

11237
98,
201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI

TESIS

PARA LA ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

CUANTIFICACION DE NEUTROFILOS, MACROFAGOS
ALVEOLARES, INTERLEUCINA 6 Y FACTOR DE NECROSIS
TUMORAL ALFA EN LAVADOS BRONCOALVEOLARES
DE PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR

PRESENTADA POR

DRA. FLORENCIA SALDAÑA QUEZADA FEB. 12 1999 ☆

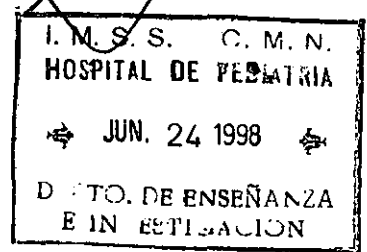
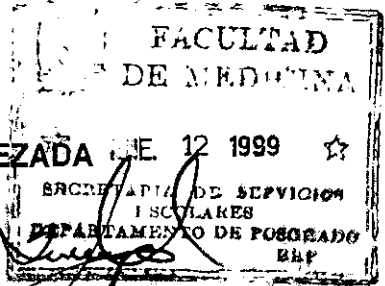
TUTOR

DRA. EN C.M. MARIA ELENA YURIKO FURUYA MEGURO

ASESOR METODOLOGICO:

DR. HECTOR GONZALEZ CABELLO

MEXICO, D. F. 1999



0269691

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

↓



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Biólogo, Antonio Enciso Moreno, Maestría, Doctorado y Post Doctorado en Inmunología. Unidad de Investigación Médica, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI".

Patólogo, Dr. Guillermo Ramón García, Departamento de Patología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI".

Pediatra, Neonatólogo, Dr. Gabriel Lara Flores, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala".

Pediatra, Neonatólogo, Dra. Luz Angélica Ramírez García, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala".

Pediatra, Dr. Juan Manuel Labarthe Cabrera, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital General de Zona, "Francisco del Paso y Troncoso".

INDICE

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
OBJETIVO	6
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFIA	15
TABLAS Y GRAFICAS	18
ANEXO 1	29

TITULO: CUANTIFICACION DE NEUTROFILOS, MACROFAGOS ALVEOLARES INTERLEUCINA 6 Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA EN LAVADOS BRONCOALVEOLARES DE PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Furuya MEY, Saldaña F, Enciso JA, González H, Ramón G, Lara G, Ramírez A y Labarthe JM. Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI", HGO 4, HGZ 2A, IMSS.

INTRODUCCION: La Displasia Broncopulmonar (DBP) es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en los lactantes, la inflamación juega un papel predominante en su patogenia.

OBJETIVO: Cuantificar las concentraciones de neutrófilos y macrófagos alveolares, Interleucina 6 (IL 6) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF ?), en Lavados broncoalveolares (LBA) en recién nacidos pretérmino (RNPT) con Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) que ameriten asistencia mecánica a la ventilación (AMV).

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio participativo, prospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional. Se incluyeron RNPT menores de 37 SEG, que ameritaron asistencia mecánica a la ventilación por SDR a partir del primer día de vida, por más de una semana de vida, con confirmación radiológica y sin infección congénita documentada los días 1, 3, 5, 7, 14, 21 y 28 de vida. Se les determinó IL6, TNF ? (ELISA) y se cuantificó la celularidad (neutrófilos, macrófagos alveolares y el grado de DBP) en cada muestra de LBA.

RESULTADOS: Se estudiaron 16 RNPT en 6 de los 16 pacientes se determinó IL6, en todos TNF ? y la celularidad. Tuvieron un rango de edad de 27 a 34 SEG (mediana 30), 10 hombres (62.5%) y 6 mujeres (37.5%), rango de peso de 1000g a 2300g (mediana 1262g). Doce pacientes desarrollaron DBP y cuatro no. El conducto arterioso persistente se presentó en 6 pacientes (37.5%), nueve cursaron con infección o sepsis (56.3%). El porcentaje de neutrófilos o macrófagos no mostró correlación con el desarrollo de DBP. Desde el tercer día de vida se identificaron células displásicas grado III encontrándose persistencia en las lecturas posteriores. Los niveles de IL6 no mostraron un patrón específico en el tiempo. El TNF ? presentó una curva bimodal con elevación al tercer día de vida con una segunda elevación al 7º día de vida y un descenso posterior. La IL6 no mostró asociación con el desarrollo de DBP, en cuanto al TNF ? en el día 14 de vida con un nivel arriba de 50 pg/ml mostró relación con el desarrollo de DBP. Comparando IL6 y TNF? entre los dos grupos no hubo diferencias significativas. La persistencia de conducto arterioso y la sepsis no incrementaron el riesgo para el desarrollo de DBP. La edad < 32 SEG, la hiperoxemia, PPI > 25 cm H2O, PMVA > 10 cm H2O se asociaron significativamente con el desarrollo de DBP.

CONCLUSIONES: Hay evidencia de la presencia de marcadores de inflamación tempranos en pacientes que desarrollaron DBP, se corrobora la asociación de prematuridad hiperoxemia, PMVA y PPI elevadas con DBP. Pudiendo identificar células displásicas desde etapas muy tempranas de la vida. Es necesario incrementar el número de la muestra y seguimiento por mayor tiempo, así como la evaluación de un grupo control.

La displasia broncopulmonar (DBP), es la causa más frecuente de enfermedad pulmonar crónica en los lactantes. Esta enfermedad presenta una incidencia muy variable que fluctúa entre el 19 % y el 63%, dependiendo esencialmente de la definición utilizada por los diferentes grupos que realizan el análisis. Sin embargo, las cifras más frecuentemente descritas son aproximadas al 30% (1). Esta enfermedad se desarrolla después del tratamiento de la insuficiencia respiratoria neonatal con asistencia mecánica a la ventilación (AMV), presión positiva y oxígeno suplementario (2-5).

Si bien la inmadurez, barotrauma y toxicidad al oxígeno son factores que contribuyen al desarrollo de DBP, los mecanismos exactos se desconocen. Su fisiopatogenia se considera multifactorial y los factores más estudiados son: barotrauma (6-7), hiperoxia (8-12), infección (13-15), nutrición (16-18) y primordialmente inflamación (19). Existe evidencia considerable de que esta enfermedad es el resultado de un proceso inflamatorio prolongado que se inicia teóricamente por la presencia de radicales libres secundarios a la oxigenoterapia, barotrauma, agentes infecciosos u otros estímulos que dan como resultado la atracción y activación de leucocitos que en algunos casos son disfuncionales (8,11,19-24). Después de una lesión inicial temprana, los procesos de reparación determinan la llegada de elementos sanguíneos como plaquetas, neutrófilos y macrófagos alveolares, capaces de remover los detritus celulares del sitio afectado.

Estos dos últimos tipos de células, predominantemente activados en la DBP, contienen numerosos gránulos que almacenan péptidos antimicrobianos y enzimas oxidativas que participan en la eliminación de patógenos y secretan productos que modulan la respuesta inflamatoria, incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 y la 6 (IL-1, IL-6) y factor estimulante de granulocitos macrófagos (GM-CSF) entre otros (20-23). También liberan enzimas proteolíticas y metabolitos tóxicos derivados del ácido araquidónico y son capaces de producir otras citocinas, radicales libres, hidrolasas, elastasas etc., los cuales en conjunto contribuyen de manera inespecífica, a la destrucción del tejido conectivo pulmonar, al daño del epitelio alveolar y del endotelio pulmonar, conduciendo a la formación de fibrosis pulmonar y dando como resultado terminal a la displasia broncopulmonar (25,26). A pesar de que estos fenómenos están descritos, existe poca información que cuantifique estos fenómenos. Por lo anterior se realizó este estudio con las hipótesis de que marcadores de inflamación y células displásicas pueden encontrarse elevadas en los primeros días de vida.

OBJETIVO

Cuantificar las concentraciones de neutrófilos y macrófagos alveolares, IL-6 y TNF α en lavados broncoalveolares los días 1, 3, 5, 7, 14, 21 y 28 de vida en recién nacidos pretérmino con Síndrome de Dificultad Respiratoria, bajo asistencia mecánica a la ventilación con y sin desarrollo de Displasia Broncopulmonar para determinar: a) su comportamiento en el tiempo y b) si existe o no asociación con el desarrollo de Displasia Broncopulmonar.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO: Se realizó un estudio participativo, prospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional.

LUGAR DE ESTUDIO: Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI" Hospital de tercer nivel de atención, Hospital Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" y Hospital General de Zona "Francisco del Paso y Troncoso" hospitales de segundo nivel de atención.

Se incluyeron recién nacidos que cumplieran los siguientes criterios:

- a) Edad gestacional menor de 37 semanas.
- b) Peso adecuado a la edad gestacional
- c) Que ameritaran AMV por insuficiencia respiratoria grave a partir del primer día de vida
- d) Confirmación radiológica de Síndrome de dificultad respiratoria (2,27)
- e) Sin infección congénita documentada.

A todos los pacientes se les realizó toma de lavado broncoalveolar (LBA) para la determinación de IL6, TNF α y celularidad. Se incluyeron a aquellos pacientes a los que se les tomo un mínimo de 3 muestras de LBA para estas determinaciones.

Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron tratamiento con esteroides

LAVADO BROCOALVEOLAR:

Se realizó una técnica estándar propuesta por Viscardi (28) tomando muestras de LBA los días 1, 3, 5, 7, 14, 21 y 28, siempre y cuando el paciente se mantuviera intubado. Colocando al paciente en posición supina, manteniendo la cabeza en la línea media, se instiló 0.3 ml de solución salina dentro del tubo endotraqueal, se aplicaron de 3 a 5 respiraciones con una bolsa resucitadora o con el ventilador. Se utilizó un catéter de succión tipo French 6.5 u 8 para succionar el contenido del lavado broncoalveolar y el esputo se coleccionó en una trampa de Lucke. La succión se repitió volteando la cabeza hacia el lado derecho y posteriormente hacia el izquierdo, instilando en cada ocasión 0.3ml de solución salina. El catéter de succión se lavó al final del procedimiento con 0.5ml de solución salina. Las muestras se transportaron a -70°C para ser procesadas en el Laboratorio de Biología Molecular de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría CMN, Siglo XXI. En este lugar se descongelaron a -20°C y posteriormente se centrifugaron a 2000 r.p.m. por 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se removió y se almacenó a -70°C. Las muestras fueron tomadas exclusivamente por una sola persona.

BIOENSAYOS

NIVELES DE IL-6 Y TNF α

Los niveles de IL 6 y TNF α en LBA se cuantificaron mediante un ensayo de ELISA usando kits comerciales (Endogen Inc., Boston, MA, USA), los cuales contienen anticuerpos específicos contra IL 6 y TNF- α . El método consiste en utilizar anticuerpos específicos anti IL6 (o anti anti-TNF- α) para detectar los niveles de ambas citoquinas en muestras de LBA utilizando 200 μ l de suero por duplicado. La evaluación se realizó a ceguedad ya que cada muestra estaba registrada por un código que no permitió reconocer el origen de éstas. Dentro del ensayo se realizó una curva estándar utilizando diferentes concentraciones de IL-6 (0, 10, 64, 160 y 460 pg/ml) así como de TNF- α (15.6, 62.5, 250 y 1000 pg/ml). El ensayo de ELISA se basa en un ensayo de sandwich múltiple usando dos anticuerpos específicos anti- IL 6 (o anti TNF- α) humano (29). El sistema incluye como primer anticuerpo un

monoclonal anti IL 6 (o anti TNF- α) y como segundo anticuerpo un policlonal de conejo anti IL 6 (o anti TNF- α). El conjugado de identificación usado (o tercer anticuerpo), es un anticuerpo de cabra anti inmunoglobulinas totales de conejo acoplado a fosfatasa alcalina. Para el revelarlo se usa una solución que contiene fosfato de nitrofenilo y las lecturas de la reacción se realizan en un lector de placas de 96 pozos a 450nm y 560nm. Los valores de unidades de densidad óptica de la curva estándar se ajustaron por regresión lineal. Los valores de densidad óptica de los duplicados obtenidos para cada muestra fueron interpolados en la curva estándar para conocer la concentración de IL 6 y TNF- α en cada una de las muestras. La prueba fue realizada por una sola persona y los resultados se consideraron confiables siempre y cuando la variación intraensayo de los duplicados fuera menor al 10 %.

CUANTIFICACIÓN DE CÉLULAS EN MUESTRAS DE LAVADO BRONCOALVEOLAR

Del total de la muestra se tomó una alícuota realizando un frotis en una laminilla y se fijo con alcohol 90% por 10 minutos y posteriormente se seco al ambiente. Las laminillas se tiñeron con técnica de Papanicolaou. Los conteos celulares se realizaron por un solo observador cuantificando los diferentes tipos de células en un total de 500 células, tomadas en 5 campos al azar, observadas en un microscopio a 400 X de magnificación.

El diagnóstico de DBP se realizó al determinar la presencia de células displásicas III y/o IV en cada muestra de LBA (30, 31).

Se analizaron variables demográficas, la presencia o no de persistencia de conducto arterioso, sepsis, la AMV como presión positiva intermitente, presión positiva al final de la espiración, la fracción inspirada de oxígeno, frecuencia respiratoria, presión media de la vía aérea y gasometrías arteriales. Todos los datos se anotaron en una hoja de vaciamiento de datos (ver anexo 1)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.- Se presentan las frecuencias, medidas de tendencia central, de dispersión, análisis de ANOVA y riesgo relativo e intervalos de confianza cuando estas se aplicaron.

Un total de 50 pacientes ingresaron al estudio, antes de la primera semana de vida sé extubaros o fallecieron 34, por lo que únicamente 16 cumplieron criterios para su inclusión.

