

11237

224

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA

Eficacia de la combinación del sistema de puntuación de dificultad respiratoria y la neutropenia temprana para predecir el desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DR. MARCO FLAVIO MARTINEZ ROMERO

TUTOR

Dra. en CM MARÍA ELENA YURIKO FURUYA MEGURO

ASESOR METODOLOGICO
MC MARIO HUMBERTO VARGAS BECERRA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.
Octubre 2002

I. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
OCT. 9 2002
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

OTROS INVESTIGADORES

Dr. Víctor Hugo Jurado Hernández

Pediatra Neonatólogo, Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Gineco-obstetricia # 4 Luis Castelazo Ayala (LCA) IMSS.

M en C. M. Dr. Jorge Anibal Daniel Corzo Pineda

Pediatra neonatólogo Médico de base del Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Gineco-obstetricia # 4 LCA IMSS.

RESUMEN

Eficacia de la combinación del sistema de puntuación de dificultad respiratoria y la neutropenia temprana para predecir el desarrollo de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos.

Martínez-Romero M Furuya MEY, Vargas MH, Jurado-Hernández VH y Corzo Pineda AD.

La Displasia Broncopulmonar (DBP) es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente del lactante resulta del daño agudo en etapas tempranas, primordialmente en pacientes prematuros. Determina una elevada morbimortalidad, con un alto costo económico y psicosocial, por lo que se realizan numerosos esfuerzos para prevenirla o detectarla lo más temprano posible. Dentro de los indicadores que permiten predecir su aparición está el índice de Yoder o sistema de puntuación de la dificultad respiratoria (SPDR) que toma en cuenta: edad gestacional, peso al nacer, FIO_2 , y variables de la ventilación mecánica como el ciclado, presiones inspiratoria máxima y presión media de la vía aérea, cada una se califica de -1 a 2 a las 6, 12, 24 y 72hs. Este índice no predice al 100% el desarrollo de la enfermedad. Por otra parte se ha comprobado la participación temprana de los neutrófilos ya que posterior a la lesión inicial estos son reclutados a nivel pulmonar condicionando una reacción inflamatoria local determinando neutropenia temprana. Por lo anterior se combinaron estas dos mediciones, sencillas y rutinarias en el manejo de estos pacientes para obtener un índice temprano de DBP.

OBJETIVO.- Determinar la capacidad predictiva de la combinación del SPDR y la cuenta temprana de neutrófilos circulantes para el desarrollo de DBP.

HIPOTESIS.- La combinación del índice de Yoder y la cuenta de neutrófilos tienen una mayor sensibilidad y especificidad, así como mejores valores predictivos positivo y negativo, para predecir el desarrollo de DBP, que su utilización por separado y permiten predecir el desarrollo de DBP en el 95% de los pacientes en las primeras horas de vida.

MATERIAL Y METODOS.- Casos y controles anidados en una cohorte para evaluar una prueba diagnóstica. Se estudiaron los recién nacidos menores de 36 semanas de edad gestacional atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UCIN) del Hospital de Gineco-obstetricia número 4 IMSS, de Diciembre del 2000 a Diciembre del 2001 con asistencia mecánica a la ventilación por un mínimo de 72hr, con expediente completo y con todos los datos del SPDR y cuenta de neutrófilos circulantes seriadas durante las primeras 72 hr de vida. Al día 28 de vida o 36 semanas de edad gestacional; dependiendo de si persistió con signos de dificultad respiratoria y dependencia a O_2 suplementario o no, se catalogó como portador o no portador de DBP (caso o control respectivamente).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Se realizó coeficiente kappa, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, valores de sensibilidad y especificidad, área bajo la curva ROC, a diversos puntos de corte de valores de los índices mencionados, tanto individualmente como combinados para predecir DBP.

RESULTADOS. Durante el periodo de Diciembre del 2000 al 2001 se registraron un total de 375 ingresos a la UCIN del HGO #4 LCA del IMSS, de los cuales se recuperaron del archivo clínico un total de 204 expedientes los cuales fueron revisados encontrando un total de 60 registros completos los cuales se incluyeron al estudio. Por género se contó con 40 masculinos y 20 femeninos, con los siguientes valores promedios: peso:1472gr, semanas de gestación :32.1. Se conformaron dos grupos, los casos (con DBP) = 31 y el control (sin DBP) =29, de los cuales fueron sometidos a esteroides prenatales 21 y 29 pacientes respectivamente. En este rubro se encontró diferencia estadísticamente significativa con el evento final observado (DBP o no DBP) con $p= 0.0009$.

Otras diferencias significativas se detectaron en edad gestacional ($p=0.03$), FiO_2 empleada a las 24 y 72hr ($p= 0.0036$ y $p=0.025$ respectivamente) Ciclos por minuto a las 72 hr ($p= 0.022$), presión inspiratoria máxima y media de la vía aérea a las 72hr ($p= 0.005$ y $p= 0.02$), y finalmente con los valores totales de neutrófilos a las 6hr ($p= 0.0064$), de lo anterior se decidió la combinación de los mejores resultados tanto en el índice de Yoder como en valores de neutropenia los cuales correspondieron a Yoder a las 72hr y neutropenia a las 6hrs. Se observó sin embargo que esta maniobra no brindó mejoría a los valores previamente descritos con las pruebas por separado incluso observándose una sensible disminución en su poder predictivo.

Se realizó prueba de Kappa para múltiples puntos de corte para buscar el mejor siendo su resultado mas alto con puntuación de Yoder de 5 y valor total de neutrófilos de 1800.

CONCLUSIONES Los resultados obtenidos en este estudio apoyan lo descrito previamente por Yoder pero obteniendo en algunos casos, valores superiores en valores predictivos, sensibilidad, ofreciendo una posibilidad diagnóstica temprana en forma aislada en particular la presencia de neutropenia temprana pero no así la asociación de ambos parámetros. Sin embargo debido a lo pequeño de la muestra y a las limitaciones inherentes al diseño del presente estudio (retrospectivo) se deberán corroborar estos hallazgos con ampliación de la muestra así como un diseño prospectivo. Cabe hacer mención de que los pacientes que recibieron factor estimulante de colonias no fueron evaluados bajo los mismos criterios para el inicio de esta terapéutica obtenido resultados poco valorables.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El progreso de las técnicas terapéuticas neonatales ha permitido una mayor supervivencia de pacientes prematuros que anteriormente fallecían. Lo anterior ha dado como resultado el incremento de secuelas y discapacidades que limitan su desarrollo, causan elevada morbimortalidad y alto costo económico y social. Una de estas afecciones es la displasia broncopulmonar (DBP), también llamada enfermedad pulmonar crónica del lactante, que fue descrita inicialmente por Northway y col. en 1967.¹ La definición incluyó a pacientes que presentaban signos de dificultad respiratoria y requerían O₂ suplementario al día 28 ó más de vida extrauterina. En 1988 Shennan y col. propusieron que la definición incluyera a aquellos recién nacidos o lactantes que hayan tenido datos de dificultad respiratoria y requerimiento de O₂ suplementario más allá de las 36 semanas de edad gestacional.² Actualmente se ha determinado que la prematurez, el bajo peso al nacer, la ventilación mecánica con altas presiones, el uso de O₂ suplementario, la infección y la persistencia del conducto arterioso, entre otros factores, tienen un papel protagónico en el desarrollo de la enfermedad. La mayoría de estos factores actúan produciendo radicales libres de O₂ y compartiendo en común la liberación de citocinas y factores quimiotácticos, con la consecuente atracción y estimulación de células inflamatorias.³⁻¹²

Por otra parte, la DBP es condicionante de elevada morbimortalidad, ya que estos pacientes cursan con múltiples secuelas cardiorrespiratorias, neurológicas, digestivas, falla para crecer, etc, que determinan un alto riesgo de hospitalizaciones frecuentes, con el inherente costo económico y social que esto representa, alteraciones en el comportamiento, bajo rendimiento escolar, así como una productividad disminuida en la edad adulta.⁴⁻⁶ Por lo anterior, se han llevado a cabo numerosos esfuerzos para prevenir el daño pulmonar, así como para brindar tratamiento temprano con el fin de limitar o disminuir las secuelas de esta afección. De ahí la importancia de identificar diversos factores y marcadores biológicos que permitan predecir la aparición de la enfermedad, dando por hecho que entre más pronto se pueda predecir más oportuno será el manejo.

Tanto en las vías aéreas como en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical de los pacientes con DBP se han identificado diversos factores que apoyan la naturaleza inflamatoria de esta enfermedad, tales como elastasa, mieloperoxidasa, xantina oxidasa, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-8, catalasa y niveles de múltiples citocinas.⁷⁻⁹ Por lo tanto, se ha investigado la posible utilidad de estas sustancias como marcadores que predigan lo

más tempranamente posible el desarrollo de DBP y permita sustentar un tratamiento racional que disminuya las complicaciones y secuelas a largo plazo. Sin embargo, estas determinaciones son costosas, poco accesibles a la cabecera de los pacientes por lo que hasta el momento, no existe un marcador único y de bajo costo que nos permita predecir el desarrollo de DBP.

Por lo anterior se han llevado a cabo estudios de marcadores posibles biológicos tempranos. Entre ellos se ha estudiado la cuenta de neutrófilos como un posible predictor de DBP, ya que se sabe que estas células intervienen en la producción del daño que conlleva a la DBP, lo que es fácilmente explicable debido a su gran potencial proinflamatorio.^{3,10,11} Se ha postulado que la llegada de los neutrófilos al pulmón ocasiona que exista una disminución relativa de estas células en la sangre periférica, es decir, que durante la inflamación pulmonar existe un secuestro de los neutrófilos, determinando neutropenia. Con este razonamiento, Ferreira y col. investigaron la concentración de neutrófilos maduros circulantes en pacientes que desarrollaron o no DBP, encontrando una diferencia significativa en el primer grupo, con valores más bajos que en los que no desarrollaron DBP.¹²

Otros instrumentos predictivos se basan en diversos índices y escalas que evalúan parámetros clínicos considerados como factores de riesgo.¹³⁻¹⁵ En particular, el índice propuesto por Yoder y col.¹⁵ parece tener buena capacidad predictiva. Los autores denominaron a este índice “sistema de puntuación de la dificultad respiratoria” (SPDR), ya que toma en cuenta los parámetros indicados en la **Tabla 1**, que son factores conocidos dentro de la fisiopatogenia de DBP, a los cuales se les otorga puntuación desde -1 hasta 2. Este índice fue validado por los autores, quienes encontraron que un puntaje igual o mayor a 6 a las 72 h tiene una sensibilidad de 68%, especificidad de 95%, valor predictivo positivo (VPP) de 85% y valor predictivo negativo (VPN) de 89%.

Dado que el índice de Yoder tiene una relativamente buena capacidad para predecir el desarrollo de DBP, y considerando que la neutropenia temprana se presenta significativamente más en estos pacientes, se consideró necesario evaluar la utilidad de la combinación de ambos y conocer si su capacidad predictiva es mayor que en forma aislada.

Tabla 1. Parámetros evaluados en el índice de Yoder.

| PARAMETROS | Puntos | | | |
|---|--------|-------------|-----------|--------|
| | -1 | 0 | 1 | 2 |
| Edad gestacional | >30 | 29-30 | 27-28 | <27.0 |
| Peso al nacimiento (g) | >1200 | 1001-1200 | 1000-801 | <800 |
| Fracción inspirada de O ₂ | 0.21 | 0.22 – 0.29 | 0.30-0.35 | > 0.35 |
| Ciclado por minuto | < 11 | 11-25 | 26-35 | > 35 |
| Presión inspiratoria máxima (cm H ₂ O) | < 14 | 14-19 | 20-25 | > 25 |
| Presión media de la vía aérea (cm H ₂ O) | < 4 | 4.0-6.9 | 7.0-9.9 | >9.9 |

JUSTIFICACION

La DBP es una de las primeras causas de patología pulmonar crónica en el lactante y representa un problema de salud pública en este grupo de edad.¹⁶ En la actualidad los instrumentos que nos permiten predecir su desarrollo han mostrado aceptable sensibilidad y especificidad, aunque aún no son las óptimas. La instalación de medidas terapéuticas tempranas es de vital importancia para evitar daño pulmonar agudo en un pulmón inmaduro y, de esta manera, prevenir el desarrollo de una reparación tisular anormal. De ahí la importancia de predecir lo antes posible y con la mayor certeza qué pacientes la padecerán y quienes no.

Tanto los parámetros del índice de Yoder, así como la determinación del número de neutrófilos *son métodos de evaluación rutinaria y de fácil accesibilidad en el neonato, ya que todos los valores requeridos son evaluados habitualmente en el cuidado del paciente neonato prematuro en las unidades de terapia intensiva neonatal y sus valores de referencia han sido bien establecidos.*^{15,17-20} Si la unión de ambos métodos incrementara su capacidad para predecir el desarrollo de DBP, entonces su aplicabilidad en la mayoría de las unidades de atención al recién nacido sería amplia, temprana y no implicaría el uso de pruebas sofisticadas. Lo anterior permitiría un manejo temprano o de ser necesario el envío de este grupo de pacientes a centros especializados.

Por lo tanto, la justificación del presente estudio fue optimizar la identificación temprana de recién nacidos en riesgo de cursar DBP a través de la unión de dos métodos validados, reproducibles y de bajo costo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La combinación del índice de Yoder y la cuenta temprana de neutrófilos tiene una mayor sensibilidad y especificidad, así como mejores valores predictivos positivo y negativo, para el desarrollo de DBP, que su utilización por separado?

OBJETIVOS

General

Combinar el índice de Yoder y la cuenta temprana de neutrófilos circulantes para determinar su capacidad predictiva en el desarrollo de DBP, y compararla con la capacidad predictiva de estos métodos por separado.

Específicos

- Evaluar el índice de Yoder a las 6, 12, 24 y 72 h de vida
- Evaluar la cuenta de neutrófilos realizada a las 6, 12, 24 y 72 h de vida.
- Conocer la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, la curva ROC y coeficientes Kappa del índice de Yoder y de la cuenta de neutrófilos, tanto individualmente como combinados, para predecir DBP.

HIPOTESIS

La combinación del sistema de puntaje del índice de Yoder y la neutropenia temprana permitirá predecir el desarrollo de DBP hasta en el 95% de los pacientes durante las primeras 72 h de vida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

A través de un estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico, de casos y controles anidados en una cohorte para evaluar una prueba diagnóstica, se estudiaron los recién nacidos pretérmino menores de 36 semanas de edad gestacional atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Gineco-Obstetricia # 4 Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en la Ciudad de México, que atiende a la población derechohabiente del suroeste del Distrito Federal y de los estados de Chiapas, Querétaro, y Morelos.

Criterios de selección

Inclusión. Se incluyeron recién nacidos menores de 36 semanas de edad gestacional, sometidos a asistencia mecánica a la ventilación desde las primeras 6 h de vida o antes y por un mínimo de 72 h. Expediente clínico con información completa de las siguientes variables: Apgar, peso y edad gestacional al nacimiento, así como determinaciones de biometría hemática con cuenta diferencial de leucocitos, fracción inspirada de O₂ y presión inspiratoria máxima a las 6, 12, 24 y 72 h de vida.

Exclusión. Aquellos pacientes con antecedentes de infección materna perinatal, o del producto mismo, o que tuvieran malformaciones torácicas, pulmonares o abdominales.

Eliminación. Se eliminaron del estudio los pacientes que fallecieron antes del día 28 de vida extrauterina.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se estudiaron los recién nacidos pretérmino menores de 36 semanas de edad gestacional atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 durante un periodo de un año, comprendido de diciembre de 2000 a diciembre de 2001.

De todos los pacientes se recabó la información para calcular la puntuación del índice de Yoder y la cuantificación de neutrófilos a las 6, 12, 24 y 72 h. Los datos se obtuvieron del expediente clínico y se anotaron en una hoja de vaciamiento (**Anexo I**). La cuenta total de neutrófilos se obtuvo multiplicando el número total de leucocitos por el porcentaje acumulado de neutrófilos y

bandas de la diferencial. Se calculó la capacidad predictiva de estos métodos por separado y en conjunto.

GRUPOS DE ESTUDIO

Se consideraron a todos los recién nacidos pretérmino y lactantes que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación ya mencionados. Se dividieron en dos grupos, considerando al grupo 1 a los pacientes con DBP (casos) y el grupo 2 aquellos que no desarrollaron DBP (controles).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo de muestra se realizó bajo el supuesto de que en la tabla de 2x2 se obtendría una proporción de verdaderos positivos (casilla "a") y de verdaderos negativos (casilla "d") de por lo menos el 70% como se muestra en la **tabla 2**.

Tabla 2. Valores de la tabla de 2x2 usados para el cálculo de muestra.

| | | Ocurrencia esperada | | |
|-----------------------------------|--------|---------------------|--------|------|
| | | DBP | No DBP | |
| Predicción del índice diagnóstico | DBP | 70% | 30% | 100% |
| | No DBP | 30% | 70% | 100% |

Con un valor alfa de 0.05, un poder del 80% y una proporción de pacientes de 1:1, se obtiene un cálculo de muestra de 29 pacientes para cada grupo. Para este cálculo se empleó el programa PC-Size v1.O₂ (Dallal GE, 1990, PC-Size: Consultant - A program for sample size determination. Am Statistician 44:243).

A partir de esta muestra, las distribuciones más extremas darían los siguientes valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y capa (**tabla 3**):

Tabla 3. Valores de los parámetros a partir de resultados hipotéticos.

| Casillas de la tabla de 2x2 | | | | S, E, VVP, VPN | Kappa | P |
|-----------------------------|---|---|----|----------------|-------|-------------------|
| a | b | c | d | | | |
| 20 | 9 | 9 | 20 | 69% | 0.38 | 0.004 |
| 21 | 8 | 8 | 21 | 72% | 0.45 | 10 ⁻³ |
| 22 | 7 | 7 | 22 | 76% | 0.52 | 10 ⁻⁴ |
| 23 | 6 | 6 | 23 | 79% | 0.59 | 10 ⁻⁵ |
| 24 | 5 | 5 | 24 | 83% | 0.66 | 10 ⁻⁶ |
| 25 | 4 | 4 | 25 | 86% | 0.72 | 10 ⁻⁷ |
| 26 | 3 | 3 | 26 | 90% | 0.79 | 10 ⁻⁸ |
| 27 | 2 | 2 | 27 | 93% | 0.86 | 10 ⁻¹⁰ |
| 28 | 1 | 1 | 28 | 97% | 0.93 | 10 ⁻¹¹ |

Por lo tanto, se decidió tener como muestra 29 pacientes en cada grupo, 58 en total.

ANALISIS ESTADISTICO

Debido a que casi todas las variables continuas tenían una distribución no normal, se realizó estadística descriptiva no paramétrica, con mediana como medida de tendencia central y extremos como dispersión. Por la misma razón, para las comparaciones de estas variables se empleó prueba U de Mann-Whitney. Para las comparaciones de variables categóricas (dicotómicas) se empleó la prueba exacta de Fisher. Para conocer la capacidad de los métodos para predecir la presencia o no de DBP se evaluaron diversos puntos de corte del índice de Yoder y de la cantidad de neutrófilos, ya sea para cada una de estas escalas en forma independiente o combinada. Para cada punto de corte se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, y prueba de kappa, y con el conjunto de puntos de corte se construyeron curvas ROC.

Las diferencias o asociaciones se consideraron estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0.05 a nivel bimarginal. En el texto y las tablas los valores se muestran como mediana y extremos, o bien como frecuencias.

VARIABLES

DEPENDIENTES

DISPLASIA BRONCOPULMONAR.

Definición conceptual: Es la persistencia de síntomas de dificultad respiratoria y necesidad de O₂ suplementario después de las 36 semanas de edad postconcepcional, para mantener una saturación de oxígeno mayor de 92% acompañado de cambios radiológicos y citológicos.

Definición operacional: Se considero el diagnóstico de la enfermedad en aquel paciente con antecedente de prematurez, asistencia mecánica a la ventilación por un mínimo de 72 h y con persistencia de dificultad respiratoria y dependencia a O₂ suplementario al día 28 de vida o 36 semanas de edad gestacional.

Tipo: Cualitativa.

Escala: Nominal.

Categoría: Dicotómica: Presente, Ausente.

INDEPENDIENTES

INDICE DE YODER

Definición conceptual. Herramienta de predicción de desarrollo de DBP, desarrollada por Yoder y col.,¹⁵ que consta de seis parámetros: la edad gestacional, el peso al nacimiento, la fracción inspirada de O₂, los ciclos por minuto de la ventilación asistida, la presión inspiratoria máxima y la presión media de la vía aérea. Se otorga a cada variable un puntaje de -1, 0, 1 y 2 (véase antecedentes).

Definición operacional.- La misma que la conceptual.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Ordinal

Categoría: Suma de las calificaciones de las 6 variables: Total de -6 a +12.

CUENTA DE NEUTROFILOS

Definición conceptual. Número de neutrófilos contenidos en un mm³ de sangre periférica.

Definición operacional. La cuenta total de neutrófilos se obtuvo del reporte de laboratorio, multiplicando el número total de leucocitos por el porcentaje acumulado de neutrófilos y bandas de la diferencial. Para fines del presente estudio, se denominó "neutropenia" a un valor de neutrófilos menor a 1 800.

Tipo: Cuantitativa.

Escala: Continua.

Categoría: Número de neutrófilos/mm³

EDAD GESTACIONAL

Definición conceptual: Tiempo de duración de la gestación de un feto en el útero materno, a partir de la concepción, estimada a través de la fecha de última menstruación o del método de Ballard.

Definición operacional: Presencia o ausencia de características físicas de acuerdo a la clasificación del método de Ballard ¹⁷.

Tipo: Cuantitativa.

Escala: Continua.

Categoría: Semanas.

PESO

Definición conceptual: Efecto de la gravedad sobre la masa corporal del niño, determinado a través de una báscula, expresado en gramos, en el momento del nacimiento o del momento del ingreso al estudio.

Definición operativa: Cantidad expresada como “peso” en el expediente.

Tipo: Cuantitativa.

Escala: Continua.

Categoría: Gramos.

EVALUACIÓN DE APGAR

Definición operacional: Evaluación rápida cuantitativa del estado fisiológico del recién nacido, toma en consideración cinco variables (frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y coloración), con una puntuación para cada una que va de 0 a 2, se efectuó al minuto y 5 minutos del nacimiento. ¹⁸

Definición operativa: Calificación registrada en el expediente.

Tipo: Cuantitativa

Escala: Ordinal

Escala: De 0 a 10

DÍAS DE REQUERIMIENTO DE OXIGENO SUPLEMENTARIO

Definición conceptual: Cantidad de días en que se administra una fracción inspirada de O₂ suprambiental, es decir mayor al 21%

Definición operacional: La misma, y que está registrada en el expediente.

Tipo: Cuantitativa.

Escala: Continua.

Categoría: Días.

VARIABLES DE CONFUSION

GENERO

Definición conceptual Condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino, determinado por características fenotípicas.

Definición operacional: Lo reportado en el expediente como género del paciente.

Tipo: Cualitativa.

Escala: Dicotómica.

Categoría: Masculino, Femenino

USO PRENATAL DE ESTEROIDES

Definición conceptual: Los esteroides son sustancias sintetizadas en la corteza suprarrenal cuyo intermediario obligado en su biosíntesis es el colesterol, con efectos numerosos y de amplios alcances. Influyen en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas, lípidos y purinas; en el balance de electrolitos y agua y en las funciones del sistema cardiovascular, riñón, músculo esquelético, sistema nervioso y otros órganos y tejidos. Algunas de las potencias tanto de esteroides naturales como sintéticos son retención de sodio, depósito de glucógeno hepático y efecto antiinflamatorio.

Definición operacional: Utilización de esteroides vía sistémica (intramuscular) en la madre previo al nacimiento.

Tipo: Cualitativa.

Escala: Dicotómica.

Categoría: Si, No.

ASPECTOS ETICOS

Las mediciones y datos requeridos fueron tomados de las hojas de evolución del expediente clínico resultante del manejo habitual dentro de la unidad hospitalaria donde se realizó el estudio, por lo que no existieron implicaciones éticas que ameritaran un consentimiento informado.

RECURSOS

No se utilizó ningún recurso adicional en la atención de estos pacientes, ya que el estudio fue retrospectivo. Los datos fueron los obtenidos del manejo habitual indicado en estos pacientes. Los análisis se realizaron con programas estadísticos.

Los recursos humanos con los que se contó para la elaboración de este estudio fueron: tesista, tutor, asesor metodológico, investigadores asociados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Revisión de la bibliografía y formulación de la pregunta: Diciembre 2001

Elaboración de Protocolo: Enero a Abril 2002

Presentación al Comité de Investigación: Julio 2002 (se otorgó numero PI13-2002)

Recolección de información: Julio a Agosto 2002

Análisis de resultados: Septiembre y Octubre 2002

Elaboración de tesis: Octubre 2002

RESULTADOS

Durante el periodo de diciembre de 2000 a diciembre de 2001 se registraron un total de 375 ingresos a la UCIN del HGO #4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS, de los cuales se recuperaron del Archivo Clínico 204 expedientes. De ellos, 60 pacientes cumplieron con todos los criterios de inclusión. En forma general, el grupo se conformó por 40 masculinos y 20 femeninos, con una mediana de peso de 1362.5 g (extremos, 600 a 2900 g) y semanas de gestación de 32 (25 a 35), así como una calificación de Apgar al minuto de 6 (2 a 8) y a los 5 min de 7 (4 a 9). Había antecedentes maternos de toxemia gravídica en 24 (40%) pacientes, de diabetes mellitus en 2 (3%), y de administración de esteroides prenatales en 21 (35%). Veintinueve pacientes (48%) recibieron surfactante.

Se conformaron dos grupos, los casos (grupo DBP, n=31) y los controles (grupo sin DBP, n=29), cuyas variables registradas se reportan en la **tabla 4**. Como se puede observar en dicha

Tabla 4. Características de la población estudiada.

| VARIABLES REGISTRADAS | Desarrollo de DBP | | p |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | Si n=31 | No n=29 | |
| Sexo (M:F) | 23:8 | 17:12 | 0.27 ^a |
| APGAR 1 min | 6 (2-8) | 6 (2-7) | 0.14 ^b |
| APGAR 5 min | 7 (5-9) | 7 (4-9) | 0.18 b |
| Peso al nacer (g) | 1175 (660-2900) | 1550 (600-2400) | 0.069 b |
| Edad gestacional (semanas) | 30 (26-35) | 33 (25-35) | 0.037 b |
| Tratamiento esteroideo prenatal | 8 (25.8%) | 13 (44.8%) | 0.18 a |
| Tratamiento con surfactante | 17 (54.8%) | 12 (41.4%) | 0.32 a |
| Síndrome de dificultad respiratoria | 17 (54.8%) | 10 (34.5%) | 0.13 a |
| Tratamiento con G-CSF | 7 (22.6%) | 3 (10.3%) | 0.3 a |
| <i>Enfermedades maternas</i> | | | |
| Toxemia | 14 (45.2%) | 10 (34.5%) | 0.44 a |
| Diabetes | 1 (3.2%) | 2 (6.9%) | 0.61 a |
| Otras | 8 (25.8%) | 7 (24.1%) | 1 a |

Los valores están expresados en frecuencias (%) o en medianas (extremos). ^a Probabilidad obtenida con prueba exacta de Fisher. ^b Probabilidad obtenida con la prueba U de Mann-Whitney

tabla, la mayoría de las variables fueron similares entre ambos grupos, con excepción de la edad gestacional, que mostró que los niños que desarrollaron DBP tuvieron menos semanas de gestación [30 (26-35)] que los que no desarrollaron esta afección [33 (25-35), $p=0.037$]. De acuerdo en lo anterior, el peso al nacer tuvo una tendencia a ser menor en los niños del grupo DBP que, sin embargo, no alcanzó significancia estadística.

El análisis de diversas variables de la ventilación mecánica, así como de la cuenta de los neutrófilos, se muestra en la **tabla 5**, desglosados a las 6, 12, 24 y 72 h de vida extrauterina y de acuerdo a si los pacientes desarrollaron o no DBP. Todas las variables ventilatorias (que son las incluidas en el índice de Yoder) tuvieron una asociación estadísticamente significativa (de $p=0.0036$ a $p=0.041$) con el desarrollo de DBP al ser evaluadas a las 24 y/o 72 h. De igual forma, a las 6 h de vida el grupo con DBP tuvo una cuenta de neutrófilos significativamente menor ($p=0.0064$) en comparación con el grupo control.

Tabla 5. Parámetros de la ventilación mecánica y cuenta de neutrófilos en sangre periférica

| Parámetros | Desarrollo de DBP | | p* |
|---|-------------------|-------------------|--------|
| | Sí | No | |
| <i>FiO₂ (%)</i> | | | |
| 6 h | 100 (60-100) | 100 (60-100) | 0.054 |
| 12 h | 90 (50-100) | 80 (35-100) | 0.077 |
| 24 h | 90 (50-100) | 70 (35-100) | 0.0036 |
| 72 h | 80 (40-100) | 50 (30-100) | 0.025 |
| <i>Frecuencia (ciclos/min)</i> | | | |
| 6 h | 60 (40-80) | 60 (38-80) | 0.62 |
| 12 h | 60 (30-80) | 55 (35-75) | 0.66 |
| 24 h | 55 (30-95) | 50 (20-70) | 0.32 |
| 72 h | 57 (15-95) | 40 (10-80) | 0.022 |
| <i>Presión inspiratoria máxima (cm H₂O)</i> | | | |
| 6 h | 20 (12-30) | 18 (10-45) | 0.39 |
| 12 h | 22 (10-30) | 15 (8-35) | 0.33 |
| 24 h | 18 (9-36) | 16 (8-35) | 0.041 |
| 72 h | 16 (8-32) | 12 (8-25) | 0.0053 |
| <i>Presión media de la vía aérea (cmH₂O)</i> | | | |
| 6 h | 6 (4-10) | 5 (3-13) | 0.28 |
| 12 h | 6 (3-11) | 5 (3-12) | 0.3 |
| 24 h | 5 (3-12) | 5 (2-12) | 0.2 |
| 72 h | 5 (2-9) | 4 (2-9) | 0.026 |
| <i>Neutrófilos (células/mm³)</i> | | | |
| 6 h | 2706 (625-9072) | 4816 (1891-8663) | 0.0064 |
| 12 h | 4345 (810-42400) | 4599 (1030-10800) | 0.84 |
| 24 h | 3216 (816-37627) | 4158 (870-8316) | 0.86 |
| 72 h | 3822 (990-32390) | 4210 (1275-13680) | 0.58 |

Los valores están expresados en medianas (extremos). *Probabilidad obtenida con la prueba U de Mann-Whitney

Evaluación individual de índice de Yoder y neutrófilos

Analizando la sensibilidad y especificidad de cada uno de los puntos de corte del índice de Yoder (de -6 a 12) se construyó una curva ROC para cada evaluación (6, 12, 24 y 72 h). Comparando este conjunto de curvas ROC, encontramos que la mejor capacidad pronóstica de este índice se lograba con la evaluación a las 72 h (**figura 1**). Sin embargo, el área bajo la curva fue relativamente baja, sugiriendo que su precisión era no muy alta. Esto último se corroboró al evaluar la concordancia entre índice de Yoder y desarrollo de DBP mediante la prueba kappa.

Como se puede apreciar en la **figura 2**, la mayores capacidades predictivas se logran cuando el índice de Yoder alcanza puntajes iguales o superiores a 2 (kappa=0.49), 3 (kappa=0.50) ó 5 (kappa=0.51).

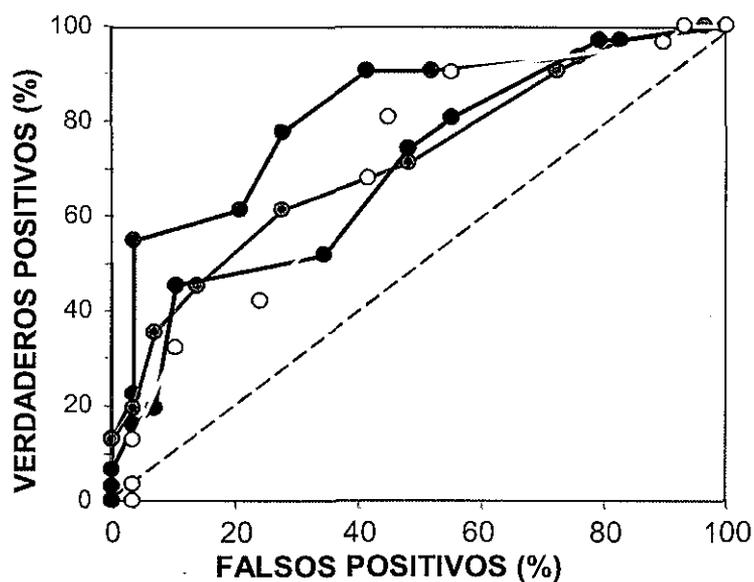


Figura 1. Curvas ROC del índice de Yoder. En cada curva se analiza la sensibilidad (verdaderos positivos) y la especificidad (evaluada como su recíproco, es decir, como falsos positivos) para cada uno de los periodos de evaluación (6 h, amarillo; 12 h, azul; 24 h, verde; 72 h, rojo). Cada punto en las curvas representa un punto de corte (de -6 a 12).

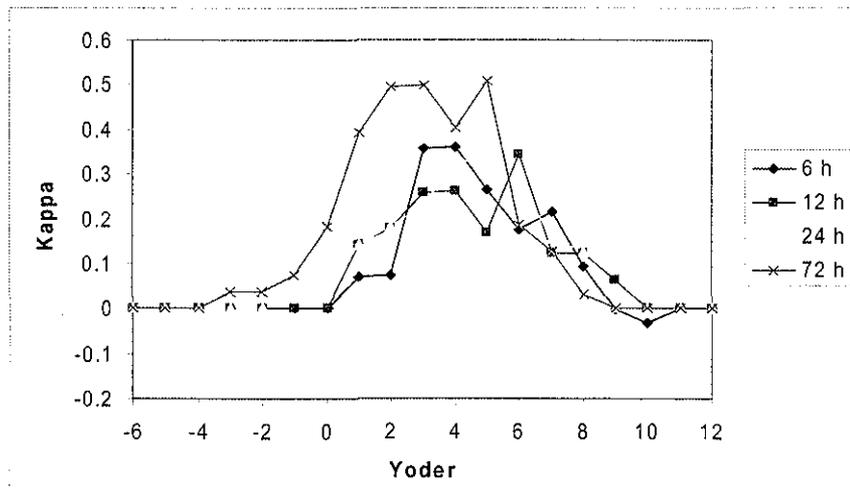


Figura 2. Se grafican los valores de kappa para cada punto de corte del índice de Poder en diversos tiempos. El punto de corte mayor fue de 5 a las 72 h.

Con respecto a la cuenta de neutrófilos, se encontró que la mejor curva ROC se lograba cuando éstos se evaluaban a las 6 h (**figura 3**). Llama la atención que el resto de las evaluaciones (12, 24 y 72 h) no mostraba nada de capacidad predictora para DBP. En la **figura 4** se observa que el punto de corte que alcanza mayor valor de kappa es el de 1800 neutrófilos/mm³ o más (kappa=0.35), aunque resultados muy similares se alcanzan todavía con valores de neutrófilos de entre 2300 y 2800 (kappa=0.34).

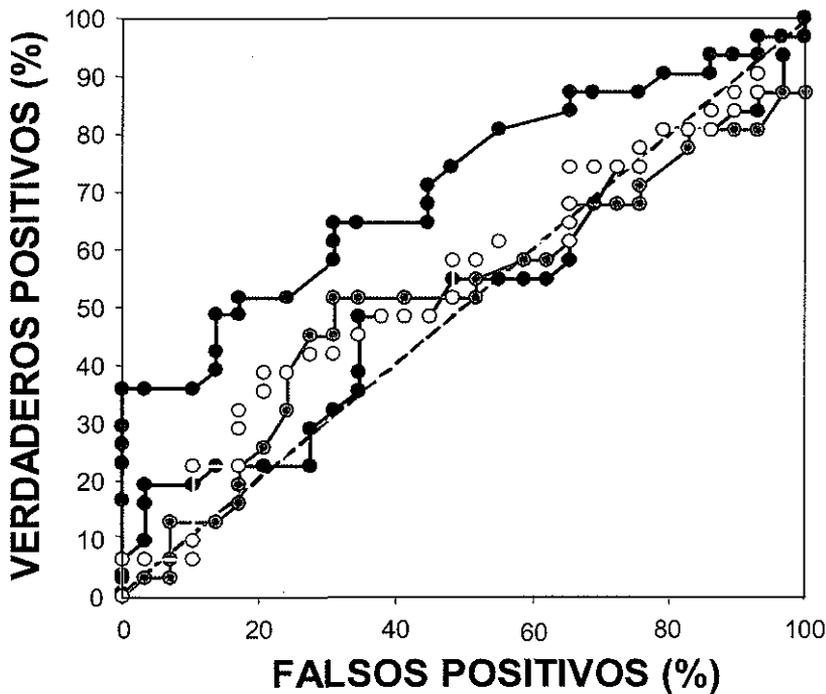


Figura 3. Curvas ROC de la cuenta de neutrófilos para cada uno de los periodos de evaluación (6 h, rojo; 12 h, azul; 24 h, verde; 72 h, amarillo). Cada punto en las curvas representa un punto de corte (de 100 a 10,000) con intervalos de 100..

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

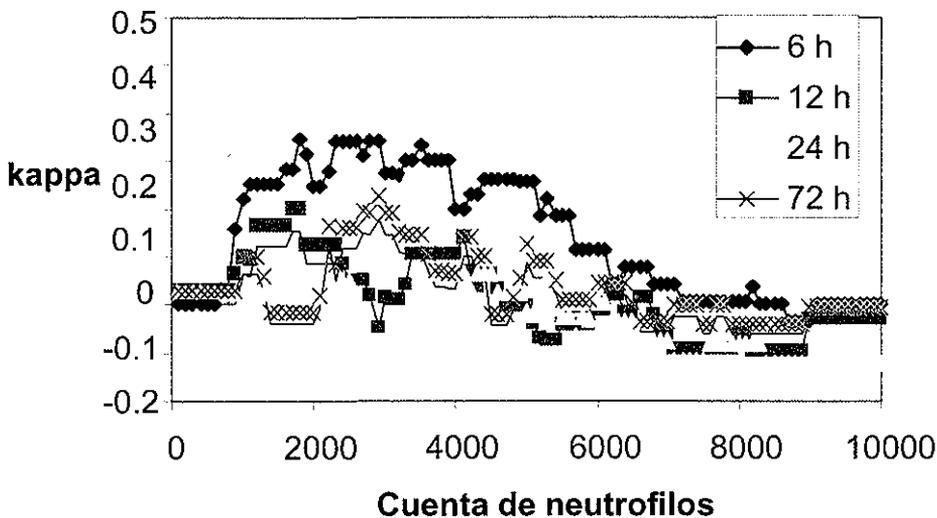


Figura 4 Se grafica valores de kappa para cada punto de corte de la cuenta de neutrófilos, cada color representa un tiempo específico. El punto de corte más alto fue de 1800 células/mm³ a la 6 horas.

A su vez la determinación aislada de la cuenta de neutrófilos a las 6, 12, 24 y 72 hs fue de 3892, 5279, 5329 y 5293 respectivamente.

En el grupo de pacientes que desarrolló DBP obtuvo resultados significativos para funcionar como índice predictivo en la determinación realizada a las 6 h de vida ($p= 0.0064$).

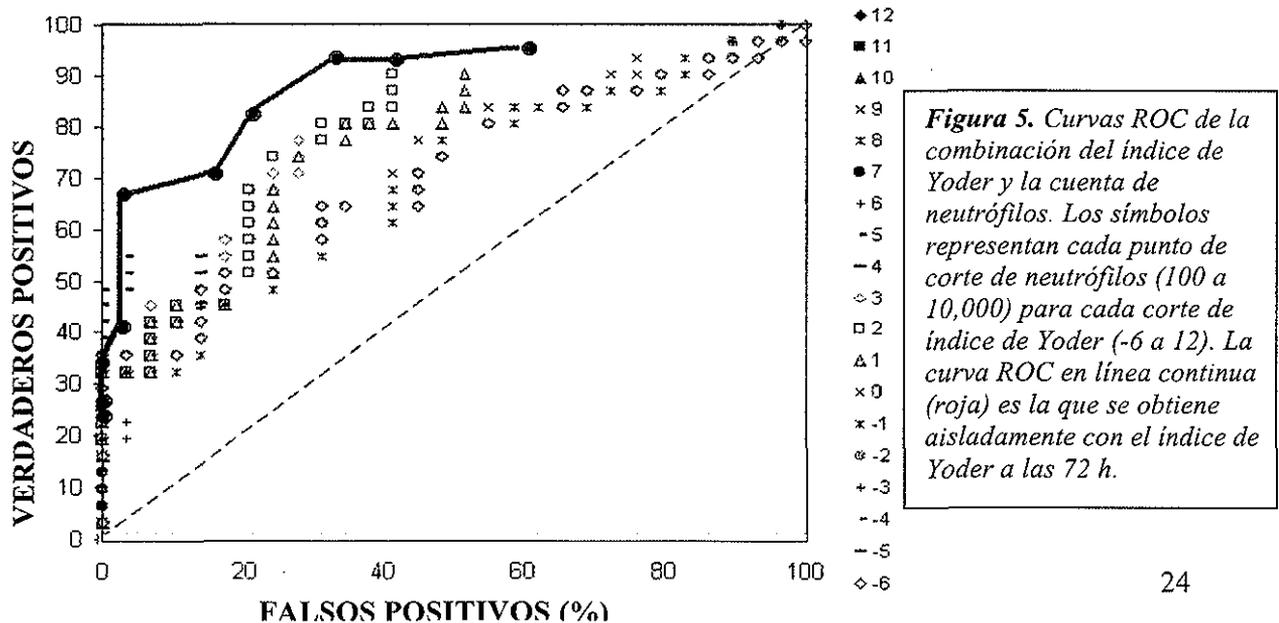
De acuerdo a el punto de corte hallado en este estudio ($1800\text{cel}/\text{mm}^3$) se detectaron un total de 31 eventos que se registraron a las 6, 12, 24 y 72 h y fueron 11 (18%), 7(11%), 8(13%) y 5 (8%), respectivamente. En 4 de los 11 pacientes que presentaban neutropenia a las 6 h se les aplicó G-CSF, todos excepto uno elevaron la cuenta de neutrófilos totales. Cabe hacer mención de que los pacientes que recibieron factor estimulante de colonias no fueron evaluados bajo los mismos criterios para el inicio de esta terapéutica obtenido resultados poco valorables.

Al realizar el análisis de la combinación de ambos índices se decidió considerar sólo aquellos períodos con mejor desempeño, es decir, a las 72 h para el índice de Yoder y a las 6 h para la cuenta de neutrófilos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Evaluación combinada de índice de Yoder y neutrófilos

Tomando como base el índice de Yoder a las 72 h y los neutrófilos a las 6 h, se analizó la capacidad predictiva de cada uno de los puntos de cortes posibles. Así, para cada punto de corte del índice de Yoder (19 puntos de corte, de -6 a 12), se evaluaron los puntos de corte de neutrófilos (100 puntos de corte, de 100 a 10,000). Las curvas ROC así construidas se muestran en la **figura 5**. Es evidente en esta figura que ninguna de las combinaciones del índice de Yoder con la cuenta de neutrófilos ofrece mayor capacidad predictiva que el índice de Yoder aisladamente, ya que las áreas bajo la curva de los primeros no sobrepasan a la de este último.



Con respecto a los valores predictivos tanto positivos como negativos así como especificidad de estos puntos de corte (Yoder 5 y leucocitos totales 1800/mm³) se expresan en las **tablas 6 y 7**.

TABLA 6. Datos obtenidos con puntuación de Yoder 5.

| RESULTADOS | 6h | 12h | 24h | 72hr |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Sensibilidad | 67.7 | 51.6 | 45.2 | 54.8 |
| Especificidad | 58.6 | 86.2 | 86.2 | 96.6 |
| VVP | 63.6 | 77.8 | 77.8 | 94.4 |
| VPN | 63 | 65 | 65 | 75 |

VVP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

TABLA 7. Datos obtenidos con punto de corte de leucocitos en 1800cel/mm³

| RESULTADOS | 6h | 12h | 24h | 72hr |
|----------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| Sensibilidad | 35 | 19.4 | 12.9 | 65 |
| Especificidad | 100 | 96.6 | 89.2 | 89.7 |
| VPP | 100 | 85.7 | 50 | 40 |
| VPN | 59 | 56.7 | 48.1 | 47.3 |

VVP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

DISCUSIÓN

La DPB representa un reto en el manejo del neonato y lactante por sus implicaciones médicas, sociales, económicas, pero sobre todo en la calidad de vida que se les brinda a los pacientes, ya que muchos de ellos quedan con retraso en el desarrollo psicomotor y alteraciones neurológicas importantes con las consecuencias personales y familiares inherentes a estas secuelas ⁶.

Por esto, se realizan múltiples investigaciones que tratan de dilucidar su patogenia; ofrecer un diagnóstico oportuno y nuevas modalidades de manejo que disminuyan las complicaciones. La manera más impactante para abatir esta enfermedad es prevenirla, por lo que en la actualidad se buscan marcadores tempranos que permitan establecer lo antes posible, un tratamiento razonado. Se han realizado numerosos esfuerzos encaminados al desarrollo de instrumentos predictivos para la identificación temprana y evaluación del riesgo de padecer DBP.¹³⁻¹⁵ Con el fin de establecer medidas terapéuticas tempranas que disminuyan las complicaciones y secuelas a largo plazo. Sinkin y col. ¹³ en 1990 calcularon la capacidad predictiva para el desarrollo de DBP de un índice que tomaba en cuenta el peso al nacimiento, la edad gestacional, el Apgar a los 5 min. y la presión inspiratoria máxima a las 12 horas y 10 días de vida. Con estos valores elaboraron un sistema de puntuación que les permitió clasificar a los pacientes como de baja (25%), mediana (25-75%) y alta (>75%) probabilidad de desarrollar DBP. Posteriormente, basados en esta experiencia, Yoder y col. ¹⁵ desarrollaron un sistema de puntuación de la dificultad respiratoria (SPDR), que constaba de seis parámetros: la edad gestacional, el peso al nacimiento, la fracción inspirada de O₂, los ciclos por minuto de la ventilación asistida, la presión inspiratoria máxima y la presión media de la vía aérea. Otorgó a cada variable un puntaje de -1, 0, 1 y 2 y se calificaban en forma secuencial a las 12, 24, 48, 72 y 168 horas de edad.

Estos autores compararon el SPDR con los modelos previos de regresión logística desarrollados por Sinkin y col. ¹³ y Ryan y col., ¹⁴ identificando a la edad gestacional, peso al nacer y el SPDR como los tres predictores independientes de DBP. En el presente estudio se corroboró que la edad gestacional se asocia significativamente al desarrollo de DBP, el peso fue menor en este grupo, aunque no alcanzó significancia. Todos los factores de ventilación mecánica que se han asociado a esta entidad, fueron significativos en nuestros niños, principalmente a las 72h de vida. Este concepto apoya la conducta de algunos autores de que dentro de los criterios diagnósticos, además de la dependencia a oxígeno al día 28 de vida, se tenga el antecedente de asistencia mecánica a la ventilación de por menos tres días ²²

Al comparar los datos obtenidos con los valores predictivos dados por el índice de Yoder ¹⁵ corroboramos que los valores más altos se obtuvieron a las 72h y con valores de 5 o más, sin embargo los valores de sensibilidad y VPN fueron menores en nuestra población. Las

diferencias entre los dos estudios son atribuidas a la diferente forma de recolección de datos y a la mayor muestra de dicho autor.

Como se mencionó previamente, otro factor involucrado en la patogénesis de la DBP es el reclutamiento, infiltración y secuestro pulmonar de diversas células locales y circulantes como los neutrófilos, lo que da como resultado leucoestasis pulmonar y activación de estas células.^{9,11} Con esta justificación se han realizado diversos estudios encaminados a conocer la participación temprana de los neutrófilos en el desarrollo de DBP. Esta migración y activación de neutrófilos ha sido detectada y evaluada recientemente en pacientes que evolucionaron a un síndrome de dificultad respiratoria y posteriormente a DBP^{11,12} Dichos estudios determinaron el involucro de factores quimiotácticos de neutrófilos (IL-8, G-CSF, etc.), en el lavado pulmonar en pacientes prematuros bajo asistencia mecánica a la ventilación y sin infección. Debemos resaltar que estos factores quimiotácticos se han encontrado en edades muy tempranas, lo que ha permitido que se les considere factores predictivos para el desarrollo de esta entidad.⁷⁻⁹

Un hallazgo relevante en el presente trabajo fue la presencia de leucopenia a las 6 h, siendo estas cifras las menores de todo el tiempo de seguimiento, mostrando alta significancia para el desarrollo de DBP, estos hallazgos ya han sido reportados previamente, por Ferreira y cols¹², así como por Kohelet y cols¹¹ quienes realizaron correlaciones entre el desarrollo de la enfermedad y la cuenta de neutrófilos del 1 al 5 día de vida. En nuestro grupo se obtuvo una alta especificidad y VPP, pero baja sensibilidad lo que indica la pobre capacidad de decir quienes verdaderamente tienen la enfermedad, estos valores no pueden ser comparados con datos previos, ya que no existen en la literatura revisada.

Dados los buenos niveles de sensibilidad y especificidad del índice de Yoder, así como de la demostración de la participación temprana de los neutrófilos en la fisiopatología de la entidad, en este estudio se evaluó si la combinación de ambos incrementaba el valor predictivo, o si lo hacía en fase más temprana, sin embargo al momento de su combinación no se logró mejorar la calidad de la prueba diagnóstica y por el contrario se observó un descenso importante en sensibilidad y especificidad durante la combinación de ambas pruebas. Este efecto se podría atribuir a diversos eventos principalmente al grupo pequeño que se muestreo, lo que obliga a ampliar la muestra.

Debido a las limitaciones inherentes de los estudios retrospectivos, en especial a las pérdidas de población original por causas diversas, los resultados obtenidos en el presente estudio deberían ser replicados en estudios subsecuentes de naturaleza prospectiva para poder corroborar la validez de los mismos.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se corroboró que el índice de Yoder es una buena herramienta predictiva. La neutropenia temprana fue altamente significativa en el grupo de pacientes que desarrollaron DBP.

La combinación de ambos métodos no mejora dicha capacidad diagnóstica predictiva.

Los resultados obtenidos en este estudio ofrecen aceptables valores en VVP, y especificidad aunque menores a los referidos por Yoder en sensibilidad y VVN.

Se requiere continuar este estudio en forma prospectiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Northway W, Rosan R, Poter D. Pulmonary disease following therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 357.
2. Shennan A, Dunn M, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins E. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-532.
3. Speer C. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 1: S 18-22
4. Gregoire M, Lefebvre F, Glorieux J. Health and developmental outcomes at 18 months in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1998; 101: 5-9.
5. Jobe AH. Predictors of outcomes in preterm infants: Which ones and when? *J Pediatr* 2001;138:153-6.
6. Vaucher YE. Bronhopulmonary Dysplasia: An Enduring Challenge. *Pediatr Rev.* 2002; 23: 349-358.
7. Contreras M, Hariharan N, Lewandoski J, Ciesielski W. Bronchoalveolar oxyradical inflammatory elements herald bronchopulmonary dysplasia. *Crit Care Med.* 1996; 24: 101-104
8. Yoon BH, Romero R, Kwan J, Hoon K, Dong P, Ghezzi F. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-830.
9. Yoon BH. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:773-779
10. Sarafidis K. Evidence of early systemic activation and transendothelial migration of neutrophils in neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 214-219.
11. Kohelet D. Variations in neutrophil count in preterm infants with respiratory distress syndrome who subsequently developed chronic lung disease. *Am J Perinatol* 2000; 17: 59-62.
12. Ferreira P, Bunch. T, Albertine K, Carlton D. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000; 136: 466-472.
13. Sinkin R, Cox C, Phelps D. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics* 1990; 86: 728-735.
14. Ryan S, Nycyk J, Shaw B. Prediction of chronic neonatal lung disease on day 4 of life. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 668-671.
15. Yoder B, Muhammad A, Clark R. Early prediction of neonatal chronic lung disease: a comparison of tree scoring methods. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 388-394.

16. Martínez-Cruz C, Fernández-Carrocerá L, Garza-Morales S. Factores de riesgo para hipoacusia y hallazgos audiométricos en una población preescolar egresada de cuidados intensivos neonatales. 1995 Salud Publ. Mex 1995; 37 205-210
17. Ballard JL. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. J Pediatr 1979; 95: 769-774.
18. Apgar V. The newborn (Apgar) scoring system. Reflections and advice. Clin North Am 1966; 13: 645-50.
19. Lee: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. 1999 Lippincott Williams & Wilkins 799
20. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Rísser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. Pediatrics. 1994;94:76-82
- 21.- Vaucher Y. Bronchopulmonary Dysplasia: An Enduring Challenge Pediatrics Rev 2002 23:725-728
- 22.- <http://www.growgain.edu>.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente _____

Cédula _____

Género masculino femenino

Fecha y hora de nacimiento _____

Apgar al minuto y 5 minutos _____

Peso al nacimiento (gr) _____

Edad gestacional (semanas) _____

Esteroides prenatales si no _____

DBP SI NO

| | 6 hr | 12hr | 24hr | 72hr |
|------------------|------|------|------|------|
| FiO ₂ | | | | |
| Ciclos | | | | |
| PIP | | | | |
| PMVA | | | | |
| Neutrófilos | | | | |

OBSERVACIONES

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |