



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Características clínicas, radiológicas y funcionales de los prematuros de 32 semanas y de muy bajo peso al nacer (menor o igual a 1500gr), atendidos en la consulta externa de Neumología y cirugía de tórax en el Instituto Nacional de Pediatría

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

MARTHA HELENA CUELLAR SANTAELLA

TUTOR:

DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES



Ciudad Universitaria, Cd, Mx., 2019



**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 está 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.

## **Índice**

1.	Título .....	5
2.	Autor .....	5
3.	Tutor .....	5
4.	Asesor metodológico .....	5
5.	Antecedentes .....	5
6.	Planteamiento del Problema .....	15
7.	Justificación .....	20
8.	Pregunta de investigación .....	20
9.	Objetivos .....	21
	9.1.1 General .....	21
	9.1.2 Específicos .....	21
10.	Material y Métodos .....	21
	10.1 Diseño .....	22
	10.2 Población .....	22
	10.2.1.1 Criterios de selección .....	22
	10.2.1.2 Criterios de Inclusión .....	22
	10.2.1.3 Criterios de exclusión .....	22
	10.3 Técnicas de recolección .....	23
	10.4 Variables .....	24
	10.5 Análisis estadístico .....	30
11.	Resultados .....	30
12.	Discusión .....	41
13.	Conclusión .....	47
14.	Bibliografía .....	48

## Lista de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Criterios diagnósticos y clasificación de la DBP .....	13
<b>Tabla 2.</b> Variables sociodemográficas .....	32
<b>Tabla 3.</b> Distribución de pacientes por edad gestacional y peso al nacer....	34
<b>Tabla 4.</b> Descripción de los niños con y sin DBP .....	36
<b>Tabla 5.</b> Espirometrías en los pacientes sin DBP .....	37
<b>Tabla 6.</b> Resultado de primera espirometría, según el grado de DBP .....	37
<b>Tabla 7.</b> Evolución de las espirometrías de pacientes con DBP con obstrucción leve inicial .....	39
<b>Tabla 8.</b> Evolución de las espirometrías de pacientes con DBP con obstrucción moderada inicial .....	39
<b>Tabla 9.</b> Evolución de las espirometrías de pacientes con DBP con obstrucción moderadamente grave inicial .....	39
<b>Tabla 10.</b> Patrones radiológicos más frecuentes en la última radiografía registrada por grupos de edad .....	41

## **Lista de Gráficas**

<b>Gráfica 1.</b> Tasa de supervivencia de los pacientes entre 750 y 1500 g en diferentes cohortes .....	9
<b>Gráfica 2.</b> Población de estudio .....	31
<b>Gráfica 3.</b> Índice de masa corporal de los pacientes vistos en el periodo 2016-2018 y su relación con el peso al nacer .....	33
<b>Gráfica 4.</b> Comorbilidades neumológicas asociadas .....	40

**1. Título:**

Características clínicas, radiológicas y funcionales de los prematuros menores de 32 semanas y de muy bajo peso al nacer ( $\leq 1500$ gr) atendidos en la consulta externa de Neumología y cirugía de tórax en el Instituto Nacional de Pediatría (INP)

**2. Autor:**

Dra. Martha Helena Cuéllar Santaella

**3. Tutor:**

Dr. Gabriel Gutiérrez Morales

**4. Asesores metodológicos:**

Dr. Gabriel Gutiérrez Morales

**5. Antecedentes**

**Definición del problema**

La prematuridad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el nacimiento entre la semana 20 y la semana 37 de gestación (1). Existen dos clasificaciones dentro del concepto de prematuridad. El primero es de acuerdo con el peso al nacer e incluye las siguientes categorías (2):

- Bajo peso al nacer (BPN):  $<2500$  g
- Muy bajo peso al nacer (MBPN):  $<1500$  g
- Extremadamente bajo peso al nacer (EBPN):  $<1000$  g

Estos términos se han ido creando paulatinamente a partir de 1960 cuando solo existía los de *bajo peso al nacer*, pero cuando la sobrevida de los menores de 1500 g mejoró, se introdujo en 1970 el término de muy bajo peso al nacer, siempre con el propósito de definir mejor los problemas y logros con cada uno de los niños en estas categorías. Ya para 1990 se crea el último grupo de ésta

clasificación y son los de EBPN, considerados como pacientes con características fisiológicas, metabólicas e inmunológicas que requieren de otros parámetros evaluativos (3).

La segunda clasificación va acorde a las semanas de gestación y se define de la siguiente manera (2):

- Prematuros tardíos (PT): de la semana 34 a la 36 + 6 días
- Muy prematuro (MP): por debajo de la semana 32 de edad gestacional (EG)
- Prematuro extremo (PE): menores de 28 semanas de EG.

Al relacionar el peso al nacer con la EG, se puede encontrar con pacientes con peso elevado, peso adecuado o bajo peso para la EG (2).

Alrededor del mundo, se ha estimado que el 11% de los nacidos vivos son prematuros (15.1 millones) y de éstos, el 85% (12.8 millones) nacen entre la semana 32 y 36. El 15% (2.4 millones) nacen antes de la semana 32 (4) y el 5,2% corresponden a los PE (<28 semanas) (5).

## **Epidemiología**

La incidencia de prematuros es alrededor de 10.6% en Norte América, 6.2% en Europa, 6.84% en España (2) y aunque sin cifras exactas, se considera que en África está entre el 15 al 24% y son un poco más altas en Asia (6). En general, se afirma que la incidencia mundial varía en un 5% en países industrializados y hasta un 18% en los países de menos recursos (7).

En México se tiene algunos estudios como el de la Unidad de Neonatología del Hospital General de México donde se encontró que durante el periodo de 1995 a 2001 de los 57431 recién nacidos, 2400 (4.1%) fueron prematuros (8).

Para los de MBPN, la cohorte del Cono Sur de América (Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay) durante la década de 2001 al 2011, representaron entre el 1 a 1.5% de los nacimientos (7) mientras que en España, los de MBPN representaron el 0.75% del total de nacidos vivos en el año 2006.

Para el caso de los PE, en los EE. UU. para el 2013 correspondió al 0.7% del total de prematuros (6).

En México se desconoce el dato epidemiológico global para los menores de 32 semanas y/o menores de 1500 g, pero existen algunos reportes aislados, por ejemplo, en el estudio del Hospital General de México (1995 -2001), de los 2400 prematuros, solo 122 (5%) fueron EBNP , 526 (21.9%) estuvieron en la categoría de MPBN , 707 (29.4) pesaron entre 1500 y 2000 g y 574 prematuros (23.9%) alcanzaron pesos entre 2000 y 2500 g (8).

Sotelo-Salas describe 3334 nacimientos en un hospital privado en Monterrey, durante 5 años (1999-2004), de los cuales el 0.62% eran de EBNP (3). Hinojosa-Pérez reportó en Monterrey que durante agosto de 2001 y Julio de 2002, en 11 hospitales, nacieron 47226 niños, de los cuales 756 (1.6%) eran de MBPN (<1500 g); 660 (87.3%) nacieron en el sector público y 96 (12.7%) en el privado. La edad gestacional fue de  $30 \pm 3.2$  semanas y el peso de  $1098 \pm 257$  g (9).

Piñeyro-Beltrán y colaboradores, describieron en el servicio de Neonatología del Hospital General de Culiacán “Dr. Bernardo J. Gastélum” que durante el 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2007, nacieron 17587 pacientes, de los cuales 66 (0.37%) correspondieron a pacientes de MBPN. En este reporte, es llamativo el aumento progresivo en el número de nacimientos con muy bajo peso, puesto que para el 2004 fueron 4 pacientes (0.09% de la totalidad de nacidos en ese año) y para el 2007 fueron 25 pacientes (0.57% de la totalidad de nacidos en ese año). El peso promedio fue de 880 g con un mínimo de 550 g y una EG promedio de 26.5 semanas con la mínima de 24 semanas y la máxima de 33 semanas (10).

La incidencia en México al compararla con la de otros países es un poco más baja puesto que el número de nacimientos es mucho más alto. Hay que tener en cuenta que estos estudios, excluyeron a niños provenientes de otros hospitales pero que cumplían el criterio de MP, PE, MBPN y EBNP por lo que las cifras pueden estar subestimadas.

La prematuridad cobra importancia por el impacto en las tasas de mortalidad y las secuelas que se deben afrontar en casos de supervivencia. De las 7.6 millones de muertes en niños menores de 5 años, se estima que un 17% son

atribuidas a la prematuridad. Para el 2012, se reportaron 1 millón de defunciones neonatales directamente relacionados con las complicaciones del prematuro, ubicándola como la segunda causa de muerte en menores de 5 años (6). Para Suramérica, los recién nacidos MBPN, contribuyen en un 50-70% en mortalidad neonatal y del 24 al 40% en mortalidad infantil (11). Para México, existen estudios aislados de Hospitales donde se describe la morbimortalidad para el grupo de los PE y/o MBPN. En general se ha encontrado que la mortalidad de los de MBPN está entre en el 40-70% (10). En el estudio de Rivera-Rosas en 1995, sobre letalidad en pacientes <1000 g , la tasa de mortalidad fue del 71.7% (12).

En el Hospital General de México, la mortalidad fue del el 31,5% para el total de nacidos prematuros y estuvo inversamente relacionada con el peso. Es así, para los de EBPN (<1000 g) fue del 90%, para los de MBPN (1000 g – 1500 g) se redujo al 61.9% , entre 1500 y 2000 g bajó al 39.1% (8).

Sotelo-Salas y colaboradores, describen una mortalidad del 56,2% en 16 pacientes nacidos con EBPN (<1000 g) en un hospital privado en Monterrey en el periodo 1999 -2004 (3).

En el estudio de Hinojosa-Pérez, en los 11 centros hospitalarios en Monterrey durante el 2001-2002, la mortalidad global fue del 36.5% con un 55.6% en el grupo de 751 a 1,000 g, y del 88.6% para el grupo de 501 a 750 g (9).

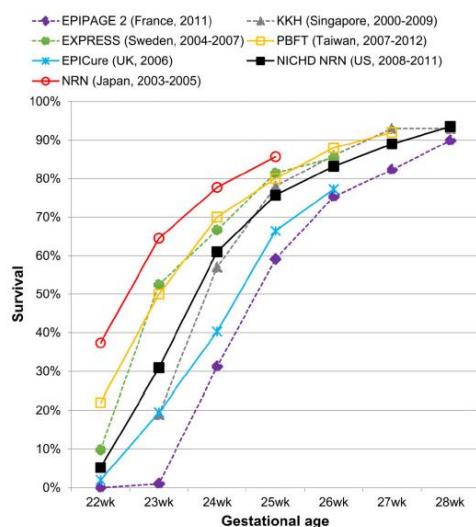
Piñeyro-Beltrán reportó en el estudio del hospital en Culiacán, mortalidad del 53% (de los 66 pacientes de MBPN , fallecieron 35) (10).

En los últimos 40 años, la introducción del esteroide materno prenatal, la terapia con surfactante, las nuevas estrategias ventilatorias, el manejo agresivo del ductus arterioso persistente, las mejorías de la nutrición, entre otros tratamientos han resultado en dramáticos cambios en el curso clínico y los resultados de prematuridad. Tal vez estos avances son lo que han permitido que aumente la tasa de supervivencia para los recién nacidos de 750g – 1500gr de peso. Las cifras pueden variar de acuerdo con el país como se observa en la gráfica de supervivencia según diferentes cohortes mundiales estudiadas. (Gráfica 1).

Según la Red de Investigación Neonatal (NRN por sus siglas en Inglés *Neonatal Research Network*), 74% de los prematuros extremos sobreviven a la hospitalización inicial del nacimiento, aunque por cada semana menos que se

tenga de edad gestacional hay efectos sustanciales sobre la mortalidad. Por ejemplo, en la cohorte del Cono Sur de América, la supervivencia por EG aumenta de manera progresiva y varía entre 28.6% a la semana 24 de EG y 90.6% a la semana 31 con una supervivencia global del 74% (11).

### **Gráfica 1. Tasa de supervivencia de los pacientes entre 750 y 1500 g en diferentes cohortes.**



Tomado de: Short and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. Am J Perinatol. 2016 February ; 33(3): 318–328. doi:10.1055/s-0035-1571202 (5)

El mayor aumento de la supervivencia para esta cohorte, se obtuvo entre la semana 24 y 25 de EG con un aumento del 18.1% y el aumento menos notorio se encontró en la semana 28 a 31 (de 2.3% a 2.8%) (11)

Méjico no ha sido ajeno a ese aumento en la supervivencia aunque en mucho menor medida. En el estudio del Hospital General, la tendencia de la mortalidad durante los años del estudio fue realmente hacia la disminución. La totalidad de defunciones para 1995 fue de 100 (25,7%) fallecidos mientras que en el 2001 fue de 40 (7.9%) (8). En Médica Sur se estudiaron 22 nacidos de 30 semanas o menos en un periodo de 3 años, de los cuales sobrevivieron 17 (77%) (13).

De mano con la supervivencia, van surgiendo las diferentes complicaciones y secuelas que estos pacientes deben afrontar por largos años incluyendo la adultez. Dentro de las más frecuentes, se encuentran la Hemorragia Intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular, síndrome de dificultad respiratoria, Displasia Broncopulmonar (DBP), la retinopatía del prematuro

(ROP), la persistencia del ductus arterial (DAP), infecciones, enterocolitis necrozante (ECN) y todas las alteraciones secundarias a problemas con el neurodesarrollo.

De todas ellas, la DPB, las infecciones respiratorias a repetición y todo lo relacionado con la función pulmonar, aunado algunas complicaciones que implica las alteraciones graves del neurodesarrollo, son las que se convierten en la razón de seguimiento de estos pacientes por parte del Neumólogo pediatra y por lo tanto nos centraremos en ellas.

### **Fisiopatología y diagnóstico**

En 1957, Northway utilizó por primera vez el término DBP para definir una patología respiratoria que aparecía fundamentalmente en grandes prematuros con enfermedad de membrana hialina (EMH) grave que requerían ventilación mecánica y oxígeno suplementario (14). Los lactantes con DBP tienen alteraciones radiológicas que incluyen áreas de pulmón colapsadas que alternan con áreas de hiperinsuflación y enfisema grave así como cambios histopatológicos que consisten en engrosamiento intersticial, fibrosis pulmonar e hipertrofia del músculo liso (15).

El cuidado crítico neonatal ha ido avanzando y se han ido introduciendo nuevas modalidades terapéutica. La terapia materna con esteroides aparecieron con los estudios de Liggins en 1972 donde se demostraba que una sola dosis de esteroide materno era capaz de aumentar la secreción de surfactante (16), favorecer el desarrollo estructural pulmonar mediante la producción de elastina y colágena y el adelgazamiento de tabiques pulmonares para mejorar el intercambio gaseoso (1). En 1994 el colegio americano de Ginecología y obstetricia, los institutos Nacionales de Salud y la Consensus Conference puntualizaron algunas indicaciones de su uso y se acordó que cualquier mujer con parto pretérmino entre la semana 24 y 34 está en condiciones de recibir terapia con 24 mg de Dexametasona o Betametasona en 48 horas (1).

Otra intervención que ha modificado la incidencia y gravedad de la EMH y con ello la DBP, es el tratamiento con Surfactante. La aprobación del primer surfactante pulmonar para uso en humanos ocurrió en Japón en 1988 y en 1990

fue liberado en Norteamérica. Existen surfactantes de origen natural o sintético. Los naturales son obtenidos de pulmones bovinos o cerdos y contienen lípidos junto con Dipalmitoil fosfatidinil-colina (DPPC) tripalmitoilglicerol y ácido palmítico además de algunas apoproteínas como SP-B y SP-C. Los sintéticos son producto de síntesis y tienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos y posteriormente se le adicionaron las proteínas. Las indicaciones del tratamiento con surfactante son tanto profilácticas en neonatos de riesgo (primera media hora) como de rescate (primeras 12 horas) cuando ya se ha establecido el SDR. Hasta hace unos años los surfactantes naturales eran la mejor opción por aquello que los sintéticos de primera generación no tenían proteínas, sin embargo para DBP no hay evidencia que soporte el menor número de pacientes con DBP con algún tipo de surfactante. Ya en la actualidad existen dos tipos de surfactantes sintéticos con proteínas similares a las apoproteínas de los surfactantes de origen animal y son una alternativa en el manejo del SDR sin mostrar diferencias en mortalidad, DBP y secuelas neurológicas (17).

El uso de estrategias ventilatorias menos agresivas también revolucionó las secuelas respiratorias con las que quedaban estos pacientes. Antes del desarrollo de los respiradores actuales con sensores y microchips, la ventilación mecánica (VMC) se realizaba con dispositivos de flujo continuo. Ciclados por tiempo y limitados por presión. Los nuevos modelos detectan el esfuerzo inspiratorio del paciente y lo sincronizan con el ciclo del respirador, miden flujo y volúmenes (volumen corriente [Vt], volumen minuto [Vm] y calculan en tiempo real datos de mecánica respiratoria. La ventilación mecánica limitada por presión ciclada por tiempo se ha estado sustituyendo por ventilación sincronizada con el paciente (18). Los Vt bajos y frecuencias elevadas se usan para conseguir un Vm adecuado con la menor presión pico, permitiendo hipercapnia moderada y evitando la hipocapnia (14). En la última década, se desarrolló la modalidad de ventilación mecánica con volumen garantizado la cual se considera segura y eficaz y con algunas ventajas en los menores de 1000 g para prevenir el barotrauma, disminuir la duración de la ventilación y la DBP (14).

Gracias a los sistemas de CPAPn y ventilación nasal no invasiva, muchos pacientes evitan la intubación.

Con el cambio de la gravedad de la EMH y la DPB fue apareciendo una nueva forma clínica caracterizada por trastorno respiratorio leve y transitorio con empeoramiento posterior asociado a reapertura del DAP y/o infecciones nosocomiales (14).

En 1988 se introduce el término “enfermedad pulmonar crónica” para definir aquellos pacientes que, sin reunir los criterios clásicos, presentaban síntomas respiratorios, alteraciones radiológicas y dependencia del oxígeno (14).

El término de DBP ha ido evolucionando en el tiempo por el aumento en la supervivencia de los de EBPN y el aumento en la prevalencia de formas más leves de DBP por la mejoría en el manejo del SDR del prematuro. La definición inicial basada solo en los requerimientos de oxígeno a los 28 días posnatales o 36 semanas de ED posmestral, no tenían en cuenta a los PE y/o de EBPN ni la gravedad de la enfermedad respiratoria. Esta definición comenzó a ser menos precisa para predecir los resultados. Por ejemplo, el uso de oxígeno a los 28 días de vida para un prematuro extremo puede ser por la inmadurez pulmonar y no por la DBP (19). Un neonato con EPBN con DBP leve que requirió el oxígeno dentro de los primeros 28 días de la edad, pero no a la semana 36, no sería diagnosticado como teniendo DBP si se usa la última definición. La ausencia de considerar la edad gestacional al nacer o la gravedad de la enfermedad llevó a replantear el concepto, especialmente para comparar la eficacia de diversas intervenciones terapéuticas y/o resultado a largo plazo de los neonatos EPBN con DBP (19).

Por tal motivo, en el 2001 se realiza un nuevo consenso a cargo del NICHD (*United States National Institute of Child Health and Human Development* por sus siglas en Inglés) y se define el tiempo de evaluación dependiendo de la edad gestacional del prematuro como se muestra en la tabla 1 (20).

Los cambios en la altitud pueden afectar la utilidad de la definición del consenso de NICHD porque la presión parcial arterial del oxígeno (PAO<sub>2</sub>) y la saturación de oxígeno son más bajas con el aumento de la altitud, lo que dificulta la comparación de las tasas de DBP utilizando los criterios de NICHD entre hospitales a gran altitud y aquellos a nivel del mar. Sin embargo, la corrección de

la presión barométrica, o el uso de una definición fisiológica estándar para la necesidad de oxígeno y el ajuste para el efecto de la altitud, permite una comparación más precisa de las tasas de DBP entre los hospitales (19).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos y clasificación de la DBP**

	Edad gestacional	
	< 32 semanas	≥ 32 semanas
<b>Momento para evaluar</b>	36 sem PMA o al alta, lo que ocurra primero	>28 días, pero < 56 de edad postnatal o al alta, lo que ocurra primero
<b>Tratamiento con oxígeno &gt;21% por al menos 28 días más:</b>		
<b>Leve</b>	Respira al aire ambiente	Respira al aire ambiente
<b>Moderada</b>	Requiere Fio2 < 30 %	Requiere Fio2 < 30 %
<b>Grave</b>	Requiere Fio2 ≥ 30% y/o CPAP o VM	Requiere Fio2 ≥ 30% y/o CPAP o VM

PMA: edad postmenstrual; Fio2: fracción inspirada de oxígeno; CPAP: presión positiva de la vía aérea; VM: ventilación mecánica;

\*Puede ser por oximetría de pulso.

La DBP generalmente se desarrolla en neonatos tratados con oxígeno y ventilación con presión. La persistencia de las características clínicas de la enfermedad respiratoria (taquipnea, retracciones, estertores) se consideran comunes a la descripción amplia de DBP y no se han incluido en los criterios de diagnóstico que describen la gravedad de DBP. Los lactantes tratados con oxígeno > 21 por ciento y/o presión positiva para enfermedades no respiratorias (por ejemplo, apnea central o parálisis diafragmática) no tienen DBP a menos que desarrollen también enfermedad del parénquima y presenten características clínicas de dificultad respiratoria. Un día de tratamiento con oxígeno > 21% significa que el bebé recibió oxígeno por más de 12 horas en ese día. El tratamiento con oxígeno > 21 % y/o presión positiva a las 36 semanas de PMA, o a los 56 días de edad postnatal o alta, no debe reflejar un evento "agudo", sino que debe reflejar la terapia diaria habitual del lactante durante varios días antes y después de las 36 semanas PMA, 56 días de edad postnatal, o alta

El problema respiratorio de estos pacientes va acorde con los conceptos embriológicos y por tanto anatómicos y funcionales. El nacimiento alrededor de la semana 26-28 de gestación, implica nacer con un desarrollo pulmonar al final de la etapa canalicular e inicio de la sacular. Periodos embrionarios caracterizados por una vía aérea inmadura, células epiteliales indiferenciadas, escasez de capilares y aérea de intercambio reducida. Así, el nacimiento prematuro aunado a la lesión aguda que se da con las intervenciones médicas y la posterior reparación de dichas lesiones representa una carga muy alta de riesgo para presentar morbilidades pulmonares más adelante (4).

El sistema respiratorio experimenta un significativo crecimiento y desarrollo durante el tercer trimestre de vida fetal y a través del primer año de vida. El volumen y la función pulmonar continúa aumentando en niños sanos y alcanza su pico máximo alrededor de la tercera década (14).

Además de la premurez, existen varios factores que favorecen el mal desarrollo y crecimiento del pulmón como lo son la desnutrición, déficit selectivo de micronutrientes, consumo de alcohol materno, exposición al cigarrillo, las infecciones respiratorias y la exposición a los contaminantes ambientales (4). Más allá de la premurez, la repercusión de estos factores y/o de los tratamientos recibidos en relación con la persistencia de los cambios pulmonares ya edades posteriores, es pobremente entendido (4)

La DBP se caracteriza por menor número de alvéolos, los cuales están agrandados y conlleva a una superficie menor de intercambio gaseoso.

Los hallazgos radiográficos durante el seguimiento son generalmente inespecíficos e incluyen la hiperinflación, infiltrados intersticiales difusos que pueden corresponder a fibrosis, edema o atelectasias. Estos cambios suelen desaparecer con la edad y son marcadores muy poco sensibles en relación a los cambios de la función pulmonar (21). La tomografía en pacientes escolares puede dar un poco más de información como por ejemplo identificar áreas de enfermedad localizada (Quistes grandes), pero en general, su utilidad clínica es incierta.

### **Seguimiento Respiratorio**

El seguimiento respiratorio de los pacientes con DBP es justificado bajo la premisa de evaluar el impacto a largo plazo que tienen los nuevos tratamientos aplicados en el periodo neonatal e identificar los factores de riesgo asociados a una evaluación desfavorable. La población diana para el seguimiento depende del personal técnico y humano de cada centro hospitalario (14).

Según la guía de CENETEC para niños con DBP, recomienda como punto de buena práctica clínica, la vigilancia por la consulta externa de Pediatría durante los primeros dos años de vida, con el apoyo multidisciplinario de Neumología, Neurología, Nutrición, Gastroenterología, entre otras, de acuerdo con las secuelas detectadas. La frecuencia de los controles y la duración del seguimiento

estarán determinados por la evolución clínica, los hallazgos funcionales y de estudios de imagen, la predisposición de los progenitores o responsables legales y de los intereses de los profesionales (14).

La guía argentina para el seguimiento de los pacientes displásicos una vez salen de la unidad neonatal, está dividida en: a) Atención en situaciones especiales donde se incluyen las infecciones respiratorias en los 2 primeros años de vida y las sibilancias recurrentes; b) Control ambulatorio de los lactantes en el primer año; c) Control ambulatorio de los preescolares y escolares.

En cualquiera de ellas, se establece la importancia de reconocer la enfermedad pulmonar crónica originada en el periodo neonatal como en entidad aparte que puede persistir en la infancia, la adolescencia y la etapa adulta.

## **6. Planteamiento del problema**

La displasia broncopulmonar como enfermedad crónica pulmonar, ha surgido como resultado del aumento de la supervivencia en los prematuros.

Algunos países como EE. UU. manejan alrededor de 10000 a 15000 pacientes por año. El alto número de pacientes tiene, además, implicaciones económicas importantes, puesto que ya está demostrado, en la mayoría de los estudios de seguimiento, que los lactantes con DBP presentan reingresos hospitalarios en los 2 primeros años de vida, principalmente por infecciones respiratorias y entre ellas las ocasionadas por el Virus Sincitial respiratorio, asma y problemas relacionados. Además pueden tener alteración de la función pulmonar hasta la adolescencia y adultez incluso en pacientes que presentan poca sintomatología respiratoria (21).

Los prematuros que sobreviven están en riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica con alteraciones fisiológicas como lo es la obstrucción fija del flujo de aire e hiperinsuflación incluso en etapas tardías de la vida.

La aparición de la DBP varía mucho acorde a las series estudiadas, en una cohorte americana de pacientes nacidos antes de la semana 33 en 18 unidades de cuidado intensivo neonatal, encontraron que el 16% de los MP presentaron DBP y en el grupo de los PE el 50% cumplieron los criterios para dicha

complicación (22). En Suramérica (Argentina-Chile-Perú -Uruguay) reportaron una incidencia del 23% de DBP en una serie de 385 pacientes nacidos entre 1997 y 1998 (23). En la red de trabajo NEOCOSUR donde participan países como Argentina, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay e incluyó pacientes de 16 Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal entre los años 2000 y 2003 con peso entre 500 g y 1500 g, se describió una incidencia de DBP del 24,4% y su incidencia disminuyó con el aumento de la edad gestacional. Los factores de riesgo para presentarla incluyeron el uso de surfactante, de ventilación mecánica, la presencia de fugas de aire como complicaciones y la aparición de sepsis tardía y enterocolitis necrozante (24).

Para el 2014, el grupo SIBEN el cual incluye 13 unidades de cuidado intensivo neonatal de países como Argentina, Perú, Ecuador, Colombia y México e incluye los pacientes menores a 1500 g, reportaron variedad de la incidencia de DBP enormemente entre las unidades neonatales ubicadas en ciudades sobre el nivel del mar vs las que estaban al nivel del mar tanto para la definición de 28 días con oxígeno (OR 12.7) como para el necesitar oxígeno a la semana 36 (OR 2.08) Al ajustar las necesidades de oxígeno por el peso y la presión barométrica, la frecuencia de DBP disminuyó considerablemente (25).

En México Flores Nava y colaboradores reportan una incidencia del 2% en casi 2000 neonatos manejados con ventilación mecánica, con mortalidad de 16% atribuida a la DBP. En 1995-1997 el Instituto Nacional de Perinatología se reportó una incidencia de 11.9% en menores de 1500g y de 28% en los menores de 1000g (26) y dentro de los factores de riesgo neonatal para el desarrollo de displasia encontraron la presencia de sepsis tardía (OR 7.29; 95% CI 1.61–35.8, p< 0.002) y dos o más episodios de sepsis (OR 7.60; 95% CI 1.46–44.6, p <0.004) (27).

Torres-Castro publicó en el 2016 las complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en el paciente neonatal, en 53 prematuros atendidos durante el 2014 y 2015 en un Hospital al Noroeste de México. Del total de pacientes, 19 estuvieron por debajo de 1500 g y un 15% presentaron DPB. Los principales factores asociados a la presentación de complicaciones en esta serie de pacientes fueron la edad de inicio de la ventilación, los

días de ventilación, el número de intentos de intubación y el número de reintubaciones (28).

Hasta el momento, diversos grupos académicos alrededor del mundo han estado estudiado la evolución desde diferentes aspectos de estos pacientes y se han encontrado con resultados diversos en cada una de las poblaciones analizadas.

EPICure, la cohorte de pacientes nacidos antes de la semana 25 entre Marzo y Diciembre de 1995 en Gran Bretaña e Irlanda, es una de las más analizadas y de los 219 pacientes que lograron obtener seguimiento clínico y valores espirométricos de 182 a la edad de los 11 años ; el 70% de los pacientes evaluados tenían el antecedente de DBP y al compararlos con niños de la misma edad y género, encontraron dos veces más frecuente el diagnóstico de asma con un 56% de las espirometrías de base alteradas, un 27% respondieron al broncodilatador y menos de la mitad de los pacientes con función pulmonar alterada recibían algún tipo de medicación (29).

Islam y colaboradores publicaron en el 2015, una revisión de resultados a corto y largo plazo de pacientes prematuros y con displasia broncopulmonar. Incluyeron artículos solo en inglés y publicados después de 1990. Los autores dividen los resultados en menores de 5 años , de 6 a 18 año y pacientes mayores de 18 años (4). Para los menores de 5 años, se encontró un crecimiento somático retardado en aquellos con DBP mientras que los no displásicos presentaron atrapamiento en la curva de crecimiento en los primeros 15 meses de vida. En cuanto a la sintomatología describen la DBP está fuertemente asociada con las necesidades de medicamentos broncodilatadores por la presencia de sibilancias hasta los 5 años y diagnóstico de asma y se ha descrito como un factor de riesgo independiente para presentar Asma en la niñez y se ha encontrado que es una enfermedad más prevalente en los displásicos al compararlos con grupos de niños a término. Sin embargo otros autores como Pramana y colaboradores en Suiza encontraron que el principal factor de riesgo para presentar síntomas obstructivos (sibilancias y tos) en el primer año de vida en pacientes pretérmino no fue el antecedente de DBP sino la convivencia con otros niños (30). Los síntomas respiratorios de predominio obstructivos bajos son frecuentes en estos

pacientes porque quedan con patrones de hiperreactividad bronquial que pueden durar hasta los 8 años (31).

En cuanto a función pulmonar muestran valores anormales en Volumen espiratorio forzado (VEF), capacidad vital (CV) y capacidad funcional residual (CFR) así como obstrucción al flujo de aire cuando se les realizaban estudios de Pletismografía en lactantes. Las alteraciones del flujo persistieron en el tiempo a pesar de la mejoría clínica. También describen volúmenes pulmonares reducidos, con aumento de la CFR y del volumen residual (VR). Los estudios mostraron que solo un tercio de los pacientes tuvieron respuesta significativa al uso del broncodilatador y quienes usaban esteroides inhalados y broncodilatadores tuvieron valores mayores de CFR. En los menores de 5 años muestran en general, valores más bajos de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y solo un tercio de ellos, mejoran con la administración del broncodilatador.

En los niños de edad escolar entre los 6 y los 18 años, con antecedente de DBP, los parámetros espirométricos han mostrado obstrucción al flujo , con un VEF1 y flujos medios disminuidos, mientras que los valores de CFR y capacidad pulmonar total (CPT) fueron normales aunque la relación VR/CPT si ha estado más pronunciada y sugestivo de atrapamiento aéreo (4). Pocos estudios han evaluado la difusión con monóxido de carbono y sugieren alteración en la capacidad de difusión (32) .

En este grupo de edad, existen estudios donde los resultados en función pulmonar son controvertidos, ya que algunos autores como Doyle y colaboradores encontraron diferencias significativas en la relación VEF1/CVF tanto a la edad de 8 años como a los 18 años entre muy prematuros, menores de 1500g con y sin DBP en una cohorte de 147 niños australianos (33) mientras que un grupo de 43 pacientes italianos de MBPN al comparar los mismos parámetros espirométricos entre displásicos y no displásicos a la edad de 8 años la única diferencia significativa fue la relación VR/CPT significativamente más alta en los prematuros con DBP (34).

El seguimiento de los pacientes MP y PE está muy bien estudiado en los países industrializados, mientras que en países en desarrollo son realmente un material

académico muy escaso y el campo de desconocimiento sobre su desenlace clínico, radiológico y de función pulmonar es realmente amplio. Además los pocos estudios existentes varían en sus resultados acorde a cada población y dificulta un poco la toma de decisiones a la hora de dar seguimiento y tratamiento a estos pacientes.

Para el Neumólogo pediatra es de vital importancia conocer el desenlace a nivel pulmonar, de los pacientes muy prematuros y prematuros extremos por la morbilidad que acarrea principalmente en los 2 primeros años de vida, pero que se continua hasta la adultez.

Los prematuros son pacientes en los que las infecciones respiratorias desencadenan un cuadro clínico más complicado, presentan síntomas obstructivos más frecuentes, es una población en la son más prevalentes algunas enfermedades como el Asma y de más difícil control. Además de no presentar mayor sintomatología, pero tener alteración en la función pulmonar.

Sin embargo, este patrón de comportamiento no es el mismo según las publicaciones ya descritas y para el médico en formación en Neumología y el Departamento que está cargo del cuidado y seguimiento de estos niños es aportante conocer las características integrales de los mismos. No necesariamente todos los prematuros extremos o los muy prematuros llegan a tener limitaciones desde el punto de vista pulmonar, pero aún no está claro cuáles son los factores que influyen en ello. Hasta el momento existe la problemática que no saber la estadística más básica en el servicio en cuanto al número de pacientes que se tienen y cuáles es su panorama actual.

La toma de decisiones se hace más fácil y segura cuando se tienen los antecedentes de la población que se maneja y el comportamiento más frecuente de sus complicaciones. La intervención oportuna de las secuelas de la prematuza, en especial de la DBP, es un tratamiento complejo y poco estandarizado alrededor del mundo, más en países donde los recursos son limitados o ausentes y existen otros factores que obstaculizan una adecuada terapeútica como sería el caso de Ciudad de México. El conocer mejor los pacientes y sus frecuencias en cuanto a intervenciones realizadas y resultados,

resuelve parcialmente la duda sobre cómo se está comportando los prematuros seguidos en el Instituto y poder optimizar los recursos.

### **7. Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la caracterización demográfica, clínica, radiológica y de función pulmonar de los prematuros de menos de 32 semanas y de muy bajo peso al nacer ( $\leq 1500\text{gr}$ ) seguidos en la consulta externa de Neonatología y Neumología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría (INP) hasta el año 2018.

### **8. Justificación**

El aumento de la supervivencia de los prematuros ha mejorado en los últimos años y por consecuente, el número de pacientes con complicaciones a nivel pulmonar.

El porqué de la actual investigación, radica en ese incremento de prematuros con secuelas respiratorias que se muestran de una manera diferente en la clínica, los hallazgos radiológicos y de función pulmonar y exigen de parte de sus médicos tratantes el entendimiento y claridad sobre su curso clínico.

La identificación, intervención y seguimiento de las patologías pulmonares del prematuro extremo y el muy prematuro, hacen parte de la consulta médica diaria del Neumólogo y por ende de las competencias del Pediatra con formación en Neumología pediátrica por lo que es relevante conocer cómo se comporta la población con la que trabajamos día a día y es este uno de los mayores aportes del trabajo investigativo.

En el INP, no se ha realizado ningún estudio donde se caracterice a este grupo de pacientes y se describan las características clínicas y los resultados en función pulmonar. Se espera llenar este vacío de conocimiento con énfasis especial en la aplicación de nuevos recursos tecnológicos adquiridos en el departamento como lo es la oscilometría de impulso, entre otros. Los beneficiados en todo este proceso incluyen pacientes, médicos residentes y médicos adscritos.

## **9. Objetivos**

### **9.1 General**

9.1.1 Caracterizar a los pacientes nacidos antes de 32 semanas y de menos de 1500 g, atendidos en la consulta externa de Neumología hasta junio de 2018, en los aspectos demográficos, clínicos, radiológicos y de función pulmonar.

### **9.2 Específicos**

9.2.1 Describir la edad, género, clasificación social y procedencia de los pacientes

9.2.2 Categorizar el estado antropométrico actual de cada uno de los pacientes.

9.2.3 Establecer las características clínicas perinatales y posnatales, en función de la edad gestacional y el peso al nacer

9.2.4 Identificar los patrones radiológicos y las anomalías estructurales en los estudios imagenológicos del tórax.

9.2.5 Conocer la función pulmonar de los pacientes, mediante oscilometría de impulso, difusión de monóxido de carbono (DLCO), espirometría y/o pletismografía.

9.2.6 Describir la función pulmonar entre pacientes prematuros con y sin Displasia broncopulmonar.

9.2.7 Interpretar las pruebas de función pulmonar en función de los hallazgos clínicos para la edad gestacional y el peso al nacer

9.2.8 Describir los resultados de la función pulmonar con los hallazgos radiológicos.

## **10. Material y métodos**

### **10.1 Enfoque metodológico de la investigación**

El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo en la medida en que se hallarán las frecuencias y porcentajes.

### Tipo de Estudio

Es un estudio de tipo observacional, descriptivo, trasversal, retrospectivo, que pretende caracterizar la población con prematuridad en el Instituto Nacional de Pediatría, a través de la revisión de los expedientes y de la realización de pruebas de función pulmonar de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

### 10.2 Población de estudio

La población por estudiar incluye todos los pacientes con antecedente de prematuridad de menos de 32 semanas y/o de muy bajo peso al nacer ( $\leq 1500\text{gr}$ ) seguidos en la consulta externa de Neonatología y Neumología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría (INP) hasta el año 2017.

### **Diseño muestral**

No se realiza tamaño de muestra puesto que se toma la totalidad de los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

#### **10.2.1 Criterios de selección**

- \*Haber nacido antes de la semana 32 de edad gestacional y/o con  $\leq 1500\text{ g}$
- \* Tener al menos dos consultas de seguimiento en el servicio de Neumología durante el transcurso de la vida.

#### **10.2.2 Criterios de Inclusión**

- \* Pacientes nacidos entre junio de 1999 hasta junio de 2012.
- \* No tener alguna comorbilidad respiratoria y/o enfermedad mayor no relacionada con la prematuridad

#### **10.2.3 Criterios de exclusión:**

- \*Los pacientes que no cumplen los criterios de inclusión
- \*Aquellos que lleven seguimiento simultáneo en dos instituciones

### **10.3 Técnicas de recolección de información**

Fuentes de información: En la presente investigación se contará con dos fuentes principales de información:

1. Para la caracterización clínica, demográfica, radiológica y de laboratorio, la información será obtenida mediante la búsqueda, revisión y análisis de las historias clínicas de los diagnósticos de egreso con prematuza y/o displasia broncopulmonar
2. Los pacientes que no cuente con pruebas de función pulmonar y sea posible realizarlas, se actualizarán.

**Proceso de obtención de la información:** Posterior a la aprobación del comité de ética y los entes administrativos se accederán a los archivos de las historias clínicas de los pacientes de consulta que tengan alguno de los diagnósticos relacionados con parto prematuro y /o displasia broncopulmonar. Los códigos CIE-10 a tener en búsqueda en los sistemas de información son:

Código	Enfermedad
P07.0	Peso extremadamente bajo al nacer
P07.1	Otro bajo peso al nacer
P07.2	Inmadurez extrema
P07.3	Otros recién nacido pretérmino
P27	Enfermedad respiratoria crónica originada en el periodo neonatal
O60	Parto prematuro
J44.0	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con infección aguda de las vías aéreas respiratorias inferiores
J44.1	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con exacerbación aguda, no especificada
J44.8	Otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas especificadas
J44.9	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no especificada

## 10.4 Variables

Nº	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
1	Fecha de Nacimiento	Dia, mes y año exacto de nacimiento registrado en el expediente	Cuantitativa	Continua	Día . Mes.Año
2	Edad	Meses cumplidos	Cuantitativa	Ordinal	Meses cumplidos
3	Género	Genero	Cualitativa	Nominal	Hombre=1 Mujer=2
4	Etnia	Etnia	Cualitativa	Nominal	Mestizo= 1 Blanca= 2 Negra= 3 Indígena= 4 Otra=5
5	Procedencia	Estado de residencia	Cualitativa	Nominal	Nombre del estado
6	Clasificación social	Nivel asignado en el Instituto acorde a su evaluación social	Cualitativa	Ordinal	Nivel 1=1 Nivel 2=2 Nivel 3=3 Nivel 4=4 Nivel 5=5 Nivel 6 = 6 Nivel K=7
7	Especialidad de manejo	Departamento por el cual ha sido manejada	Cualitativa	Nominal	Neonatología =1 Neumología= 2 Ambas = 3

### Antecedentes Prenatales

8	Número de consultas prenatales	Controles médicos realizados antes del nacimiento	Cuantitativa	Continua	Número de consultas
9	Tabaquismo materno	Consumo de cigarrillo en la madre	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2 SD =3
10	Corioamnionitis	Infección intramniótica registrada en la historia clínica del paciente	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2
11	Preeclampsia	Hipertensión materna durante el embarazo con proteinuria diagnosticada y registrada en el expediente	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2
12	Retardo del crecimiento intrauterino	Incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento y debe estar diagnosticado por el ginecólogo o por el Neonatólogo.	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2
13	Familiar en primer grado con atopía	Padres o hermanos con diagnóstico de Dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma y/o alergia alimentaria	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2 SD =3

## **Continuaciones variables**

<b>Antecedentes Perinatales</b>					
1 4	Edad gestacional al nacer	Semanas de gestación definidas por el neonatólogo y/o ginecología idealmente por ecografía y/o Capurro	Cuantitativa	Continua	Número de semanas
1 5	Peso al nacer	Peso registrado	Cuantitativa	Continua	Peso en gramos
1 6	Talla al nacer	Talla registrada al nacer	Cuantitativa	Continua	Talla en centímetros
1 7	Apgar al minuto	Puntuación de Apgar al minuto	Cuantitativa	Continua	Puntaje
1 8	Apgar a los 5 minutos	Puntuación de Apgar a los 5 minutos	Cuantitativa	Continua	Puntaje
1 9	Esteroides maternos	Aplicación de 24 mg de Dexatemetasona o Betametasona en 48h previo al nacimiento	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2 SD =3
2 0	Asfixia perinatal	Registro de este diagnóstico por parte del Neonatólogo	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2
<b>Antecedentes posnatales</b>					
2 1	Tiempo total de uso de Oxígeno	Días en total que requirió del uso de oxígeno mediante cualquier dispositivo	Cuantitativa	Continua	Días totales de oxígeno
2 2	Uso de Ventilación mecánica invasiva	Uso de Ventilación de alta frecuencia y/o ventilación convencional durante la primera hospitalización (se incluye si fue un reingreso en menos de 48h)	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2 SD =3
2 3	Días en ventilación mecánica invasiva (VMI)	Tiempo en días que estuvo con la VMI	Cuantitativa	Continua	Días de VMI
2 4	Uso de Ventilación mecánica no invasiva	Uso de soporte respiratorio cuya interfase entre el ventilador y el paciente es una cánula o mascarilla facial (CPAP-cánula de alto flujo) durante la primera hospitalización (se incluye si fue un reingreso en menos de 48h)	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2 SD =3
2 5	Días en ventilación mecánica no invasiva	Tiempo en días que estuvo con la VMNI	Cuantitativa	Continua	Días de VMI
2 6	Cumple criterios de DBP	Se considera cuando requirió oxígeno por más de 28 días y/o cuando tenga este diagnóstico por parte de Neonatología	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2 SD =3
2 7	Clasificación de la DBP	Se clasificará acorde a la FIO2 en el momento de la evaluación según la definición de DBP	Cualitativa	Nominal	Leve =1 Moderada =2 Grave =3
2 8	Neumotórax	Presencia de aire en la cavidad pleural durante la primera hospitalización	Cualitativa	Nominal	Si= 1 No= 2

## Continuaciones variables

29	Enfisema Intersticial	Presencia de aire en el espacio perivasculares del pulmón agudo o persistente durante la primera hospitalización	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
30	Atelectasias	Colapso alveolar presentado durante la primera hospitalización	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
31	Ductus arterioso persistente	Presencia de estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar , más allá de la primera semana	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
32	Edema agudo de pulmón	Síndrome de dificultad respiratoria agudo secundario a la presencia anormal de líquido en los espacios extravasculares del pulmón durante la primera hospitalización	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
33	Hipertensión pulmonar	Presión media de la arteria pulmonar de 25 mmHg en reposo y más de 30mmHg en ejercicio medido por cateterismo o ecocardiografía	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
34	Clasificación de la HAP	Acorde al valor se clasificará	Cualitativa	Nominal	Leve =1
					Moderada =2
					Grave =3

## Datos clínicos

35	Peso actual	Peso registrado en la última consulta de Neumología y/o Neonatología	Cuantitativa	Continua	Peso en gramos
36	Talla actual	Talla registrada en la última consulta de Neumología y/o Neonatología	Cuantitativa	Continua	Talla en centímetros
37	Índice de masa muscular (IMC)	Relación del peso sobre la talla al cuadrado	Cuantitativa	Continua	IMC
38	Peso/Talla	Es la relación que existe entre el peso del paciente y la talla. Se usarán los valores de la OMS para los menores de 2 años y del CDC para los mayores de 2 años	Cuantitativa	Ordinal	>-3 DE: DNT aguda grave =1 Entre -2 y -3 DE: DNT aguda moderada Entre -2 y -1: Riesgo de peso bajo para la talla Entre -1 y +1: Normal Entre +1 y +2: Sobre peso >+ 2 DE: Obesidad
39	Peso/edad	Es la relación que existe entre el peso del paciente y la talla. Se usarán los valores de la OMS para los menores de 2 años y del CDC para los mayores de 2 años	Cuantitativa	Ordinal	>-3 DE: DNT global grave =1 Entre -2 y -3 DE: DNT global moderada Entre -2 y -1: Riesgo de DNT global Entre -1 y +1: Normal

## Continuaciones variables

40	Talla/edad	Es la relación que existe entre el peso del paciente y la talla. Se usarán los valores de la OMS para los menores de 2 años y del CDC para los mayores de 2 años	Cuantitativa	Ordinal	>-3 DE: DNT crónica grave =1 Entre -2 y -3 DE: DNT crónica moderada Entre -2 y -1:Riesgo de talla baja para la edad Entre -1 y +1: Normal
41	IMC/edad	IMC relacionado con la edad y se usará en pacientes mayores de 5 años	Cuantitativa	Ordinal	Delgadez=1 Sobrepeso =2 Obesidad =3
42	Número de Hospitalizaciones después de la primera	Más de 24 horas de estancia hospitalaria por causa respiratoria	Cuantitativa	Continua	Número
43	Bronquiolitis	Primer episodio sibilante precedido de cuadro respiratorio superior	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
44	Número de Neumonías virales	Infección del parénquima pulmonar por virus diagnosticado por clínica y/o radiología por parte del médico tratante	Cuantitativa	Continua	Número
45	Número de Neumonías bacterianas	Infección del parénquima pulmonar por bacterias diagnosticado por clínica y/o radiología por parte del médico tratante	Cuantitativa	Continua	Número
46	Número de Neumonías mixtas	Infección del parénquima tanto por virus como bacterias diagnosticada por el médico tratante	Cuantitativa	Continua	Número
47	Ha requerido VMI en algunas de las hospitalizaciones	Uso de Ventilación de alta frecuencia y/o ventilación convencional en alguna hospitalización posterior a la primera	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
48	Número de días de VMNI	Número de días en VMI	Cuantitativa	Continua	Número de días
49	Ha tenido aislamiento de algún virus respiratorio	Tiene panel viral positivo para algún virus en cualquier cuadro respiratorio incluyendo la primera hospitalización	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
50	Cuál Virus respiratorio	Virus aislado	Cualitativa	Nominal	Virus aislado
51	Usa oxígeno actualmente	Aporte con cualquier dispositivo de Oxígeno para saturación mayor de 90% o >93% acorde a los msnm	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
52	Bajo qué modalidad lo usa	Horas al día en las que requiere el aporte de oxígeno	Cualitativa	Nominal	24h =1
					12h =1
53	Síntomas obstructivos bajos	Número de episodios sibilantes en los últimos 12 meses	Cuantitativa	Continua	Número de episodios

## **Continuación de variables**

54	Síntomas con el ejercicio	Presencia de disnea, tos o sibilancias con el ejercicio en los últimos 12 meses	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
55	Asma	Enfermedad crónica inflamatoria de la vía aérea con obstrucción variable al flujo diagnosticada por el Neumólogo	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
56	Rinitis alérgica	Inflamación crónica de la mucosa nasal mediada por componentes alérgicos, diagnosticada por Neumología y/o ORL	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
57	Enfermedad por Reflujo Gastro esofágico	Paso retrogrado sin esfuerzo del contenido gástrico que supera la capacidad defensiva de la mucosa esofágica y produce daño local o sistémico	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
58	Neumopatía por aspiración	Síntomas respiratorios crónicos secundarios a la aspiración de material ajeno a la vía aérea	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
59	Estenosis Subglótica	Estrechez de la zona subglótica diagnosticada por broncoscopía	Cualitativa	Nominal	Si= 1
					No= 2
<b>Patrón radiológico</b>					
69	Edad de la última radiografía	Edad de la última radiografía	Cuantitativa	Continua	Número de meses
61	Hallazgos de la última radiografía	Descripción de los hallazgos por Neonatólogo, radiólogo o Neumólogo	Cualitativa	Nominal	Descripción de los hallazgos radiológicos
62	Edad de la última Tomografía computarizada de tórax(TAC)	Edad de la última tomografía	Cuantitativa	Continua	Número de meses
63	Hallazgos de la última (TAC)	Descripción de los hallazgos por Neonatólogo, radiólogo o Neumólogo	Cualitativa	Nominal	Descripción de los hallazgos radiológicos
<b>Pruebas de función pulmonar</b>					
64	Oscilometría	Prueba de función respiratoria para evaluar la impedancia del sistema respiratorio a diferentes frecuencias de oscilación y permite conocer de forma indirecta si el patrón funcional es compatible con obstrucción bronquial o restricción.	Cualitativa	Nominal	1=No tiene
					2=Normal
					3=Obstrucción distal
					4=Obstrucción proximal
					5=Sugiere restricción
65	Edad de la oscilometría	Edad en la se realizó la oscilometría	Cuantitativa	Continua	Número de meses

## Continuación de variables

66	Espirometría	Prueba básica de función mecánica respiratoria y mide la máxima cantidad de aire que puede ser exhalada desde un punto de máxima exhalación.	Cualitativa	Nominal	1=No tiene 2=Normal 3=Obstrucción leve 4=Obstrucción moderada 5=Obstrucción moderadamente grave 6=Obstrucción grave 7=Obstrucción muy grave
67	Edad de la espirometría	Edad en la se realizó la espirometría	Cuantitativa		Edad de meses
68	Pletismografía	Prueba de función respiratoria que mide el volumen de gas intratorácico (TGV) y la resistencia específica de la vía (sRaw)	Cualitativa		1=No tiene 2=Normal 3=Restricción 4=Hiperinsuflación
69	Edad de la pletismografía	Edad en la se realizó la pletismografía	Cuantitativa		Edad de meses
70	Difusión de Monóxido de carbono (DL,CO)	Se usa para evaluar la transferencia de oxígeno desde el espacio alveolar hasta la hemoglobina de los eritrocitos contenidos en los capilares pulmonares. Pruebas de intercambio de gases a nivel pulmonar.	Cualitativa		1=No tiene 2=Normal 3=Disminuida 4=Aumentada
71	Edad de DL,CO	Edad en la se realizó el DL,CO	Cuantitativa		Edad de meses

## Tratamiento

72	Esteroides Inhalado	Medicamento antiinflamatorio de diversa potencia que puede ser suministrado por vía inhalatoria mediante inhalador de dosis medida, nebulizador e inhalador presurizado por un mínimo de tres meses	Cualitativa	Nominal	Si= 1  No= 2
73	Dosis	Cantidad de esteroide ordenado en 24h y se clasifica la dosis dependiendo de la potencia del esteroide.	Cualitativa		Bajas =1 Medias=2 Altas=3
74	Diurético	Medicamento que aumenta la eliminación de orina y electrolitos y que lo esté usando en la actualidad	Cualitativa	Nominal	Si= 1  No= 2
75	Broncodilatador de acción corta	Medicamento inhalado o nebulizado que favorece la broncodilatación y que lo esté usando en la actualidad	Cualitativa		Si= 1  No= 2
76	Anticolinérgico inhalado	Medicamento inhalado o nebulizado que favorece la broncodilatación y disminución de secreciones que lo esté usando en la actualidad	Cualitativa	Nominal	Si= 1  No= 2

## **10.5 Análisis estadístico**

Se realizará un análisis univariado. Para las variables continuas se expresarán las medidas de resumen, medias o medianas con sus respectivas medidas de dispersión (Desviación estándar o Rango Intercuartílico). Para las variables categóricas se expresarán como proporciones.

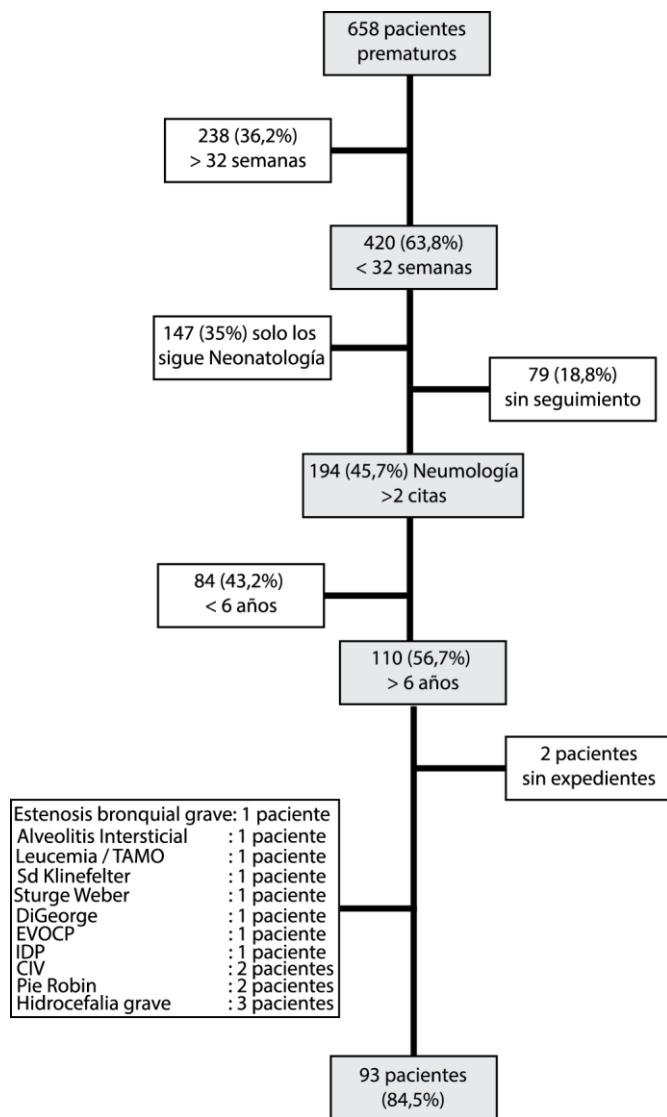
Para el análisis bivariado se seleccionarán las variables para dar mayor claridad en la descripción de los resultados.

Los datos se recogerán en una tabla de Excel que luego se exportará en el software estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 21.

## **11. Resultados**

En los registros institucionales de consulta externa, se encontraron 658 pacientes prematuros ( $< 37$  semanas) y 56 pacientes sin conocer la edad gestacional. Los menores de 32 semanas y/o con peso  $\leq 1500$  g corresponden al 63.8% (n:420) y entre éstos prematuros, el 35% (n:147) son seguidos solo por Neonatología, el 18.8% (n:79) no tienen ningún tipo de seguimiento ni neumológico ni por neonatología y el 45.7% (n:194) han sido vistos por Neumología por lo menos en dos ocasiones durante el tránscurso de la vida. En la gráfica 2 se muestra la tabla de la población final de 93 pacientes, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión. El punto de corte de 6 años en adelante se define por los pacientes con posibilidad de realizar las pruebas de función respiratoria con los equipos disponibles en el hospital. En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas por peso al nacimiento.

## Gráfica 2. Población de estudio



TAMO: Trasplante de médula ósea; Sd: síndrome; EVOCP: enfermedad veno-oclusiva obstructiva crónica pulmonar; IDP: inmunodeficiencia primaria; CIV: comunicación interventricular;

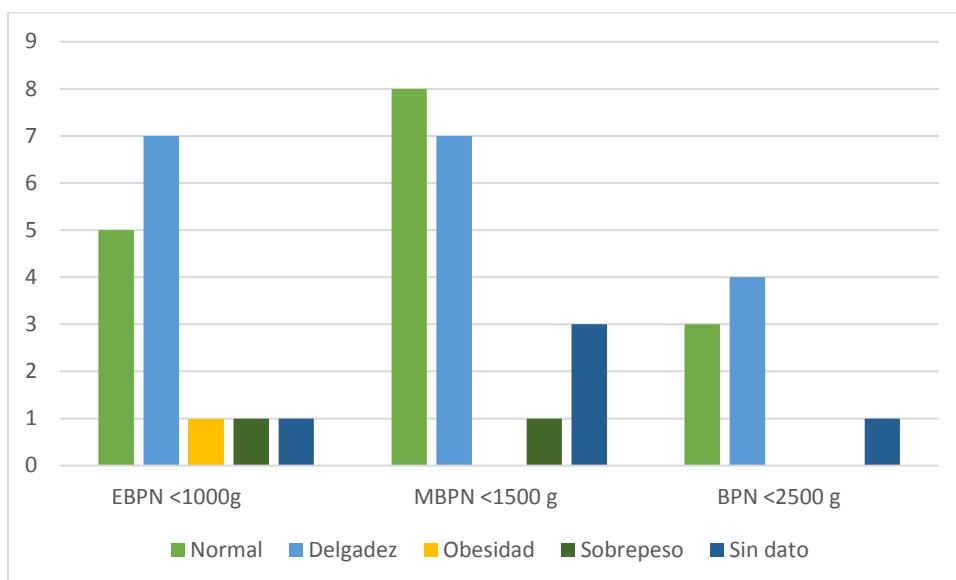
**Tabla 2. Variables sociodemográficas**

Variable	EBPN <1000g n: 32 (%)	MBPN <1500 g n:47 (%)	BPN <2500 g n:14 (%)	Total n:93 (%)
<b>Grupo de edad</b>				
6-10años	28 (87.5)	38 (80.8)	9 (64.2)	75 (80.6)
11-14 años	1 (3.1)	7 (14.8)	5 (35.7)	13 (13.9)
≥15 años	3 (9.3)	2 (5.4)	0	5 (5.37)
<b>Género</b>				
Femenino	17 (53.1)	15 (31.9)	5 (35.7)	37 (39.7)
Masculino	15 (46.8)	32 (68)	9 (64.2)	56 (60.2)
<b>Nivel</b>				
1	11 (34.3)	15 (31.9)	2 (14.2)	28 (30.1)
2	14 (43.7)	24 (51)	9 (64.2)	47 (50.5)
3	7 (21.8)	8 (17)	3 (21.4)	18 (19.3)
<b>Procedencia</b>				
CDMX	26 (81.2)	28 (59.5)	9 (64.2)	63 (67.7)
Estado de México	5 (15.6)	13 (27.6)	3 (21.4)	21 (22.5)
Guerrero	1 (3.1)	0	1 (7.14)	2 (2.1)
Hidalgo	0	1 (2.1)	0	1 (1)
Puebla	0	1 (2.1)	0	1 (1)
Tlaxcala	0	1 (2.1)	0	1 (1)
Yucatán	0	1 (2.1)	0	1 (1)
SD	0	2 (4.25)	1 (7.14)	3 (3.2)

EBPN: Extremadamente bajo peso al nacer; MBPN: Muy bajo peso al nacer ; BPN: Bajo peso al nacer

En cuanto al estado nutricional, se buscó en la totalidad de los pacientes, el IMC durante el último año y se pudo calcular en el 54.8% (n:51) de los pacientes. El 50.9% se encontró con IMC debajo de lo normal (n:26), seguido de pacientes en rango de normalidad en el 41.1% (n:21) e igual porcentaje (3.9%, n:2) para pacientes en sobrepeso y obesidad. Al extraer el subgrupo de pacientes vistos en los últimos tres años en la consulta de Neumología (n:42) sigue predominando los pacientes con IMC bajo con el 42.8% (n:18), seguido de los pacientes con IMC normal con un 38% (n:16). Los pacientes con muy bajo peso al nacer son los que tienen la mayoría de los pacientes en rango de normalidad (gráfica 3).

**Gráfica 3. Índice de masa corporal de los pacientes vistos en el periodo 2016-2018 y su relación con el peso al nacer**



Al revisar los antecedentes prenatales y perinatales, el grupo de muy prematuros (MP) fue el más frecuente con el 62.4% (n:58) de los pacientes y el 58.6% (n:34) estuvieron en el grupo de muy bajo peso al nacer (MPBN) con una mediana del peso de 1280 (DE 310); el 35.5% (n:33) pertenecía al grupo de prematurez extrema (PE) y de ellos, el 66.6% (n:22) estuvo en el grupo de peso extremadamente bajo al nacer (EBPN) con una mediana del peso de 950 (DE: 197). Por último, el grupo de pretérminos con solo 2 pacientes que corresponde al 2.2 % y entraron en el estudio por tener peso menor de 1500 g (tabla 3).

De los datos prenatales se describe que el 8.6 % (n:8) de las madres tuvieron tabaquismo positivo durante el embarazo y el 75% (n:6) de sus hijos pertenecieron al grupo de MBPN (1000-1500 g). El 7.5 % (n:7) reportaron corioamnionitis y el 42% (n:3) de los pacientes pertenecían al grupo de EBPN (<1000 g) y el 58% restante (n:4) se distribuyó equitativamente en los demás grupos de MBPN y BPN. Las madres con problemas hipertensivos durante el embarazo, preeclampsia y eclampsia, correspondieron al 21.5 % (n: 20) y su distribución por peso al nacer fue del 50% (n:10) para cada uno de los grupos de EBPN y

MBPN. Solo el 3.2 % (n:3) de las historias clínicas revisadas, reportaron a sus prematuros con RCIU.

**Tabla 3. Distribución de pacientes por edad gestacional y peso al nacer**

	EBPN <1000 g n:32	MBPN <1500 g n:47	BPN <2500 g n: 14
<b>PE: &lt; de 28 semanas de EG. n:33</b>	22	11	0
<b>MP: &lt; de la semana 32 de EG n: 58</b>	10	34	14
<b>PT: de la semana 34 a la 36 + 6 días n:2</b>	0	2	0

El dato de aplicación de esteroides prenatales se logró encontrar en el 73% de los expedientes (n:68) y la mayoría (64.7%, n:44) no recibió el esquema completo. De los que recibieron los esteroides (n:24), dos tercios (n:16) pertenecen a los de MP.

En la descripción de los hallazgos posnatales en cada uno de los expedientes de la población estudiada, se encontró que el 92.4% (n:86) requirió ventilación mecánica invasiva al nacer con una mediana de 30 días (DE 23.5) de intubación. El reporte de haber recibido o no, ventilación mecánica no invasiva fue del 63.4% (n:58), de los cuales el 46.5% (n:27) si la recibió con una mediana de 6.5 días (DE 11).

El 91.4% (n:85) cumplieron con los criterios de displasia broncopulmonar. El 45.2% (n:42) la presentó en grado moderado, el 17.2% (n:16) clasificó como grave, el 16.1% (n:15) fue leve y en un 13% (n:12) no fue posible clasificarla con los datos del expediente. Al relacionar la frecuencia de DBP en función de la edad gestacional, el 97% (n:32) de los PE presentaron la enfermedad. De los MP, el 88% (n:51) y de los PT el 100% (n:2). Tanto en el grupo de los PE como

en los MP, la mayoría de los displásicos se presentó como moderada. Si se describe la frecuencia de DBP en función del peso al nacer, el 100% de los de EBN presentaron displasia, el 89% de los de MBPN y el 78% de los de BPN. En los tres grupos, predominó la DBP moderada. En la tabla 4 se describen otros datos de los niños con y sin DBP.

En cuanto a las pruebas de función respiratoria, de la totalidad de los pacientes, el 33% (n: 31) tenía como mínimo una prueba de función respiratoria. La prueba más realizada fue la espirometría con 71 procedimientos distribuidos de la siguiente manera: 12 pacientes con 1 espirometría, 8 pacientes con 2 espirometrías, 5 pacientes con tres espirometrías, 2 pacientes con 5 espirometrías, 3 pacientes con 6 espirometrías. La oscilometría se reportó en tres pacientes y tanto la pletismografía como el DLCO se encontraron en dos pacientes.

Las espirometrías se describieron en función de presencia o no de DBP. De los pacientes sin displasia broncopulmonar solo tres contaron con la prueba (tabla 4 y 5). Los dos primeros pacientes contaron con espirometría normal y solo el tercer paciente ha presentado obstrucción leve y moderada y una espirometría sugerente de restricción sin confirmarse por pletismografía. Al revisar aspectos prenatales, perinatales y posnatales de esta paciente no se encontraron datos relevantes más que tener paladar hendido y ser hija de madre con preeclampsia (tabla 5).

De los pacientes con DBP y espirometrías, el 28% (n:24) tuvieron al menos una espirometría. El 37% (n:9) fueron normales y solo 1 con respuesta al broncodilatador, el 33% (n:8) tuvieron obstrucción leve, la mayoría sin respuesta al broncodilatador (5 de 8). El 12% (n:3) con obstrucción moderada, 2 de 3 sin respuesta. El 12% (n:2) con obstrucción moderadamente grave, la mitad responde al broncodilatador. El 7% (n:6) de los pacientes no lograron pruebas interpretables. De la totalidad de las espirometrías normales y con obstrucción (n:24), el 79% (n:19) no tuvieron respuesta al broncodilatador.

En la tabla 6 se discriminan el resultado de la primera espirometría acorde al grado de DBP.

**Tabla 4. Descripción de los niños con y sin DBP**

Variable	Displasia Broncopulmonar					No n:8 (%)	
	Si				Total n:85 (%)		
	Leve n:15 (%)	Moderada n: 42 (%)	Grave n:16 (%)	SD n:12 (%)			
<b>Género</b>							
Femenino	5	17	5	6	33 (39)	4 (50)	
Masculino	10	25	11	6	52 (61)	4 (50)	
<b>Edad gestacional</b>							
PE	3	15	9	5	32 (38)	1 (12.5)	
MP	10	27	7	7	51 (60)	7 (87.5)	
PT	2	0	0	0	2 (2)	0	
<b>Peso al nacer</b>							
EBPN	2	15	11	4	32 (38)	0	
MBPN	10	22	3	7	42 (49)	5 (71)	
BPN	3	5	2	1	11 (13)	3 (37.5)	
<b>VMI</b>							
Si	13	41	16	12	82 (96)	4 (50)	
No	2	1	0	0	3 (4)	4 (50)	
<b>Surfactante</b>							
Si	7	27	12	4	50 (59)	2 (25)	
No	4	10	0	2	16 (19)	5 (62.5)	
SD	3	5	4	6	18 (22)	1 (12.5)	
<b>Hipertensión arterial pulmonar</b>							
Si	3	15	9	5	32 (38)	1 (12.5)	
No	12	27	7	5	51 (60)	7 (87.5)	
SD	0	0	0	2	2 (2)	0	
<b>Neumotórax</b>							
Si	0	2	5	1	8 (9.4)	0	
No	13	36	10	5	64 (75)	8 (100)	
SD	2	4	1	6	13 (15)	0	
<b>Enfisema</b>							
Si	0	0	3	0	3 (3.5)	0	
No	13	38	12	6	69 (81)	8 (100)	
SD	2	4	1	6	13 (15)	0	
<b>Atelectasias</b>							
Si	4	5	8	0	17 (20)	1 (12.5)	
No	8	32	7	5	52 (61)	7 (87.5)	
SD	4	5	8	7	24 (28)	0	
<b>Pruebas de función respiratoria</b>							
Espirometría	5	11	4	0	20	3	
Pletismografía	0	0	1	1	2	0	
DLCO	0	1	1	0	2	0	
Oscilometría	1	1	0	0	2	1	

**Tabla 5. Espirometrías en los pacientes sin DBP**

# Espirometría	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
<b>Espirometría 1</b>	Normal	Normal	Obstrucción leve
Calidad	A	A	A
Edad Espiro	7	10	6
Rta al B2	No	NO	No
<b>Espirometría 2</b>		Normal	Obstrucción mod
Calidad		A	A
Edad Espiro		14	8
Rta al B2		No	Si
<b>Espirometría 3</b>			Sugestiva de restricción
Calidad			A
Edad Espiro			9
Rta al B2			No

**Tabla 6. Resultado de primera espirometría, según el grado de DBP.**

Espirometría	Displasia broncopulmonar				
	Leve	Moderada	Grave	SD	Total
No tiene	10	31	12	5	62
Normal	4	3	0	2	9
Obstrucción leve	0	5	1	2	8
Obstrucción mod	0	2	0	1	3
Obstrucción mod grave	1	1	0	0	2
Sugestiva restricción	0	0	2	0	2

De los 9 pacientes que la primera espirometría fue normal, 1 tuvo 5 espirometrías más normales, 2 pacientes tuvieron una segunda espirometría normal y 1 presentó obstrucción leve en la segunda sin respuesta al broncodilatador. Los otros 4 no tuvieron más pruebas.

Los demás patrones de comportamiento de cada una de las espirometrías se observan en las tablas 7, 8 y 9. Los dos pacientes con espirometría inicial sugerentes de restricción, uno no tuvo más pruebas de función pulmonar y el otro normalizó su espirometría a los 15 años y la pleitismografía y el DLCO fueron normales.

El 25.8% (n:24) del universo de pacientes no estaban en condiciones cognitivas ni motoras de realizar espirometrías y/o por hipoacusia profunda.

La segunda prueba más utilizada fue la oscilometría de impulso (OI). Fue realizada en tres pacientes, uno de ellos con dos OI a la edad de 4 y 5 años, las cuales mostraron obstrucción proximal con respuesta al broncodilatador y se trataba de un paciente con EBNP y DBP moderada. Tuvo un intento de espirometría, pero fue calidad F. Las otras dos oscilometrías fueron normales en niños de 4 años, uno sin DBP y otro con DBP leve. Éste último, presentó espirometrías en los años siguientes con obstrucción moderadamente grave.

La pletismografía se llevó a cabo en dos pacientes, uno con espirometría sugerente de restricción y fue normal y otro en un paciente con obstrucción moderadamente grave y obesidad y se demostró atrapamiento aéreo. El DLCO solo se llevó a cabo en el paciente con la sugerencia de restricción y fue normal.

En cuanto a las comorbilidades de la esfera neumológica se muestran en la gráfica 4. La más frecuente correspondió a la enfermedad obstructiva crónica del lactante.

El asma estuvo presente en 20 pacientes de los cuales la mitad tiene antecedentes positivos de atopía familiar; 6 pacientes no cuentan con pruebas de función pulmonar, 3 porque se dejaron de seguir al año, 2 porque tienen retraso del neurodesarrollo y 1 está pendiente de realizarla. De los 14 con pruebas de función respiratoria, 3 son no interpretables por mala calidad, 8 muestran algún grado de obstrucción y de ellas 3 tienen respuesta al broncodilatador. Hay 2 pacientes con espirometría normal y una sugerente de restricción.

**Tabla 7. Evolución de las espirometrías de pacientes con DBP con obstrucción leve inicial**

Paciente	EG	Peso	Clasific DBP	Espirometría 1	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 2	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 3	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 4	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 5
1	PE	EBPN	SD	Obstrucción leve	A	10	Si	Obstrucción mod	A	11	Si	Obstrucción leve	A	13	No	Obstrucción leve	A	15	No	Normal
2	MP	BPN	Grave	Obstrucción leve	A	10	Si	Obstrucción leve	A	11	No	Obstrucción mod	A	11	Si					
3	PE	MBPN	Moderada	Obstrucción leve	A	6	No	Obstrucción leve	A	9	No	Obstrucción leve	A	11	No					
4	MP	EBPN	Moderada	Obstrucción leve	A	6	No	Obstrucción mod	A	8	No	Obstrucción mod	A	11	No					
5	MP	MBPN	Moderada	Obstrucción leve	A	8	No	Obstrucción leve	A	10	No									
6	MP	BPN	Moderada	Obstrucción leve	A	6	Si	Obstrucción mod	A	7	Si									
7	MP	MBPN	Moderada	Obstrucción leve	A	8	No													

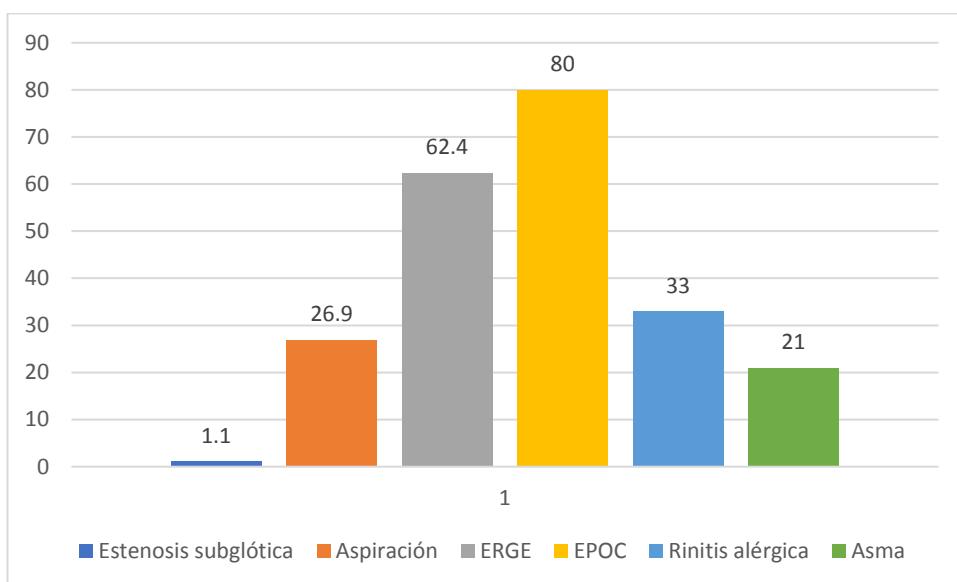
**Tabla 8. Evolución de las espirometrías de pacientes con DBP con obstrucción moderada inicial**

Paciente	EG	Peso	Clasific DBP	Espirometría 1	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 2	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 3	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 4	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 5	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 6	Calidad	Edad	Rta al B2
1	PE	EBPN	SD	Obstrucción mod	A	10	Si	Obstrucción mod grave	A	11	Si	Normal	A	12	No	Obstrucción leve	A	15	No	Obstrucción leve	A	16	No	Obstrucción mod grave	A	17	Si
2	MP	BPN	Moderada	Obstrucción mod	A	7	No	Obstrucción leve	A	7	Si	Obstrucción leve	A	9	Si	Obstrucción leve	A	11	No	Obstrucción leve	A	12	No	Obstrucción leve	A	13	No
3	PE	EBPN	Moderada	Obstrucción mod	A	6	No																				

**Tabla 9. Evolución de las espirometrías de pacientes con DBP con obstrucción moderadamente grave inicial**

Paciente	EG	Peso	Clasific DBP	Espirometría 1	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 2	Calidad	Edad	Rta al B2	Espirometría 3	Calidad	Edad	Rta al B2
1	MP	EBPN	Moderada	Obstrucción mod grave	A	5	Si	Obstrucción mod	A	6	Si	Obstrucción mod	A	6	Si
2	MP	MBPN	Leve	Obstrucción mod grave	A	7	No	Obstrucción mod	A	8	No				

**Gráfica 4. Comorbilidades neumológicas asociadas**



La clínica de los pacientes en cuanto a síntomas obstructivos bajos no relacionados con infecciones virales, estuvo presente en el 67% (n:62) de los pacientes. De ellos, el 91% tenían DBP. Los síntomas con el ejercicio se reportaron en el 32% (n:30) de los expedientes revisados y de ellos el 93% (n:28) tenían DBP. Las sibilancias en el último año fueron registradas en el 17% (n:16) de los pacientes y todos son displásicos.

Los hallazgos radiológicos no se hallaron en el 20% (n:19) de los expedientes. La última radiografía registrada correspondió a menores de 2 años en 21 pacientes, de 2 a 5 años en 20 pacientes, de 6 a 10 años en 26 pacientes y en 7 pacientes mayores de 10 años. La tabla 10 muestra los 2 patrones radiológicos más frecuentes para cada uno de los grupos.

Durante la revisión de los expedientes, se encontró que el 44% (n:41) de los pacientes perdieron el seguimiento antes de los 6 años y el 17% de ellos (n:7) fue por buena evolución clínica y alta del servicio; del 83% (n:34) restante se desconoce la razón en la pérdida del seguimiento.

De los pacientes fueron dados de alta, solo 2 pacientes han vuelto por síntomas respiratorios y uno de ellos había sido visto por última vez al año.

**Tabla 10. Patrones radiológicos más frecuentes en la última radiografía registrada por grupos de edad**

< 2 años	n: 21
Patrón bronquitíco	7 (33%)
Normal	3 (14%)
2-5 años	n:20
Normal	9 (45%)
Atrapamiento aéreo	4 (20%)
6-10 años	n:26
Atrapamiento aéreo	6 (23%)
Patrón intersticial reticular	3 (11%)
> 10 años	n: 7
Normal	3 (43%)
Atrapamiento aéreo	3 (43%)

## 12. Discusión

Este es el primer estudio descriptivo de los niños mayores de 6 años con antecedente de prematuridad menor a 32 semanas, atendidos en la consulta del departamento de Neumología y cirugía de tórax a lo largo de su historia. Se encontró que la mayoría de los pacientes atendidos corresponden al grupo de los de los MP con el 62% seguido de los de PE con el 35% y en cuanto al peso al nacer, los de MPBN son los más frecuentes con el 50% de los pacientes, seguido de los de EBPN con el 34%. Estas frecuencias son esperadas si se tiene en cuenta las cifras a nivel mundial de nacidos antes de la semana 32, donde la

mayoría lo hacen entre la semana 28 y 32 (5) y los de EBPN representan menos del 1% en los nacimientos incluyendo algunos hospitales mexicanos (3). Es indudable que ésta cifra de prematuros atendidos en la consulta ha ido aumentando con el paso del tiempo, en los 12 años de seguimiento, ingresaron solo 5 pacientes nacidos en el periodo de 1999 - 2001 y para el periodo entre 2011-2012 lo hicieron 24 pacientes. De ahí que el grupo de edad con mayor número de pacientes fue el de escolares entre los 6 y 10 años con un 81%. El aumento de pacientes vistos por Neumología concuerda con la curva ascendente de la supervivencia, especialmente los de EBPN y PE.

La DBP estuvo presente en el 91.4% de los pacientes, como ya sabemos, su riesgo es inversamente proporcional al peso al nacer, el 100% de los de EBPN (< 1000 g) eran displásicos y el porcentaje disminuyó a un 88% en los de MBPN (1000 -1500 g). Son cifras altas respecto a unidades internacionales y nacionales, puesto que algunos estudios como el de Cazzato de 48 niños italianos menores de 32 semanas y 1500gr, el 50% la desarrollaron (34) ; en el estudio de Flores Nava en Mérida se reporta un 28% para los de EBPN y de 12% para los de MBPN (26). En el estudio de Torres-Castro de un Hospital al Noroeste de México al igual que en el Hospital General de Atizapán, el 15% de los prematuros ventilados, presentaron DBP. La cohorte de 219 niños de EPIcure es tal vez la que más se asemeja al reportar un 71% de niños con DBP en PE (29). La frecuencia de la enfermedad más alta puede explicarse por tratarse de un servicio de Neumología donde confluyen pacientes provenientes de más de un servicio de Neonatología, mientras que en los estudios enunciados se está hablando de servicios de neonatología. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), donde también se siguen pacientes de varias unidades neonatales, la frecuencia de DBP en los PE ( $\leq$  28 EG) fue del 60% (35), aún baja en comparación a nuestra población, que para esa edad gestacional fue del 97%. Una posible explicación es por pertenecer a una institución pediátrica con todas las especialidades que pueden seguir las complicaciones no pulmonares de la prematuridad. Otras razones pueden ser por los diferentes criterios que se utilizan para definir la DBP.

Dentro de la clasificación de la displasia, en general, el grupo de moderada fue el más frecuente con el 45% seguido de los pacientes con DBP grave con un 17% y muy cerca el grupo de los leves con el 16%. Sin embargo, al hacer la discriminación por los pesos al nacer, los de EBNP conservan esta frecuencia en los grados de gravedad de la DBP, pero en los de MPBN la displasia grave es la menos frecuente (Tabla 4). Esto coincide con una cohorte de prematuros seguidos posnatalmente en Bogotá, Colombia donde a menor peso al nacer, mayor fue el porcentaje de pacientes con DBP grave/moderada alcanzando un 100% para los menores de 700 g y de un 96% en los de 700 -1000 g. Algunos autores como Pramana, describen un porcentaje de 46%, 36% y 18% para DBP moderada, leve y grave respectivamente (30) siendo similar a nuestra distribución en éste grupo entre 1000-1500gr al nacer.

El género masculino fue el más predominante con un 61% en el grupo de los pacientes con DBP, pero en los no displásicos no hay predominio de ningún género (tabla 4). Una mayor prevalencia del género masculino para DBP, se ha reportado en la literatura (33) (36) (37) (38) y algunos estudios han determinado que los niños tienen de 1.36 a 2 veces el riesgo de tener DBP en comparación con las niñas (39). La explicación clara a esta presentación no se tiene aún, pero se ha relacionado con varios factores como la producción más tardía de surfactante en los varones (40), la baja producción de catecolaminas al nacer que se consideran un factor protector ante la hipoxia (41) y la baja expresión de sistemas antioxidantes en los varones al nacer (36). A pesar que en el seguimiento también es más frecuente tener varones en consultas y visitas a urgencias, hay algunos estudios que muestran que no se relacionan con mayor morbilidad en el seguimiento a tres años y que por el contrario, las niñas tardan 3 meses más en suspender el oxígeno (39).

Dentro de ese seguimiento se encontró que el 38% de los pacientes displásicos presentaron hipertensión arterial pulmonar, un poco por encima de lo reportado en series americanas que es un 25% (42). Todo paciente con DBP debe contar con un ecocardiograma cada 3 meses en caso de HAP hasta que su patrón

respiratorio se normalice, siempre antes de suspender el oxígeno, en caso de hipertrofia del ventrículo derecho en el electrocardiograma, después de 6 semanas de retirar el oxígeno y cuando no hay ganancia ponderal adecuada (42) (43). La HAP grave junto con el enfisema se presentaron solo en pacientes con DBP grave. Llama la atención que a pesar del gran número de pacientes ventilados, solo 1 presentó traqueostomía cuando ésta se ha considerado un recurso que ofrece disminución del *distrés* respiratorio y provee de más estabilidad en la ventilación mecánica prolongada la cual es necesaria para mejores resultados neurocognitivos, de conducta y neurodesarrollo (42).

Como era de esperarse, la frecuencia de EPOC fue alta con un 80% entre los pacientes. Este complejo sindromático definido por la presencia de hiperreactividad bronquial, falla de medro, aspiración por enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedad vascular como la HAP, es la secuela más esperada en este grupo de pacientes. Los primeros años del seguimiento de los displásicos debe enfocarse en la búsqueda de síntomas en éstas 4 esferas que permitan integrar el diagnóstico y ofrecer un tratamiento oportuno.

La cifra de pacientes con sibilancias no asociadas a procesos infecciosos fue de un 67% y el 91% pertenecían a pacientes displásicos. En general, son pacientes que presentan cuadros de broncoespasmo y que son etiquetados bajo el diagnóstico de asma , pero que en realidad no lo son. La inflamación bronquial en estos pacientes es predominantemente una respuesta Th1, las células efectoras son los macrófagos y los neutrófilos, los niveles de FeNo están disminuidos y la condición de atopía no es más prevalente. Para nuestro estudio, solo el 15% (n:14) tenían antecedentes de atopía. Además no hay una “clásica” respuesta broncodilatadora puesto que es un patrón obstructivo por cambios estructurales (40) y por el contrario, el uso de inhaladores broncodilatadores pueden tener respuesta paradójica por la alta frecuencia de broncomalacia que pueden presentar y los esteroides inhalados en cuanto tipo, dosis y tiempo deben evaluarse cuidadosamente para obtener los máximos resultados con los mínimos efectos secundarios (44).

En cuanto a la función pulmonar, solo el 28% tuvo al menos una prueba a lo largo de su vida. La espirometría fue la más utilizada. Los pacientes sin DBP, tuvieron el 66% de sus pruebas en normalidad a la primera espirometría, mientras que los pacientes con DBP solo el 37.5% fueron normales y el 54% tuvieron algún grado de obstrucción (tabla 5 y 6). El patrón obstructivo más común fue el leve sin respuesta al broncodilatador. Islam, 2015 reporta ésta alteración en niños entre los 6 y 18 años (4)

La evolución del patrón de la espirometría en el tiempo mostró que los pacientes con obstrucción leve alrededor de los 8-10 años, persistía con obstrucción a los 13 años y solo hay reporte de un paciente que a los 15 años normaliza su función pulmonar (tabla 7). De los pacientes con obstrucción moderada a los entre los 7 y 10 años, hay uno que a los 17 años presenta declinación de su función a moderadamente grave y el otro a los 13 años la mejora a obstrucción leve.

El estudio secuencial de la función pulmonar en los sobrevivientes prematuros con DBP, durante los primeros años de vida, ha puesto de manifiesto una progresiva normalización de la mayoría de los parámetros estudiados (45), sin embargo, algunos estudios de espirometrías en escolares han mostrado que la obstrucción pueden empeorar en el tiempo sin importar el grado de DBP que presentaron (40). Diversos autores han buscado aquellos factores que tienen influencia en la función pulmonar a lo largo de la vida de pacientes prematuros y han encontrado que la edad gestacional más bajo es un factor de riesgo independiente para mantener función pulmonar baja y empeorar con el tiempo. Existen otros factores como la exposición al humo del tabaco, la estación en la que nace, las infecciones por VRS y el peso al nacer (46). No se debe olvidar que éstos pacientes pueden persistir con hiperreactividad bronquial hasta los primeros 8 años según la cohorte e Pramana (30) por lo que toma más validez el seguimiento. El objetivo de continuar viendo niños preescolares y escolares prematuros es medir la función pulmonar y disminuir los factores que pueden empeorar el daño pulmonar como los factores ambientales.

El nuestro estudio, donde el punto de corte incluía a los pacientes que debían tener 6 años como mínimo, llamó la atención que el 44% perdieron el seguimiento antes de la edad definida para realizar al menos la espirometría. Un 17% lo hizo por buena evolución clínica, pero de los demás se desconoce.

En la descripción de la función pulmonar es llamativo, el bajo número de pacientes con pruebas y algunos de los motivos que se ha encontrado para ello es el abandono al seguimiento a edades tempranas (antes de los 2 años), los pacientes prematuros presentan mayores secuelas neurológicas que limitan la realización de las pruebas y que para nuestro estudio, de los pacientes que alcanzaron la edad mínima para hacer espirometría el 9% no estaban en condiciones cognitivas ni físicas para hacerlo y por último, la ausencia de síntomas respiratorios al interrogatorio neumológico favorece que sean dados de alta como ocurrió en 10 pacientes mayores de 6 años que no tenían clínica alguna y por lo tanto no se les midió su función pulmonar a pesar de tener el recurso y la edad.

Según algunas guías españolas, argentinas, americanas y una mexicana (43) (44) (42) (47), los pacientes prematuros y más aún los pacientes con algún grado de DBP menores de 2 años, deben contar con un seguimiento por pediatría y/o Neumología en casos específicos de morbilidad pulmonar. Se debe recordar que en estos pacientes el crecimiento pulmonar ya se encuentra alterado por lo que se debe tratar de estabilizar en esos primeros años ya que una falla en reconocer o no tratar adecuadamente las morbilidades añadidas pueden llevar a enfermedad pulmonar obstructiva crónica del adulto con peores resultados.

En cuanto a las pruebas de función respiratoria, en los lactantes es muy difícil de realizarlas por lo que no se consideran de rutina a no ser que se cuente con el recurso y en nuestra institución no contamos, pero en los preescolares y escolares si se deben de hacer en los centros que cuenten con los equipos. Para los preescolares la oscilometría de impulso y para los escolares la espirometría. Todos los niños con DBP deben someterse a las pruebas en cuando estén en condiciones de seguir instrucciones ya que las anomalías de la función pulmonar con frecuencia son subestimadas en niños con DBP (42). La medición

longitudinal de los flujos espiratorios forzados, los volúmenes pulmonares y la mecánica del aparato respiratorio, permiten monitorizar el desarrollo pulmonar, constatar su normalización y el momento en el que se produce o alertar de la presencia de las secuelas funcionales que perduren hasta la edad adulta (45). La disfunción de la vía aérea pequeña manifestada por hiperinsuflación, reactividad y obstrucción fija deben buscarse intencionadamente en al menos en una ocasión y repetir según los resultados y la evolución del niño.

Por todo lo anterior, la valoración del neumólogo debe ser considerada en los primeros años de vida especialmente en pacientes con neumopatía crónica con síntomas obstructivos bajos y antecedentes de DBP grave, mala evolución o ante la necesidad de pruebas de función respiratoria. En el departamento de Neumología y Cirugía de tórax, ya contamos con OI y espirometría para niños a partir de los 4 años y seguiremos en la labor invitar a reconocer la enfermedad pulmonar crónica originada en el periodo neonatal como en entidad aparte que puede persiste en la infancia, la adolescencia y la etapa adulta y requiere de ser identificada y trata de manera oportuna.

### **Limitaciones del estudio**

El carácter de ser retrospectivo con datos del nacimiento en pacientes ya adolescentes. Además de estar en un hospital sin servicio de perinatología y donde los pacientes llegan a edades ya tardías.

### **13. Conclusiones**

La mayoría de los pacientes prematuros atendidos en Neumología corresponde a masculinos MP y PE con DBP moderada y EPOC del lactante. El seguimiento de los pacientes ha variado a lo largo del tiempo y se debe tratar de mantener la asistencia de los niños hasta lograr superar los 2 años y medir su función pulmonar. Las secuelas a largo plazo implican deterioro o no mejoría de la función pulmonar cuyo principal patrón es obstructivo fijo y en caso de presentarlo, requieren continuar en un programa de vigilancia, detección y manejo de sus complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

## **14. Bibliografía**

1. Chávez AR, Mendoza Martínez M, Aguirre FE, De Jesús T, Martínez M. Artículo de revisión Efecto de inductores de madurez pulmonar fetal. Rev Espec Médico-Quirúrgicas Vol Rev Espec Médico-Quirúrgicas [Internet]. 2008;1313(44):181–5.
2. Rodríguez SR, Ribera CG De, Garcia MPA. El recién nacido prematuro. Protoc diagnósticos Ter Asoc Española Pediatría Neonatol. 2008;68–77.
3. Luisa A, Salas S, Dávila AM, Tamez AG, Daniel R, Gutiérrez G, et al. Artículo original Estudio comparativo de recién nacidos vivos y muertos con peso menor a 1,000 gramos en un hospital privado. Experiencia de cinco años. 2006;8(30):16–21.
4. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert T V., Moore PE. Understanding the short- and long-term respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2):134–56.
5. Patel R. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. Am J Perinatol. 2016;33(3):318–28.
6. Gladstone M, Oliver C, Van den Broek N. Survival, Morbidity, Growth and Developmental Delay for Babies Born Preterm in Low and Middle Income Countries – A Systematic Review of Outcomes Measured. PLoS One. 2015;10(3):e0120566.
7. American S, Network N. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. Arch Argent Pediatr. 2014;112(5):405–12.
8. Miranda-del-olmo H, Cardiel-marmolejo LE. Morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro del Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Mex. 2003;66(1):22–8.
9. Osvel H-PJ, Manuel PCV, Adalberto TV, Fortino GRS, Angélica ZGN. Morbi-mortalidad del recién nacido con peso menor de 1500 g en Monterrey, Nuevo León. Bol Med Hosp Infant Mex. 2003;6(60):571–8.
10. Pyñeyro -Beltrà E, Hernández-Pérez MA M-LJ. Mortalidad de Recién

- Nacidos con un Peso Menor de 1000 g en el Hospital General de Culiacán del año 2004 al 2007. Soc mèdica Hosp Gen Culiacàn “Dr Bernardo J Gastèlum.” 2009;3(1):11–5.
11. Alberto J, Martínez H. La supervivencia de recién nacidos prematuros extremos. Medigraphic. 2001;8(4):107–11.
  12. Silvia R-R, Fernández -Cels Juan Manuel. Letalidad en menores de 1000g. Rev Mex Pediatría. 1995;62(3):88–93.
  13. Hernández Martínez JA, Martínez Nava S. Límites de viabilidad en los prematuros extremos (< 30 semanas de gestación o < 1 , 000 g de peso). RevInvestMed Sur Mex. 2011;18(4):174–8.
  14. Morcillo Sopena F, Izquierdo Macián I. Displasia Broncopulmonar. In: Cobos N P-YE, editor. Tratado de Neumología Infantil. 2da ed. España: ERGON; 2009. p. 341–64.
  15. Simpson SJ, Logie KM, O'Dea CA, Banton GL, Murray C, Wilson AC, et al. Altered lung structure and function in mid-childhood survivors of very preterm birth. Thorax. 2017;thoraxjnl-2016-208985.
  16. Liggins GC HR. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in premature infants. Pediatrics. 1972;(50):515–25.
  17. Ramón J, Jiménez J, Reyes KC. Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria. Rev Mex Pediatr 2009. 2009;76:231–6.
  18. Elorza D. Ventilación mecánica neonatal. 2009;7(1):8–15.
  19. Eric C Eichenwald, MDAnn R Stark M. Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia. UPTODATE. Melanie S Kim, MD; 2017.
  20. Jobe AH, Bancalari E. NICHD / NHLBI / ORD Workshop Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1723–9.
  21. Abman SH. Bronchopulmonary Dysplasia. In: CHERNICK'S KA, editor. Disorders of the Respiratory Tract in Children. Eight. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2012. p. 386–98.
  22. Walsh MC, Bell EF, Kandefer S, Saha S, Carlo WA, D'angio CT, et al. Neonatal outcomes of moderately preterm infants compared to extremely preterm infants. Pediatr Res. 2017;82(2):297–304.
  23. Tapia JL. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American

- NICUs. J Perinatol. 2002;22(1):2–7.
24. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J). 2006;82(1):15–20.
  25. Fernández CLA, Fajardo CA, Favareto M V, Hoyos A, Jijón-letort FX, Carrera MS, et al. Oxygen dependency as equivalent to bronchopulmonary dysplasia at different altitudes in newborns  $\leq 1500$  g at birth from the SIBEN network. J Perinatol. 2014;34(January):538–42.
  26. Jose GGJ. Displasia broncopulmonar. Mérida; 2000.
  27. Hernández -Ronquillo Lizbeth, Francisco T-ZJ, Natali W-C, Vicente S-R, Albert Z-PJ, Orlando DS. Risk Factors for the Development of Bronchopulmonary Dysplasia: A Case-Control Study. Arch Med Res. 2004;35:549–53.
  28. Torres-castro C, Valle-leal J, Martínez-limón AJ. Complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en el paciente neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex. 2016;73(5):318–24.
  29. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung Function and Respiratory Symptoms at 11 Years in Children Born Extremely Preterm The EPICure Study.
  30. Pramana I a, Latzin P, Schlapbach LJ, Hafen G, Kuehni CE, Nelle M, et al. Respiratory symptoms in preterm infants: burden of disease in the first year of life. Eur J Med Res. 2011;16(5):223–30.
  31. W N, Richard B, Kathryn C, Bruce P, Richard P. Late Pulmonary Sequelae of Bronchopulmonary Dysplasia. N Engl J Med. 1990;323(26):1793–9.
  32. Hakulinen AL, Jarvenpaa A. Diffusing Capacity of the Lung in School-Aged Children Born Very Preterm , With and Without Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatr Pulmonol. 1996;360(21):353–60.
  33. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in.
  34. Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, Faldella G, Bertelli L. Lung Function

- Outcome at School Age in Very Low Birth Weight Children. *Pediatr Pulmonol.* 2013;837(January 2012):830–7.
35. Lule Morales MS, Guzmán Grenfell AM, Sierra Vargas MP, Torres Ramos JD. La “nueva” displasia broncopulmonar. Parte I. Rev del Inst Nac Enfermedades Respir. 2008;21(3):221–34.
  36. V AG. “Prevalencia de la Displasia Broncopulmonar en el servicio de la Unidad de Cuidados Neonatales Intensivos del Hospital General de Atizapan en el periodo de Enero 2010 a Diciembre de 2012.” Universidad Autonòma del Estado de México; 2012.
  37. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(12):1715–22.
  38. Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandeali S, Landry JS. Bronchopulmonary dysplasia - Trends over three decades. *Paediatr Child Heal.* 2013;18(2):86–90.
  39. Collaco JM, Aherrera AD, McGrath-Morrow SA. The influence of gender on respiratory outcomes in children with bronchopulmonary dysplasia during the first 3 years of life. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(2):217–24.
  40. Collaco, Joseph M. M-MS. Respiratory Phenotypes for Preterm Infants, Children, and Adults: Bronchopulmonary Dysplasia and More. *Ann Am Thorac Soc Soc.* 2018;1–34.
  41. Roy P, Kumar A, Kaur IR, Faridi MMA. Gender Differences in Outcomes of Low Birth Weight and Preterm Neonates: the Male Disadvantage. *J Trop Pediatr.* 2014;60(6):480–1.
  42. Ournal THEJ, Ediatrics OFP, Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, et al. Interdisciplinary Care of Children with. *J Pediatr.* Elsevier Inc.; 2017;181:12–28.e1.
  43. SEGUISIBEN. Guía para el Seguimiento de los tres primeros años de RN Prematuros de Muy Bajo Peso al Nacer . Soc Ibeamericana Neonatal SEGUISIBEN. 2012;
  44. Llapur C, Fariña DD, Dora D, Virginia D. Seguimiento neumológico de los

- niños con displasia broncopulmonar al alta de la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal Parte 2: Administración de oxígeno , tratamiento farmacológico y seguimiento. 2013;111(3):252–8.
45. Morcillo Sopena F, Izquierdo Macián I LAJ. Displasia Broncopulmonar. In: N Cobos E. P-Y, editor. Tratado de Neumología Infantil. segunda. Madrid: ERGON; 2009. p. 341–63.
  46. Schultz ES, Hallberg J, Andersson N, Thacher JD, Pershagen G, Bellander T, et al. Early life determinants of lung function change from childhood to adolescence. *Respir Med* [Internet]. Elsevier; 2018;139(April):48–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.04.009>
  47. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Displasia Broncopulmonar en niñas/niños menores de 2 años en el segundo y tercer nivel de atención. CENETEC, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en salud CI, Ctica. México; 2015 Dec;