La tabla 1 muestra algunas de las características generales de los pacientes. El rango de edad fue de 27 a 34 semanas de edad gestacional (SEG), con promedio de 29.5 ± 1.8 SEG y una mediana de 30, 6 eran inmaduros de 28 semanas o menos (40%), 13 menores de 30 SEG (81.2%) y 3 mayores de 31 SEG (18.7%). En relación con el sexo fueron 10 hombres (62.5%) y 6 mujeres (37.5%), con un rango de peso de 1000g a 2300g, promedio de 1329.7 ± 350 g, y mediana de 1262 g. La persistencia de conducto arterioso estuvo presente en 6 pacientes (37.5%), cuatro de ellos (66.6%) tuvieron cierre farmacológico, no hubo riesgo aumentado para desarrollar DBP. Nueve pacientes cursaron con infección ó sepsis (56.3%), la cual no se asoció significativamente al incremento de TNF α , ni al desarrollo de DBP.

La celularidad se cuantificó en todos hasta el día 7, a 11 hasta el día 14, a 4 hasta el 21 y 2 al día 28. IL6 se cuantificó solo en 6 pacientes hasta el día 7, 4 hasta el 14 y solo uno el día 21. TNF α se cuantificó en todos los pacientes hasta el 5° día, a 15 hasta el día 7, a 11 hasta el día 14, a 3 hasta el día 21 y a 1 hasta el día 28.

El comportamiento de los polimorfonucleares se presenta en la tabla No.2 y las gráficas 1 y 2, en las cuales se observa un incremento paulatino a partir del primer día hacia la tercera semana de vida sin presentar diferencia entre los pacientes que desarrollaron DBP y los que no la desarrollaron. Los macrófagos se describen en la tabla No. 3 y las gráficas 3 y 4, las cuales muestran un incremento en el primer día de vida con descenso paulatino hacia la tercera semana de vida en los pacientes con DBP y un descenso más rápido hacia el día 14 de vida en los pacientes que no desarrollaron DBP, no hubo diferencias significativas.

Tomando como nivel de corte de los polimorfonucleares arriba del 50%, no se encontró relación con el desarrollo de DBP; para los macrófagos con un nivel de corte arriba del 20% tampoco se demostró relación con el desarrollo de DBP.

La tabla No. 4 y la gráfica 5 muestran la presencia de células displásicas en pacientes que desarrollaron DBP a través del tiempo, desde el primer día de vida se encontraron células displásicas grado II en 2 pacientes, siendo el porcentaje progresivamente mayor con el tiempo. Al tercer día se identificaron células displásicas grado III en 3 pacientes y al séptimo día de vida el 66% de los pacientes presentaron células displásicas grado III. El diagnóstico de DBP se determinó por medio de la celularidad al identificarse células displásicas grado III y IV y su persistencia en las lecturas posteriores.

El comportamiento en los pacientes no displásicos se presenta en la tabla No. 5 y gráfica 6. donde se observa la presencia de células displásicas grado II desde el tercer día de vida, manteniéndose sin variaciones durante las mediciones posteriores.

Los niveles de IL6 en 6 pacientes se presentan en la tabla No.6 y en la gráfica 7, los cuales no mostraron un patrón específico a lo largo del tiempo, sin mostrar diferencia entre pacientes con o sin DBP. No se realizó ANOVA para esta variable por el tamaño de la muestra.

La tabla No.7 y las gráficas 8 y 9, muestran el comportamiento de TNF α durante el tiempo, en los pacientes que desarrollaron DBP presentando una curva bimodal, con una primera elevación hacia el tercer día de vida con posterior descenso, y una segunda elevación hacia el séptimo día de vida y un descenso posterior, manteniéndose con un valor constante en la segunda semana de vida, en los pacientes que no desarrollaron DBP se observa en la curva una línea de tendencia totalmente horizontal. Se realizó ANOVA de una cola sin ser significativa.

La IL6 no mostró asociación con el desarrollo de DBP. En cuanto al TNF α comparando las mediciones por día entre los pacientes que desarrollaron DBP y los que no la desarrollaron no hubo diferencia significativa, sin embargo los pacientes que mantuvieron niveles arriba de > 50 pg/ml en el día 14 de vida se relacionaron con el desarrollo de DBP con un RR 1.67 y un IC 1 - 2.76.

En cuanto a la relación de los macrófagos y los niveles de TNF α si se encontró una relación (RR 1.61 e IC 1.02 - 2.54), no así con los PMN.

De los 16 pacientes, 12 desarrollaron DBP grado III y IV durante su seguimiento, 9 de ellos sobrevivieron y 3 murieron. Las causas de defunción fueron relacionadas a sepsis y ocurrieron en la tercera semana de vida.

En cuanto a las variables de ventilación la presión positiva intermitente (PPI) arriba de 25 cm H₂O mostró relación con el desarrollo de DBP a partir del 5° día de vida con RR de 1.40 y un IC 1.01-1.95; tomando esta misma variable con un nivel de corte arriba de 30 cm H₂O mostró relación con el desarrollo de DBP desde el primer día de vida con RR 1.26 y un IC de 1.01 - 1.95.

La Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) de 50%, o con niveles de corte arriba de 80% no se relacionó con el desarrollo de DBP. En las primeras 72 hr se utilizaron fracciones mayores a 50%, con una disminución por debajo de este valor hacia el final de la primera semana de vida.

La Presión arterial de oxígeno (PaO₂) arriba de 80 mm Hg después del 7° día mostró relación con el desarrollo de DBP con RR 1.44 y un IC de 1.01-2.08, lo mismo que la PMVA por arriba de 10 cmH₂O a partir del día 5 con RR 1.12 y un IC de 1.01-2.08.

La acidosis respiratoria se documentó con mas frecuencia en los tres primeros días de vida. y no se asoció a DBP

En la tabla No. 8 se presentan los factores con valores significativos para el desarrollo de DBP.

Los mecanismos fisiopatogénicos en DBP no han sido completamente elucidados. Se tiene suficiente evidencia de que la inflamación juega un papel primordial en el desarrollo de esta entidad, sin embargo, este es un proceso sumamente complejo. La sobreproducción o la deficiencia de citocinas y otros mediadores intracelulares participan en la génesis de esta entidad. Después del daño pulmonar, se inicia el proceso de reparación involucrando varios de los elementos sanguíneos como plaquetas, neutrófilos y macrófagos alveolares quienes además de tener un papel en los procesos de curación, pueden contribuir a procesos fisiopatológicos de alteración en los tejidos circundantes, al liberar enzimas proteolíticas y radicales libres en concentraciones elevadas, que pueden inducir daño pulmonar (32).

Hasta el momento no han sido definidos con exactitud los mediadores que regulan el proceso inflamatorio que propicia el daño pulmonar, más aun tratándose de daño pulmonar en el pulmón inmaduro de los recién nacidos prematuros, sin embargo en modelos de lesión pulmonar en animales y en humanos (33,34) se ha detectado un flujo de neutrófilos hacia el pulmón dentro de las primeras 48 a 96 horas posteriores al inicio de la lesión, seguidos de un incremento en los niveles de macrófagos alveolares, con una subsecuente resolución del proceso inflamatorio. Debido a que este proceso se acentúa en aquellos niños que desarrollan DBP, se considera que los neutrófilos tienen un papel preponderante en el desarrollo del daño pulmonar, aunque este no está bien determinado. Diversos estudios sugieren su intervención en el desarrollo de daño endotelial y formación de edema (26,35), producción de radicales libres de oxígeno, liberación de hidrolasas (36), y de elastasas, así como de factores inhibidores de la misma (37-39) y en la producción de metabolitos del ácido araquidónico (40). En nuestro estudio se confirmó la presencia de polimorfonucleares en la primera semana de vida con un descenso hacia la segunda, sin embargo no encontramos relación con la elevación de IL6, TNF α o con el desarrollo de DBP. Aun tampoco se encontraron diferencias en su comportamiento entre los pacientes con displasia y sin ella.

Los macrófagos alveolares son el principal componente celular involucrado en la defensa de la vía aérea inferior ya que son los responsables de identificar, ingerir y remover a los patógenos invasores y detritus celulares, sin embargo su activación prolongada también puede producir efectos deletéreos secundarios al liberar radicales libres de oxígeno que superan a la acción de las enzimas antioxidantes, primordialmente en situaciones de hiperoxia, donde ocurre daño a la membrana vascular pulmonar, cambios agudos y crónicos al tejido conectivo y daños al endotelio y al tejido epitelial (41,43). En este estudio se encontró la presencia de macrófagos desde la primera muestra con un incremento progresivo y asociación significativa con los niveles de TNF α , considerándose estas células como un marcador indirecto de la producción de TNF y reflejo del proceso inflamatorio pulmonar, por otro lado los macrófagos no se relacionaron significativamente con el desarrollo de DBP, ni hubo diferencia en su comportamiento entre los pacientes con o sin displasia broncopulmonar.

Llama la atención la presencia de células displásicas desde la primera semana de vida, lo que obliga a sospechar la entidad, cuando existen los factores de riesgo mencionados. El LBA aporta información directa de los cambios pulmonares ya que determina secuencialmente los eventos y resultados del daño pulmonar ocasionado en este tipo de pacientes. El estudio de la celularidad en una población de pacientes con DBP a los cuales se les realizó LBA desde los primeros días de vida, detectó un 25% de pacientes con células displásicas grado III desde la primera semana de vida, más temprano que los cambios radiológicos de DBP. (30), lo que concuerda con nuestros hallazgos, dando un valor preponderante al estudio de celularidad en LBA en fases tempranas, ya que la pronta identificación permitirá sustentar racionalmente medidas terapéuticas específicas.

En el caso de la lesión aguda en el pulmón adulto, hay bastantes evidencias de que ocurre una cascada inflamatoria secundaria mediada por proteinasas e interleucinas proinflamatorias liberadas por estas células (24, 43-46). Sin embargo para explicar su papel en la fisiopatogenia en DBP los reportes son menos numerosos, se han descrito primordialmente a las IL-1, IL-6 e IL-8 y TNF- α (47-50), pero hasta el momento no se han reportado niveles de ellas en pacientes recién nacidos sanos.

La IL6 es una citocina multifactorial con efectos sistémicos y locales, que induce la producción de proteínas hepáticas, estimula la diferenciación de células B y la activación de células T así como la regulación de la respuesta inmune local (51). Se han encontrado niveles elevados de esta molécula en lavados bronquiales de recién nacidos que tuvieron antecedente de ruptura prematura de membranas (47). Sin embargo, su significado en DBP no ha sido bien establecida. Bagchi realizó un estudio en DBP encontrando que no había diferencias significativas de IL6 entre niños con DBP y grupos control, pero al analizar su actividad mediante la proliferación de 7TDI la encontró aumentada en el primer grupo (48). Esta metodología no fue utilizada en nuestro estudio. En el reducido número de pacientes estudiados no se observó un patrón de comportamiento específico, ni se detectó un incremento significativo que nos indique su amplia participación en el daño pulmonar.

El TNF α es un mediador de inflamación, con un papel importante en la patogénesis del daño pulmonar agudo en pacientes adultos que presentan síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva (45), citoquina proinflamatoria cuyas acciones son: modulador del endotelio, angiogénesis, inductor en la liberación de colagena por células mesenquimales, y la activación de macrófagos. Es sinergista de IL 1 aumentando la producción de prostaglandinas, favorece la angiogénesis durante la lesión, inflamación y daño difuso. (44)

El comportamiento de IL6 y TNF α es controversial. La evidencia mayor se relaciona con inhibición inicial de TNF α por IL6. (45-50,52,53), este fenómeno se ha explicado por la inhibición de los macrófagos, a través de un sistema de retroalimentación negativa, limitando así la inflamación (53). Sin embargo otros autores reportaron un incremento en los niveles de la IL6 en pacientes con SDR que desarrollaron DBP, en ausencia de incremento temprano de TNF- α , pero observaron que los niveles de TNF- α se incrementaban hacia la segunda semana de vida. Dada la importante interacción de estas dos citoquinas se sospecha un papel primordial como moduladores de la respuesta inflamatoria. En nuestra población se encontró incremento de TNF- α , aunque no significativo y no hubo asociación inhibitoria del TNF α por la IL6.

Esto pudiera explicarse por el tamaño de la muestra que es muy pequeña tanto para IL6 como la muestra global, ameritando mayor número de pacientes, sin embargo el comportamiento del TNF α en los pacientes que desarrollaron DBP fue diferente al observado en los pacientes que no la desarrollaron (gráficas 8 y 9) con un incremento hacia el tercer día de vida sin ser significativo con el desarrollo de DBP, posteriormente descendió para presentar un segundo pico hacia el 7º día de vida, observándose que los pacientes que permanecieron con niveles arriba de 50 pg/ml en el día 14 de vida desarrollaron significativamente DBP, lo que concuerda con trabajos previos confirmándose como un marcador de la inflamación (48). Así mismo cabe mencionar que ésta tercera elevación en la curva de TNF α se puede asociar a un evento de remodelación y cicatrización pulmonar dado que se relaciona con la presentación con mayor frecuencia de células displásicas grado III.

Además de el papel celular y bioquímico, se han identificado otros factores que desencadenan la inflamación, tales como; prematuridad, la hiperoxemia, el barotrauma y la infección. En este estudio los factores que se asociaron significativamente al desarrollo de la DBP fueron el peso menor a 1500g, PPI, PMVA, y la PaO2 como los más relacionados con DBP, lo que apoya lo encontrado por otros autores (2,26). Los pacientes con peso bajo tienen mayor riesgo de desarrollar DBP ya que su pulmón

es inmaduro, y los mecanismos de reparación de la lesión son anormales. El efecto deletéreo de la AMV se corroboró en nuestro estudio. Niveles de hiperoxemia neonatal estuvieron asociados a DBP, lo que refleja mayor aporte de O₂ del requerido por los pacientes. Llama la atención que la FIO₂ no mostró asociación significativa con el desarrollo de DBP, como se ha referido en estudios previos (26), lo que probablemente se debe a que la FiO₂ > 80% no se aplicó más allá de las 72 hr de vida en la mayoría de nuestra población (70%). De los 9 pacientes que desarrollaron infección en algún momento de su evolución, la mayoría desarrolló DBP, aunque no en forma significativa lo que consideramos fue secundario al pequeño número de la muestra, ya que su participación en la fisiopatogenia de esta enfermedad ha sido demostrado (13-15).

Con los resultados previos se corrobora la presencia de marcadores de inflamación tempranos lo cual es relevante ya que permite la identificación de factores relacionados con el desarrollo de DBP antes de establecerse el daño pulmonar. Esto permitirá al clínico determinar la pauta de estudio y tratamiento para mejorar la sobrevida y la calidad de vida en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

El análisis del lavado broncoalveolar es un instrumento útil para detectar marcadores tempranos de inflamación en pacientes prematuros sometidos a asistencia mecánica a la ventilación.

No obstante que la muestra es pequeña, los resultados apoyan las hipótesis de este trabajo:

- a) La elevación de $\text{TNF } \alpha$ arriba de 50 pg/ml en el día 14 de vida se asoció al desarrollo de DBP
- b) Las células displásicas se pueden detectar desde etapas muy tempranas de la vida.
- c) Se confirmó nuevamente la asociación de factores relacionados con el desarrollo de la DBP tales como, el peso, la hiperoxemia, la PPI y la PMVA.

Idealmente se debieran de determinar los valores normales de celularidad y mediadores de inflamación, pero en la clínica esto es prácticamente imposible de realizar. Se requiere de aumentar el tamaño de la muestra, así como estudios prospectivos que contesten nuevas preguntas relacionadas con determinar el papel que juegan otros mediadores de inflamación y efecto de diversas intervenciones y medicamentos.

1. Davis J, Rosenfeld W. Chronic Lung Disease en Avery B, Fletcher MA, Mac Donald MG editores. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. Philadelphia: J.B. Lippincott Co, 1994:453.
- 2.- Northway WH, Rosan C, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. *N Engl Med* 1967; 76:357.
3. Bacalari E, Gerhardt T. Displasia Broncopulmonar. *Clin Ped North Am* 1986;3.
4. Holtzman R, Frank L. Displasia Broncopulmonar. *Clin Perinat North Am* 1993; 8:481.
5. Nilsson R, Grossman G, Robertson B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res* 1978; 12:249.
6. Davis JM, Metlay L, Dickerson B, Penney DY, Notter RH. Early pulmonary changes associated with high-frequency jet ventilation in newborn piglets. *Pediatr Res* 1990;27:460.
7. Davis JM, Dickerson B, Metlay L, Penney DP. Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal piglet. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10:157.
8. Frank L, Groseclose EE. Preparation for birth into an O₂ rich environment: the antioxydant enzymes in the developing rabbit lung. *Pediatr Res* 1984; 18:240
9. Crapo J, Barry B, Foscue H, Shelburne J. Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposure to lethal and a daptive doses of oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:123.
10. Turrens JF, Crapo JD, Freeman BA. Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposome-entrapped catalase and superoxide dismutase. *J Clin Invest* 1984;73:87.
11. Padmanabhan RV, Gudapaty R, Leiner JE, Schwartz BA, Hoidal JR. Protection against pulmonary oxygen toxicity in rats by the intratracheal administration of liposome-encapsulated superoxide dismutase or catalase. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:164.
12. Davis JM, Rosenfeld WN, Sanders RJ, Gonenne A. The prophylactic effects of human recombinant superoxide dismutase in neonatal lung injury. *Pediatr Res* 1993;74:2234.
13. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT. Association of ureaplasma urealyticum infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very low birth weight infants. *Lancet* 1988; 2:240
14. Wang EEL, Frayha H, Watts J, Hammerberg O. Role of Ureaplasma urealyticum colonization and other pathogens in the development of chronic lung disease in prematurity. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:547.
15. Desilva NS, Quinn PA. Phospholipase A and C activity in ureaplasma urealyticum *J Clin Microbiol* 1986; 23:354.
16. Frank L, Groseclose EE. Oxygen toxicity in newborn rats; the adverse effects of undernutrition *J Appl Physiol* 1982;53:1248.
17. Forman HJ, Rotman EI, Fisher AB. Roles of selenium and sulfur containing amino acids in protection against oxygen toxicity. *Lab Invest* 1983; 49:148
18. O'Dell BL, Kilburn KH, McKenzie WN, Thurston RJ, The lung of the copper deficient rat: a model for developmental pulmonary emphysema. *Am J Pathol* 1978; 91:413.
19. Rinaldo JE, English D, Levine J, Stiller R, Henson J. Increased retention of radiolabeled neutrophils in early oxygen toxicity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:345.
20. Merrit TA, Cochrane CG, Holcomb K. Elastase and alpha 1 proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. Role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest* 1983;72:656.

21. Malik AB, Perlman MB, Cooper JA, Noonan T, Vizois R. Pulmonary microvascular effects of arachinodinc acid metabolites and the role in lung vascular injury. *Fed Proc* 1985; 44:36.
22. Fantore JC, Feltner DE, Brieland DVM, Ward PA. Phagocytic cell - derived inflammatory mediators and lung disease. *Chest* 1987; 91:428.
23. Stenmark KR, Eyzaguirre M, Westcott JY, Henson PM, Murphy RC. Potential role of eicosanoids and PAF in the physiology of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:770.
24. Martin T, Pistorese BP, Hudson LD, Maunder R. The function of lung and blood neutrophils in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:254.
25. Pierce MR, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology* 1995;19:371.
26. Groneck P, Gotze- Speer B, Opperman M, Effert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of BPD: A sequential analysis of of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994; 93:712.
27. Bancalari ER, Abdenour GE, Feller R. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95:819.
28. Viscardi RM, Broderick K, Sun C-CJ, Yale-Loehr A, Hessamfar A, Taciak V. Disordered pathways of fibrin turnover in lung lavage of premature infants with respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:492
29. *Current Protocols in Immunology*, John E. Coligan, Ada M. Kruisbeek, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, y Warren Strober Editores., Second Edition, Publicado por Greene Publishing Associates Inc and Wiley and Sons Inc, New York, USA. 1994;
30. Merrit TA, Stuard ID, Puccia J, Wood B, Edwards DK, Finkelstein J, Shapiro DL. Newborn tracheal aspirate cytology: Classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1981; 98(6):949.
31. Edwards DK, Colby TV, Northway WH. Radiographic-pathologic correlation in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979; 95:834.
32. Ward P. Citocinas, Inflamación y Enfermedades Autoinmunes. *H Practice* 1996;5:173.
33. Merrit TA, Puccia JM, Stuard ID. Cytologic evaluation of pulmonary effluent in neonates with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Acta Cytol* 1981; 25:631.
34. Speer CP, Ruess D, Harms K, Herting E, Gefeller O. Neutrophil elastase and acute pulmonary damage in neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1993; 91:794.
35. Erdmann AJ III, Huttemeir, Landolt C, Zapol WM. Pure O2 breathing increases sheep lung microvascular permeability. *Anesthesiology* 1983; 58:153.
36. Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982; 107: 397.
37. Merrit A, Cochrane Ch, Holcomb K, Bohl B, Hallman M, Strayer D, Edwards III DK, Gluck L. Elastase and α 1Proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during Respiratory Distress Syndrome. Role of Inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest* 1983; 72:656
38. Ogden BE, Murphy SA, Saunders GC, Pathak D, Johnson JD. Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor imbalance. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:817.
39. Watterberg KL, Carmichael DF, Gerdes JS, Werner S, Backstrom C, Murphy S. Secretory leukocyte protease inhibitor and lung inflammation in developing bronchopulmonary dysplasia. *J pediatr* 1994; 125:264.

40. Mirro R, Armstead W, Leffer C. Increased airway leukotriene levels in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1990; 144:160.
41. Irving LB, Jordana M, O'Brodovich H, Gauldie J. Alveolar macrophage activation in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133 Suppl:A207.
42. Harada RN, Bowman CM, Fox RB, Repine JE. Alveolar macrophage secretions: Initiators of inflammation in pulmonary oxygen toxicity? *Chest* 1982;81 Suppl:52.
43. Donnelly S, MacGregor Y, Zamani A, Gordon M, Robertson C, Steedman D. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1428
44. Kelly J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1991; 141:765.
45. Prsons PE, Moore FA, Moore EE. Studies on the role of tumor necrosis factor in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 145:332.
46. Stocklet R. The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:S109.
47. Grigg Jm, Barber A, Silverman M. Increased levels of bronchoalveolar lavage fluid interleukin-6 in preterm ventilated infants after prolonged rupture of membranes. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:782.
48. Bagchi A, Viscardi RM, Taciak V, Ensor JE, Mc Crea KA, Hasday JD. Increased activity of Interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1994; 36:244.
49. Ulich TR, Yin S, Guo K, Yi ES, Remick D, del Castillo J. Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation. *Am J Pathol* 1991; 138:1097.
50. Barton BE, Jackson JV. Protective role of interleukin 6 in the lypopolysaccharide-galactosamine septic shock model. *Infect Immun* 1993; 61:1496.
51. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1.
52. Shalabay MR, Waage A, Espevik T. Cytokine regulation of interleukin-6 production by human endothelial cells. *Cell Immunol* 1989; 121:372.
53. Aderka D, Le J, Vilcek J. IL-6 inhibits lypopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice. *J Immunol* 1989; 143:3517.

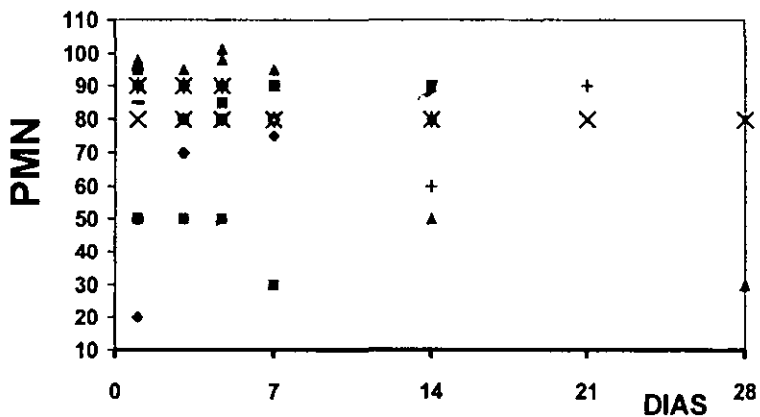
TABLA No. 1
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES
 (n = 16)

	NUMERO N	PORCENTAJE %
SEXO		
M	10	62.5
F	6	35.7
EDAD GESTACIONAL		
< 28 SEG	6	40.0
< 30 SEG	13	81.2
>31 SEG	3	18.7
PESO		
< 1500	11	68.8
> 1501	5	31.2
PCA		
SI	6	37.5
NO	10	62.5
SEPSIS		
SI	9	56.3
NO	7	43.7

TABLA No.2
POLIMORFONUCLEARES EN LAVADO BRONCOALVEOLAR
Y DESARROLLO DE DBP
(n = 16)

DIA PACIENTE	1 %	3 %	5 %	7 %	14 %	21 %	28 %	DBP
1	20	50	50	50	75			SI
2	50	50	50	30				SI
3	98	98	95	95	50		30	SI
4	80	80	80	80	80	80	80	SI
5		50	50	90	90			NO
6		80	90	90	90			SI
7	95	80	80	80				SI
8	90	90	90	90	60	90		SI
9	90	95	95	95				NO
10	90	90	90	90				SI
11	90	90	90	80	80			SI
12	50	90	70	80	90			SI
13	95	95	98	95	90			NO
14	80	80	80	90	70	70		NO
15	90	90	90	90	90			SI
16	95	95	95	95				SI
TOTAL	69.56	81.43	80.81	84.06	75.7	83.3		
x ± DS	± 34.59	± 16.66	± 16.9	± 15.83	± 16.1	± 4.7		
MEDIANA	90	90	90	90	80			

GRAFICA No.1
 CUANTIFICACION DE POLIMORFONUCLEARES EN
 LAVADO BRONCOALVEOLAR DE PACIENTES CON
 DISPLASIA BRONCOPULMONAR



GRAFICA No.2
 CUANTIFICACION DE POLIMORFONUCLEARES EN
 LAVADO BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES SIN
 DISPLASIA BRONCOPULMONAR

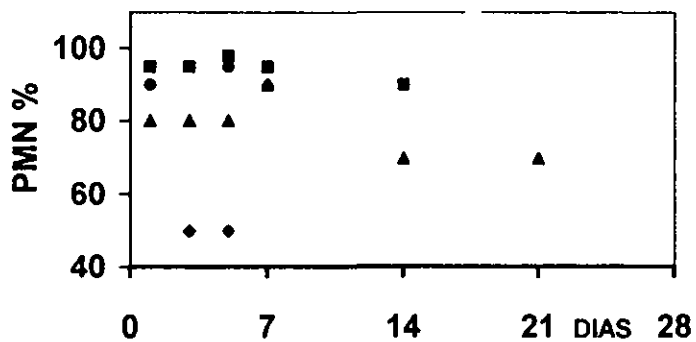
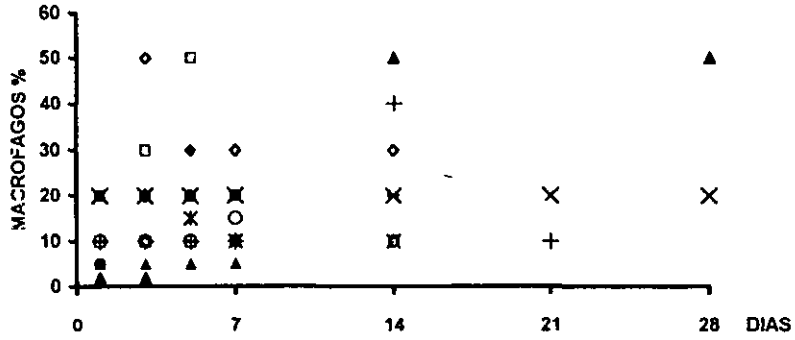


TABLA No. 3
MACROFAGOS EN LAVADO BRONCOALVEOLAR
Y DESARROLLO DE DBP
(n = 16)

DIAS PACIENTES	1	3	5	7	14	21	28	DBP
	%	%	%	%	%	%	%	
1		50	30	30	30			SI
2	20	30	50	20				SI
3	2	2	5	5	50		50	SI
4	20	20	20	20	20	20	20	SI
5		50	50	10	10			NO
6		20	10	10	10			SI
7	5	20	20	20				SI
8	10	10	10	10	40	10		SI
9	10	5	5	5				NO
10	10	10	10	10				SI
11	10	10	10	20	20			SI
12	20	10	30	20	10			SI
13	2	2	2	5	5			NO
14	20	20	20	10	30	30		NO
15	10	10	10	10	10			SI
16	5	5	5	5				SI
TOTAL x ± DS	8.5 ± 7.77	17.31 ± 14.19	17.31 ± 15.67	13.12 ± 7.5	28.8 ± 24	28 ± 22.6		
MEDIANA	10	10	10	10	20			

GRAFICA No.3
CUANTIFICACION DE MACROFAGOS ALVEOLARES EN LAVADO
BRONQUIOALVEOLAR EN PACIENTES CON DISPLASIA
BRONCOPULMONAR



GRAFICA No.4
CUANTIFICACION DE MACROFAGOS ALVEOLARES EN LAVADO
BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES SIN DISPLASIA
BRONCOPULMONAR

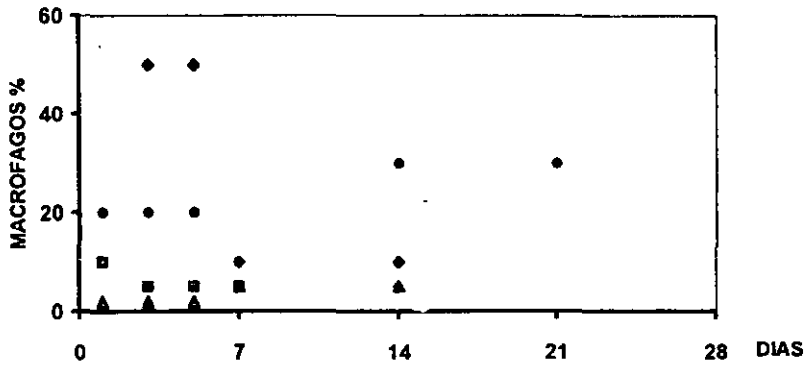


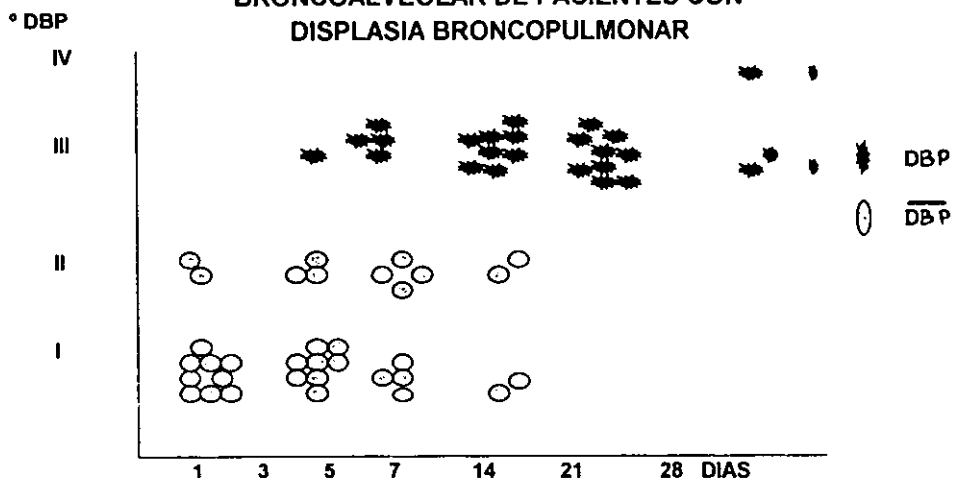
TABLA No. 4
CELULAS DISPLASICAS EN LAVADO BRONCOALVEOLAR
EN PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR
(n = 12)

DIAS	1	3	5	7	14	21	28
CELULAS DISPLASICAS							
0	1						
I	9	8	4	2			
II	2	3	4	2			
III		1	4	8	9	2	1
IV						1	1
PACIENTES	12	12	12	12	9	3	2

TABLA No. 5
CELULAS DISPLASICAS EN LAVADO BRONCOALVEOLAR
EN PACIENTES SIN DISPLASIA BRONCOPULMONAR
(n = 4)

DIAS	1	3	5	7	14	21	28
CELULAS DISPLASICAS							
0	1						
I	3						
II		4	4	3	3	1	
III				1			
IV							
PACIENTES	4	4	4	4	3	1	

GRAFICA No. 5
CELULAS DISPLASICAS EN LAVADO
BRONCOALVEOLAR DE PACIENTES CON
DISPLASIA BRONCOPULMONAR



GRAFICA No. 6
CELULAS DISPLASICAS EN LAVADO
BRONCOALVEOLAR DE PACIENTES SIN
DISPLASIA BRONCOPULMONAR

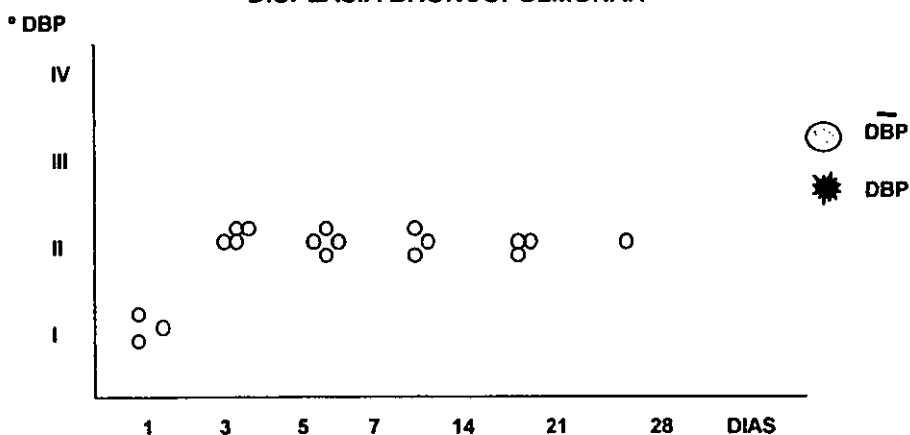


TABLA No. 6
INTERLEUCINA 6 EN LAVADO BRONCOALVEOLAR
(n = 6)

DIA	1	3	5	7	14	21	DBP
PACIENTE	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	
1	724.53	627.75	373.09	358.37	609.40		SI
2	0	826.76	489.03	649.49	744.49		NO
3	456.77	358.37	857	878.17	819.30	854.18	NO
4	837.04	422.84	101.90	609.20	657.39		SI
5	827.36	803.17	861.64	834.02			SI
6	644.48	669.89	548.11	750.34			SI
TOTAL	581.75	618.13	538.46	687.43	707.64		
x ± DS	± 317.5	± 192.95	± 292	± 187.76	± 93		

GRAFICA No.7
CUANTIFICACION DE IL 6 EN LAVADO
BRONQUIALVEOLAR

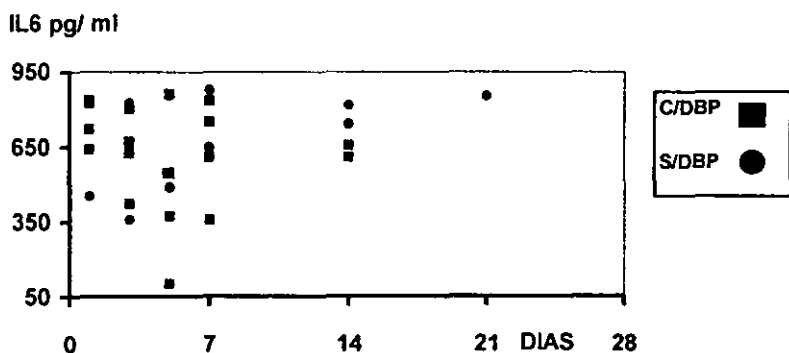
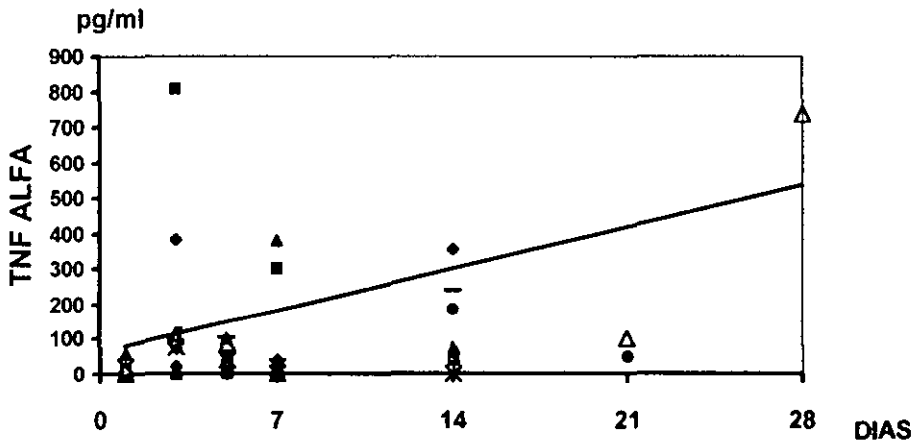


TABLA No. 7
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α
Y DESARROLLO DE DBP

DIAS	1	3	5	7	14	21	28	DBP
PACIENTES	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	
1	0	385	41	41	356			SI
2	0	807	0	0				SI
3	0	0	5.65	0	75.62			SI
4	0	109	85	0	1360	101.71	736.82	SI
5	46.91	52	76	52	44.33			NO
6	22.74	76.4	41	23	0			SI
7	0	23.36	0	41				SI
8	0	76.5	52	11.54	187.78	48.24		SI
9	0	23.4	0					NO
10	0	0	5.65	3.9				SI
11	0	129.5	58	1396	29.98			SI
12	0	1224	105	23.46	241.25			SI
13	87.36	611.63	75.62	277.77	37.80			NO
14	69	226.9	69	418.61	0.15	153.87		NO
15	9.11	88.46	17.94	300	41.45			SI
16	57.12	111.96	101.51	380.96				SI
TOTAL	17.07	245.31	45.83	185.32	215.85	191.29		
x \pm DS	\pm 27.72	\pm 347.35	\pm 37.43	\pm 355.34	\pm 376.6	\pm 338.6		
MEDIANA	0	98	46.5	41	44			

GRAFICA No. 8
CUANTIFICACION DE TNF ALFA EN LAVADOS
BRONCOALVEOLARES EN PACIENTES CON DISPLASIA
BRONCOPULMONAR



GRAFICA No. 9
CUANTIFICACION DE TNF ALFA EN LAVADO
BRONCOALVEOLAR DE PACIENTES SIN
DISPLASIA BRONCOPULMONAR

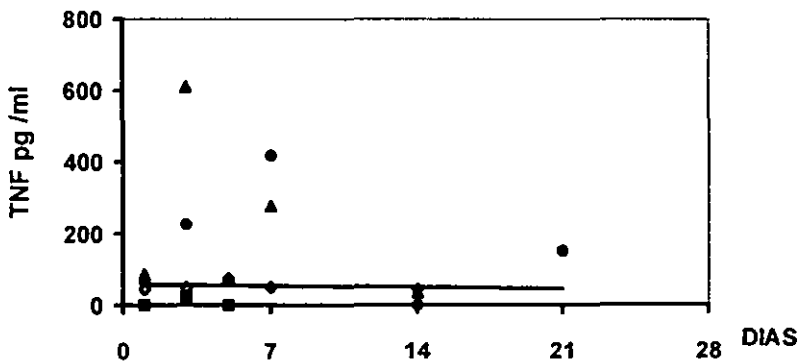


TABLA No. 8
ALGUNOS FACTORES RELACIONADOS CON
EL DESARROLLO DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

	RR	IC
Edad < 32 SEG	1.40	(1.01-1.95)
PPI > 25 cmH ₂ O a partir del 5° día de vida	1.40	(1.01-1.95)
PMVA > 10 cmH ₂ O a partir del 5° día de vida	1.40	(1.01-2.08)
PaO ₂ > 80 mmHg a partir del 7° día de vida	1.44	(1.01-2.08)
TNF α > 50 pg/ml en el día 14 de vida	1.67	(1.01-2.76)

Número _____
 Nombre _____ Filiación _____
 Sexo _____
 Peso al nacimiento _____
 Edad gestacional _____
 Edad posnatal _____
 PCA Si _____ No _____
 Cierre de PCA Quirúrgico _____ Médico _____ Edad _____
 Desarrollo de sepsis Si _____ No _____

VARIABLE	1	3	5	7	14	21	28
IL 6							
TNF α							
CITOLOGIA							
PMN%							
MACROFAGOS %							
Flo2%							
PPI Max							
PTEF Max							
PMVA							
FR							
Ph							
PCO2							
PaO2							
FR Δ PPI Max							
Indice de ventilación							

ESTA COPIA NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA