



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO PARA DESARROLLAR  
ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES  
CON EL ANTECEDENTE DE PREMATUREZ Y DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DR. JOSÉ ANDRÉS MAZARIEGOS RECINOS**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. ADRIANA DEL CARMEN ALVA CHAIRE**



**Ciudad de México, 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

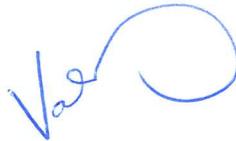
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TÍTULO**

**FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO PARA DESARROLLAR ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON EL ANTECEDENTE DE PREMATUREZ Y DISPLASIA BRONCOPULMONAR**



**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. VALENTINA VEGA RANGEL  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POST GRADO**



**DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DRA. ADRIANA DEL CARMEN ALVA CHAIRE  
TUTORA DE TESIS**



**DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO**

## ÍNDICE

Resumen.....	4
1. Antecedentes.....	6
1.1. Introducción.....	6
1.2. Displasia broncopulmonar.....	8
1.3. Seguimiento respiratorio.....	15
1.4. Pruebas de función respiratoria.....	16
2. Planteamiento del problema.....	19
2.1. Pregunta de investigación.....	20
3. Justificación.....	20
4. Objetivos.....	21
4.1 General.....	21
4.2 Específicos.....	21
5. Hipótesis.....	21
6. Material y Métodos.....	24
6.1 Tipo de estudio.....	24
6.2 Población y muestra.....	24
6.3 Selección de sujetos.....	24
6.4 Muestreo.....	25
6.5 Definición y operacionalización variables.....	25
7. Resultados.....	32
8. Análisis de resultados.....	39
9. Discusión de resultados.....	42
10. Conclusiones.....	46
11. Recomendaciones.....	46
12. Referencias bibliográficas.....	47
13. Anexo.....	51

# **FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO PARA DESARROLLAR ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON EL ANTECEDENTE DE PREMATUREZ Y DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

Dr. José Andrés Mazariegos Recinos (1). Dra. Adriana del Carmen Alva Chaire (2).

1. Residente de 5 año Neumología pediátrica. 2. Médico adscrito del servicio de Neumología pediátrica

## **RESUMEN**

**Introducción:** El nacimiento pretérmino es la principal causa de mortalidad en niños debajo de los cinco años y una causa importante de morbilidad. La displasia broncopulmonar es la principal complicación y la causa más común de enfermedad pulmonar crónica en la infancia, desencadenando una función pulmonar disminuida, caracterizada principalmente por obstrucción de la vía aérea.

**Planteamiento del problema:** La displasia broncopulmonar es la causa más común de enfermedad pulmonar crónica de la infancia, repercutiendo principalmente en la función pulmonar de los pacientes y en la calidad de vida.

**Justificación:** Dado los avances terapéuticos en el manejo del paciente prematuro, hay mayor riesgo de displasia broncopulmonar, razón por la cual es importar determinar qué factores clínicos y terapéuticos contribuyen más al deterioro de la función pulmonar, para poder intervenir oportunamente y evitar la repercusión en la función pulmonar.

**Objetivo general:** Determinar los factores de riesgo para desarrollar alteración en la función pulmonar en pacientes con antecedente de prematurez y displasia broncopulmonar en el Instituto Nacional de Pediatría.

**Objetivos específicos:** Determinar los factores clínicos, tales como edad gestacional y peso al nacer, severidad de la displasia broncopulmonar, entre otros, para desarrollar alteraciones en la función pulmonar, medida con espirometría y oscilometría, en la población de interés. Determinar los factores terapéuticos, tales como corticoterapia prenatal, días de ventilación mecánica, dosis de surfactante exógeno, entre otros, para desarrollar alteraciones en la función pulmonar, medida con espirometría y oscilometría en la población de interés

**Materiales y métodos:** Estudio observacional comparativo retrospectivo-transversal. Criterios de inclusión; paciente con antecedente de prematurez menor de 32 semanas, paciente con antecedente médico de displasia broncopulmonar, paciente que conto con

pruebas de función respiratoria. Criterios de exclusión; pacientes con cardiopatía congénita compleja, pacientes con malformaciones broncopulmonares, enfermedad que condicione alteración en la función pulmonar (fibrosis quística). Criterios de eliminación; no se consideró durante el estudio.

**Resultados:** Se observó con relación al género que la frecuencia es muy similar; mujeres (51.6%) y hombres (48.4%), mientras que la edad gestacional prevalente fue de 28 a 32 semanas con 74.2%, con peso al nacer de mayor frecuencia de 1500 gramos (48.4%). Resultando con mayor porcentaje de ventilación mecánica invasiva (48.4%) y combinada (35.5%). La diferencia entre grado de DBP y modalidad de ventilación mecánica fue estadísticamente significativa ( $p = .029$ ) con  $d$  de Somer = .507.

**Conclusiones:** Pacientes con edad gestacional entre 28 a 32 semanas y con peso menor a 1500 gramos; mostraron mayor incidencia de displasia broncopulmonar severa (67.7%). El uso de terapia con esteroides prenatal y surfactante postnatal disminuye el riesgo de persistencia de conducto arterioso e hipertensión sistémica. El uso de surfactante si se asoció con una menor alteración en las pruebas de función respiratoria. El tipo de modalidad ventilatoria no se asoció con alteración de la función respiratoria.

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 Introducción

El nacimiento pretérmino, es definido por nacimiento menor de las 37 semanas, es la principal causa de mortalidad en niños debajo de los cinco años y una causa importante de morbilidad, asociada con hospitalizaciones prolongadas y complicaciones multisistémicas que persisten a través de la niñez y la edad adulta. Las tasas de nacimientos pretérminos han incrementado globalmente en los últimos veinte años y actualmente los nacimientos pretérminos representan más que el 11% de los nacidos vivos. La displasia broncopulmonar es la principal complicación y la causa más común de enfermedad pulmonar crónica en la infancia. Basado en la definición del 2001 del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI), se estima que 50,000 lactantes desarrollan displasia broncopulmonar cada año en Estados Unidos. Estos individuos están con riesgo aumentado de morbilidad respiratoria posterior en la niñez, con síntomas respiratorios aumentados, anormalidades estructurales y función pulmonar disminuida, características principalmente por obstrucción de la vía aérea, mecánica pulmonar periférica alterada e hiperinflación. (1)

Se considera prematuro un bebé nacido vivo antes de que haya cumplido 37 semanas de gestación. Los niños prematuros se dividen en subcategorías en función de la edad gestacional (2):

- Prematuros extremos (menos de 28 semanas)
- Muy prematuros (28 a 32 semanas)
- Prematuros moderados a tardíos (32 a 36 semanas).

La dificultad de conocer inequívocamente la edad gestacional (EG), justificó el uso del peso al nacer como parámetro de referencia para la clasificación de prematuridad, siendo; (3)

- Bajo peso al nacer, inferior a 2500 gr.
- Muy bajo peso al nacer, inferior a 1500 gr.
- Extremado bajo peso al nacer, inferior a 1000 gr.

El parto prematuro se ha asociado con un mayor riesgo de problemas clínicos graves tempranos y tardíos, incluida la mala salud de los adultos. Las complicaciones son muy comunes en bebés extremadamente prematuros y muy prematuros, pero las complicaciones también pueden ocurrir en recién nacidos moderadamente prematuros. Junto con las enfermedades neurológicas crónicas, los problemas respiratorios crónicos debido a la displasia broncopulmonar (DBP) son las complicaciones a largo plazo más comunes de la prematuridad.

El parto prematuro es un problema de salud creciente en todo el mundo, con una incidencia mundial de 11,1% y diferencias geográficas importantes, que varían entre 5% en países desarrollados y 18% en los más pobres, es responsable de un millón de muertes anuales. Los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) o menor de 1500 gramos representan entre el 1 y el 1,5% del total de los nacimientos, pero contribuyen significativamente a la mortalidad neonatal (50 al 70%) e infantil (25 al 40%) en la región del Cono Sur de América. La supervivencia de este grupo ha aumentado universalmente, en especial en los últimos 20 años, y se mantienen diferencias marcadas entre países. Sin embargo, esta se acompaña de un elevado porcentaje de secuelas a largo plazo que pueden ser graves y se ha relacionado con peor pronóstico a futuro. (4)

En México se desconoce el dato epidemiológico global para los menores de 32 semanas y menores de 1500 gramos, pero existen algunos reportes aislados, por ejemplo, un estudio del Hospital General de México entre 1995 y 2001, de los 2400 pacientes prematuros, 122 fueron extremadamente bajo peso al nacer (EBPN), 526 estuvieron en la categoría de muy bajo peso al nacer (MBPN), 707 estuvieron entre 1500 y 2000 gramos y 574 prematuros alcanzan pesos entre 2000 – 2500 gramos. (5)

En el servicio de neonatología del Hospital General de Culiacán \*Dr. Bernardo J. Gastelum\* describieron que, durante el 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2007, nacieron 17587 pacientes, de los cuales 66 corresponden a pacientes de MBPN. En este reporte, evidenciaron aumento en el número de nacimientos con MBPN, puesto que para el 2004 fueron 4 pacientes, y para el 2007 fueron 25 pacientes. El peso promedio fue de 880 gramos con un mínimo de 550 gramos y una edad gestacional (EG) promedio de 26.5 semanas con la mínima de 24 semanas y la máxima de 33 semanas.

La incidencia en México comparada con la de otros países es más baja. Hay que tomar en consideración que estos estudios, excluyeron a niños provenientes de otros centros hospitalarios a pesar de que cumplían con criterios de Prematuro extremo, muy prematuro, MBPN Y EBPN por lo que las cifras pueden ser subestimadas. La prematurez cobra importancia por el impacto en las tasas de mortalidad y las secuelas que se deben afrontar en los casos de supervivencia. (6)

## **1.2 Displasia Broncopulmonar**

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez en 1957 por Northway et al, en una era en la que la mortalidad por síndrome de dificultad respiratoria (SDR) era mayor del 50%. La displasia broncopulmonar se diagnosticó principalmente en los pacientes moderadamente prematuros y se consideró en un principio consecuencia de un enfoque terapéutico inadecuado para el síndrome de dificultad respiratoria. Trastorno respiratorio de los recién nacidos prematuros que se caracteriza por la deficiencia del surfactante, provocando dificultad para respirar, colapso pulmonar e hipoxemia. Cuando la supervivencia de los extremadamente y muy prematuros se volvió más común debido a la introducción de la administración de esteroides prenatales, suplementos de surfactante posnatal y medidas de ventilación más seguras, se demostró que la DBP tenía una frecuencia inversamente proporcional con la edad gestacional y podría estar asociada con una terapia posnatal inadecuada solo en una minoría de casos.

Los bebés que recibieron ventilación mecánica y sobrevivieron a la fase inicial del SDR a menudo se recuperaron lentamente de su lesión pulmonar. Los autores llamaron al trastorno, displasia broncopulmonar (DBP), enfermedad crónica con una "fase de curación prolongada" de SDR. La toxicidad del oxígeno, la ventilación con presión positiva y la intubación endotraqueal estuvieron implicadas como factores causantes del desarrollo de DBP.

Más tarde, se hizo hincapié en las lesiones por ventilación mecánica ("lesión pulmonar inducida por el ventilador") capturadas por el eslogan: "presión + volumen + tiempo", como factores causales del DBP.

Inicialmente, los investigadores incluyeron características radiológicas que incluyen áreas de pulmón colapsadas que alternan áreas de hiperinsuflación y enfisema grave, así como cambios histopatológicos que consisten en engrosamiento intersticial, fibrosis pulmonar e hipertrofia del músculo liso.

A medida que la tasa de supervivencia al SDR aumentó, se evidenció una mayor incidencia de DBP, razón por la que se adoptó una definición clínica como "aquellos bebés que requieren oxígeno suplementario en el día 28 después del nacimiento". Razón por lo que se consideró, el uso de oxígeno al día 28 podría estar relacionado con otros factores (p. ej., prematuridad), y en 1988, Shennan et al, refinaron la definición al uso de oxígeno a las 36 semanas edad postmenstrual (PMA en sus siglas en inglés).

En el año 2000, un taller patrocinado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre propusieron una definición más completa para la DBP y así poder ayudar a identificar la gravedad, por lo tanto, clasificaron la DBP como "leve, moderado o severa" y "Sin DBP" se definió como uso de oxígeno suplementario menor a 28 días. La displasia broncopulmonar leve incluyó a los lactantes que recibieron oxígeno o asistencia respiratoria durante más de 28 días, pero que recibieron aire ambiente a las 36 semanas de PMA. Los lactantes con DBP moderada requirieron oxígeno suplementario, fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) menor de 30 % a las 36 semanas de PMA. Finalmente, la DBP severa se clasificó como el uso de FiO<sub>2</sub> mayor de 30% de oxígeno o presión positiva a las 36 semanas de PMA. (7)

El término de displasia broncopulmonar (DBP) ha ido evolucionando en el tiempo por el aumento en la supervivencia de los prematuros, principalmente los extremadamente bajo peso al nacer (EBPN) y el aumento en la prevalencia de formas más leves de DBP por la mejoría en el manejo del síndrome distrés respiratorio (SDR) del prematuro. La definición inicial basada solo en los requerimientos de oxígeno a los 28 días posnatales o 36 semanas de edad gestacional (EG), no tenían en cuenta a los prematuros extremos (PE) y/o extremadamente bajo peso al nacer (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 que pueda ser por la inmadurez pulmonar y no por la DBP. Un neonato EBPN con DBP leve que requirió oxígeno dentro de los primeros 28 días de edad, pero no a la semana 36, no sería diagnosticado como DBP. 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 resultados a largo plazo de los neonatos EBPN con DBP (8).

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 (9).

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

	Edad gestacional	
	Menor a 32 semanas	Mayor o igual a 32 semanas
Momento para evaluar	36 semanas EG o alta, lo que ocurra primero.	Mayor de 28 días, pero menor de 56 días de EG o alta, lo que ocurra primero.
	Tratamiento con oxígeno mayor de 21 % por al menos 28 días o más.	
Leve	Respira aire ambiente	Respira aire ambiente
Moderado	Requiere Fio2 menor 30%	Requiere Fio2 menor 30%
Grave	Requiere Fio2 mayor 30% y/o VM	Requiere Fio2 mayor 30% y/o VM

Los participantes del taller del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) en el 2018 propusieron una nueva definición básica de displasia broncopulmonar (DBP) para estimular el desarrollo y la validación de nuevas definiciones. El esquema propuesto para una definición revisada considera modos más nuevos de ventilación no invasiva que no estaban incluidos en las definiciones anteriores.

Por lo que la última definición de consenso para DBP del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) (2018) indica que un bebé prematuro (< 32 semanas de edad gestacional) con DBP tiene enfermedad pulmonar parenquimatosa persistente, confirmación radiográfica de enfermedad pulmonar parenquimatosa y a las 36 semanas de edad postmenstrual (PMA) requiere soporte de oxígeno suplementario  $\geq 3$  días consecutivos para

mantener la saturación arterial de oxígeno en el rango de 90 % a 95 %, clasificándose en; grado I, si se usa presión de la vía aérea positiva continua nasal (N-CPAP), ventilación con presión positiva no invasiva (NIPPV) o cánula nasal (NC)  $\geq 3$  Lpm, cánula nasal (NC) de alto flujo 1–3 Lpm o Campana O2 con FiO2 0.22–0.29 (o) cánula nasal de bajo flujo  $< 1$  Lpm ; grado II, si ventilación con presión positiva invasiva (IPPV) o con FiO2 0,21 (o) N-CPAP, NIPPV o NC  $\geq 3$  Lpm con FiO2 0,22–0,29 (o) NC 1–3 Lpm o Campana O2 con FiO2  $\geq 0,30$  (o) NC  $< 1$  Lpm con FiO2  $> 0,70$ ; grado III si IPPV con FiO2  $> 0,21$  (o) N-CPAP, NIPPV o NC  $\geq 3$  Lpm con FiO2  $\geq 0.30$ , o grado III(A) si existe muerte temprana (entre 14 días de edad posnatal y 36 semanas) debido a enfermedad pulmonar parenquimatosa persistente e insuficiencia respiratoria que no puede atribuirse a otras morbilidades neonatales (p. ej., enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, episodios de sepsis) (10).

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 10,000 a 15,000 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 dos primeros años de vida, principalmente por infecciones respiratorias y entre ellas las ocasionadas por el virus sincitial respiratorio. Además, estos pacientes pueden tener alteración de la función pulmonar hasta la adolescencia y la vida adulta (11).

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 muy prematuros presentaron DBP y en el grupo de los prematuros extremos el 50 % cumplieron los criterios para dicha complicación (15). En Suramérica (Argentina, Chile, Perú y Uruguay) reportaron una incidencia del 23% de DBP en una serie de 385 pacientes nacidos entre 1997 y 1998 (12).

En la red de trabajo NEOCOSUR donde participan países como Argentina, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay, incluyeron pacientes de 16 unidades de cuidados intensivos neonatales entre los años 2000 y 2003 con peso entre 500 y 1500 gramos, se describió una incidencia de DBP del 24.4% y su incidencia disminuye con el aumento de la edad gestacional. Los factores de riesgo para presentarla incluyeron el uso de surfactante, ventilación mecánica, la presencia de fuga aérea como complicaciones y la aparición de sepsis tardía y enterocolitis necrotizante (13).

Para el 2014 el SIBEN incluyó 13 unidades de cuidado intensivo neonatal de países como Argentina, Perú, Ecuador, Colombia y México, incluyendo pacientes menores de 1500 gramos, reportaron variedad de la incidencia de DBP enormemente entre las unidades neonatales ubicadas en ciudades sobre el nivel del mar versus las que estaban a nivel del mar, tanto para la definición de 28 días con oxígeno, como para el necesitar oxígeno a la semana 36 (14).

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. Del año 1995 a 1997 el Instituto Nacional de Perinatología reportó una incidencia de 11.9% en menores de 1500 gramos y del 28% en los menores de 1000 gramos (15, 16).

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 del noroeste de México. Del total de pacientes, 19 estuvieron por debajo de 1500 gramos y un 15% presentaron DBP. 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 Re-intubaciones (17).

Islam y colaboradores publicaron en el 2015 una revisión de resultados a corto y largo plazo de pacientes prematuros y con displasia broncopulmonar. Los autores dividen los resultados en menores de 5 años, de 6 a 18 años y pacientes mayores de 18 años (18). Para los menores de 5 años se encontró un crecimiento somático retardado en aquellos con DBP, y los pacientes que no desarrollaron DBP presentaron atrapamiento en la curva de crecimiento en los primeros 15 meses de vida. En cuanto a la sintomatología, describen la DBP como fuertemente asociada con las necesidades de medicamentos broncodilatadores por la

presencia de sibilancias hasta los 5 años, 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 (19). Los síntomas respiratorios de predominio obstructivo bajos son frecuentes en estos pacientes porque quedan con patrones de hiperreactividad bronquial que pueden durar hasta los 8 años (20).

El cuidado crítico neonatal ha ido avanzando y se han ido introduciendo nuevas modalidades terapéuticas. La terapia materna con esteroides apareció 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 (21), favoreciendo el desarrollo estructural pulmonar mediante la producción de elastina y colágena y el adelgazamiento de tabique pulmonar, mejorando así el intercambio gaseoso. En 1994 el colegio americano de Ginecología y obstetricia, los institutos nacionales de salud puntualizan algunas indicaciones de su uso y se acordó que cualquier mujer con parto pretérmino entre las semanas 24 y 34 está en condiciones de recibir terapia con 24 miligramos (mg) de dexametasona o betametasona en 48 horas (22).

Otra intervención que ha modificado la incidencia y gravedad de 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 Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), tripalmitoilglicerol y ácido palmítico, además, de algunas apoproteínas como SP-B y SP-C. Los sintéticos son productos de síntesis y tienen una mezcla de fosfolípidos tensoactivo 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 (23).

El uso de estrategias ventilatorias menos agresivas también revolucionó las secuelas respiratorias con las que quedaban estos pacientes. La ventilación mecánica limitada por presión ciclada por tiempo se ha estado sustituyendo por ventilación sincronizada con el paciente. Los volúmenes corrientes bajos y frecuencias elevadas se usan para conseguir un volumen minuto adecuado con la menor presión pico, permitiendo hipercapnia moderada y evitando la hipocapnia. 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 gramos, para prevenir el barotrauma, disminuir la duración de la ventilación y la DBP (24, 25).

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 representan una carga muy alta de riesgo para presentar morbilidades pulmonares más adelante (18).

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 (25).

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 con los cambios de la función pulmonar (11).

### **1.3 Seguimiento Respiratorio**

La función pulmonar comprometida también se ha demostrado en niños mayores, aunque la evaluación del papel de la DBP en estas alteraciones es difícil de determinar. Un metaanálisis de 59 estudios informó que el porcentaje de FEV1 se redujo en los sobrevivientes nacidos antes de término, incluso cuando no desarrollaron DBP. Sin embargo, Hacking et al. comparó la función respiratoria a los 8 años en 201 con peso extremadamente bajo al nacer y 199 con peso normal al nacer/controles a término seleccionados al azar y se encontró que FEV1 era significativamente más bajo comparado con los controles. (26)

En cuanto a función pulmonar muestran valores anormales en volumen espiratorio forzado (FEV) capacidad vital (CV) y capacidad funcional residual (RFC) así como obstrucción al flujo de aire cuando se les realizaban estudios de pletismógrafo en lactantes. Las alteraciones del flujo persistieron en el tiempo a pesar de la mejoría clínica. En los menores de 5 años muestran en general valores más bajos de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV 1) 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 antecedentes de DBP, los parámetros espirométricos han mostrado obstrucción al flujo, con un FEV1 (18). Pocos estudios han evaluado la difusión con monóxido de carbono y sugieren alteración en la capacidad de difusión (27).

El seguimiento de los pacientes muy prematuros y prematuros extremos está muy bien estudiado en los países industrializados, mientras que en países en desarrollo son realmente un material muy escaso y el campo de desconocimiento sobre su desenlace clínico, radiológico y funcional es amplio. Además, los pocos estudios existentes varían en sus resultados acorde a cada población, influyendo en 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 funcional, tanto de los pacientes muy prematuros como de los prematuros extremos por la morbilidad que acarrea principalmente en los primeros años de vida, pero que se continúa hasta la vida adulta.

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 evolución desfavorable (25).

#### **1.4 Pruebas de función respiratoria**

Existen diversas pruebas de función respiratoria (PFR), desde un punto de vista práctico podemos clasificarlas en; pruebas de mecánica de la respiración, pruebas de intercambio gaseoso, pruebas de ejercicio y pruebas de control de la respiración. Las PFR son indispensables en la práctica clínica neumológica, ya que son de utilidad en el diagnóstico de enfermedades respiratorias, permitiendo evaluar la respuesta al tratamiento, vigilar la progresión funcional y pronóstico de diversas enfermedades.

La decisión de cuál prueba debe ser realizada depende de la sospecha clínica; en general, es conveniente llevar a cabo una prueba que evalúe la mecánica de la respiración. La prueba que con mayor frecuencia se utiliza, es la espirometría. Sin embargo, la cooperación del paciente es central para la buena realización de esta prueba, es por lo que niños menores de 6 años encuentran más dificultad para realizarlas apropiadamente.

En los últimos años, los avances tecnológicos han permitido diseñar equipos que miden parámetros respiratorios sin la cooperación plena del paciente, dentro de ellas; el sistema de oscilometría de impulso (IOS). (32)

##### **1.4.1 Espirometría**

La espirometría es la prueba más accesible y reproducible para evaluar la mecánica de la respiración, ya que mide la cantidad de aire que una persona es capaz de desplazar, en la inspiración y espiración, de manera forzada en función del tiempo. Todo esto depende del calibre de los bronquios, de las propiedades elásticas del tórax y de los pulmones, así como de la integridad de los músculos respiratorios.

Las principales mediciones de la espirometría son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y el cociente FEV1/FVC. La FVC

es el mayor volumen de aire, medido en litros (L), que se puede exhalar por la boca con máximo esfuerzo después de una inspiración máxima. FEV1 es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra de CVF. El cociente FEV1/FVC es la proporción de FVC exhalada en el primer segundo de la maniobra de FVC.

La espirometría es el estándar de oro para medir la obstrucción bronquial, y es de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades respiratorias, como el asma, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras. (33)

Las variables más importantes para la interpretación de la espirometría son FEV1/FVC, FEV1 y FVC. Con estas variables es posible definir los patrones funcionales que muestra la espirometría; obstructivo (FEV1/FVC menor a su límite inferior de normalidad o percentil 5) graduando la gravedad de la obstrucción, en relación con puntaje Z de FEV1 (leve: -1.65 a -2.5, moderado: -2.51 a -4, grave mayor a -4), y patrón sugerente de restricción (FVC menor a su límite inferior de normalidad o percentil 5) con el cociente FEV1/FVC normal (mayor a su límite inferior de normalidad). (34)

#### **1.4.2 Sistema de oscilometría de impulso (IOS)**

La IOS es una prueba que evalúa la mecánica respiratoria a través de la aplicación de pequeños pulsos de presión generados por una bocina, que producen oscilaciones de flujo a una frecuencia determinada que se superponen al patrón natural del flujo respiratorio. Las frecuencias de oscilación a las cuales se analizan los parámetros funcionales son 5, 10, 15, 20, 25 Hertz (Hz).

Es útil en la evaluación de pacientes poco cooperadores en estudios dependientes de esfuerzo, además, es particularmente relevante en el estudio de las enfermedades que afectan la vía aérea pequeña.

Los resultados que nos brinda la IOS son; la impedancia (Z), resistencia de la vía aérea (R), la elastancia del tórax y pulmón (E), reactancia, inercia propia del gas y de los tejidos (I), área de reactancia (AX).

Para la interpretación se tomarán en cuenta las variables R5 Hz, R20 Hz y AX, diciendo que una IOS es normal cuando R5 Hz, R20 Hz y AX se encuentran por debajo del límite superior de la normalidad (LSN) o puntaje Z entre +/- 1.64 del predicho. También se ha considerado valores normales aquellos que no excedan el 150% del valor predicho. A través de esta prueba de función respiratoria podemos identificar diferentes patrones; Obstrucción de vía aérea distal o periférica (R5 Hz mayor a LSN, R20 Hz y AX menor al LSN), obstrucción de vía aérea central o proximal (R5 Hz y R20 Hz mayor de LSN y AX menor a LSN), patrón restrictivo (R5 Hz y R20 Hz menor a LSN, pero AX mayor a LSN).

En el momento de aplicar broncodilatador, la IOS se considera positiva cuando existe una disminución en las resistencias a 5 Hz de más del 40% (35).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México anualmente nacen más de 120 mil prematuros, de los cuales se estima desarrollarán DBP unos 40 mil. De la mano con la supervivencia de los pacientes prematuros, han surgido las diferentes complicaciones y secuelas que se afronta a largo plazo, incluso en la edad adulta. Dentro de las más frecuentes; la hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, persistencia del ductus arterioso y las relacionadas con el neurodesarrollo (6,28).

La displasia broncopulmonar es una patología que, a pesar de los avances en el manejo del paciente prematuro, la incidencia sigue siendo la misma, incluso con aumento ligero. Generando resultados adversos para la salud, como ingresos hospitalarios en más de una ocasión por motivos respiratorios en el 57% de los lactantes con DBP durante los primeros dos años de vida.

Los signos y síntomas respiratorios persistentes como las anomalías en la función pulmonar son comunes en los recién nacidos prematuros y particularmente los que desarrollan DBP. En una cohorte de 308 bebés extremadamente prematuros seguidos durante los primeros seis años de vida, demostraron que la tos, sibilancias y el uso de medicamentos inhalados fueron significativamente más comunes en pacientes con el antecedente de displasia broncopulmonar. Además, evidenciaron que a los 11 años esta población, fueron diagnosticados con asma en un 28%, sibilancias inducidas por el ejercicio en un 24% y un 22% manifestaban tos nocturna (30).

Aunque se observa mejoras en la función pulmonar durante la etapa pediátrica en pacientes con antecedente de prematurez y DBP, en varios estudios longitudinales con estos antecedentes, han evidenciado en la edad adolescente y adulta que la función pulmonar se encuentra persistentemente disminuida (31). Es por esta razón que para el neumólogo pediatra es de vital importancia conocer los factores clínicos asociados significativamente con el desarrollo de alteraciones en la función pulmonar en escolares con antecedentes de prematurez y DBP.

## **2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué factores de riesgo influyen en alteración de la función pulmonar en pacientes con el antecedente de prematurez y displasia broncopulmonar en el Instituto Nacional de Pediatría?

## **3. JUSTIFICACIÓN**

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 primeros años de vida, pero que se puede continuar hasta la edad adulta. Esta situación obliga a la identificación de factores clínicos que permitan con antelación una intervención oportuna en los pacientes con antecedentes de DBP y prematurez que pudieran desarrollar daño pulmonar con mayor probabilidad en la etapa escolar.

La intervención oportuna de las secuelas de la prematurez, 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 que obstaculizan una adecuada terapéutica como sería en el caso de Ciudad de México. El conocer mejor los pacientes y la frecuencia en cuanto a sus intervenciones realizadas y resultados, resuelve parcialmente la duda sobre cómo se están comportando los prematuros seguidos en el Instituto Nacional de Pediatría, es por ello el interés del estudio con el objetivo de mejorar la atención logrando una mejor calidad de vida.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 General**

Determinar los factores de riesgo que desarrollan alteración en la función pulmonar en pacientes con el antecedente de prematuridad y displasia broncopulmonar.

### **4.2 Específicos**

- Determinar los factores clínicos, tales como edad gestacional y peso al nacer, severidad de la displasia broncopulmonar, entre otros, para desarrollar alteraciones en la función pulmonar, medida con espirometría y oscilometría, en la población de interés.
- Determinar los factores terapéuticos, tales como corticoterapia prenatal, días de ventilación mecánica, dosis de surfactante exógeno, entre otros, para desarrollar alteraciones en la función pulmonar, medida con espirometría y oscilometría en la población de interés.

## **5. HIPÓTESIS**

### **5.1 Hipótesis de factores clínicos**

- La severidad de la DBP es un predictor para la alteración de la función pulmonar durante la niñez.
- El género masculino contra el femenino con DBP, de la misma edad gestacional y peso al nacer tiene mayor riesgo de alteraciones en la función pulmonar.

- Las anomalías de la función pulmonar son comunes en los recién nacidos prematuros y son particularmente frecuentes en aquellos con displasia broncopulmonar, viéndose alterada la conductancia de las vías respiratorias inferiores, así como el volumen espiratorio forzado en 1 segundo.
- El riesgo de alteraciones en la función pulmonar es inversamente proporcional a la edad gestacional de nacimiento.
- El riesgo de alteraciones en la función pulmonar aumenta a medida que disminuye el peso al nacer.
- Un mal estado nutricional en pacientes con DBP favorece las alteraciones de la función pulmonar, ya que necesitan mayores requerimientos calóricos por el mayor esfuerzo respiratorio y las necesidades de crecimiento pulmonar.
- Los pacientes con DBP tienen enfermedades respiratorias frecuentes, de predominio viral, que los predispone a mayor riesgo de deterioro pulmonar, ya que las infecciones respiratorias pueden provocar daño pulmonar.
- La presencia del conducto arterioso persistente no se considera un factor de riesgo de alteraciones en la función pulmonar en pacientes con DBP.
- El riesgo de las alteraciones en la función pulmonar se ve aumentado con el antecedente de hipertensión arterial pulmonar.

## **5.2 Hipótesis de factores terapéuticos**

- La administración de glucocorticoides en embarazos con riesgo de parto prematuro favorece la maduración pulmonar fetal, disminuyendo la dependencia de oxígeno suplementario, y así, las alteraciones en la función pulmonar.

- La administración temprana de surfactante permite la extubación temprana, logrando progresar la ventilación a menos invasiva, reduciendo el riesgo de alteraciones en la función pulmonar.
- Evitar el uso de ventilación mecánica invasiva comparado con la ventilación mecánica no invasiva tiene un beneficio en la función pulmonar.
- El mayor uso de medicamentos inhalados está asociado con alteraciones en la función pulmonar.

## 6. MATERIAL Y METODOS

### 6.1 Tipo de Estudio

Estudio observacional comparativo retrospectivo-transversal.

### 6.2 Población y Muestra

#### 6.2.1 Población

**Población Objetivo:** Displasia broncopulmonar en pacientes de 5-10 años.

**Población Elegible:** Pacientes de la consulta externa de neumología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2020 a 2022.

### 6.3 Selección de los sujetos a estudio

#### 7.3.1 Criterios de inclusión

- Paciente con antecedentes de prematurez menor de 32 semanas
- Pacientes con antecedente médico de DBP
- Pacientes que cuenten con pruebas de función respiratoria

#### 6.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con cardiopatías congénitas complejas
- Pacientes con malformaciones broncopulmonares
- Enfermedades que condicionen alteración en la función pulmonar (Fibrosis quística)

#### 6.3.3 Criterios de eliminación

- No consideramos por el momento.

#### 6.4 Muestreo y tamaño de la muestra

- La muestra se estimó con base a lo publicado por Brianna C. Aoyama; Joseph M. Collaco; Sharon A. Mc Grath - Morrow; (2021). Se estudiaron factores predictores de la función pulmonar a los 6 años con el antecedente de displasia broncopulmonar. Donde se mencionó que la media de requerimiento de oxígeno en paciente con displasia broncopulmonar severa fue de 0.7 (DE 0.3), utilizando la fórmula donde se estimó una media con un nivel de confianza del 95%, una población conocida de 200, un error absoluto aceptado de 0.1, el resultado fue una muestra mínima de 30 pacientes.
- Se incluyeron todos los pacientes de la población elegible que cumplieron los criterios de selección, por lo tanto, no utilizamos ningún método de muestreo.

#### 6.5 Definición y Operacionalización de Variables

No.	Nombre	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Factores clínicos</b>				
1	Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Numérica Continua -	1. Años
2	Género	Se refiere a las características definidas por la sociedad que se consideran apropiadas para los hombres, mujeres, niños o niñas.	Cualitativa Nominal -	1. Masculino 2. Femenino
3	Edad gestacional al nacer	Número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la	Numérica Continua -	1. Número de semanas.

		madre y la fecha del parto.			
4	Peso al nacer	Peso que se le toma al bebe al momento del nacimiento.	Numérica Continua	-	1. Peso en kilogramos
5	Grado de displasia broncopulmonar	Clasificación acorde a la FIO2 en el momento de la evaluación según la definición de DBP	Cualitativa ordinal	-	1. Leve 2. Moderado 3. Severa
6	Neumotórax	Presencia de aire en la cavidad pleural durante la primera hospitalización	Cualitativa ordinal	-	1. Si 2. No
7	Persistencia del conducto arterioso	Presencia de estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar, más allá de la primera semana de vida.	Cualitativa Nominal	-	1. Si 2. No
8	Hipertensión arterial pulmonar	Enfermedad vascular crónica que se caracteriza por aumento de la resistencia al flujo sanguíneo en la arteria pulmonar.  Presión media de la arteria pulmonar de 25 mmHg en reposo y más de 30 mmHg con el ejercicio medido por cateterismo o ecocardiografía.	Cualitativa Nominal	-	1. Si 2. No
		Inflamación del parénquima pulmonar, donde se ve sustituido			1. Viral

9	Tipo de neumonía	a nivel alveolar el aire por exudado.	Cualitativa Nominal	-	2. Bacteriana 3. Ambas
10	Número de neumonías virales	Inflamación del parénquima pulmonar de etiología viral.	Numérica Continua	-	1. Número
11	Número de neumonías bacterianas	Infección del parénquima pulmonar de etiología bacteriana.	Numérica - Continua		1. Número
<b>Factores terapéuticos</b>					
12	Corticoterapia prenatal	uso de corticoides profilácticos en embarazos prematuros, que acelera la maduración pulmonar y reduce la incidencia de SDR	Cualitativa Nominal	-	1. Si 2. No
13	Tipo de corticoterapia prenatal	Aplicación de dexametasona o betametasona.	Cualitativa Nominal	-	1. Dexametasona 2. Betametasona. 3. ninguna 4. otras.
14	Número de dosis de corticoterapia prenatal	Aplicación de 24 mg de dexametasona o betametasona 48 horas previo al nacimiento	Numérica Continua	-	1. Número de dosis
15	Ventilación mecánica	Tratamiento de soporte vital a través de una máquina que ayuda a respirar cuando una persona no puede respirar en la medida suficiente por sus propios medios.	Cualitativa Nominal	-	1. Ninguna 2. CPAP 3. CÁNULA OROTRAQUEAL

16	Días de ventilación invasiva	de no	Tiempo en días del uso de soporte respiratorio cuya interfase entre el ventilador y el paciente es una cánula o mascarilla facial (CPAP o cánula de alto flujo).	Numérica Continua	-	1. Días
17	Días de ventilación invasiva	de	Tiempo en días del uso de ventilación convencional o de alta frecuencia a través de una cánula orotraqueal.	Numérica Continua	-	1. Días
18	Surfactante exógeno		Agente tensoactivo presente en los alvéolos pulmonares compuesto de una mezcla de proteínas y lípidos que modifica la tensión superficial de los alvéolos.	Cualitativa Nominal	-	1. Bovino 2. Porcino
19	Número de Dosis de surfactante		Número de dosis de surfactante administrado en el periodo postnatal.	Numérica Continua	-	1. Número de dosis
20	Esteroide inhalado		Tratamiento de primera línea en la inflamación	Cualitativa Nominal	-	1. Si 2. No
21	Broncodilatador de corta acción		Medicamento para revertir la contracción a nivel del músculo liso bronquial.	Cualitativa Nominal	-	1. Si 2. No
			Prueba que mide la máxima cantidad de aire que puede ser			

22	Espirometría normal	exhalada desde un punto de máxima inhalación. A través de cociente FEV1/FVC, FEV1 y FVC.	Numérica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Puntaje Z</li> </ul>
23	Espirometría con obstrucción leve	Espirometría con alteración cociente FEV1/FVC, graduando la gravedad con FEV1.	Numérica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Puntaje Z -1.64 a -2.50</li> </ul>
24	Espirometría con obstrucción moderado	Espirometría con alteración cociente FEV1/FVC, graduando la gravedad con FEV1.	Numérica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Puntaje Z -2.51 a -4</li> </ul>
25	Espirometría con obstrucción grave	Espirometría con alteración cociente FEV1/FVC, graduando la gravedad con FEV1.	Numérica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Puntaje Z menor a -4</li> </ul>
26	Espirometría sugerente de restricción	Espirometría sin alteración en cociente FEV1/FVC y FEV1, pero FVC alterado.	Numérica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Puntaje Z menor a -1.64</li> </ul>
27	Oscilometría R5Hz	Prueba de mecánica respiratoria que determina la resistencia de la vía aérea con los parámetros R5 Hz.	Numérica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hertz</li> </ul>
28	Oscilometría R20Hz	Prueba de mecánica respiratoria que determina la resistencia de la vía aérea con los parámetros R20 Hz.	Numérica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hertz</li> </ul>
29	Oscilometría AX	Prueba de mecánica respiratoria que determina la	Numérica	

		resistencia de la vía aérea con los parámetros AX		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hertz</li> </ul>
--	--	---	--	---

## 6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

### 6.6.1 Procedimiento:

- Se evaluaron los informes de resultados de las pruebas de función respiratoria (espirometría y oscilometría de impulso) de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección para el estudio.

### 6.6.2 Instrumentos:

- Informes de resultados de las pruebas de función respiratoria (espirometría y/o oscilometría de impulso).

## 6.7 Plan de Procesamiento y Análisis de datos

Con la información obtenida de los informes de resultados de las pruebas de función respiratoria, se elaboró una base de datos en el programa de cálculo (Microsoft EXCEL). Se describieron las características de la población de estudio utilizando razón y proporciones para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas utilizamos medias o medianas, con sus respectivas medidas de dispersión según fue su distribución. El análisis inferencial fue encaminado a demostrar el riesgo de las variables clínicas y terapéuticas de interés para el desarrollo de alteraciones en la función pulmonar, que incluyeron las variables de espirometría, así como sus componentes. De manera inicial buscamos asociación entre estas variables con Chi cuadrada o pruebas de T o no paramétricas según fue el tipo de variable y su distribución. Posteriormente identificamos riesgo relativo (RR) para cada una de estas interacciones. Finalmente realizamos un análisis de regresión logística de acuerdo con los resultados en las pruebas anteriores.

## **6.8 Aspectos éticos de la investigación**

Esta investigación se basó en el cumplimiento de los principios de las Guías de Buenas Prácticas Clínica ICH E6 y la Declaración de Helsinki, así como el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación de salud. Dado su carácter observacional, retrospectivo, se consideró un estudio sin riesgo para los pacientes y por lo tanto no requirió consentimiento informado. La información recopilada se utilizó con fines académicos únicamente y solo se obtuvo de los registros médicos la información necesaria para lograr los objetivos del estudio. Los participantes fueron seleccionados por razones relacionadas con los criterios de elegibilidad del estudio y no se discriminó a ningún participante por otras razones sociales o raciales, respetando así los principios de justicia que garantizaron una selección justa de los participantes. Además, se asignó a cada persona un código en la base de datos, para respetar el derecho a la privacidad e identidad del sujeto. La base de datos se almacena en una computadora de uso exclusivo de los investigadores principales con un código de acceso mediante una contraseña personal. Además, los investigadores aceptaron mantener la confidencialidad de los datos y declaran que no existió ningún conflicto de interés que pudo interferir con el informe o la divulgación de los resultados del estudio. Los investigadores se comprometieron a mostrar únicamente datos agregados del estudio durante la difusión de resultados en eventos o publicaciones científicas, sin referencia a ningún dato personal que permita la identificación de ningún participante.

## 7. RESULTADOS

En este estudio se revisaron 200 expedientes de pacientes diagnosticados con displasia broncopulmonar que asistieron a la consulta externa de neumología pediátrica durante el tiempo de estudio. De estos expedientes 31 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; ya que la mayoría de los 200 expedientes revisados no cumplía con pruebas de función respiratoria o presentaban cardiopatías congénitas.

**Tabla 1. Características demográficas de la población**

Variable		Frecuencia	Porcentaje
<b>Género</b>	Masculino	15	48.4
	Femenino	16	51.6
	Total	31	100.0
<b>Edad gestacional</b>	33 a 36	1	3.2
	28 a 32	23	74.2
	Menor a 28	7	22.6
	Total	31	100.0
<b>Peso al nacer</b>	Menor a 2500	6	19.4
	Menor a 1500	15	48.4
	Menor a 1000	10	32.3
	Total	31	100.0
<b>Displasia broncopulmonar</b>	leve	1	3.2
	moderado	9	29.0
	severo	21	67.7
	Total	31	100.0
<b>Neumotórax</b>	no	19	61.3
	si	12	38.7
	Total	31	100.0
<b>Persistencia conducto arterioso</b>	no	22	71.0
	si	9	29.0
	Total	31	100.0
	no	25	80.6

<b>Hipertensión arterial persistente</b>	si	6	19.4
	Total	31	100.0
<b>Tipo de neumonía</b>	ninguna	9	29.0
	viral	4	12.9
	bacteriana	18	58.1
	Total	31	100.0
<b>Corticoterapia prenatal</b>	no	2	6.5
	si	29	93.5
	Total	31	100.0
<b>Tipo corticoterapia</b>	ninguna	1	3.2
	betametasona	30	96.8
	Total	31	100.0
<b>Ventilación mecánica</b>	no invasiva	5	16.1
	invasiva	15	48.4
	ambas	11	35.5
	Total	31	100.0
<b>Surfactante</b>	ninguna	1	3.2
	survanta	30	96.8
	Total	31	100.0
<b>Esteroides inhalados</b>	si	31	100.0
<b>salbutamol</b>	no	1	3.2
	si	30	96.8
	Total	31	100.0

**Tabla 2. Descripción de variables numéricas**

Variable	Mediana	Rango	Prueba de normalidad*
Edad	8.00	6	.003
Número de neumonía	1.00	4	.001
Número de dosis corticoterapia	1.00	1	.001
Días Ventilación no invasiva	13.00	30	.001
Días Ventilación invasiva	30.00	80	.040
Número de dosis de surfactante	2.00	2	.001
Variable	Media	DE	
FEV1/FVC	-2.6084	1.22194	.305
FVC	-0.4794	0.85183	.285
FEV1	-2.1981	1.10523	.661
* Shapiro - Wilk. Tamaño de muestra 31 pacientes.			

**Tabla 3. Chi cuadrado**

Independiente	Dependiente	p
Genero	Ventilación mecánica	.703
	Surfactante	1
	Esteroides inhalado	-
	Salbutamol	1
Edad gestacional	Ventilación mecánica	1
	Surfactante	1
	Esteroides inhalado	-
	Salbutamol	1
	Ventilación mecánica	.368

Peso al nacer	Surfactante	.516
	Esteroides inhalados	-
	Salbutamol	1
DBP	Ventilación mecánica	.029*
	Surfactante	1
	Esteroides inhalados	-
	Salbutamol	1
Neumotórax	Ventilación mecánica	.110
	Surfactante	.387
	Esteroides inhalados	-
	Salbutamol	1
PCA	Ventilación mecánica	1
	Surfactante	1
	Esteroides inhalados	-
	Salbutamol	.290
HAP	Ventilación mecánica	.213
	Surfactante	1
	Esteroides inhalados	-
	Salbutamol	1
Tipo de neumonía	Ventilación mecánica	.167
	Surfactante	1
	Esteroides inhalados	-
	Salbutamol	.419
Corticoterapia prenatal	Ventilación mecánica	.419
	Surfactante	1
	Esteroides inhalados	-
	Salbutamol	1
Tipo de corticoterapia	Ventilación mecánica	1
	Surfactante	1
	Esteroides inhalados	-
	Salbutamol	1
Análisis con Chi Cuadrada. *único valor estadísticamente significativo, con magnitud del efecto media (d de Somer .507)		

**Tabla 4. Prueba de t**

<b>PFR</b>	<b>Sufactante</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>Tamaño efecto muestra</b>
FEV1/FVC	no	-4.60	-	.049	1	1.18
	si	-2.54	1.184		30	
FVC	no	-1.580	-	.097	1	-
	si	-.442	.841		30	
FEV1	no	-4.200	-	.032	1	1.058
	si	-2.131	1.058		30	
	<b>Salbutamol</b>					
FEV1/FVC	no	-3.200	-	.315	1	-
	si	-2.588	1.237		30	
FVC	no	-1.000	-	.272	1	-
	si	-.462	.860		30	
FEV1	no	-2.650	-	.342	1	-
	si	-2.183	1.120		30	

**Tabla 5. Anova**

<b>PFR</b>	<b>Ventilación Mecánica</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>Poder</b>
FEV1/FVC	no invasiva	-1.728	1.019	.117	5	.67
	invasiva	-2.648	1.201		15	
	ambas	-2.954	1.232		11	
FVC	no invasiva	-.950	.992	.395	5	.22
	invasiva	-.342	.762		15	
	ambas	-.452	.910		11	
FEV1	no invasiva	-1.954	.994	.850	5	.07
	invasiva	-2.201	1.226		15	
	ambas	-2.304	1.057		11	

**Tabla 6. Prueba U de Mann Whithney**

<b>Variable</b>	<b>Surfactante</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>Tamaño efecto</b>
Edad	no	8	0	1	1	
	si	7.5	6		30	
Número de neumonía	no	1	0	1	1	
	si	1	4		30	
Número de dosis corticoterapia	no	1	0	1	1	
	si	1	1		30	
Días de ventilación no invasiva	no	17	0	.742	1	
	si	11.5	30		30	
Días de ventilación invasiva	no	45	0	.387	1	
	si	30	80		30	
Número de dosis surfactante	no	0	0	.032	1	1.9*
	si	2	1		30	
	<b>Salbutamol</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>Tamaño efecto</b>
Edad	no	7	0	.903	1	
	si	8	6		30	
Número de neumonía	no	0	0	.355	1	
	si	1	4		30	
Número de dosis corticoterapia	no	1	0	1	1	
	si	1	1		30	
Días de ventilación no invasiva	no	15	0	.871	1	
	si	11.5	30		30	
Días de ventilación invasiva	no	45	0	.387	1	
	si	30	80		30	
Número de dosis surfactante	no	2	0	1	1	
	si	2	2		30	

\*Tamaño del efecto grande (g de Hedges).

**Tabla 7. Prueba de Kruskal Wallis**

<b>Variable</b>	<b>Ventilación mecánica</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>Poder</b>
Edad	no invasiva	7	2	.223	5	.06
	invasiva	9	6		15	
	ambas	7	4		11	
Número de neumonía	no invasiva	1	1	.100	5	.050
	invasiva	1	4		15	
	ambas	1	1		11	
Número de dosis corticoterapia	no invasiva	1	0	1	5	.050
	invasiva	1	1		15	
	ambas	1	0		11	
Días de ventilación no invasiva	no invasiva	20	12	≤.001*	5	.92
	invasiva	.00	25		15	
	ambas	17	20		11	
Días de ventilación invasiva	no invasiva	0	0	.001**	5	.99
	invasiva	30	80		15	
	ambas	30	30		11	
Número de dosis surfactante	no invasiva	1	1	.526	5	.39
	invasiva	2	1		15	
	ambas	2	2		11	

## 8. ANÁLISIS

En la tabla 1 se puede observar que la frecuencia es muy similar en cuanto a genero; mujeres (51.6%) y hombres (48.4 %). La edad gestacional prevalente fue de 28 a 32 semanas con un 74.2%. Relacionado a edad gestacional el peso al nacimiento con mayor frecuencia fue de 1500 gramos (48.4%). Dando como resultado mayor incidencia de displasia broncopulmonar de tipo severa (67.7%).

Dentro de las comorbilidades que se asocian al paciente prematuro y que pudieran influir en desarrollar displasia broncopulmonar, se menciona en la literatura; persistencia del conducto arterioso e hipertensión arterial persistente, sin embargo, se determinó que en el mayor porcentaje de los pacientes no lo presentaron; persistencia de ductus arterioso en 71%, hipertensión arterial persistente 80.6%.

Se observa en un mayor porcentaje que los pacientes ameritaron ventilación mecánica invasiva (48.4%) y combinada (35.5%), a pesar de que 93.5% recibió corticoterapia prenatal y 96.8% dosis de surfactante. El neumotórax no estuvo presente en la mayoría de paciente que amerito ventilación mecánica en 61.3%.

En relación con los procesos infecciosos se puede observar que 58.1% las neumonías fueron de tipo bacteriano, presentándose con más frecuencia en relación con las virales (12.9%). De los pacientes seleccionados 100% se encontraba con manejo terapéutico de esteroide inhalado y 96.8% con salbutamol.

En la tabla 2 dentro de la descripción de las variables numéricas, podemos observar que nuestros valores P no superan el 0.05, por lo cual diríamos que nuestra población no entra dentro de la distribución normal de variables. Las únicas variables con distribución normal dentro de la población son las pruebas de función respiratorias. (FEV1/FVC, FVC, FEV1). Llama la atención que la variable de ventilación invasiva se acerca a la normalidad con P de 0.04.

En la tabla 3 encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=.029$ ) entre el grado de DBP y la modalidad de ventilación mecánica, con una magnitud del efecto media directamente proporcional ( $d$  de Somer =  $.507$ ). Mientras que en la asociación del resto de variables no se encontró diferencias estadísticamente significativas ( $p > .05$ ).

En la tabla 4, encontramos diferencia estadísticamente significativa ( $p= .049$ ) en FEV1/FVC entre los grupos de surfactante, ya que la FEV1/FVC del grupo que no recibió surfactante (media=  $-4.60$ , DE=  $-$ ) fue menor a la FEV1/FVC del grupo que si recibió surfactante (media=  $-2.54$ , DE=  $1.184$ ) con un tamaño del efecto alto ( $d$  de cohen=  $1.184$ ). Así también, se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p= .032$ ) en FEV1 entre los grupos de surfactante, ya que la de FEV1 del grupo que no recibió surfactante (media=  $-4.200$ , DE=  $-$ ) fue menor a la de FEV1 del grupo que si recibió surfactante (media=  $-2.131$ , DE=  $1.058$ ), con un tamaño del efecto alto ( $d$  de cohen=  $1.058$ ).

No encontramos diferencia estadísticamente significativa ( $p > .05$ ) en los parámetros de PFR entre los grupos de salbutamol y el parámetro FVC con surfactante.

En la tabla 5 vemos que la media del resultado de las pruebas de función respiratoria clasificada según puntaje Z, es con una escala de severidad mayor en los pacientes que recibieron ventilación mecánica combinada comparado con la media de los pacientes que recibieron ventilación mecánica no invasiva.

Aunque podemos observar que la P no es significativa en ninguno de los grupos evaluados, lo que nos indica que no existe relación entre el tipo de ventilación mecánica (no invasiva, invasiva y ambas) comparado con las pruebas de función respiratorias. No se reportan pruebas *post hoc* debido a que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de la variable ventilación mecánica.

En la tabla 6, podemos ver que, de los 31 expedientes, solo 1 paciente no recibió salbutamol ni surfactante. Por lo cual la comparación no es estadísticamente significativa.

En la tabla 7 encontramos que la mediana de edad de los pacientes que tuvieron ventilación mecánica no invasiva y combinada fue de 7 años, y de 9 años la no invasiva, pero la P no fue estadísticamente significativa. La mediana para neumonía fue de 1 en los diferentes tipos de ventilación mecánica, así como el número de dosis corticoterapia, la P no fue estadísticamente significativa ya que no se vieron diferencias entre las medianas y el tipo de ventilación mecánica.

El número de dosis de surfactante fue mayor (mediana de 2) en los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva y combinada contra la ventilación no invasiva, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los días de ventilación no invasiva mostraron una media de 20 días comparado con una media de 17 días para los pacientes con ventilación combinada; con P de  $\leq 0.001$ .

Los días de ventilación invasiva mostraron una media de 30 días para los pacientes con ventilación invasiva y una media de 30 días para los pacientes con ventilación combinada; con P de 0.001.

Diferencias entre los grupos de ventilación mecánica invasiva con no invasiva y ambas ( $p < 0.001$  en ambas), sin diferencias entre no invasiva y ambas ( $p = 0.464$ ). Diferencias entre los grupos de ventilación mecánica no invasiva con los otros dos grupos, ambas e invasiva ( $p = 0.001$  en ambos casos), pero sin diferencias entre invasiva y ambas ( $p = 0.934$ ).

## 9. DISCUSIÓN

El nacimiento pretérmino, sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en niños debajo de los cinco años y una causa importante de morbilidad, asociada con hospitalizaciones prolongadas y complicaciones multisistémicas que persisten a través de la niñez y la edad adulta.

Actualmente los nacimientos pretérminos representan más que el 11% de los nacidos vivos; y la displasia broncopulmonar es la principal complicación asociada a prematurez y la causa más común de enfermedad pulmonar crónica en la infancia.

La supervivencia de los extremadamente prematuros y muy prematuros con la introducción de la administración de esteroides prenatales, suplemento de surfactante post natal y medidas de ventilación más seguras, ha aumentado a lo largo de los años; pero con ello se mostró un incremento de DBP, la cual tiene una relación inversamente proporcional con la edad gestacional al momento del nacimiento.

Dicho aumento en la incidencia de DBP no solo se vio asociada a edad gestacional, sino también a la terapia post natal inadecuada; los bebés que recibieron ventilación mecánica y sobrevivieron a la fase inicial del SDR a menudo se recuperan lentamente de su lesión pulmonar.

Los autores llamaron al trastorno, displasia broncopulmonar (DBP), enfermedad crónica con una "fase de curación prolongada" de SDR. La toxicidad del oxígeno, la ventilación con presión positiva y la intubación endotraqueal estuvieron implicadas como factores causantes del desarrollo de DBP.

El presente estudio intenta determinar los factores de riesgo que influyen en la alteración de la función pulmonar en pacientes con antecedente de prematurez y DBP. De los datos encontrados se observó que la frecuencia es muy similar en cuanto a género; mujeres (51.6%) y hombres (48.4 %); lo cual nos indica que el desarrollo de displasia broncopulmonar en los pacientes prematuros es indistinto del género.

La edad gestacional prevalente fue de 28 a 32 semanas con un 74.2%. Relacionado a edad gestacional el peso al nacimiento con mayor frecuencia fue de 1500 gramos (48.4%). Dando como resultado mayor incidencia de displasia broncopulmonar de tipo severa (67.7%). Reportado previamente por Higgins et al, en 2018 donde hasta el 16% de los muy prematuros presentaron DBP y un 50% en el grupo de los prematuros extremos.

Esto se ve relacionado con el peso al nacimiento; entre 1995 a 1997 en el instituto nacional de perinatología, se reportó una incidencia de DBP en prematuros con menos de 1500g de peso al nacimiento y una incidencia de 28% en los menores de 1000 gramos.

Dentro de las comorbilidades que se asocian al paciente prematuro y que pudieran influir en desarrollar displasia broncopulmonar, se menciona en la literatura; persistencia del conducto arterioso e hipertensión arterial persistente, sin embargo, se determinó que en el mayor porcentaje de los pacientes no lo presentaron; persistencia de ductus arterioso en 71%, hipertensión arterial persistente 80.6%.

Esto puede estar relacionado con la terapéutica actual, el uso de corticoesteroides prenatales y surfactante post natal; de los pacientes seleccionados 100% se encontraba con manejo terapéutico de esteroide inhalado y 96.8% con salbutamol.

Se ha demostrado que una sola dosis de esteroide materno era capaz de aumentar la secreción de surfactante, favoreciendo el desarrollo estructural pulmonar mediante la producción de elastina y colágena y el adelgazamiento de tabique pulmonar, mejorando así el intercambio gaseoso. El uso de surfactante ha modificado también la incidencia y gravedad de DBP.

Al mejorar el intercambio gaseoso se mejora el proceso de adaptabilidad pulmonar y con ende la caída de la presión pulmonar al momento del nacimiento, lo cual explicaría que el uso de esta terapéutica en los prematuros disminuye la incidencia de ductus arterioso persistente y de hipertensión arterial persistente secundaria a una inadecuada adaptación al nacimiento.

Se observó en un mayor porcentaje que los pacientes ameritaron ventilación mecánica invasiva (48.4%) y combinada (35.5%), a pesar de que 93.5% recibió corticoterapia prenatal y 96.8% dosis de surfactante. El neumotórax no estuvo presente en la mayoría de paciente que amerito ventilación mecánica en 61.3%.

En relación con los procesos infecciosos se puede observar que 58.1% las neumonías fueron de tipo bacteriano, presentándose con más frecuencia en relación con las virales (12.9%).

Encontramos diferencia estadísticamente significativa ( $p=.029$ ) entre el grado de DBP y la modalidad de ventilación mecánica, con una magnitud del efecto media directamente proporcional ( $d$  de Somer = .507). 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.

Lo cual predispone al paciente a mayor necesidad de ventilación mecánica de tipo invasiva, mayor daño pulmonar y como resultado mayor grado de displasia broncopulmonar. Mientras que en la asociación del resto de variables no se encontró diferencias estadísticamente significativas ( $p > .05$ ).

Encontramos diferencia estadísticamente significativa ( $p= .049$ ) en FEV1/FVC entre los grupos de surfactante, ya que la FEV1/FVC del grupo que no recibió surfactante (media= -4.60, DE= -) fue menor a la FEV1/FVC del grupo que si recibió surfactante (media= -2.54, DE= 1.184) con un tamaño del efecto alto ( $d$  de cohen= 1.184).

Esto se relaciona con lo mencionado en la literatura en relación con la era posterior al surfactante, donde se describe la influencia en el desenlace de la ventilación mecánica, como

una extubación temprana y por ende menor daño broncopulmonar que el futuro pueden repercutir en la función pulmonar.

Así también, se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p = .032$ ) en FEV1 entre los grupos de surfactante, ya que la de FEV1 del grupo que no recibió surfactante (media= -4.200, DE= -) fue menor a la de FEV1 del grupo que si recibió surfactante (media= -2.131, DE= 1.058), con un tamaño del efecto alto ( $d$  de cohen= 1.058). La función pulmonar comprometida también se ha demostrado en niños mayores, aunque la evaluación del papel de la DBP en estas alteraciones es difícil de determinar.

Un metanálisis de 59 estudios informó que el porcentaje de FEV1 se redujo en los sobrevivientes nacidos antes de término, incluso cuando no desarrollaron DBP. Sin embargo, Hacking et al. comparó la función respiratoria a los 8 años en 201 con peso extremadamente bajo al nacer y 199 con peso normal al nacer/controles a término seleccionados al azar y se encontró que FEV1 era significativamente más bajo comparado con los controles.

Vemos que la media del resultado de las pruebas de función respiratoria clasificada según puntaje Z, es con una escala de severidad mayor en los pacientes que recibieron ventilación mecánica combinada comparado con la media de los pacientes que recibieron ventilación mecánica no invasiva.

Aunque podemos observar que la P no es significativa en ninguno de los grupos evaluados, lo que nos indica que no existe relación entre el tipo de ventilación mecánica (no invasiva, invasiva y ambas) comparado con las pruebas de función respiratorias. Sin embargo, todas las medidas de función pulmonar tenían un puntaje Z negativo, lo cual nos indica de una reducción, sugiriendo patrón obstructivo, según las normas GLI. El valor no significativo de p puede atribuirse a que nuestro estudio estuvo limitado por un tamaño de muestra bajo ( $n=31$ ) da que múltiples pacientes no cumplieron criterios de selección.

## **10. CONCLUSIONES**

1. Los pacientes con una edad gestacional, entre 28 a 32 semanas y con peso menor a 1500 gramos; mostraron mayor incidencia de DBP severa (67.7%).
2. El uso de terapia con esteroides antenatales y surfactante post natal disminuye el riesgo de ductus arterioso persistente e hipertensión sistémica.
3. El uso de surfactante se asocio con una menor alteración en las pruebas de función respiratoria. Con FEV1 menor (media de -4.2 DE) en el grupo que recibió surfactante que el grupo que no (media de -2.131).
4. El tipo de modalidad de ventilación mecánica se asoció con el grado de obstrucción mostrado en las pruebas de función pulmonar.

## **11. RECOMENDACIONES**

1. Aunque estudios recientes indican mejoras en la función pulmonar durante la etapa pediátrica en pacientes con antecedente de prematuridad y BDP, se debe relacionar con la función pulmonar en la edad adulta.
2. El identificar factores de riesgo en el manejo ventilatorio de los prematuros permitirá determinar que prematuros tendrán una función pulmonar menor en la vida adulta. Para poder llegar a determinar el LR de cada uno de los factores de riesgo es conveniente realizar estudios con una población mayor.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brianna C. Aoyama; Joseph M. Collaco; Sharon A. Mc Grath - Morrow. Predictor of pulmonary function at 6 years of age in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2021 May; 56(5): 974-981.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016; 388(10063):3027-35.
3. Rodríguez SR, Ribera CG De, García MPA. El recién nacido prematuro. *Protoc diagnósticos Ter Asoc Española Pediatría Neonatal.* 2008; 68 – 77.
4. 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.
5. 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.
6. Pyñeyno Beltrán E, Hernández Pérez MA. Mortalidad de recién nacidos con un peso menor de 1000 gramos en el Hospital General de Culiacán del año 2004 al 2007. *Soc Médica Hosp Gen Culiacán “Dr. Bernardo J Gastelum.”* 2009; 3(1): 11-5.
7. Higgins, R. D., Jobe, A. H., Koso-Thomas, M., Bancalari, E., Viscardi, R. M., Hartert, T. V., Raju, T. N. K. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of Pediatrics,* 2018. 197: 300–308.
8. Eric C. Eichenwald, MDDra. Ann R. Stark. Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia. *UPTODATE.* 2021.
9. Jobe AH, Bancalari E. Displasia broncopulmonar. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-9.
10. Shukla, V. V., & Ambalavanan, N. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia. *Indian Journal of Pediatrics* 2021; 88(7), 690–695.

11. Abman SH. Bronchopulmonary Dysplasia. In: CHERNICK'S KA, editor. Disorders of the Respiratory Tract in Children. Eight. Philadelphia: Elsevier Ltd.; 2012. 386-98.
12. Tapia JL. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol.* 2002; 22(1): 2-7.
13. Tapia JL, Agost D, Alegría 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.
14. Fernández CLA, Fajardo CA, Favareto MV, Hoyos A, Jijon-letort FX, Carrera MS, et al. Oxygen dependency as equivalent to bronchopulmonary dysplasia at different altitudes in newborns minor 1500 gr at birth from the SIBEN network. *J Perinatol.* 2014;34 (January): 538-42.
15. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Displasia Broncopulmonar: Resumen Ejecutivo de un-Taller. *J Pediatr* 2018; 197:300.
16. 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.
17. 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.
18. Islam JY, Keller RL, Aschener JL, Hartert TV, 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.
19. Pramana IA, 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.

20. 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.
21. Liggins GC HR. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in premature infants. *Pediatrics.* 1972;(50):515-25.
22. 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.* 2008; 1313(44): 181-5.
23. Ramon J, Jiménez J, Reyes KC. Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria. *Rev. Mex Pediatr.* 2009; 76:231-6.
24. Elorza D. Ventilación mecánica neonatal. 2009; 7(1):8-15.
25. 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.
26. Principi, N., Di Pietro, G. M., & Esposito, S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *Journal of Translational Medicine.* 2018; 16(1).
27. 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.
28. Buenrostro Gaitán, A. Sánchez Miranda, Y. Juárez Ortiz, C. Guía para el tratamiento y seguimiento de los niños de 2 meses a 18 años con displasia broncopulmonar. *Neumol Cir Tórax.* 2019; 78(4): 371-394.
29. Hennessy, E. M., Bracewell, M. A., Wood, N., Wolke, D., Costeloe, K., Gibson, A. Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. *Archives of Disease in Childhood.* 2008; 93(12): 1037–1043.

30. Fawke, J., Lum, S., Kirkby, J., Hennessy, E., Marlow, N., Rowell, V., ... Stocks, J. Lung Function and Respiratory Symptoms at 11 Years in Children Born Extremely Preterm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010; 182(2): 237–245.
31. Doyle, L. W., Faber, B., Callanan, C., Freezer, N., Ford, G. W., & Davis, N. M. Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. *PEDIATRICS*. 2006; 118(1): 108–113.
32. Vargas-Domínguez C et al. Pruebas de función respiratoria, ¿cuál y a quién? *Neumol Cir Tórax*. 2019; 78 (Supl 2): S81-S96.
33. Benítez-Pérez RE et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Tórax*. 2019; 78 (Supl 2): S97-S112.
34. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60: 2101499.
35. Gochicoa Rangel L. et al. Oscilometría de impulso. *Neumol Cir Tórax*. 2019; 78 (Supl 2): S124-S134

### 13. ANEXO

#### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

#### FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO PARA DESARROLLAR ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON EL ANTECEDENTE DE PREMATUREZ Y DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Actividades	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Jul	Ago
1.Búsqueda bibliográfica	■											
2.Marco teórico y Antecedente		■										
3.Planteamiento del problema y Justificación			■									
4. Hipótesis y objetivos generales como específicos.				■								
5.Material y Métodos					■							
6.Entrega de protocolo						■	■					
7.Recolección de datos								■	■			
8.Análisis y discusión de resultados										■	■	
9.Presentación de tesis												■

