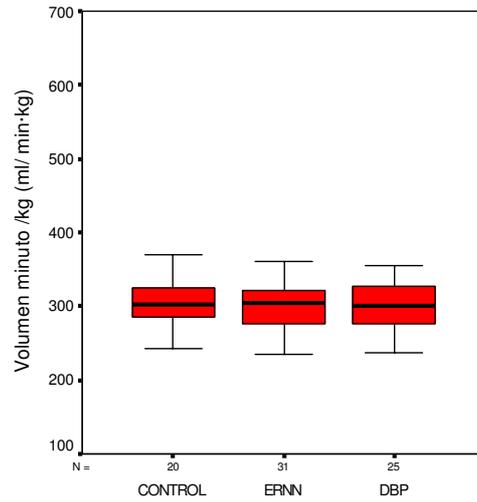


Figura 4.62. Valor de V_{min}/kg a los 12,0 meses

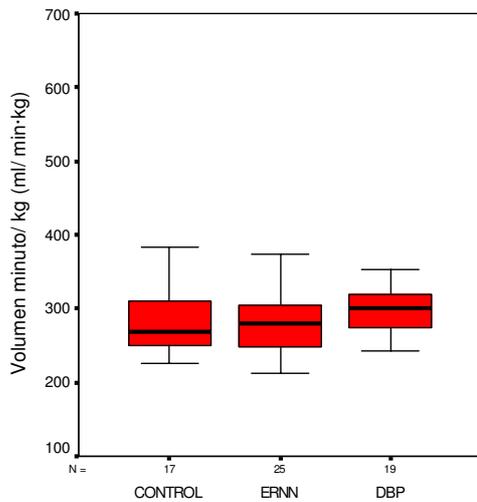


Figura 4.63. Valor de V_{min}/kg a los 19,3 meses

Tabla 4.14. Evolución del V_{TIDAL}/kg ($ml \cdot kg^{-1}$) por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=8	n=18	n=12	n=20	n=17
	7,5 (6-10,10)	8,25 (5,6-10,30)	8,9 (5,6-12,4)	10,50 (5,9-15,30)	10,30 (7,4-13,7)
ERNN	n=15	n=25	n=24	n=31	n=25
	7,8 (4,7-10,30)	7,30 (3,3-10,40)	8,75 (6,5-11,9)	9,8 (6,8-15)	10,50 (6,5-14,10)
DBP	n=14	n=29	n=27	n=25	n=19
	7,55 (4,9-10,70)	7,5 (4,4-12,5)	8,5 (5,5-13,10)	9,6 (7,4-14,7)	11,4 (6,8-15,2)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia

4. RESULTADOS

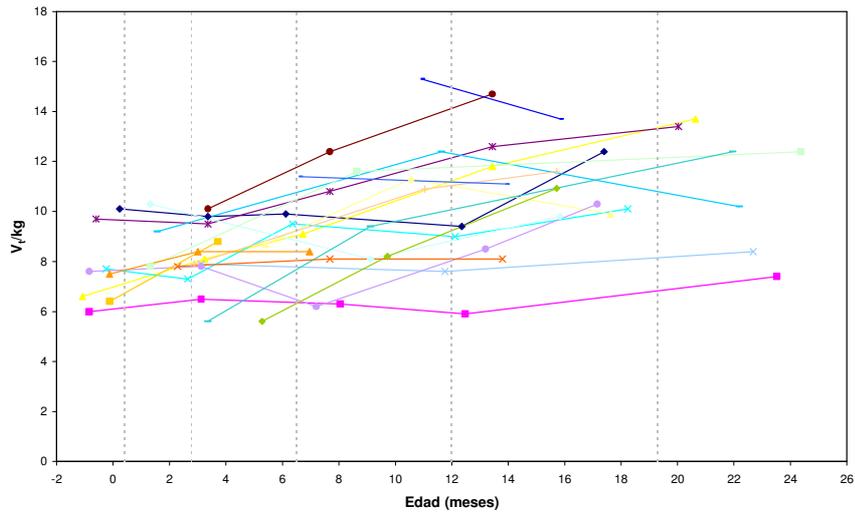


Figura 4.64. Evolución del V_{TIDAL}/kg ($ml \cdot kg^{-1}$) en los pacientes CONTROL

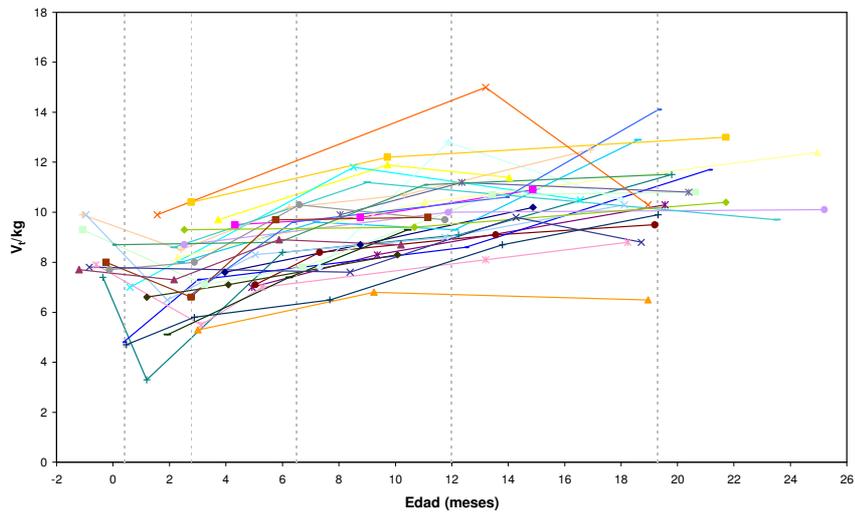


Figura 4.65. Evolución del V_{TIDAL}/kg ($ml \cdot kg^{-1}$) en los pacientes ERNN

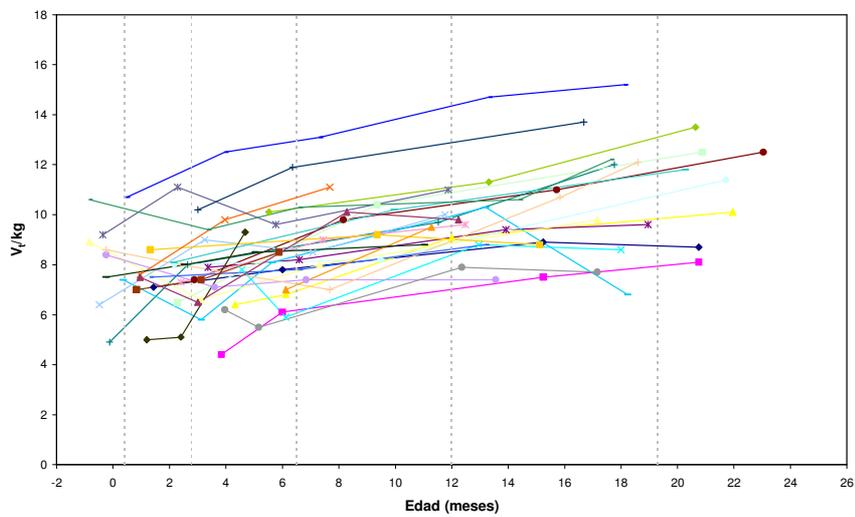


Figura 4.66. Evolución del V_{TIDAL}/kg ($ml \cdot kg^{-1}$) en los pacientes DBP

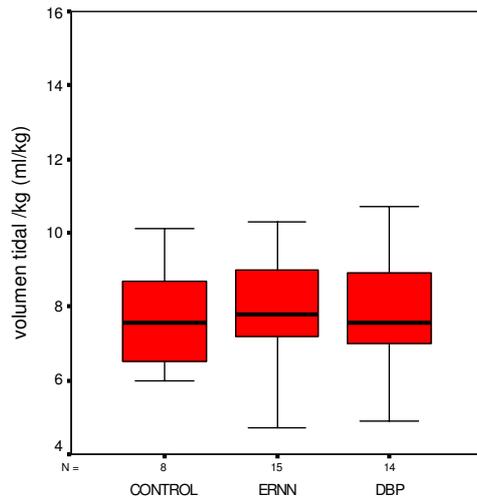


Figura 4.67. Valor de V_{TIDAL}/kg en la 1ª exploración

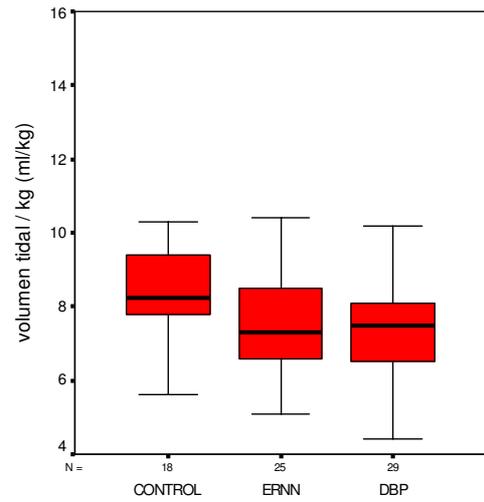


Figura 4.68. Valor de V_{TIDAL}/kg a los 2,8 meses

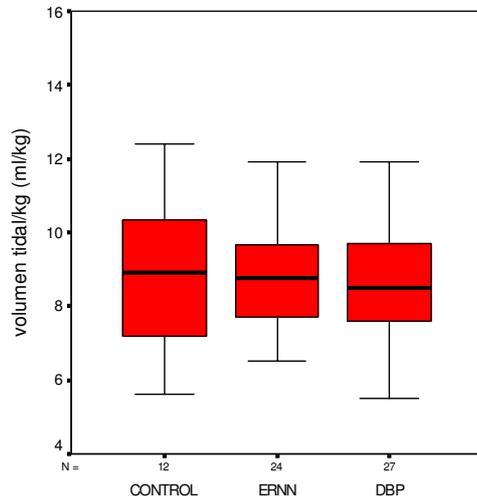


Figura 4.69. Valor de V_{TIDAL}/kg a los 6,5 meses

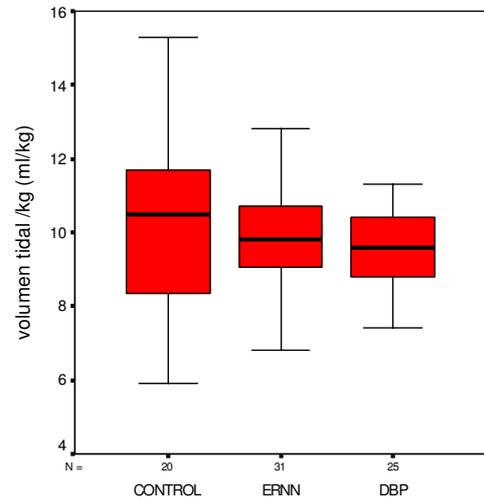


Figura 4.70. Valor de V_{TIDAL}/kg a los 12,0 meses

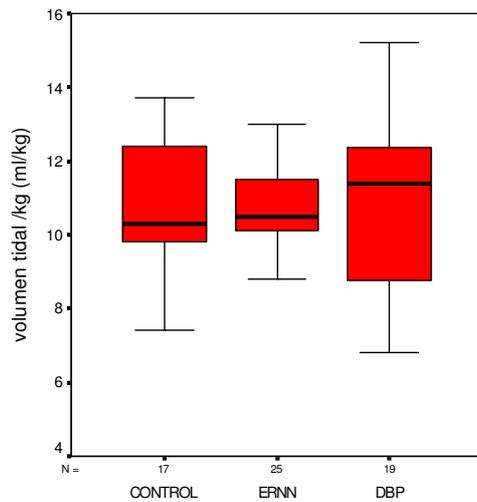


Figura 4.71. Valor de V_{TIDAL}/kg a los 19,3 meses

4. RESULTADOS

Tabla 4.15. Evolución de la frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=8	n=18	n=12	n=20	n=17
	58 (40-70)	37 (28-70)	33 (28-70)	29 (22-54)	25 (20-42)
ERNN	n=14	n=25	n=24	n=31	n=25
	55 (36-87)	45 (31-60)	35 (25-53)	30 (20-48)	26 (19-37)
DBP	n=14	n=29	n=27	n=25	n=19
	54 (28-82)	44 (26-66)	41 (23-74)	32 (20-54)	27 (20-41)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia

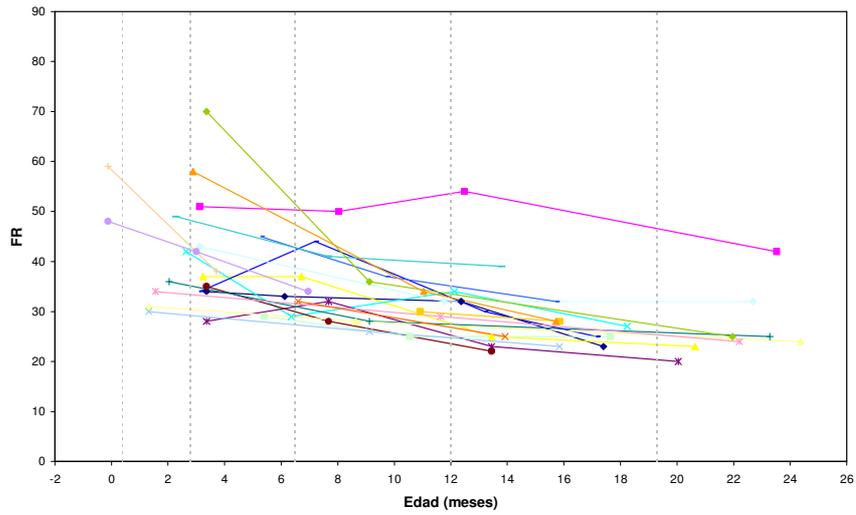


Figura 4.72. Evolución de la frecuencia respiratoria (rpm) en los pacientes CONTROL

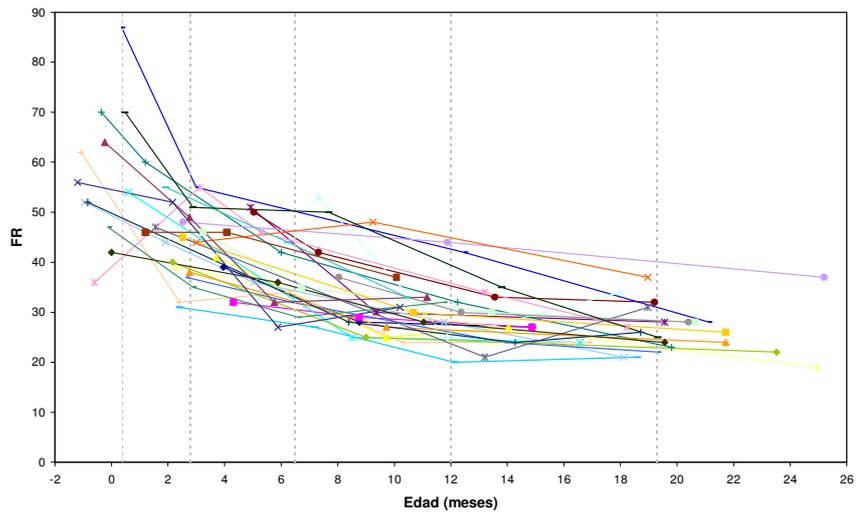


Figura 4.73. Evolución de la frecuencia respiratoria (rpm) en los pacientes ERNN

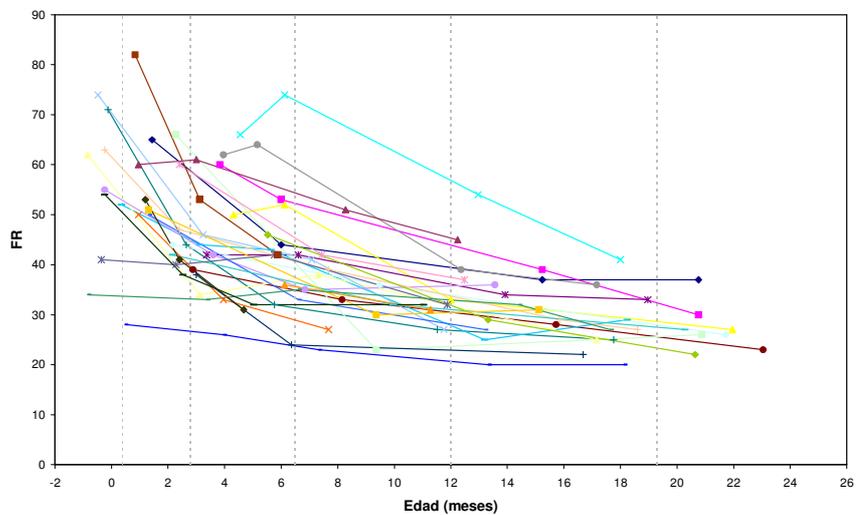


Figura 4.74. Evolución de la frecuencia respiratoria (rpm) en los pacientes DBP

4. RESULTADOS

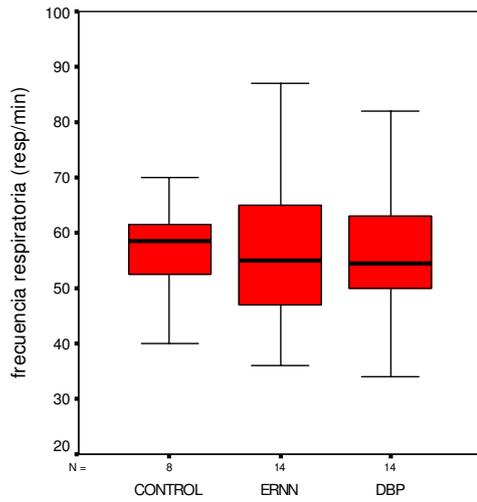


Figura 4.75. Valor de la FR en la 1ª exploración

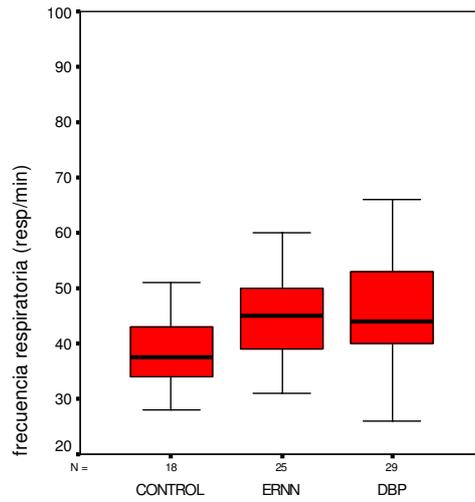


Figura 4.76. Valor de la FR a los 2,8 meses

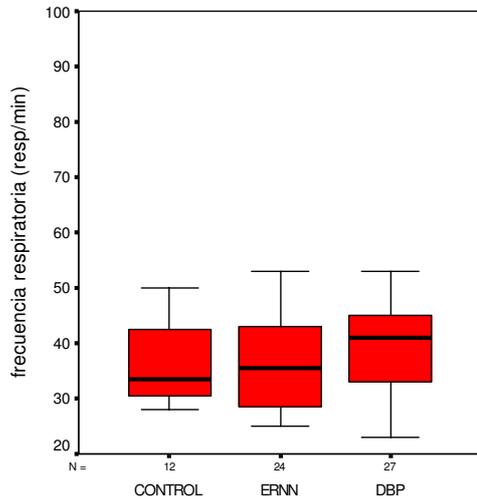


Figura 4.77. Valor de la FR a los 6,5 meses

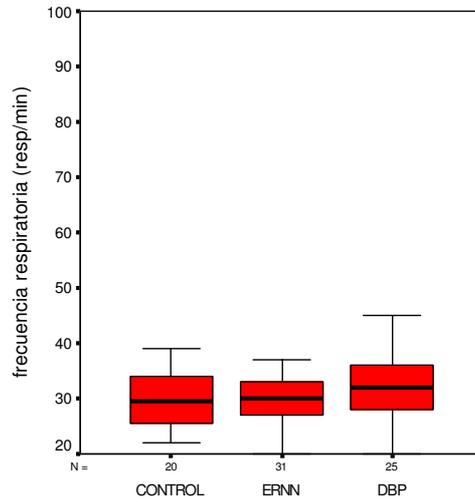


Figura 4.78. Valor de la FR a los 12,0 meses

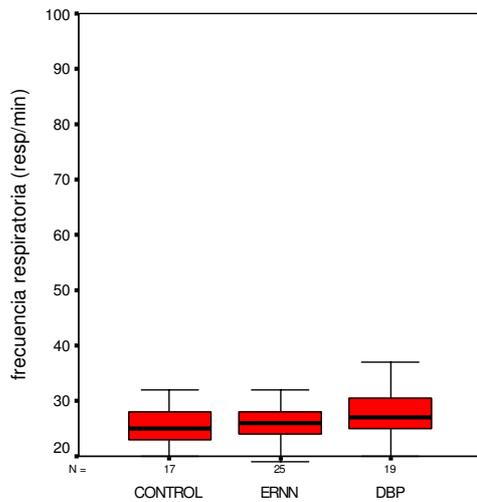


Figura 4.79. Valor de la FR a los 19,3 meses

Tabla 4.16. Evolución de la FRC (ml) por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=4	n=15	n=11	n=20	n=11
	58,95 (50,70-68,5)	98,8 (72,6-158,9)	138,7 (81,7-221,7)	167,15 (135,1-319,4)	218,6 (180,3-335,9)
ERNN	n=9	n=22	n=21	n=27	n=22
	42,1 (20,3-65,9)	82,3 ^a (54,4-128,2)	128,4 (90,1-213,4)	174,8 (121,3-319,7)	268,2 ^a (177,8-388,2)
DBP	n=11	n=24	n=22	n=17	n=15
	49,8 (20,1-91)	68,4 ^a (40,6-138,8)	125,1 (38,9-160)	176,5 (103-233,1)	233,3 (191,9-314,1)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia, a: $p < 0,05$ respecto CONTROL

4. RESULTADOS

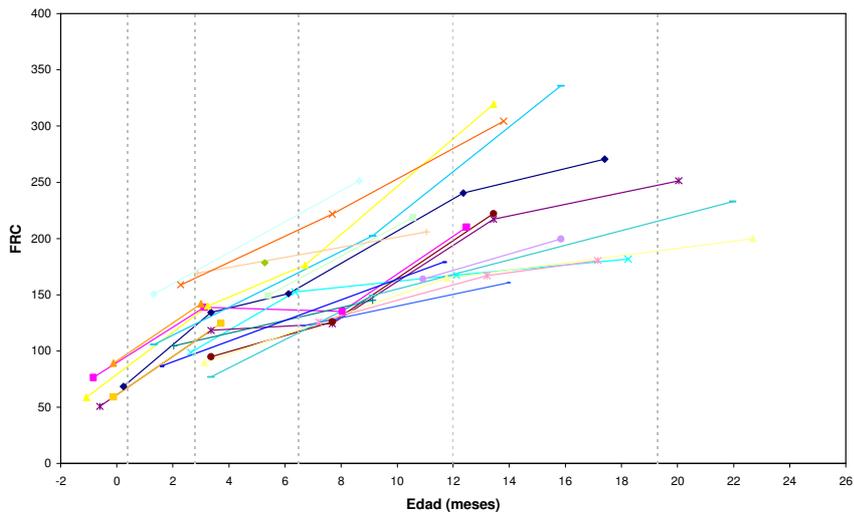


Figura 4.80. Evolución de la FRC (ml) en los pacientes CONTROL

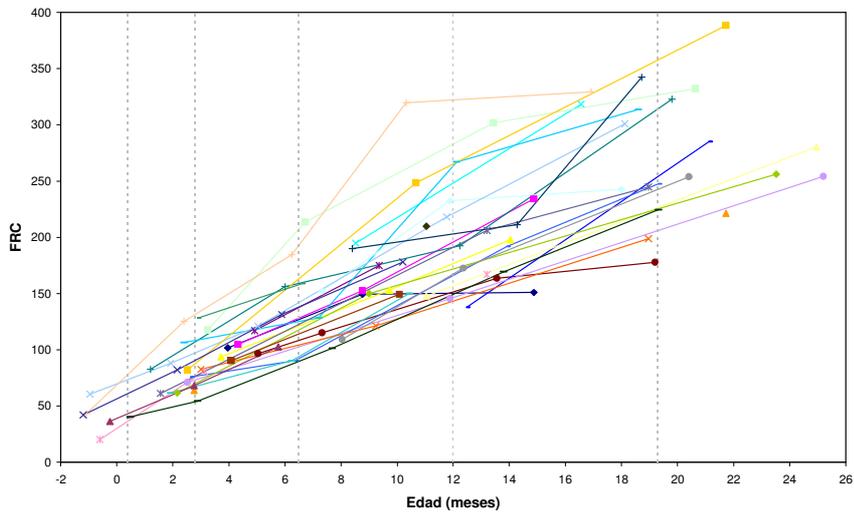


Figura 4.81. Evolución de la FRC (ml) en los pacientes ERNN

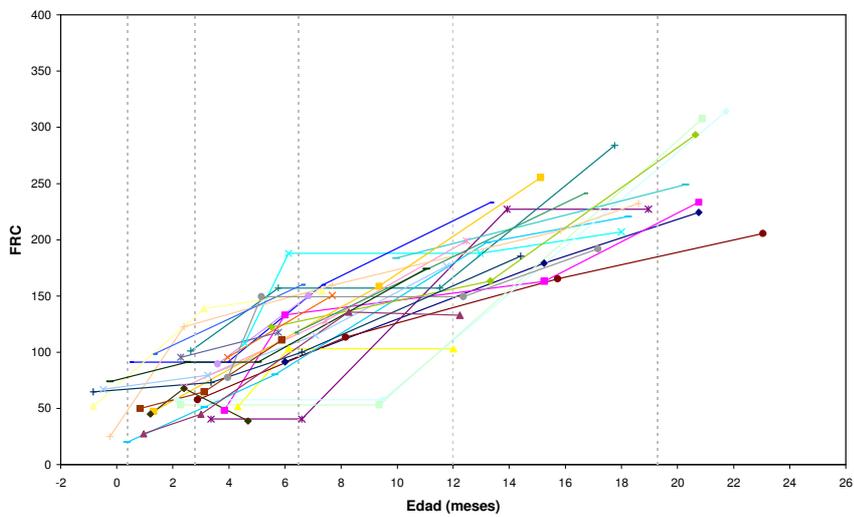


Figura 4.82. Evolución de la FRC (ml) en los pacientes DBP

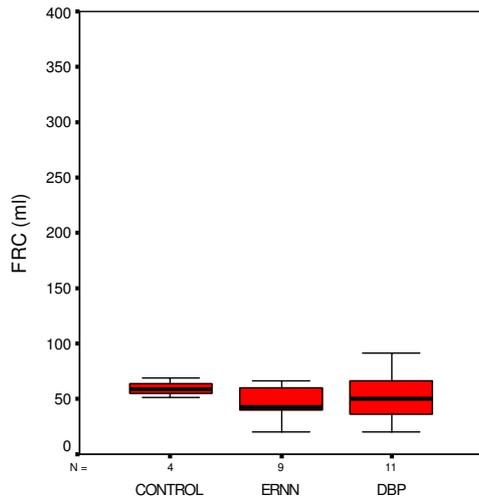


Figura 4.83. Valor de la FRC en la 1ª exploración

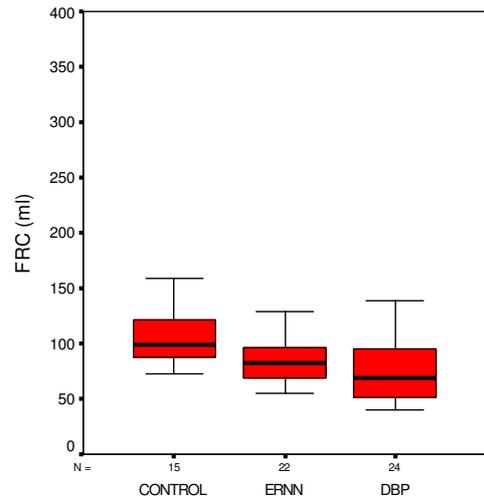


Figura 4.84. Valor de la FRC a los 2,8 meses

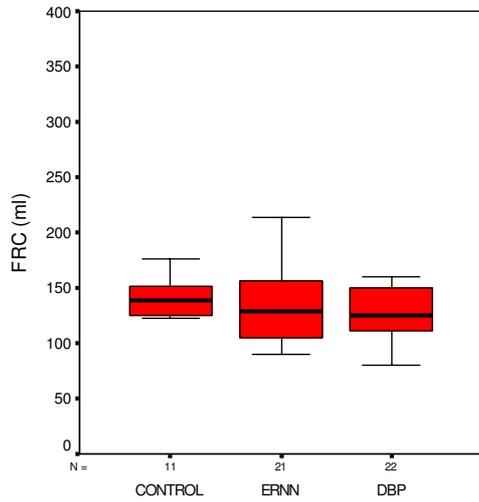


Figura 4.85. Valor de la FRC a los 6,5 meses

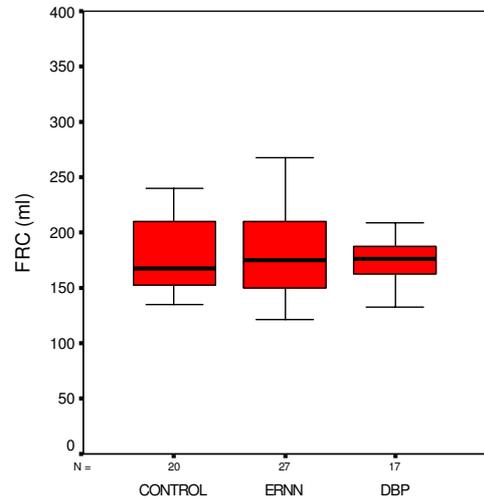


Figura 4.86. Valor de la FRC a los 12,0 meses

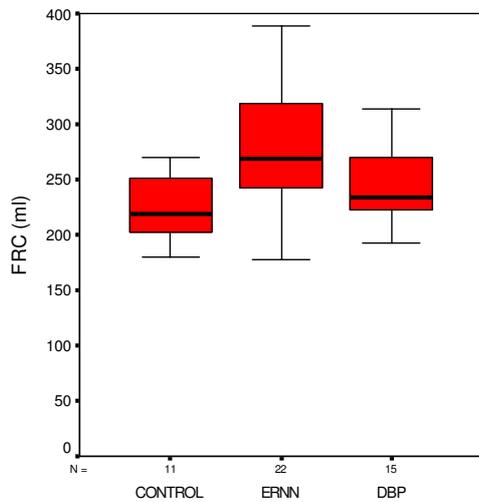


Figura 4.87. Valor de la FRC a los 19,3 meses

4. RESULTADOS

Tabla 4.17. Evolución de la FRC/kg ($ml \cdot kg^{-1}$) por grupos

	1ª valoración	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	0,4	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=4	n=15	n=11	n=20	n=11
	22,82 (17,91-30,31)	19,77 (13,82-28,27)	20,13 (10,85-24,91)	20,43 (14,50-30,86)	22,42 (18,29-27,25)
ERNN	n=9	n=22	n=21	n=27	n=22
	21,26 (10,68-30,40)	16,57 ^a (9,86-22,98)	17,12 (11,14-25,27)	20,26 (13,94-37,35)	27,59 ^a (16,78-38,32)
DBP	n=11	n=24	n=22	n=17	n=15
	16,57 (9,12-30,33)	15,48 ^a (9,30-40,47)	19,44 (8,28-28,37)	21,06 (12-27,58)	27,25 (17,13-33,96)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia, a: $p < 0,05$ respecto CONTROL

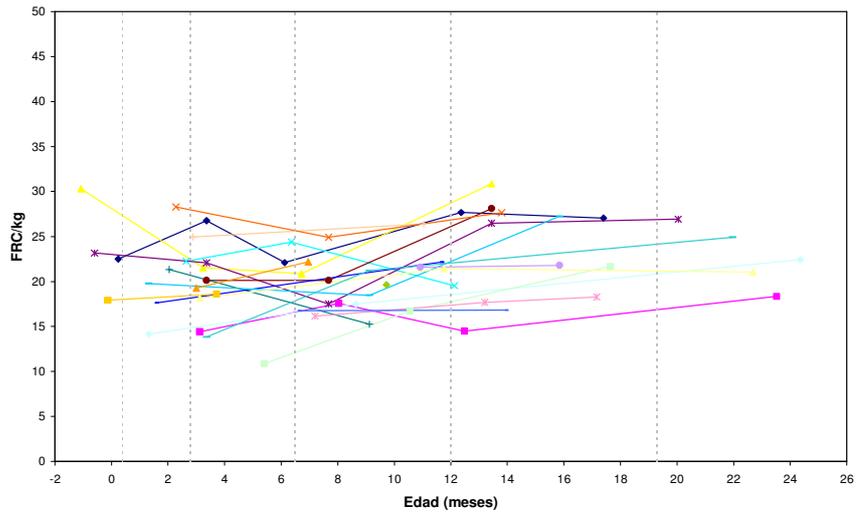


Figura 4.88. Evolución de la FRC/kg ($ml \cdot kg^{-1}$) en los pacientes CONTROL

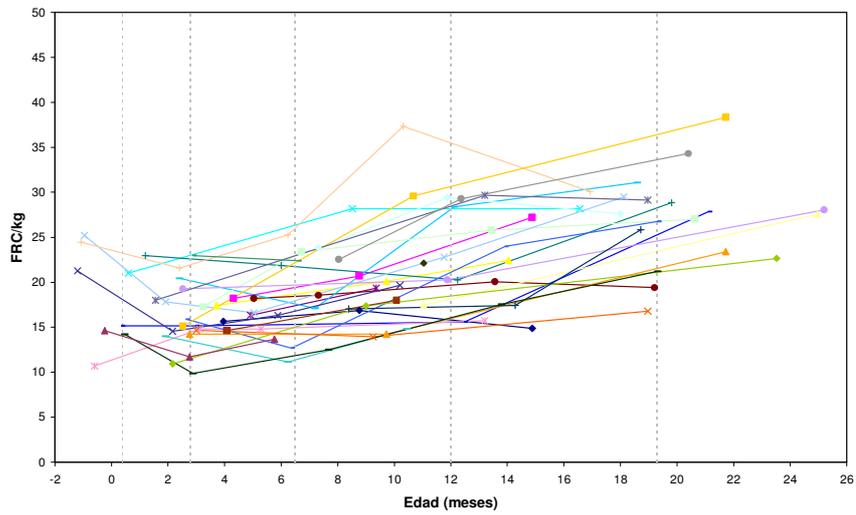


Figura 4.89. Evolución de la FRC/kg ($ml \cdot kg^{-1}$) en los pacientes ERNN

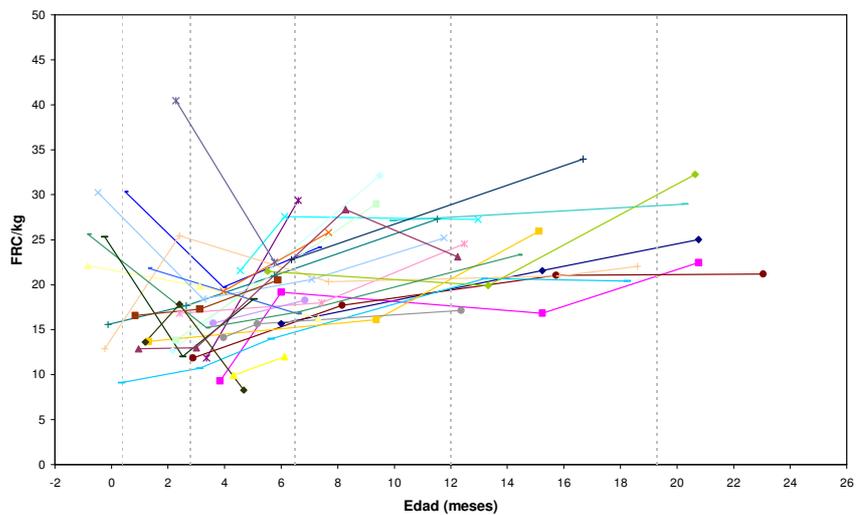


Figura 4.90. Evolución de la FRC/kg ($ml \cdot kg^{-1}$) en los pacientes DBP

4. RESULTADOS

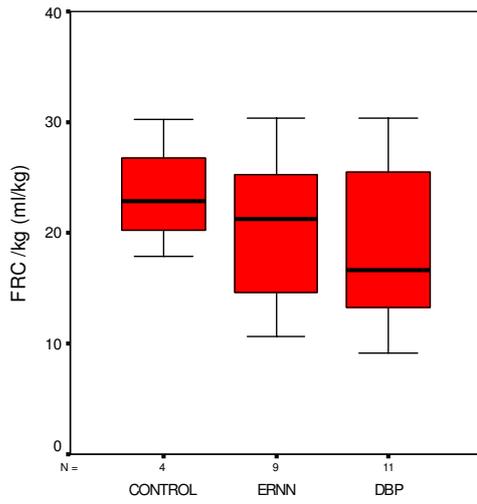


Figura 4.91. Valor de la FRC/kg en la 1ª exploración

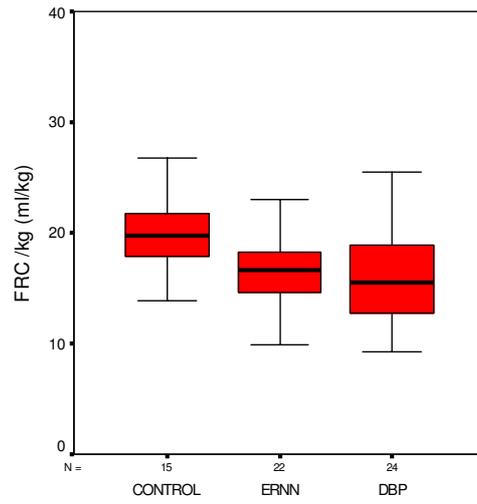


Figura 4.92. Valor de la FRC/kg a los 2,8 meses

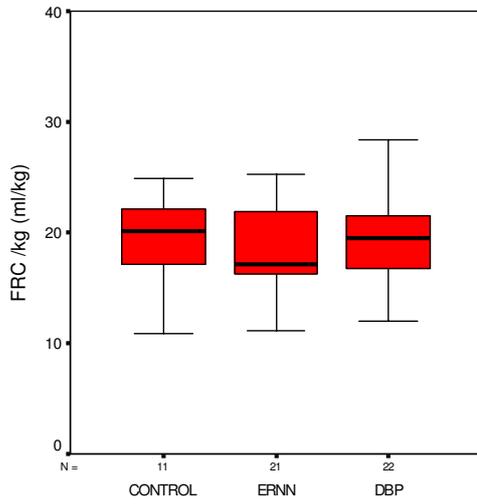


Figura 4.93. Valor de la FRC/kg a los 6,5 meses

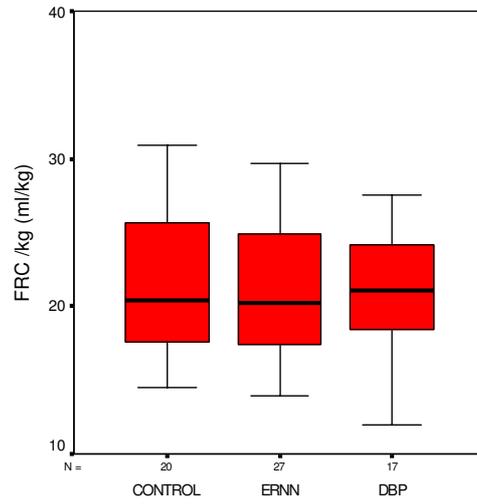


Figura 4.94. Valor de la FRC/kg a los 12,0 meses

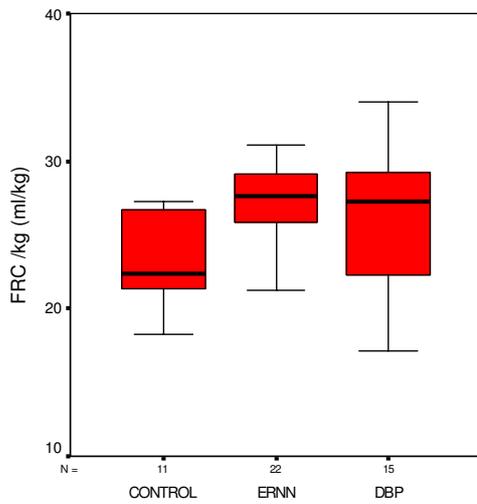


Figura 4.95. Valor de la FRC/kg a los 19,3 meses

4.2 Estadística analítica.

4.2.1. Características perinatales.

Encontramos diferencias significativas para la edad gestacional entre todos los grupos, mayor en el grupo CONTROL que en el grupo ERNN y en éste que en el grupo DBP. El peso al nacimiento fue significativamente mayor en el grupo CONTROL que en el grupo DBP, y en el grupo de ERNN respecto al DBP. No hubo diferencias entre el grupo CONTROL y el ERNN (*tabla 4.1*).

La frecuencia de ductus arterioso persistente y sepsis neonatal fue mayor en los niños de mayor afectación pulmonar, proporcional a la intensidad de la misma. (*tabla 4.1*).

El tiempo de ventilación mecánica y oxígeno suplementario fue mayor en los grupos ERNN y DBP ($p < 0,05$) (*figuras 4.1 y 4.2*). El tiempo de CPAP fue mayor en los grupos con patología que en el grupo control (*figura 4.3*).

4.2.2. Características en el momento de la exploración.

Se analizó el peso, la longitud y la edad según el grupo diagnóstico en cada exploración (*tablas 4.3 a 4.5*).

Aunque no hubo diferencias entre los grupos para la edad de cada exploración, el peso del grupo CONTROL y del grupo ERNN fue mayor que el del grupo DBP, siendo significativa esta diferencia a los 3 y 6 meses.

4.2.3. Estudio de los parámetros por grupo diagnóstico.

\dot{V}_{PTEF}/\dot{V}_E Aumenta con la edad del paciente (*tabla 4.7 y figuras 4.8 a 4.15*). Se observa una tendencia a obtener valores más bajos cuanto mayor es la afectación pulmonar, aunque sólo se objetivaron diferencias entre el grupo CONTROL y el grupo DBP (excepto en la exploración al año de edad).

TEF50/PTEF Se observa una relación inversa con el grado de afectación respiratoria neonatal (*tabla 4.8 y figuras 4.16 a 4.23*). Durante los primeros meses los pacientes CONTROL presentan valores significativamente superiores a los de los otros grupos, aunque conforme aumenta la edad los valores de los pacientes con mayor afectación pulmonar se van acercando a los

controles, hasta igualarse el grupo DBP después de los 6 meses con el grupo ERNN y después del año con el grupo CONTROL.

- Crs/kg** El valor de la distensibilidad en relación al peso tiende a aumentar con la edad. Los pacientes CONTROL presentan medianas iguales o ligeramente superiores a los del grupo ERNN, y éstos superiores a los DBP. Estadísticamente sólo encontramos diferencias significativas entre el grupo CONTROL y el DBP a los 3 y los 12 meses, a pesar de observar la tendencia de las medianas correspondientes (*tabla 4.9 y figuras 4.24 a 4.31*).
- Crs** Los hallazgos son similares en la evolución de la distensibilidad total. La mediana tiende a aumentar con la edad en todos los grupos. Los pacientes del grupo CONTROL presentaron medianas superiores a los del grupo ERNN, y éstos superiores a las del grupo DBP. Estadísticamente, las medianas de los DBP fueron significativamente menores que las del grupo CONTROL durante todo el seguimiento excepto en la primera exploración. Sin embargo, las diferencias entre los grupos ERNN y CONTROL no fueron significativas; y entre los ERNN y los DBP sólo fueron significativas a los 3 meses (*tabla 4.10 y figuras 4.32 a 4.39*).
- Rrs** La resistencia tiende a disminuir con la edad en todos los grupos. El grupo de los DBP es el que presenta valores superiores para la mediana del parámetro. La diferencia es significativa a los 3 meses entre los pacientes CONTROL y los DBP; y en la primera exploración y a los 6 meses entre los grupos DBP y ERNN (*tabla 4.11 y figuras 4.40 a 4.47*).
- V_{\min}** Aumenta con la edad, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos (*tabla 4.12 y figuras 4.48 a 4.55*).
- V_{\min}/kg** Disminuye con la edad sin evidenciarse diferencias entre los grupos (*tabla 4.13 y figuras 4.56 a 4.63*).
- $V_{\text{TIDAL}}/\text{kg}$** El volumen corriente en relación con el peso aumenta con la edad en todos los grupos, sin diferencias significativas entre ellos (*tabla 4.14 y figuras 4.64 a 4.71*).
- FR** La frecuencia respiratoria disminuye con la edad sin diferencias significativas entre los grupos (*tabla 4.15 y figuras 4.72 a 4.79*).
- FRC** La capacidad residual funcional tiende a aumentar con la edad (*figuras 4.80 a 4.87*). Sólo encontramos diferencias a los 3 meses entre los grupos CONTROL y DBP, y a los 3 y 18 meses corregidos entre los

grupos CONTROL y ERNN (tabla 4.16). En ningún momento se observan diferencias entre los grupos DBP y ERNN.

FRC/kg Encontramos los mismos hallazgos que en el caso de la capacidad residual total, la tendencia a aumentar ligeramente con el tiempo sin diferencias entre los grupos (tabla 4.17 y figuras 4.88 a 4.95).

4.2.4. Evolución clínica por grupos.

Para valorar la evolución clínica creamos una escala numérica con la siguiente puntuación (tabla 4.18):

- Cada episodio de afección respiratoria que precisó broncodilatadores, sin requerir visita a urgencias ni ingreso: 0,5 puntos.
- Cada episodio de afección respiratoria que precisó atención en urgencias: 1 punto.
- Cada episodio de afección respiratoria que precisó ingreso hospitalario: 2 puntos.

Además, se consideró si el paciente había llevado tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados o montelukast durante un tiempo mínimo de un mes, en cada intervalo entre las valoraciones, dándole en ese caso 2 puntos adicionales.

Tabla 4.18. Evaluación clínica por grupos para el período previo a cada exploración

	2ª valoración	3ª valoración	4ª valoración	5ª valoración
Edad mediana (meses)	2,8	6,5	12,0	19,3
CONTROL	n=22	n=21	n=20	n=18
	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)
ERNN	n=32	n=32	n=32	n=25
	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2,5)	0 (0-6)
DBP	n=31	n=31	n=28	n=19
	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-4,5)	0,5 (0-2)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia

La suma de los puntos para cada período de tiempo entre exploraciones fue la puntuación clínica empleada para el análisis junto a la puntuación por el tratamiento de mantenimiento.

Estudiamos la evolución de dos formas distintas, considerando la evolución global durante el seguimiento, por la puntuación total obtenida y posteriormente

4. RESULTADOS

relacionando la evolución en cada período entre dos valoraciones relacionándolo con los parámetros obtenidos en la valoración previa.

Los pacientes del grupo CONTROL evolucionaron mejor que los del grupo DBP ($p < 0,001$) y que los del grupo ERNN ($p = 0,049$). Entre los grupos ERNN y DBP no se obtuvo diferencia significativa en la evolución clínica, aunque la $p = 0,051$ (tabla 4.6).

El análisis de la correlación de los valores de los parámetros funcionales y la puntuación clínica, teniendo en cuenta si además había llevado tratamiento, en el período posterior a cada exploración se resume a continuación:

t_{PTEF}/t_E	No se encontró correlación entre este parámetro y la clínica presentada posteriormente.
TEF50/PTEF	Se encontró correlación entre el parámetro y la clínica posterior a los 3 meses ($p > 0,01$, $r = -0,38$).
Crs/kg	Se encontró correlación entre el parámetro y la clínica posterior en la valoración hecha a los 3 meses ($p < 0,01$, $r = -0,41$) y a los 6 meses ($p < 0,05$, $r = -0,29$), siendo ésta inversa, es decir, mayor patología cuanto menor había sido el valor del parámetro.
Crs	También encontramos correlación en la valoración hecha a los 3 meses ($p < 0,01$, $r = -0,44$), 6 meses ($p < 0,05$, $r = -0,29$) y 12 meses ($p < 0,05$, $r = -0,33$) y la clínica de aparición posterior, que como en el parámetro anterior fue inversa, es decir, la clínica evolucionó peor cuanto menor fue el valor del parámetro en la exploración previa.
Rrs	Encontramos correlación positiva en la prueba realizada a los 3 y 6 meses considerando todos los pacientes ($p < 0,01$, $r = 0,27$ y $p < 0,01$, $r = 0,42$, respectivamente).
V_{min}/kg	Sólo encontramos correlación clínica en la primera prueba realizada; no la hay en el resto de los casos ($p < 0,05$, $r = 0,35$).
FRC/kg	No se encontró correlación significativa con la clínica.

En tercer lugar estudiamos la relación de la prueba respiratoria con la evolución clínica, diferenciando entre los pacientes que evolucionaron igual que el grupo control, es decir, con menos episodios respiratorios (puntuación mediana de la escala clínica < 1) y los que evolucionaron peor (puntuación ≥ 1). Tratamos de buscar diferencias para los parámetros de la prueba que consideramos más interesantes en los meses en que la evolución nos parece que es más diferente, es decir, entre los 3 y los 12 meses de edad corregida. Sólo encontramos diferencias significativas para la medida de la

distensibilidad total y en relación al peso a los 3 y a los 12 meses ($p < 0,05$), presentando menor distensibilidad cuanto peor fue la evolución.

Tabla 4.19. Puntuación según escala clínica entre los 3 y 12 meses de edad

	<1	≥1
CONTROL	n=16	n=4
	0 (0-0,5)	3,7 (2-5)
ERNN	n=16	n=16
	0 (0-0,5)	2,5 (1,5-4)
DBP	n=11	n=17
	0 (0-0,5)	3,5 (1-6,5)

Las celdas superiores muestran el número de pacientes estudiados (n). Los valores están expresados como mediana (intervalo). CONTROL: pacientes sin patología respiratoria neonatal, ERNN: pacientes con enfermedad respiratoria neonatal sin displasia, DBP: pacientes con displasia

4.2.5. Características perinatales y evolución clínica.

Posteriormente, se estableció la correlación entre la puntuación para todo el seguimiento, según la escala clínica propuesta, y las características perinatales de los pacientes, es decir, el peso al nacimiento, la edad gestacional, los días que precisó de ventilación mecánica, de oxígeno y de presión positiva espiratoria (CPAP). Para ello se dio un valor numérico a la evolución sumando los valores obtenidos en la escala propuesta anteriormente en cada momento de contacto y control del paciente.

Al considerar la muestra globalmente, encontramos correlación significativa positiva para el tiempo precisado de oxígeno ($p < 0,01$, $r = 0,38$) y de ventilación mecánica ($p < 0,05$, $r = 0,33$), cuanto mayor fue la asistencia respiratoria peor la evolución posterior; también fue significativa, pero en sentido contrario, la relación entre la evolución y el peso ($p < 0,01$, $r = -0,34$) y edad gestacional ($p < 0,05$, $r = -0,28$), de modo que los pacientes más maduros y desarrollados fueron los que presentaron menos problemas respiratorios durante los dos años siguientes. No encontramos correlación con la CPAP.

4. RESULTADOS

5. DISCUSION

Nuestro estudio responde a la necesidad de describir valores de referencia de la curva flujo-volumen a respiración corriente para poblaciones concretas^{96, 113, 119}. Éste era uno de los objetivos del estudio, y los datos ya se han presentado en las tablas para los diferentes parámetros en el apartado de resultados. También se ha descrito la relación entre los parámetros y las características de los pacientes y con las incidencias del período perinatal. Respecto a la clínica, se ha estudiado la relación entre los resultados de la prueba respiratoria y la evolución inmediata posterior, y con respecto a las diferentes evoluciones entre los pacientes, tomando como referencia la del grupo control.

5.1. Resultados de estadística descriptiva.

5.1.1. Características perinatales.

La edad gestacional y el peso al nacimiento del grupo control son mayores que las de los otros dos grupos, ambos con patología pulmonar neonatal. Este hallazgo, ya descrito por otros autores²⁷, refleja la relación de ambos parámetros con la inmadurez pulmonar, la necesidad de soporte ventilatorio y la lesión pulmonar derivada, concretamente la displasia broncopulmonar.

La frecuencia de sepsis neonatal y de ductus arterioso persistente fue mayor en el grupo de DBP. Ambas circunstancias se asocian a una mayor necesidad de soporte ventilatorio, y contribuyen al desarrollo de inflamación y edema pulmonar, que son también factores patogénicos de la enfermedad pulmonar²⁷.

El tiempo de oxigenoterapia y de ventilación mecánica fue significativamente mayor en el grupo DBP respecto al ERNN y en éste mayor que en el grupo CONTROL. Esto es debido a que ambos son criterios empleados en la clasificación grupal y, además, factores implicados en la patogenia^{27, 50, 51, 57, 58, 120, 121}.

5.1.2. Desarrollo pondoestatural.

El desarrollo pondoestatural y el estado nutricional son factores implicados en el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica en los prematuros. Según Morcillo y cols²⁷, interfieren en dos sentidos: en primer lugar porque son los prematuros de menor edad gestacional y menor peso los que suelen precisar mayor asistencia respiratoria y, por tanto, los de mayor riesgo de sufrir barotrauma (lesión pulmonar por ventilación mecánica con presión positiva) y volutrauma (lesión pulmonar por excesivo volumen corriente); en segundo lugar, estos pacientes presentan unas reservas calóricas mínimas que se deplecionan rápidamente, por la interferencia del problema respiratorio con el correcto aporte nutricional. Además, la desnutrición dificulta la defensa pulmonar contra la hiperoxia, el barotrauma y la infección, afectando al proceso de reparación y desarrollo pulmonar. Recíprocamente, la afección pulmonar provoca un estado catabólico, con un aumento de las necesidades energéticas, que no se puede satisfacer precisamente porque la enfermedad interfiere frecuentemente con la alimentación^{122, 123}. Por tanto, también los niños con mayor afectación pulmonar serán los que secundariamente se desarrollen peor. Estas afirmaciones se ven corroboradas por los datos que obtenemos en el estudio.

No se puede atribuir la diferencia a un peor desarrollo intrauterino ya que la proporción de niños desnutridos que encontramos al nacimiento es similar en los grupos con patología pulmonar, e inferior a la del grupo control.

El peso y la longitud se mantuvieron por debajo del percentil 50 de la población, observándose una lenta tendencia a aproximarse al mismo, sin llegar a alcanzarlo, durante el período de seguimiento.

Se observa un crecimiento más acelerado hasta el año de edad corregida, que luego se lentifica en todos los pacientes de la muestra, manteniendo una diferencia de una desviación estándar respecto a la población general al año y medio de edad. Al mejorar la eficacia de la respiración, por el continuo crecimiento del pulmón, cuyas áreas sanas van compensando las deterioradas, se facilita el crecimiento y el proceso de “catch up” de los niños.

Destaca el importante retraso del grupo DBP, sobre todo en cuanto al peso, que se mantiene en el percentil 3-10 hasta, aproximadamente, el año y medio de edad corregida, con una diferencia de una desviación estándar respecto al grupo control. Probablemente esté relacionado con un proceso más lento de recuperación pulmonar, por una afectación previa más intensa. Respecto a la talla, la recuperación es más rápida.

5.1.3. Parámetros de la prueba respiratoria.

t_{PTEF}/t_E

El estudio de la curva flujo–volumen con respiración corriente surgió como respuesta a la necesidad de medir la función pulmonar en pacientes incapaces de colaborar con una espiración forzada¹²⁴ y numerosos autores se dedicaron a describir la curva en pacientes normales y con diferentes patologías, buscando índices representativos de la misma^{125–129}. Los parámetros utilizados más frecuentemente para describir las curvas son expresiones matemáticas que relacionan flujos con tiempos o volúmenes; los más comunes son los que relacionan el tiempo al que se alcanza el máximo flujo espiratorio respecto al tiempo espiratorio total (t_{PTEF}/t_E) y el volumen para el mismo pico de flujo respecto al volumen espiratorio (V_{PTEF}/V_E).

Estos índices han sido utilizados para estudiar enfermedades obstructivas de las vías aéreas^{130, 131}, indicando que suelen estar disminuidos en relación con diferente grado de obstrucción de las vías aéreas inferiores^{128, 132}, incluso en individuos asintomáticos^{133–135} y en lactantes y recién nacidos con riesgo de desarrollarla^{136–139}. También se ha relacionado con el aumento de la resistencia a nivel de la pequeña vía aérea, describiéndose valores inferiores para los pacientes con mayor resistencia¹⁴⁰.

A pesar de haber encontrado diferencias significativas en dicho parámetro en relación con la presencia o no de enfermedad obstructiva, no se han publicado valores límite con fines diagnósticos, aunque sí se han presentado valores de referencia en relación con recién nacidos y lactantes sanos^{104, 141}, así como en prematuros con y sin displasia broncopulmonar^{52, 100, 119, 138, 140, 142} (*tabla 5.1*).

Tabla 5.1. Valores de referencia en la bibliografía para el t_{PTEF}/t_E

Origen bibliográfico	Técnica utilizada	Población de estudio	Valores normales
Manual de manejo del Sensor Medics 2600	Neumotacógrafo	Pacientes sanos	0,40–0,60 ¹²⁷
Stocks, J. ¹⁰⁴	Neumotacógrafo	RN sanos Lactantes 3 m sanos Lactantes 6 m sanos Lactantes 12 m sanos	0,40–0,43 0,29 0,26–0,29 0,26
Lodrup Carlsen, K.C. ¹⁰⁸	Neumotacógrafo ^a	RN sanos 5 primeros días	0,26–0,39
Lodrup Carlsen, K.C. ¹⁴³	Neumotacógrafo ^a	RN sanos 1– 5 días comparando despiertos y dormidos	0,19–0,29
Greenough, J. ¹¹⁹	Pletismografía	Pretérmino de 29 s.e.g. a los 11 m	- Con problemas respiratorios en su evolución: 0,20 (0,11–0,37) - Sin problemas respiratorios en su evolución: 0,26 (0,12–0,66)

Los valores normales muestran la media y el rango para cada población estudiada. RN: recién nacido, m: meses, s.e.g.: semanas de edad gestacional, a: neumotacógrafo utilizado Sensor Medics 2600

En nuestro estudio (*tabla 4.7*), observamos la tendencia a aumentar el valor de t_{PTEF}/t_E conforme aumenta la edad. Sorprende, en contraste con esto, los valores obtenidos en la primera exploración (*figura 4.11*), los valores son superiores a las exploraciones siguientes, principalmente en el grupo CONTROL. Podría ser debido a: 1) un hallazgo casual en relación con el número escaso de pacientes estudiado; 2) la forma de la curva flujo-volumen cuando el volumen corriente es bajo y el PTEF se aproxima al flujo medio; y, 3) el efecto sobre los flujos del reflejo laríngeo para generar una autoPEEP, presente en los lactantes pequeños.

También se observa que cuanto menor es la afectación del aparato respiratorio mayor es el valor obtenido, mostrando menores valores en el grupo DBP que en el grupo ERNN y siendo los mayores los del grupo CONTROL. Los pacientes afectados de DBP presentan en su mayoría valores inferiores a 0,15 durante los primeros meses, aumentando hasta solaparse alrededor de los 12 meses de edad. Al comparar los grupos, entre los afectados de DBP y los prematuros sin patología encontramos diferencias significativas durante todo el seguimiento ($p < 0,05$), y también las encontramos en los últimos meses entre los afectados de displasia y los prematuros del grupo ERNN, debido a que éste se normaliza más rápidamente.

Al buscar la relación entre éste y otros parámetros de la prueba respiratoria, encontramos correlación significativa ($p < 0,01$) con la distensibilidad por peso (Crs/kg) y con la relación entre el flujo al 50% de la espiración y el pico de flujo ($TEF50/PTEF$), mientras que no encontramos correlación con la resistencia del sistema (Rrs). La relación con la distensibilidad esperada del sistema y la ausencia de correlación con la resistencia ya se había descrito en estudios previos¹⁴⁴. Esto puede deberse a que la curva flujo-volumen, y por tanto los parámetros que la representan como son la relación entre tiempo para alcanzar el PTEF y el tiempo espiratorio o la misma relación en volúmenes (V_{PTEF}/V_E), parece que refleja una combinación de las propiedades mecánicas del pulmón y las vías aéreas y el mecanismo de control de la respiración¹⁰⁰.

En la bibliografía existen estudios que dan valores de referencia para este parámetro pero en una población diferente a la nuestra (*tabla 5.1*). Según Stocks, J. y colaboradores¹⁰⁴ se pueden utilizar como referencia los valores obtenidos con un equipo similar al nuestro, de la observación de 133 lactantes sanos por Young, S., hasta los 12 meses de vida. Puesto que nosotros recogemos los datos con edades corregidas, podríamos utilizarlos, pero observamos que nuestros datos del grupo control son significativamente menores, debido precisamente a que el hecho de la prematuridad afecta a la función pulmonar⁴². Los mismos hallazgos encontramos respecto a los autores que utilizando nuestro equipo estudian recién nacidos sanos los primeros días de vida (Lodrup-Carlsen^{108, 113}).

El único estudio en la bibliografía que estudia este parámetro con respiración corriente y en una población similar a la nuestra está realizado con pletismografía corporal (Greenough¹¹⁹) y sólo muestra datos para los 11 meses de vida postnatal. Nuestros datos son un poco inferiores a los que se presentan en el estudio referido, probablemente por la técnica, pero se acercan más que a los de Stocks. Greenough también refiere encontrar diferencias entre los prematuros que fueron ventilados y los que no lo fueron en periodo neonatal. Esta autora también encuentra diferencias en el parámetro respecto a la evolución clínica, cuyo valor es menor en los pacientes que presentaron síntomas de enfermedad obstructiva^{119, 138}.

TEF50%/PTEF

Este parámetro mide la relación entre el flujo espiratorio cuando el volumen espirado es el 50% del total y el flujo máximo espiratorio. La forma de la curva flujo-volumen se ha relacionado con la patología del paciente^{112, 128, 145}. Este parámetro refleja numéricamente la forma de la curva y posibilita su comparación cuantitativa. Las curvas con pendiente más pronunciada e incluso cóncava son características de la enfermedad obstructiva de las vías aéreas inferiores, y las curvas con aspecto recortado y flujos espiratorios disminuidos más propias de obstrucciones de las grandes vías aéreas. En cada caso la relación de los flujos sería diferente, tanto más pequeña cuanto mayor fuera la diferencia entre los flujos, como ocurre en la enfermedad obstructiva de las vías aéreas inferiores¹⁴⁶. De hecho en nuestro estudio se demuestra una correlación significativa con la relación $\dot{V}_{\text{PTef}}/\dot{V}_E$, que ha sido utilizada para estudiar este tipo de enfermedades^{130, 131}.

En cuanto a la evolución del parámetro, en nuestro estudio observamos una tendencia a aumentar con el crecimiento, siendo, además, mayor el valor en los pacientes con menor afectación pulmonar (*tabla 4.8*); prácticamente ningún paciente del grupo control presenta valores inferiores a 0,70. Las diferencias son significativas entre los dos grupos extremos, es decir, entre el grupo control y el grupo DBP. A partir de los 12 meses de edad los valores ya tienden a solaparse entre los grupos, reflejo de la maduración y normalización funcional pulmonares. No existen datos de este parámetro en la bibliografía que estén en nuestro conocimiento.

Crs y Crs/kg

La distensibilidad (Crs) es uno de los parámetros estudiados en la mecánica pulmonar pasiva, aprovechando la ausencia de actividad de los músculos respiratorios tras desencadenar el reflejo de Hering-Breuer en los lactantes, mediante la técnica de oclusión única teleinspiratoria (descrita en el capítulo 3). Mide la distensibilidad de todo el sistema, es decir, del recorrido elástico de pulmones y pared torácica en conjunto⁹⁹. Para ello, mediante un neumotacógrafo y unos transductores de presión,

5. DISCUSIÓN

se mide la presión y el volumen de aire espirado a nivel de la boca. Esta presión, tras haberse obtenido el equilibrio en el aparato respiratorio en el período de ausencia de flujo secundario al reflejo desencadenado, representa la presión alveolar. La relación entre los cambios de volumen y los de presión alveolar da como resultado la distensibilidad total (Crs). Otra forma de expresarla es en relación con el peso, para obtener datos comparables entre pacientes de peso diferente.

En nuestro estudio observamos que la distensibilidad total y la distensibilidad en relación con el peso, tienden a aumentar con la edad del paciente (*tablas 4.9 y 4.10*). Además se observa una tendencia a presentar valores mayores en los grupos de menor afectación pulmonar, y menores en los más afectados. Este hallazgo lo encontramos durante todo el seguimiento, aunque la tendencia es a solaparse los valores conforme nos acercamos a los dos años de vida.

Los valores de referencia presentados en la bibliografía, para pacientes sanos desde el nacimiento hasta los 24 meses de vida, oscilan entre 12 y 15 ml/kpa/kg^{99, 103}. En nuestro estudio, estos valores los alcanza el grupo control y los prematuros que precisaron soporte ventilatorio sin desarrollar displasia a los 3 meses de edad corregida, mientras que los pacientes con displasia lo hacen a los 6 meses.

Tabla 5.2. Valores de referencia en la bibliografía para la Crs/kg

Referencia	Técnica utilizada	Población de estudio	Valores normales
Manual de manejo del Sensor Medics 2600	OUT	Pacientes sanos	7,96-16,83
Stocks, J. ¹⁰⁴	OUT	RNT 1 m RNPT 15 ddv	12,2 15,9
Lodrup Carlsen, K.C. ¹⁰⁸	OUT	RN sanos 5 primeros días	11,42-15,50
Gappa, M. ⁹⁹	OUT	Niños normales 1-24 m	12,2-15,1
Baraldi, E. y cols ⁵³	OUT ^a	Seguimiento de pretérminos con DBP hasta los 24 m	5,53-16,61

Valores normales muestran el rango para cada población estudiada (ml·kPa⁻¹·kg⁻¹), OUT: oclusión única teleinspiratoria, RNT: recién nacido a término, RNP: recién nacido pretérmino, ddv: días de vida, m: meses, a: neumotacógrafo utilizado Sensor Medics 2600

Baraldi y colaboradores⁵³ describen un estudio de cohortes de 24 prematuros afectados de displasia hasta los 24 meses de vida, y los valores que obtienen con el mismo equipo, tanto para la Crs como la Crs/kg, son inferiores a los nuestros para el grupo de displasia (*tabla 4.9*), no alcanzando los valores normales de referencia hasta el año de vida. También observan, como nosotros, ese aumento del parámetro en relación a la edad.

La diferencia entre los datos de Baraldi y los nuestros puede ser debida a la evolución histórica de la displasia hacia formas más leves^{27, 57, 58}, en relación con las nuevas medidas terapéuticas, especialmente las técnicas ventilatorias. Aunque en nuestro estudio, el grupo DBP reunía los criterios descritos por Bancalari⁵⁷, comparativamente con la población del estudio de Baraldi, el peso al nacimiento fue menor, casi todos recibieron surfactante profilácticamente y se empleó ventilación de alta frecuencia en aquellos con mayor necesidad de asistencia respiratoria, posibilitando el manejo menos agresivo y una dependencia del oxígeno menor. Parece que los pacientes actuales desarrollan displasia menos grave, lo que se refleja en la función pulmonar. Los resultados obtenidos en estudios cronológicamente anteriores pero con pacientes de edad y características similares a los nuestros corroboran esta explicación¹⁴⁷.

Al estudiar comparativamente la distensibilidad por peso, sólo encontramos diferencias significativas entre el grupo CONTROL y el grupo DBP a los tres y a los doce meses de edad corregida. En cambio, al considerar la Crs total sí hallamos diferencia significativa entre los grupos DBP y CONTROL durante todo el seguimiento y entre los grupos CONTROL y ERNN a los tres meses. Esto puede ser debido a: 1) la recuperación tardía del peso en el grupo DBP respecto al grupo control, que provoque sobrevaloración del parámetro; o, 2) la falta de potencia estadística por el tamaño pequeño de la muestra estudiada.

Rrs

Este parámetro mide la resistencia del sistema respiratorio, es decir, la suma de las resistencias de las vías aéreas, el tejido pulmonar y la pared torácica. Utilizando la técnica de la oclusión única teleinspiratoria la resistencia del sistema puede calcularse a partir de la distensibilidad, pues es el cociente entre la constante de tiempo espiratorio y la distensibilidad. Esta constante es la pendiente de la función descrita por la curva flujo-volumen tras desencadenarse el reflejo de Hering-Breuer, que equipo muestra entre el resto de parámetros⁹⁹.

En nuestro estudio, vemos que la resistencia es mayor cuanto mayor es la afectación pulmonar, tendiendo a disminuir con la edad independientemente del grupo (*tabla 4.77*). La diferencia entre los grupos se va reduciendo hasta igualarse a partir del año de edad corregida. Las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas, posiblemente por el reducido número de pacientes.

La resistencia parece ser muy variable en prematuros y lactantes de pocos meses, por lo que no se han establecido valores límite para diferentes edades o tamaños corporales^{99, 103}. Además, según Gappa y cols.¹⁰³, la relación inversa entre la resistencia y el peso o la longitud corporal no es lineal, no pudiendo ser normalizada así, por lo que es difícil establecer comparaciones entre grupos de pacientes de diferente edad o tamaño.

El valor referido en la literatura oscila entre 0,004 kPa/ml/s para lactantes a término sanos entre 1 y 4 meses de vida¹⁴⁸ y 0,007 kPa/ml/s en prematuros menores de 15 días de vida¹⁴⁹. Los valores que hemos obtenido en la primera exploración funcional, aunque en sujetos de mayor edad postnatal, se corresponden con este último.

Baraldi y cols.⁵³ muestran en un estudio similar al nuestro, con pacientes afectos de displasia, el mismo hallazgo sobre la disminución del parámetro conforme aumenta la edad del paciente, aunque sus valores de resistencia son mayores que los obtenidos en nuestra muestra de pacientes con displasia, incluso después de tener en cuenta que nosotros trabajamos con edad corregida y ellos con edad postnatal. Como ya hemos comentado, esta diferencia podría deberse a la evolución que ha sufrido la displasia por el mejor manejo perinatal de los pacientes, que ha hecho que disminuya la gravedad de la misma.

En un estudio previo en nuestra Unidad, sobre 23 pacientes con displasia pulmonar y enfermedad respiratoria neonatal sin displasia⁵², la resistencia a los 8 meses de edad postnatal no corregida fue de 0,006 (0,003–0,009) kpa/ml/s, similar al rango obtenido en nuestros pacientes de los grupos ERNN y DBP a los 6 meses de edad corregida, aunque nuestra mediana fue inferior (0,003 y 0,005 respectivamente).

Respecto a los prematuros sanos, Hjalmarson y cols.¹⁵⁰ obtienen, en prematuros de 29 semanas de edad gestacional a las 39 semanas de edad postmenstrual, un valor medio de 0,009 kpa/ml/s, algo superior al obtenido en nuestro grupo control (0,007 kpa/ml/s), con la misma técnica.

V_{\min} , V_{\min}/kg , $V_{\text{TIDAL}}/\text{kg}$

Los resultados presentados evidencian un aumento paralelo de los tres parámetros con la edad, independientemente del grupo diagnóstico. Los pacientes con DBP tienen valores inferiores de volumen corriente por kg de peso en los primeros meses de vida.

Tabla 5.3. Valores de referencia de volumen corriente (ml/kg)

Edad	$V_{\text{TIDAL}}/\text{kg}$
Neonato	6,6–7,4
3 meses	8,7–9,3
6 meses	8,6–10,0
12 meses	8,3–10,6

Modificado de Stick, S.¹⁵¹

Nuestros valores de volumen corriente por kg, coinciden con los ofrecidos por Stick sobre recién nacidos sanos y hasta los 12 meses de vida, aunque se identifican más con los que presenta como límites altos de la normalidad¹⁵¹.

Valores similares de volumen corriente por kilogramo de peso se obtuvieron hace unos años, en nuestro servicio, para pacientes comparables a los de los grupos DBP y ERNN⁵².

FR

La tendencia de la frecuencia respiratoria es a disminuir con la edad, destacando que en los casos donde el volumen corriente era menor, ésta presenta mayor valor, para mantener el volumen minuto correspondiente a la edad.

Tabla 5.4. Valores de frecuencia respiratoria normales

Edad	rpm
Neonato	47-54
3 meses	31-44
6 meses	31-39
12 meses	26-31
13-24 meses	20-35
2-3 años	20-30

Modificado de Stick, S.¹⁵¹

FRC y FRC/kg

La capacidad residual funcional es el volumen de aire que permanece en el pulmón después de una espiración normal. Es el único volumen estático que se puede estudiar en lactantes y niños pequeños incapaces de cooperar. Los valores de este parámetro se suelen presentar relacionados con el peso para permitir la comparación entre las poblaciones, además del valor absoluto.

Los valores de referencia, en la bibliografía, se obtienen a partir de una ecuación de predicción adecuada al método de medida que se describió en 1993¹⁵² y previamente descrita para el método de dilución de helio por Tepper y cols.^{153, 154}. Según Stocks y

5. DISCUSIÓN

cols.^{152, 155}, esta ecuación puede ser utilizada también para el método de lavado de nitrógeno, puesto que ambas técnicas concuerdan en los valores obtenidos. Según esto, los valores medios de la capacidad residual funcional normal para recién nacidos serían de 21,3 (15,1–30,7) ml/kg en recién nacidos y de 20,3 (14,3–29,4) ml/kg al año de edad.

En nuestro estudio (*tabla 4.17*), los valores obtenidos por kg de peso (15,5–27,6 ml/kg) no difieren de estos valores de referencia ni de los publicados posteriormente empleando técnicas similares^{54, 156} (*tabla 5.5*).

Tabla 5.5. Valores de referencia en la bibliografía para la FRC/kg

Referencia	Técnica utilizada	Población de estudio	Valores referidos
Manual de manejo del Sensor Medics 2600	Lavado por N ₂	Pacientes sanos	17–22
Gamma, M y cols ¹⁵⁶	Lavado por N ₂	RN >35 sg a los 10 (2–18) m	21,7 (17–30)
Wauer, R.R. y cols. ⁵⁴	Lavado por N ₂	RNT controles 40 sg a las 24 sec EMH 27 sg a las 20 sec EPCL 27 sg a las 36 sec EPCL 27 sg a las 48 sec	24 (19–30) 20 (13–23) 15 (9,5–28) 18 (13–26)

Valores referidos muestran la mediana y el rango para cada población estudiada (ml·kg⁻¹). N₂: técnica de lavado mediante nitrógeno, RNT: recién nacido a término, RN: recién nacido, sg: semanas gestacionales, m: mes, sec: semanas de edad corregida

En cuanto a la evolución de la FRC absoluta, observamos que tiende a aumentar con la edad, así como a ser mayor en los pacientes con menor afectación pulmonar, cuyo desarrollo pondoestatural es también mayor. En este sentido, otros autores han evidenciado una correlación positiva entre la FRC y la edad, el peso y la longitud prematuros de muy bajo peso⁵⁴.

En el estudio de Baraldi y cols.⁵³ sobre pacientes afectados de displasia, haciendo las correcciones por edad, en edades corregidas para la edad gestacional, observamos valores mayores tanto para la FRC absoluta como por kilogramo de peso respecto a nuestro estudio. Esto puede ser reflejo de atrapamiento aéreo por obstrucción bronquial¹⁰² en relación con una mayor gravedad de la displasia, como se observa en las diferencias de otros parámetros, como la distensibilidad, que también resultaba menor en dicho estudio. Los pacientes de Baraldi recibieron surfactante en menor proporción, probablemente cuando la enfermedad de membrana hialina ya estaba establecida, recibieron ventilación convencional con volúmenes y presiones probablemente mayores a las empleadas en nuestros pacientes, que recibieron VAFO para minimizar la repercusión pulmonar de la asistencia respiratoria, y requirieron oxígeno suplementario más tiempo (122 días de mediana, rango 103–141 días) que en nuestro estudio (66 días de mediana, rango 28–138 días).

5.2. Resultados de estadística analítica.

5.2.1. Características perinatales y evolución clínica.

Los prematuros de menor edad gestacional y peso presentan con más frecuencia problemas respiratorios hasta la edad escolar (Gross y cols.¹⁵⁷). En nuestro estudio, la evolución clínica, en términos de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios por problemas respiratorios, durante los dos primeros años de vida fue peor en los pacientes con menor peso al nacimiento, menor edad gestacional y mayor necesidad de soporte ventilatorio.

5.2.2. Parámetros de la prueba respiratoria y evolución clínica.

La realización de cualquier prueba complementaria está justificada si permite reducir la incertidumbre en el diagnóstico o el manejo del paciente. La realización de la prueba estaría justificada si contribuyera a estimar el riesgo de mala evolución y, en consecuencia, ayudara a sentar la indicación de tratamiento profiláctico de exacerbaciones respiratorias (broncoespasmo), posibilidad planteada previamente por algunos autores, respecto a otras pruebas funcionales respiratorias¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

El estudio lo realizamos de dos formas distintas. En primer lugar observamos los datos en cada prueba y lo relacionamos con la evolución inmediatamente posterior. En segundo lugar observamos cuál fue la evolución del grupo control, comprobamos que fue significativamente mejor que la del resto y, según esto, dividimos la muestra en dos grupos: los que evolucionaron según el grupo control y los que evolucionaron peor, buscando después si existía diferencia entre los datos obtenidos para los diferentes parámetros entre estos dos grupos.

En cuanto a la relación de cada parámetro con la evolución inmediata posterior a la realización de la prueba, sólo fue significativa para la TEF50/PTEF a los 3 meses, para la Crs y la Rrs a los 3 y 6 meses y para la Crs/kg a los 3, 6 y 12 meses. En el resto de las pruebas no encontramos significación estadística.

En cuanto a los parámetros y la evolución respecto al grupo control, entre los 3 y 12 meses (*tabla 4.19*), sólo encontramos diferencias significativas para la distensibilidad total y en relación al peso a los 3 y a los 12 meses. Al estudiar concretamente los grupos, vemos que en el grupo DBP hay más pacientes con mala evolución que pacientes que evolucionen como el grupo CONTROL. Sin embargo, el número de pacientes es similar: 11 pacientes evolucionan bien frente a 17 que evolucionan peor. Lo mismo ocurre en el grupo ERNN: evolucionan bien 16 pacientes y mal otros 16. La

proporción, en cambio, en el grupo CONTROL es de 16 con buena evolución frente a 4. Probablemente el número de pacientes que se han estudiado en estos meses sea pequeño para establecer diferencias y el rango de valores para los parámetros tan amplio que se solapan los grupos.

En la bibliografía encontramos autores que sí encuentran utilidad clínica a la valoración de algunos parámetros estudiados por nosotros. Greenough, A. describe la utilidad de la relación t_{PTEF}/t_E medida durante los primeros meses de la vida para predecir problemas respiratorios durante los primeros años de la infancia¹¹⁹, en un seguimiento de prematuros de 29 semanas de edad gestacional, donde estudia este parámetro mediante pletismografía a los 11 meses de vida. El valor obtenido en los lactantes que no precisaron ventilación mecánica ni oxígeno suplementario durante el período neonatal fue significativamente mayor que el de los que sí los precisaron ($p < 0,01$); y el obtenido en los lactantes que presentaron al menos tres episodios de sibilancias durante el seguimiento fue significativamente menor que el de los que presentaron menos o ningún episodio (0,20 vs 0,26, $p < 0,001$). En otro estudio sobre prematuros, dicha autora demuestra la utilidad de la FRC y de la resistencia de la vía aérea, que suelen estar aumentadas en la etapa perinatal en los pacientes que presentan problemas respiratorios posteriormente¹⁶¹, aunque hay que tener en cuenta que trabaja con otro equipo para realizar las pruebas (pletismografía).

Otros autores que trabajan con el mismo equipo que utilizamos nosotros, relacionan el parámetro t_{PTEF}/t_E con la evolución posterior de los pacientes y sí encuentran significación estadística¹⁶², aunque este estudio no es sobre niños pretérmino sino sobre recién nacidos sanos a los que se sigue durante dos años recogiendo datos clínicos mediante cuestionario y valorando su función pulmonar al nacimiento y a los dos años de edad.

En otro estudio, también con pletismografía, Yuksel y cols.²⁵ encuentran que los niños que presentaron episodios de sibilancias durante el primer año de vida, tenían un índice t_{PTEF}/t_E significativamente menor (0,35 frente a 0,41 de mediana) y una resistencia mayor respecto a los asintomáticos, pero encontraron un valor predictivo positivo, para el primero, de sólo 41%.

Con respecto a otros parámetros, existen estudios de seguimiento, hechos con la curva flujo volumen mediante pletismografía y con oscilometría, sobre recién nacidos sanos, que no habían precisado asistencia respiratoria, a los que se practica una prueba respiratoria en el período perinatal. Encuentran que los pacientes con conductancia (que es inversa a la resistencia) en el tercio inferior de los valores recogidos, tenían mayor riesgo de presentar episodios de sibilancias, durante el primer año de vida, respecto a los que obtenían valores en los dos tercios superiores; igualmente tenían más riesgo las niñas con volúmenes para la capacidad residual funcional más bajos^{136, 137}. Al continuar el seguimiento hasta los tres años de vida, los niños que siguieron presentando episodios de sibilancias en el segundo año de vida

respecto a los asintomáticos, en una prueba realizada a los 6 meses de vida, presentaban menor conductancia, menores flujos al final de la espiración y menor capacidad residual funcional. Los que comenzaron a presentar sintomatología a los 3 años respecto a los asintomáticos también tuvieron menor capacidad residual y menores flujos de pico espiratorio¹⁶³.

En cualquier caso, en la bibliografía referenciada no se define un punto de corte que permita predecir o diferenciar la evolución de los pacientes en una época temprana de la vida, por lo que los hallazgos descritos parecen carecer de gran utilidad clínica.

5.3. Dificultades para realizar e interpretar la prueba de función respiratoria.

A diferencia de las pruebas funcionales respiratorias que se realizan en niños colaboradores, la exploración en niños no colaboradores exige una serie de condiciones que han dificultado su generalización en la práctica clínica⁸⁷.

En primer lugar, el paciente debe estar dormido para asegurar una respiración a volumen corriente, tranquila, disminuyendo así la variabilidad entre las curvas. La inducción del sueño se realiza con hidrato de cloral, administrado por vía oral. Es preceptivo solicitar el consentimiento informado a los padres o tutores. Si bien esta práctica es, en la actualidad, habitual para cualquier procedimiento, cuando iniciamos el estudio solía suscitar en los padres temor y duda sobre la necesidad de realizar la exploración. El 10% de los pacientes elegibles no se incluyeron por rechazo de los padres a autorizar la exploración.

Las dosis recomendadas¹⁶⁴ oscilan entre 50 y 100 mg/kg. Todos los pacientes recibieron una dosis de 50 mg/kg, alcanzándose el sueño inducido en una media de 28 minutos. Como precaución, a ningún niño se le aumentó la dosis de hidrato de cloral y se recomendó un ayuno de unas 2-3 horas.

Teniendo en cuenta la edad de estos niños, sobre todo en los menores, el ayuno supuso una dificultad, debiendo buscar el equilibrio entre evitar riesgos innecesarios y lograr el sueño del niño. También resultó difícil conseguir el sueño en los niños de más edad, puesto que se resistían a dormir en algunos casos; por ello se recomendó a los padres cierta privación de sueño la noche anterior, así como la localización del niño en un lugar tranquilo y sin distracciones mientras el hidrato de cloral hacía efecto.

Una vez dormido, la exploración resultaba sencilla y relativamente rápida (media de 20 minutos).

5. DISCUSIÓN

En segundo lugar, la prueba debía realizarse en un período libre de síntomas respiratorios agudos, muy frecuentes a la edad de los pacientes estudiados, lo que motivaba retrasos en la exploración, incluso en alguna ocasión el no poderla realizar (apartado 4.1.3.).

La tercera dificultad la encontramos al realizar la prueba. En este sentido, fue de gran importancia la habilidad del explorador para identificar si la prueba estaba correctamente realizada en el momento de la exploración. La postura correcta del niño era fundamental, en decúbito supino, sin flexión, ni rotación, ni hiperextensión del cuello, teniendo que modificar la postura del niño en ocasiones, o rechazando algunas mediciones hasta que el niño alcanzaba un sueño más profundo.

Una vez realizada la prueba correctamente, hay que analizar si resulta válida para el estudio. Para ello es necesario observar la forma de las curvas y la variabilidad obtenida, que el equipo calcula mediante el coeficiente de variación de las diferentes mediciones recogidas para cada parte del estudio.

Si se observan los datos mostrados en el apartado 4.1.3, el número de pacientes perdidos por abandono del estudio y por dificultades técnicas es relativamente pequeño (15% de las pruebas previstas); en cambio, destaca más la cantidad de datos rechazados para el análisis estadístico (hasta 28%, según el parámetro valorado). La variabilidad observada es alta por las características de la prueba y la edad de los pacientes^{100, 109, 114, 165}, especialmente en algunos parámetros. La única forma de conseguir que el estudio fuera fiable era poner un límite razonable para la variabilidad y aceptar sólo los datos que no lo superaran, para lo cual se buscó el límite aceptado en la bibliografía para el mismo tipo de pruebas respiratorias^{102, 103, 113, 114}.

Las dificultades y limitaciones constatadas en este estudio no deben desalentar la búsqueda de técnicas de medición de la función pulmonar factibles y con mayor capacidad discriminativa en los niños de menor edad, pues los datos objetivos que pueden aportar contribuirán a evaluar las terapias actuales y futuras aplicadas al neonato y lactante, así como a mejorar la asistencia respiratoria neonatal y a establecer indicaciones terapéuticas más precisas, evitando el recurso habitual a la extrapolación de conocimientos sobre el niño mayor o el adulto.

6. CONCLUSIONES

1. En niños menores de 2 años, con muy bajo peso al nacimiento (MBPN) y edad gestacional inferior a 35 semanas, la realización de pruebas de función respiratoria (curva flujo-volumen con respiración corriente, distensibilidad y resistencia del aparato respiratorio con oclusión única teleinspiratoria y capacidad funcional residual con la técnica de lavado de nitrógeno) es una exploración factible.
2. Los resultados de las pruebas referidas tienen una variabilidad importante, sobre todo durante los primeros meses de vida. Dicha variabilidad es especialmente alta en los siguientes parámetros: relación entre el tiempo para alcanzar el pico de flujo espiratorio y el tiempo espiratorio total (t_{PTEF}/t_E), distensibilidad (Crs), distensibilidad en relación al peso (Crs/kg) y resistencia (Rrs).
3. Los niños RNMBPN de edad gestacional inferior a 35 semanas, sin distrés respiratorio en el período neonatal ni necesidad de asistencia respiratoria, normalizan progresivamente sus parámetros de función respiratoria a lo largo de los 2 primeros años de vida.
4. Los niños RNMBPN de edad gestacional inferior a 35 semanas, que han presentado patología respiratoria neonatal relacionada con la prematuridad y la asistencia respiratoria, normalizan progresivamente sus parámetros de función respiratoria a lo largo de los 2 primeros años de vida.
5. Los niños RNMBPN de edad gestacional inferior a 35 semanas, que han desarrollado DBP, normalizan progresivamente sus parámetros de función respiratoria a lo largo de los 2 primeros años de vida, salvo en los que presentan inicialmente valores más patológicos para Crs, Crs/kg, TEF50/PTEF y Rrs o tienen peor evolución clínica.

6. CONCLUSIONES

6. La relación entre el tiempo para alcanzar el pico de flujo espiratorio y el tiempo espiratorio total (t_{PTEF}/t_E) aumenta con la edad. Los valores son mayores en los niños del grupo CONTROL respecto a los otros grupos, diferencia que llega a ser significativa respecto a los que presentan DBP. No obstante, respecto a los valores de referencia de la literatura en niños que han sido RNT normales, todos ellos tienen valores inferiores. Esto indica que los pacientes estudiados presentan obstrucción de la vía aérea, más importante en los que desarrollan DBP.
7. La relación entre el flujo mesoespiratorio y el pico de flujo espiratorio (TEF50/PTEF) aumenta con la edad, y presenta valores significativamente mayores para los pacientes del grupo CONTROL respecto al grupo DBP. El grupo DBP presenta valores significativamente inferiores respecto al grupo ERNN a los 3 y 6 meses de edad corregida de los pacientes.
8. Existe relación entre TEF50/PTEF y t_{PTEF}/t_E . Dada la menor variabilidad del primero, proponemos que TEF50/PTEF sea el parámetro utilizado para valorar la obstrucción de la vía aérea en este tipo de pacientes.
9. La distensibilidad total (Crs) y en relación con el peso (Crs/kg) tienden a aumentar con la edad, y están relacionadas con la intensidad de la afectación pulmonar. Los valores más altos los presentan los pacientes del grupo CONTROL y los más bajos los del grupo DBP. Esta diferencia sólo es estadísticamente significativa entre el grupo CONTROL y el grupo DBP. Respecto a los valores de referencia de la literatura, para niños que han sido RNT normales, sólo el grupo DBP presenta valores inferiores de Crs/kg durante los primeros 12 meses.
10. La resistencia (Rrs) del aparato respiratorio tiende a disminuir con la edad. Los pacientes con DBP son los que presentan valores mayores, pero las diferencias con respecto al grupo control sólo son significativas a los 3 meses. Sólo se dispone de valores de referencia hasta los 4 meses de vida para niños que han sido RNT normales, respecto a ellos, todos nuestros pacientes tenían valores más altos.
11. La frecuencia respiratoria disminuye con la edad. Los valores tienden a ser más altos en el grupo DBP (especialmente durante los primeros meses), aunque, el valor de la mediana se encontraba en el intervalo de los niños que han sido RNT normales.

12. El volumen corriente en relación al peso (V_{TIDAL}/kg) tiende a aumentar con la edad, sin diferencias significativas entre los grupos. Este incremento resulta más evidente en el grupo de los pacientes DBP, que presentaban inicialmente valores inferiores al resto. La mediana de todos los grupos se encuentra en el intervalo normal con respecto a los valores de referencia para niños que han sido RNT normales.
13. En los tres grupos estudiados el volumen minuto absoluto (V_{min}) aumenta con la edad, y lo hace a expensas del aumento del volumen corriente. Por el contrario, el volumen minuto en relación al peso (V_{min}/kg) se mantiene estable durante los dos primeros años de vida. Respecto a los valores de referencia para niños RNT normales el V_{min}/kg se mantiene dentro de los intervalos.
14. La capacidad funcional residual total (FRC) aumenta con la edad, sin encontrar diferencias entre los grupos. La capacidad funcional residual en relación al peso (FRC/kg) aumenta con la edad, especialmente en el grupo DBP, aunque sin diferencias significativas entre los grupos. La mediana de todos los grupos se encuentra en el intervalo normal con respecto a los valores de referencia para niños que han sido RNT normales, excepto los niños con displasia que la normalizan a partir de los 6 meses.
15. La evolución clínica, respecto al número de procesos respiratorios de vías aéreas inferiores que precisaron tratamiento, visita a urgencias o ingreso, fue peor para los pacientes de menor edad gestacional y peso al nacimiento, así como para los que precisaron mayor asistencia respiratoria (tiempo de oxígeno y ventilación mecánica). Esta diferencia fue significativa entre el grupo CONTROL y los grupos ERNN y DBP.
16. Entre los 3 y los 12 meses de edad corregida para la edad gestacional, encontramos correlación significativa entre los parámetros que miden la mecánica pulmonar (Crs, Crs/kg y Rrs) y la evolución clínica inmediatamente posterior, en términos de uso de medicación, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios por patología respiratoria. Entre los 3 y los 6 meses encontramos la misma correlación con el parámetro TEF50/PTEF.

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987,1992, and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:33–35.
2. Northway WH, Jr., Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323:1793–9.
3. Doyle LW, Chavasse RJ, Ford GW, Olinsky A, Davis N, Callanan C. Changes in lung function between age 8 and 14 years in children with birth weight of less than 1,501 g. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:185–190.
4. Koumbourlis AC, Motoyama EK, Mutich R, Mallory GB, Walczak SA, Fernald K. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:28–34.
5. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003; 162:230–236.
6. Gregoire MC, Lefebvre F, Glorieux J. Health and developmental outcomes at 18 months in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1998; 101:856–860.
7. Fuhrman L, Baley J, Borawski-Clark E, Aucott S, Hack M. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birthweight infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1996; 128:447–452.
8. Fillmore EJ, Cartlidge PH. Late death of very low birthweight infants. *Acta Paediatr Scand* 1998; 87:809–810.
9. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:356–96.

7. BIBLIOGRAFÍA

10. Burri PH. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: J.A. MD, ed. Lung growth and development. New York: Marcel Dekker, 1997:1–35.
11. Gerstmann DR, Wood K, Miller A, et al. Childhood outcome after early high-frequency oscillatory ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001; 108:617–23.
12. Robin B, Kim Y, Huth J, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:236–242.
13. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003; 361:753–4.
14. Anand D, Stevenson CJ, West CR, Peharoah POD. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2003; 88:135–138.
15. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Campbell DM, Douglas JG. Relationship between birthweight and adult lung function: controlling for maternal factors. *Thorax* 2003; 58:1061–1065.
16. Society AT. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136.
17. Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994; 331:25–30.
18. Stocks J. Infant respiratory function: is it worth all the effort? *Paediatr Anaesth* 2004; 14:537–540.
19. Behrman RE KR, Jenson HB. Nelson. *Tratado de Pediatría*. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana, 2000:2609.
20. Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al. Home oxygen status and rehospitalisation and primary care requirements of infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child* 2002; 86:40–3.
21. Bancalari E. Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1998; 157 Suppl 1:S31–7.
22. Van Marter UJ, Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN, et al. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990; 86:331–336.
23. Morley CJ. Surfactant substitution in the newborn by application of artificial surfactant. *J Perinat Med* 1987; 15:469–78.

24. Berry DD, Pramanik AK, Philips JB, 3rd, et al. Comparison of the effect of three doses of a synthetic surfactant on the alveolar–arterial oxygen gradient in infants weighing $>$ or $=$ 1250 grams with respiratory distress syndrome. American Exosurf Neonatal Study Group II. *J Pediatr* 1994; 124:294–301.
25. Courtney SE, et al. High–frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very–low–weight–birth infants. *N Engl J Med* 2002; 347:643–652.
26. Kabra NS. High–frequency ventilation. *N Engl J Med* 2003; 348:1181–1182.
27. Morcillo Sopena F, Izquierdo Macián I, López Andreu J. Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. In: Pérez –Yarza EG, ed. *Tratado de Neumología Infantil*. Majadahonda (Madrid): Ergon, 2003:315–342.
28. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723–9.
29. Dinwiddie R, Saglani S. Desarrollo de los pulmones. In: Perez–Yarza EG, ed. *Tratado de Neumología Infantil*. Majadahonda (Madrid): Ergon, 2003:972.
30. Schnapf B, Kirley S. Fetal lung development. In: Barnhart SH, ed. *Perinatal and pediatric respiratory care*. St.Louis (Missouri): Saunders, 2003.
31. Greenough A, Milner A. Neonatal respiratory disorders. London: Arnold, 2003:550.
32. Sadler TW. Langman. Embriología médica. In: Wilkins, ed. México D.F.: Panamericana s.a., 1988:424.
33. Thibeault DW, Gregory GA. Neonatal Pulmonary Care. Menlo Park, CA: Addison–Wesley Publishig CO, 1979.
34. Scarpelli EM. Pulmonary Physiology of the Fetus, Newborn and Child. Philadelphia: Lea & Febiger, 1975.
35. Czervinske MP. Fetal gas exchange and circulation. In: Barnhart SH, ed. *Perinatal and pediatric respiratory care*. St Louis (Missouri): Saunders, 2003:14–19.
36. Valls–i–Soler A, Lopez de Heredia y Goya I, Roman Etxelarría L, López Herrera MC. Dificultad respiratoria del recién nacido. In: Pérez Yarza EG, ed. *Tratado de Neumología infantil*. Majadahonda (Madrid): Ergon, 2003:277–313.
37. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:83–87.

7. BIBLIOGRAFÍA

38. McLeod A, Ross P, Mitchell SH, Tay D, Hunter A, Paton Jea. Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls. *Arch Dis Child* 1996; 74:188–194.
39. Mansell AL, Driscoll J, James L. Pulmonary follow-up of moderately low birth weight infants with and without respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1987; 110:111–115.
40. Galdès-Sebaldo M, Sheller JR, Groggaard J, Stahlman M. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7:259–264.
41. Parat S, Moriette G, Delaperche MF, Escourrou P, Denjean A, Gaultier C. Long-term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dysplasia and premature birth. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:289–296.
42. Hoo AF, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr* 2002; 141:652–658.
43. Gappa M, Stocks J, Merkus P. Lung growth and development after preterm birth—further evidence. (Letter to the Editor). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:399–400.
44. Krauel Vidal J, KG-SL, Thió Lluch M., Riverola de Veciana A. Apnea del prematuro. In: N.Cobos EGP-Y, ed. *Tratado de Neumología infantil*. Madrid: Ergon, 2003.
45. Kuzemko JA, Paala J. Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline. *Arch dis in child* 1973; 48:404.
46. Bednarek FJ, Roloff DW. Treatment of apnea of prematurity with aminophylline. *Pediatrics* 1976; 58:335–339.
47. Aranda JV, Cook CE, Gorman W, et al. Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea. *Pediatrics* 1979; 90:663–668.
48. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: BPD. *N Engl J Med* 1967; 276:357–68.
49. Bancalari E, Gerhardt T. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33:1–23.
50. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Mead Johnson Symp Perinat Dev Med* 1988:43–53.
51. Bancalari E, Sosenko I. Pathogenesis and prevention of neonatal chronic lung disease: recent developments. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8:109–16.

52. Perez Tarazona S, Lopez Andreu JA, Roques Serradilla JM. [Respiratory function and clinical outcome in infants after premature birth and chronic pulmonary disease]. *An Esp Pediatr* 1999; 51:175–80.
53. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:149–55.
54. Wauer RR, Maurer T, Nowotny T, Schmalisch G. Assessment of functional residual capacity using nitrogen washout and plethysmographic techniques in infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 1998; 24:469–475.
55. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999; 103:759–765.
56. Hülskamp G, Pillow J, Stocks J. Lung function testing in acute neonatal respiratory disorders and chronic lung disease of infancy: A review series. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:467–470.
57. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001; 18:1–9.
58. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8:63–71.
59. Morley CJ. Continuous distending pressure. *Arch dis in child Fetal and Neonatal Ed* 1999; 81:F152–F156.
60. Verder H, Robertson B, Greisen G, al. e. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J of Med* 1994; 331:1051–1055.
61. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, al. e. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103:E24.
62. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane review). *The Cochrane Library*. Vol. 1. Oxford: Update Software, 2003.
63. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing mortality and morbidity in preterm infants (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Vol. 1. Oxford: Update Software, 2003.

7. BIBLIOGRAFÍA

64. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. (Cochrane Review). The Cochrane Library. Vol. 4. Oxford: Update software, 2003.
65. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress.(Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford: Update software, 2003.
66. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. (Cochrane Review). The Cochrane Library. Vol. 1. Oxford: Update Software, 2003.
67. Ambalavanan N, Schelonka R, Carlo W. Ventilatory strategies. In: Karotkin, ed. Assisted ventilation of the neonate. Philadelphia: Saunders, 2003:249-259.
68. Saugstad OD. Oxygen therapy in the newborn period represents a challenge: Radiometer, 2005.
69. Benaron DA, Benitz WE. Maximizing the stability of oxygen delivered via nasal cannula. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148:294-300.
70. Chow JL, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? Pediatrics 2003; 111:339-45.
71. Vento M, Escrig R, Saenz P, Izquierdo I, Sastre J, Viña J. Does oxygen concentration used for resuscitation influence outcome of asphyxiated newly born infants treated with hypothermia? Pediatrics 2006; 117:2326-8.
72. Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D. Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162.
73. Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: An experimental study in the immature rat. Pediatrics 1995; 95:6.
74. Group THS. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. N Engl J Med 1989; 320:88-93.
75. Thome U, Kossel H, Lipowsky G, al. e. Randomized comparison of high-frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory failure. J Pediatr 1999; 135:39-46.
76. Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, al. e. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional

- ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001; 107:363–372.
77. Kinsella JP, Neish SR, Ivy DD, Shaffer E, Abman SH. Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 1993; 123:103–8.
 78. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131:55–62.
 79. Group NINOS. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopment follow-up of the Neonatal Inhaled Nitric Oxide Group (NINOS). *Pediatr* 2000; 136:611–7.
 80. Northway WHJ, Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323:1793–1799.
 81. Barrington K. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr* 2001; 1:1.
 82. Newborn. ACoDa. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102:1211–6.
 83. Panitch HB, Clayton RN, Allan JL. Can lung mechanics identify infants with broncho-pulmonary dysplasia (BPD) at risk for hospitalisation with respiratory syncytial virus (RSV) infection.? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:154.
 84. Hulskamp G, Pillow J, Stocks J. Lung function testing in acute neonatal respiratory disorders and chronic lung disease of infancy: A review series. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:467–470.
 85. Society ATSER. Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:474–496.
 86. . ATS. Standardization of spirometry.1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136.
 87. Taussig LM, Helms PJ. Introduction. In: Morgan WJ, ed. *Infant respiratory function testing*. New York: Wiley-Liss, 1996:1–18.
 88. Hebert Jones M, Tetelbom Stein R, Condessa Pitrez PM. Pruebas de función pulmonar en niños no colaboradores. In: Pérez-Yarza EG, ed. *Tratado de Neumología Infantil*. Majadahonda (Madrid): Ergon, 2003:183–192.

7. BIBLIOGRAFÍA

89. Pedraz C. La función pulmonar del feto al lactante., I Curso sobre la función pulmonar en el niño. (Principios y Aplicaciones), San Sebastián, 1997. Ergon.
90. Roques Serradilla JM, López Andreu J, Pérez Tarazona S. Exploración funcional respiratoria en el recién nacido y lactante. I Curso sobre la función pulmonar en el niño. Madrid: Ergon, 1997:62-65.
91. García Hernández G, Martínez Gimeno A. Resistencias por interrupción, I Curso sobre la función pulmonar en el niño. (Principios y Aplicaciones), San Sebastián, 1997. Ergon.
92. Villa Asensi JR. Las resistencias oscilatorias. Las resistencias por interrupción., III Curso sobre la función pulmonar en el niño (Principios y Aplicaciones). San Sebastian, 1997. Ergon.
93. Davis GM, Coates A. Pulmonary function testing in infants and neonates. Seminars in respiratory medicine. Vol. 11. New York: Thieme Medical, 1990:185-195.
94. Stentzler A, Czervinske MP. Pulmonary function testing in neonatal and pediatric patients. Perinatal and pediatric respiratory care. St Louis (Missouri): Saunders, 2003:66-85.
95. AARC. AARC (American Association for Respiratory Care) clinical practice guideline. Respiratory function measurement conditions. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:2058-2064.
96. Bates JH, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur Respir J 2000; 16:1180-92.
97. Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. Eur Respir J 2000; 16:731-40.
98. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur Respir J 2000; 16:1016-22.
99. Gappa M, Colin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. Eur Respir J 2001; 17:141-8.
100. Lodrup Carlsen KC. Tidal breathing at all ages. Monaldi Arch Chest Dis 2000; 55:427-34.

101. Quanjer PH, Sly PD, Stocks J. Uniform symbols, abbreviations, and units in pediatric pulmonary function testing. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:2–11.
102. Hülskamp G, Pillow J, Dinger J, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: Functional Residual Capacity. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:1–22.
103. Gappa M, Pillow J, Allen J, Mayer O, Stocks J. Lung function test in neonates and infants with chronic lung disease: Lung and chest-wall mechanics. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:291–317.
104. Stocks J, Tepper R, Morgan WJ. *Infant respiratory function testing*. New York: Wiley-Liss, 1996.
105. Lum S, Hulskamp G, Merkus P, Baraldi E, Hofhuis W, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: Forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:199–214.
106. DuBois A, Brody A, Lewis D, Burgess B. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1956; 8:587–594.
107. Hulskamp G, Pillow J, Dinger J, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: Functional Residual Capacity. *Pediatric Pulmonology* 2006; 41:1–22.
108. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Lung function in awake healthy infants: the first five days of life. *Eur Respir J* 1993; 6:1496–1500.
109. Stocks J, Dezateux C, E.A. J, Hoo AF, Costeloe K, Wade A. Analysis of tidal breathing parameters in infancy: How variable is T_{PTEF}/T_e ? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1347–1354.
110. Merth IT, de Winter JP, Borsboom GJ, Quanjer PH. Pulmonary function during the first year of life in healthy infants born prematurely. *Eur Respir J* 1995; 8:1141–7.
111. Yuksel B, Greenough A. Lung function in 6–20 month old infants born very preterm but without respiratory troubles. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14:214–21.
112. Filippone M, Narne S, Pettenazzo A, Zacchello F, Baraldi E. Functional approach to infants and young children with noisy breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1795–1800.
113. Lodrup Carlsen KC, Magnus P, Carlsen KH. Lung function by tidal breathing in awake healthy newborn infants. *Eur Respir J* 1994; 7:1660–8.

7. BIBLIOGRAFÍA

114. Patzak A, Foitzik B, Mrowka R, Schmalisch G. Time of measurement influences the variability of tidal breathing parameters in healthy and sick infants. *Respir Physiol* 2001; 128:187–94.
115. ATS, ERS. Respiratory mechanics in infants: Physiologic evaluation in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:474–496.
116. Gaultier C, Fletcher ME, Beardsmore C, England S, Motoyama EK. Respiratory function measurements in infants: Measurement conditions. *Am Respir Crit Care Med* 1995; 151:2058–2064.
117. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Crecimiento intrauterino en longitud y circunferencia cefálica, estimado en recién nacidos vivos con edades gestacionales de 26 a 42 semanas. *Pediatrics* 1966; 37:403.
118. Hernandez Rodríguez M. Alimentación infantil. Madrid (España): Díaz de Santos, 1993.
119. Greenough A, Zhang YX, Yuksel B, Dimitriou G. Assessment of prematurely born children at follow-up using a tidal breathing parameter. *Physiol Meas* 1998; 19:111–6.
120. Northway WH, Jr. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19:489–95.
121. Northway WH, Jr. Bronchopulmonary dysplasia: thirty-three years later. *Pediatr Pulmonol* 2001; Suppl 23:5–7.
122. Bozynski ME, Albert JM, Vasan U, Nelson MN, Zak LK, Naughton PM. Bronchopulmonary dysplasia and postnatal growth in extremely premature black infants. *Early Hum Dev* 1990; 21:83–92.
123. Kurzner SI, Garg M, Bautista D, et al. Growth failure in infants with bronchopulmonary dysplasia: nutrition and elevated resting metabolic expenditure. *Pediatrics* 1988; 81:379–84.
124. Bouhuys A. The clinical use of pneumotachograph. *Acta Med Scand* 1957; 159:91–103.
125. Hyatt RE, Black LF. The flow volumen curve. A current perspective. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:191–199.
126. Takishima T, Grimby G, Graham W, Knudson R, Macklem PT, Mcad J. Flow-volumen curves during quiet breathing, maximum voluntary ventilation and forced vital capacities in patients with obstructive lung disease. *Scand J Resp Dis* 1967; 48:384–393.

127. Adler SM, Wohl ME. Flow–volumen relationship at low lung volumes in healthy term newborn infants. *Pediatrics* 1978; 61:636–640.
128. Morris MJ, Lane D. Tidal expiratory flow patterns in airflow obstruction. *Thorax* 1981; 36:135–142.
129. Abrahamson AL, Goldstein MN, Stenzler A, Steele A. The use of the tidal breathing flow–volume loop in laryngotracheal disease of neonates and infants. *Laryngoscope* 1982; 92:922–926.
130. Clarke JR, Aston H, Silverman M. Evaluation of a tidal expiratory flow index in healthy and diseased infants. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:285–290.
131. Aston H, Clarke J, Silverman M. Are tidal breathing indices useful in infant bronchial challenge tests? *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:225–230.
132. Williams EM, Madgwick RG, Morris MJ. Tidal expired airflow patterns in adults with airway obstruction. *Eur Respir J* 1998; 12:1118–1123.
133. Lodrup Carlsen KC, Halvorsen R, Ahlstedt S, Carlsen KH. Eosinophil cationic protein and tidal flow volume loops in children 0–2 years of age. *Eur Respir J* 1995; 8:1148–54.
134. Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC. Tidal breathing analysis and response to salbutamol in awake young children with and without asthma. *Eur Respir J* 1994; 7:2154–9.
135. Benoist MR, Brouard JJ, Rufin P, Delacort C, Waernessyckle S, Scheinmann P. Ability of new lung function test to assess metacholine–induced airway obstruction in infants. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18:308–316.
136. Young S, Arnott J, Le Souëf PN, Landau LI, Le Souef PN. Flow limitation during tidal expiration in symptom–free infants and the subsequent development of asthma. *J Pediatr* 1994; 124:681–688.
137. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319:1112–1117.
138. Yuksel B, Greenough A, Giffin F, Nicolaidis KH. Tidal breathing parameters in the first week of life and subsequent cough and wheeze. *Thorax* 1996; 51:815–8.
139. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkeiteig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10:89–95.

7. BIBLIOGRAFÍA

140. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Jackson E.A., Fletcher ME. The relationship between t PTEF / t E and specific airway conductance in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18:299–307.
141. Hanrahan J, Tager I, Castille R, Segal M, Weiss S, Speizer F. Pulmonary function measures in healthy infants. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1127–1135.
142. Lodrup Carlsen KC, Stenzler A, Carlsen KH. Determinants of tidal flow volume loop indices in neonates and children with and without asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:391–6.
143. Lodrup Carlsen KC, Mowinckel P, Carlsen KH. Lung function measurements in awake compared to sleeping newborn infants. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12:99–104.
144. Seddon PC, Davis GM, Coates AL. Do tidal expiratory flow patterns reflect lung mechanics in infants? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1248–1252.
145. Morris MJ, Magdwick RG, Collyer I, Denby F, Lane D. Analysis of tidal flow patterns as a diagnostic tool in airflow obstruction. *Eur Respir J* 1998; 12:1113–1117.
146. Roques Serradilla JM, Galbis Juan MJ, López Andreu J, Cortell Aznar I. Análisis del asa flujo–volumen a volumen corriente. In: Iturrioz A, ed. Libro de ponencias del V Curso sobre la función pulmonar en el niño (Principios y aplicaciones). San Sebastián: Ergon, 2005:90.
147. Greenspan JS, Abbasi S, Bhutani VK. Sequential changes in pulmonary mechanics in the very low birth weight (less than or equal to 1000 grams) infant. *J Pediatr* 1988; 113:732–7.
148. Masters IB, Seidenberg J, Hudson I, Phelan PD, Olinsky A. Longitudinal study of lung mechanics in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3:3–7.
149. Gappa M, Rabbette PS, Costeloe K, Stocks J. Assessment of passive respiratory compliance in healthy preterm infants: a critical evaluation. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15:304–311.
150. Hjalmarson O, Sandberg K. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2005; 146:86–90.
151. Stick S. Measurements during tidal breathing. In: Morgan WJ, ed. Infant respiratory function testing. New York: Wiley–Liss, 1996:117–138.
152. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; 8:492–506.

153. Tepper R, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM, Pediatricians. GHMA. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:513–519.
154. Tepper R, Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15:357–361.
155. Morris MG, Gustafsson P, Tepper R, Gappa M, Stocks J. The bias flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity in infants. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *Eur Respir J* 2001; 17:529–36.
156. Gappa M, Fletcher ME, Dezateux C, Stocks J. Comparison of nitrogen washout and plethysmographic measurements of lung volume in healthy infants. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1496–1501.
157. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr* 1998; 133:188–92.
158. Stocks J, Sly PD, Morris MG, Frey U. Standards for infant respiratory function testing: what(ever) next? *Eur Respir J* 2000; 16:581–4.
159. Frey U. Clinical applications of infant lung function testing: does it contribute to clinical decision making? *Paediatr Respir Rev* 2001; 2:126–130.
160. Gustafsson P. Infant lung function testing—moving into the clinic now? *Respiration* 2002; 69:385–6.
161. Greenough A, Naik S, Itakura Y, Yuksel B, Cheeseman P, Nicolaidis KH. Perinatal lung function measurements and prediction of respiratory problems in infancy. *Physiol Meas* 1998; 19:421–6.
162. Lodrup Carlsen KC. The environment and childhood asthma (ECA) study in Oslo: ECA-1 and ECA-2. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15:29–31.
163. Martinez F, Morgan W, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:312–316.
164. Martindale. The complete drug reference. In: K. P, ed. Tausiton: Pharmacological Press, 1999:1250.
165. Bakirtas A, Turktas I. Limitations of tidal breathing parameters in clinical trials with young children (Letter to the editor). *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:699.

7. BIBLIOGRAFÍA

8. ANEXOS

Anexo I Información sobre pruebas funcionales respiratorias.

INFORMACION SOBRE LAS PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

Los niños con algún tipo de patología respiratoria, así como los que precisan un seguimiento especial, como los prematuros, los afectos enfermedades cardíacas, etc., son sometidos a un control evolutivo para detectar precozmente alteraciones y poder tomar medidas que mejoren el desarrollo posterior del niño. La realización de exploraciones complementarias, entre las que se incluyen las pruebas funcionales respiratorias en niños no colaboradores, es parte de este seguimiento. La Unidad de Neumología Infantil, de acuerdo con la Unidad de Neonatología, han considerado de interés iniciar este seguimiento lo más precozmente posible en el caso de los prematuros de peso al nacimiento menor de 1500 g. Por ello se están realizando exploraciones de la función pulmonar previas al alta de los niños con dichas características, siendo su hijo candidato a ser incluido en dicho estudio.

Las pruebas funcionales respiratorias en niños menores de 3 años se realizan con un equipo disponible en nuestro Centro. La sencillez de la prueba posibilita la presencia de los padres. Consiste en aplicar una mascarilla facial al niño dormido, que va conectada a un equipo informático que es el que estudia "el modo de respirar del niño": el volumen de aire que mueve con la respiración, la velocidad con que lo hace, la resistencia de las vías aéreas, la distensibilidad del pulmón...

Para garantizar las condiciones de la prueba y la colaboración del niño se induce el sueño tranquilo mediante un sedante muy suave y seguro, el hidrato de cloral, el cual se administra por boca. Este sedante es el mismo que se utiliza para realizar pruebas como el electroencefalograma o la TAC, o para tranquilizar al niño en la preanestesia antes de realizar una intervención. Es por tanto un fármaco del que existe una amplia experiencia en su manejo, con un amplio margen de seguridad y el único aceptado internacionalmente para sedar recién nacidos. El hidrato de cloral tiene un sabor amargo, pudiendo a veces vomitarlo tras su administración. Su administración en ayunas ayuda a garantizar la seguridad de la exploración y reducir la probabilidad del vómito. Durante la exploración existe un mínimo riesgo de depresión respiratoria como efecto secundario del hidrato de cloral; por este motivo el niño es monitorizado mediante un aparato que registra continuamente la frecuencia cardíaca y la oxigenación sanguínea. Una vez finalizada la prueba, en la hora posterior a la administración del sedante, el niño no debe ingerir líquidos ni alimentos. En las primeras 3 horas no deben dejar al niño caminar, cuando lo haga, dada la facilidad de caída accidental por el efecto de la medicación. Es frecuente que el niño duerma más de lo habitual el día de la exploración, pudiendo tener que despertarlo para que coma.

La participación en el seguimiento, así como la realización de las pruebas funcionales respiratorias son totalmente voluntarios, sin que la decisión de abandonarlos o no participar en los mismos suponga menoscabo de la relación con los médicos o perjuicio en el tratamiento del niño.

Además de la utilidad que aportan las pruebas funcionales respiratorias para el seguimiento del niño, los datos obtenidos pueden ser utilizados en función de un proyecto docente según la Ley General de Sanidad 14/86; en este sentido, se prevé desarrollar una tesis doctoral: "Función pulmonar en prematuros de muy bajo peso al nacimiento durante los dos primeros años de vida: seguimiento longitudinal", a cargo de la Dra. Galbis, que ha contactado con ustedes. En todo momento se mantendrá la confidencialidad sobre los datos así como de la identidad de los pacientes; estando éstos protegidos por la Ley 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Una vez leída esta hoja informativa, puede realizar las preguntas que desee al médico que le ha informado y, si está conforme, firmar el documento de consentimiento del estudio.

Anexo II. Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./D en calidad de del paciente con DNI ,manifiesta voluntariamente que el equipo médico-asistencial de la Unidad de Neumología Infantil (Dr.) me ha informado que el procedimiento adecuado para realizar el diagnóstico del paciente es la práctica de una prueba de función pulmonar mediante el equipo del que dispone dicha Unidad para el estudio de niños menores de 36 meses, explicándome resumidamente que consiste en aplicar una mascarilla facial al niño a través de la cual respira, pudiéndose estudiar mediante un dispositivo informatizado las características de dicha respiración y consecuentemente de la función pulmonar del mismo.

El niño debe encontrarse dormido, por lo que se le administra un jarabe que contiene hidrato de cloral, un sedante utilizado frecuentemente para realizar exploraciones (TAC y electroencefalograma, entre otras) a pacientes incapaces de colaborar, cuyo uso es aceptado para recién nacidos.

He sido informado de que esta prueba se utiliza para controlar a los niños y seguir su evolución, por lo que se suele realizar periódicamente, con mayor o menor frecuencia según la necesidad.

También se me han explicado los riesgos más frecuentes o complicaciones que pueden presentarse.

Esta información me ha sido dada de manera comprensible y me han contestado a todas las preguntas que he hecho. Por tanto, una vez valorada la conveniencia de realizar el citado procedimiento diagnóstico declaro que la información recibida ha sido satisfactoria y autorizo al equipo médico para que lleve a término la exploración y el seguimiento del paciente con este método.

Valencia, a de de 200.....

Firma del familiar

Firma del médico

REVOCACIÓN

D./Dª con DNI revoco la autorización arriba señalada.

Valencia, a de de 200.....

Firma

Anexo III. Impreso de solicitud de la prueba.

LABORATORIO DE NEUMOLOGÍA PRUEBAS FUNCIONALES MENORES 36 MESES			
Nombre:			
F. nacimiento:			
N.H.C.:			
N.S.S.:			
Instrucciones:			
El niño debe venir en ayunas de 3 horas. La prueba se realiza con el niño dormido, para lo que se le administrará un jarabe con un sedante suave. Es conveniente que la noche anterior duerma menos de lo habitual, acostándolo algo más tarde y despertándolo más temprano, para facilitar que se duerma para la exploración. Del mismo modo, si el niño tiene costumbre de dormir con algún peluche, musical, etc., puede traerlo para favorecer el inicio del sueño.			
Diagnóstico:			
Peso actual:	Talla actual:	Dosis de jarabe de H.Cloral:	
HORA ADMISIÓN:		HORA SALIDA:	
Antecedentes:			
Edad gestacional:		Días de O ₂ suplementario:	
Peso nacimiento:		Días de ventilación mecánica:	
Corticoides prenatales:		Dosis de surfactante:	
Edad al realizar la prueba:			
<input type="checkbox"/> Ingreso	<input type="checkbox"/> 6 meses	<input type="checkbox"/> 12 meses	<input type="checkbox"/> 18 meses
Por la sección:			
Dr.			
Fecha:		Firma:	

Anexo IV. Hoja de recogida de datos.

Nombre: F. nacimiento: H. clínica:					
P. nacimiento:		E. gestacional:		O ₂ suplementario:	
VM:		Corticoides prenatales:		Dosis surfactante:	
	Ingreso	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
Peso					
Longitud					
H. cloral					
Saturación					
Edad					
Duración test					
V_i/kg					
t_i					
t_e					
t_i/t_e					
RR					
TIF50%					
TEF50%					
TEF50%/TIF50%					
PTEF					
%t_e to PTEF					
TEF50%/PTEF					
Crs/kg					
Rrs					
FRC					
Visitas urgencias					
Ingresos					
Tratamiento					

Anexo V. Parámetros de la prueba funcional respiratoria. Informe.

SensorMedics Corporation							
22705 Savi Ranch Parkway Yorba Linda. CA 92687				Pt: Baby Smith I.D.: 800.231.2466 Seq: 2/2 Study Date: 04-15-90 Time: 1:-21:39 Physician: Dr. Smith			
Diagnosis: RDS		Asleep: Y		Airway: ETT			
GA (wks):35	Age: 2 Days	Sex: F		BSA(m2): .17	FIO2: .21		
Length(cm): 49	Wt.(Kgs): 2.3			Race: W	Tech: ABC		
Tidal Breathing Loop	1	2	3	4	Mean	StdDev	CV
Inspiratory Volume (ml)	16.0	12.5	19.5	16.0	15.3	1.8	12.1
Inspiratory Volume/kg (ml/kg)	7.0	5.4	7.2	7.0	6.6	0.8	12.2
Expiratory Volume (ml)	14.0	14.0	16.0	15.0	14.8	1.0	6.5
Expiratory Volume/kg (ml/kg)	6.1	6.1	7.0	6.5	6.4	0.4	6.5
Inspiratory Time (sec)	0.48	0.96	0.48	0.52	0.61	0.24	36.7
Expiratory Time (sec)	0.29	0.40	0.29	0.29	0.32	0.05	16.8
Respiratory Rate	78	44	79	74	69	17	24.2
% Inspiratory Time (Ti/Tt)	0.62	0.71	0.63	0.64	0.65	0.04	6.3
PTEF	79.4	73.8			76.6	7.05	9.2
%Volume to PTEF	25	18			21.5	2.97	13.8
PTEF/Tidal Vol	5.67	5.27			5.47	.50	9.2
TEF25/PTEF	0.63	0.42			0.52	0.15	28.3
TEF50/TIF50	0.72	2.38			1.55	1.17	75.7
Tidal Expiratory Flow 50%	70.00	57.00			63.5	9.19	14.5
Tidal Expiratory Flow 25%	50.00	31.00			40.55	13.44	33.2
Time Constant (TC) (sec)	0.18	0.13			0.16	0.04	22.8
Dynamic Compliance (ml/cmH2O)			1.09	1.05	1.07	0.02	2.2
Terminal Compliance Ratio (%C20/C)			0.86	0.89	0.88	0.02	2.4
Peak Inspiratory Pressure (cmH2O)			16.0	16.8	16.4	0.6	3.4
Positive End Exp Pressure (cmH2O)			0.8	1.6	1.2	0.6	47.1
Mean Airway Pressure (cmH2O)			7.2	7.1	7.1	0.1	1.5
			Mean		S.D.		C.V.
FRC (ml) (predicted: 46.9)			38.6		1.1		2.8
FRC/kg (ml/kg):			16.8				
FRC/cm (ml/cm):			.79				
Number of Breaths: 7			Mean		S.D.		C.V.
Compliance Crs (ml/cmH2O)			1.02		0.05		4.9
Compliance/kilogram (ml/cmH2O/kg)			0.45		0.05		4.9
Resistance, Rrs (cmH2O/ml/sec)			0.079		0.008		10.1
Time Constant, Trs (sec)			0.09		0.01		11.1
Plateau Pressure (cmH2O)			14.7		1.3		8.5
Extrapolated Volume, VTT (ml)			16.1		2.1		13.0
Specific Compliance (ml/cmH2O/l)			26.4		1.29		4.9
Specific Resistance (cmH2O/ml/s/l)			2.05		.042		10.1
End Extrapolated Volume, EEV (ml)			2.1		3.6		167.1
Impression: Low Compliance			Date:				
			Interpreting Physician, MD				