

11249

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
ENFERMEDAD PULMONAR CRONICA.

2BA

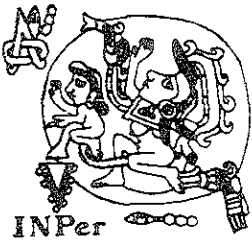
T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA
P R E S E N T A
DRA. ~~LIZBETH HERNANDEZ TORO~~ **LIZBETH HERNANDEZ RONQUILLO**

DIRECCION DE ENSEÑANZA
TUTOR: DR. JAMES A. ZAPATA PALLAGI

CO-ASESOR METODOLOGICO Y ESTADISTICO
DR. JOSE FRANCISCO TELLEZ ZENTENO

MEXICO, D.F. A 26 DE OCTUBRE DEL 2000





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
DIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA**

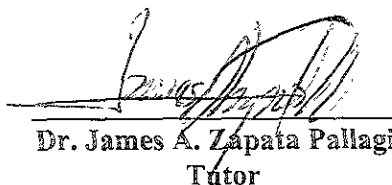
**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA. ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES**

Firmas de autorización



Dr. Moisés Morales Suárez

Profesor Titular
Curso de Neonatología



Dr. James A. Zapata Pallagi
Tutor

AGRADECIMIENTOS

Antes de todo debo agradecer a Dios por darme la fortaleza para continuar aún en los tiempos más difíciles y navegar contra una gran corriente defendiendo mis ideales.

A mi madre que por medio de ella, Dios ha estado conmigo.

A mi amigo, compañero y esposo, por tener la paciencia y el amor para continuar la lucha juntos

Al Dr. James Zapata por enseñarme lo que la neonatología no enseña en la terapia intensiva

RESUMEN

OBJETIVO: Determina los factores de riesgo asociados a la para la presencia de EPC en neonatos con SDR o enfermedad pulmonar

DISEÑO DEL ESTUDIO: Se realizó un estudio de casos y controles en una población de tercer nivel de atención (Instituto Nacional de Perinatología), determinando los factores de riesgo para la presencia de EPC, buscando antecedentes materno (embarazo, uso de esteroides, vía de nacimiento, enfermedades de la madre), del recién nacido (edad gestacional, peso, Apgar, uso de surfactante, sepsis temprana y tardía, neumonía, Persistencia del conducto arterioso (PCA), y variables del ventilador, como presión media, FiO₂, Ciclos por minuto y Presión parcial de O₂).

RESULTADOS: Se estudiaron 44 pacientes, 22 pacientes fueron agrupados en el grupo de los casos y 22 en el grupo de los controles. En las variables del embarazo los análisis estadísticos realizados, no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Dentro de las variables iniciales del recién nacido hay una diferencia estadísticamente significativa en la edad gestacional siendo esta mayor en los pacientes que no tenían EPC, así como en el peso el cual es mayor en el grupo de los pacientes sin EPC.

De las variables predictoras para EPC se observan diferencias notables en la presencia de sepsis tardía y en la persistencia del conducto arterioso de forma tardía así como la realización de hemotransfusión

CONCLUSIONES: Se encuentra estrechamente relacionado con la presencia de de EPC la presencia de PCA tardía, sepsis tardía, el peso a nacimiento así como la edad gestacional

I.- INTRODUCCIÓN

Definición y clasificación

La enfermedad pulmonar crónica (EPC) se presenta como anomalías pulmonares radiológicas, y la necesidad de soporte respiratorio como oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica, a los 28 días, cuando la edad Gestacional al nacimiento fue ≥ 30 semanas; o al cumplir 36 semanas de gestación corregida cuando la edad Gestacional al nacimiento fue < 30 semanas (1)

Actualmente la enfermedad pulmonar crónica se divide en dos formas: la broncodisplasia pulmonar (clásica o vieja) y la nueva broncodisplasia (2,3). Estas dos formas de EPC difieren no solo en su presentación clínica, sino en los mecanismos patogénicos y consecuencias a largo tiempo.

La broncodisplasia pulmonar clásica, (BDP) descrita por Northway y sus colegas en 1967, se presenta en niños quienes presentaron EMH moderada a severa, y recibieron ventilación mecánica agresiva, así como, altas concentraciones de oxígeno inspirado.

La nueva BDP ocurre en pretérminos pequeños, muchos de los cuales recibieron esteroides prenatales y terapia surfactante, así como, la presencia de PCA y sepsis, y no se expusieron a ventilación mecánica agresiva o altas concentraciones de oxígeno inspirado. La mayoría de estos niños tuvieron peso extremadamente bajo para la edad gestacional y requirieron apoyo ventilatorio primario para el manejo de apnea y/o pobre esfuerzo respiratorio, posterior a lo cual, continúan con requerimientos mínimos de oxígeno o no lo requieren (período de Luna de miel). Sin embargo muchos de estos niños desarrollan signos de deterioro respiratorio, con requerimientos de ventilación u oxígeno. Este deterioro es desencadenado por infección sistémica o pulmonar, o por, incremento en el flujo sanguíneo de este último órgano, debido a la persistencia de conducto arterioso permeable (PCA), incrementando así, la incidencia de EPC hasta 48.3%.(2,4).

Epidemiología

La incidencia de EPC en neonatos con EMH quienes recibieron Ventilación Mecánica (V.M.) y sobrevivieron se encuentra entre 19.6% al 43.3% (5), la amplitud de esta variación se debe a que no existe uniformidad en los criterios diagnósticos. Mientras algunos autores solo incluyen a los recién nacido que alcanzan solo los 28 días de vida de requerimientos de oxígeno otros consideran la base de 36 semanas de edad corregida.

En el Instituto Nacional de Perinatología la incidencia general es del 43.3% correspondiendo al 38% al grado 2 y solo el 6.3% al grado 4.(en base al criterio de dependencia de oxígeno a los 28 días)(7).

Fisiopatología

Aunque se sabe que la inmadurez, el barotrauma y toxicidad por oxígeno contribuyen a la patogénesis de EPC, el mecanismo exacto por el cual el pulmón neonatal sufre una alteración grave en su estructura y función, aún no está totalmente claro. El papel potencial de la inflamación y la infección en el proceso de EPC ha sido sugerido por distintos estudios citológicos, histopatológicos y clínicos.(6-14)

En los primeros minutos de vida extrauterina, la exposición al oxígeno y a presiones positivas del ventilador pueden producir lesión celular al epitelio y endotelio pulmonar, produciendo una fuga de fluido rico en proteínas de la microcirculación pulmonar al intersticio, resultando en edema e insuficiencia respiratoria.(15,16) En contraste con los adultos, los pulmones de neonatos muy prematuros son más susceptibles al daño, debido a la inmadurez de las uniones celulares

pulmonares(17), concentraciones bajas de enzimas antioxidantes protectoras(18), de surfactante(19) y de factores promotores de diferenciación y regeneración(20)

Posterior a la lesión pulmonar, se inicia un proceso de reparación que involucra elementos sanguíneos, como plaquetas, neutrófilos y macrófagos alveolares(21). Una de las funciones de los macrófagos durante la fase temprana de la inflamación es la remoción de bridas del tejido lesionado. Sin embargo, también pueden contribuir al proceso de destrucción mediante el incremento de enzimas proteolíticas y metabolitos tóxicos de oxígeno, los cuales dañan a las células pulmonares y alteran su función.

En los neonatos de pretérmino con riesgo de desarrollar EPC se ha observado un incremento en la reacción inflamatoria pulmonar y en la permeabilidad de la microvasculatura, en estrecha relación con los efectos de citocinas proinflamatorias.

Actualmente se han realizado estudios sobre las tendencias epidemiológicas en la patogénesis de la EPC, sin embargo en nuestro hospital no se encuentran estudios sobre estas tendencias, siendo probablemente diferentes a los de otros países, debido a que nos encontramos en condiciones diferentes ambientales y de manejo a otras unidades.

EMH. Estos cambios en los patrones clínicos sugieren que factores de riesgo diferentes de aquellos asociados con la severidad de le curso inicial respiratorio son responsables del desarrollo de EPC en estos pacientes.

El objetivo de este estudio fue determinar el papel de factores de riesgo específicos como porque pueden dar como resultado en la predisposición de EPC en una población de prematuro con peso al nacimiento menor de 1500 gr.

II.- JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio no existen estudios encaminados a detectar factores de riesgo asociados al desarrollo de EPC en niños con SDR. Por lo tanto es importante conocer cuales son los factores más importantes y su magnitud para identificar a la población con mayor riesgo para desarrollar EPC.

III.- PROBLEMA

a) ¿Son la presencia de PCA, Sepsis e hipocapnea factores que se asocian a desarrollar EPC en niños nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología?.

IV.- HIPÓTESIS

Hipótesis general

1. Existen factores como la presencia de PCA, sepsis e hipocapnea que se asocian a tener EPC

Hipótesis específicas

- La PCA es un factor de riesgo para la aparición de EPC
- El cierre temprano de PCA disminuye la aparición de EPC
- La PCA de persistencia tardía incrementa el riesgo de EPC
- La existencia de sepsis neonatal en el primer mes de vida es un factor de riesgo para la aparición de EPC

V.- OBJETIVOS

- Determina los factores de riesgo asociados a la para la presencia de EPC en neonatos con SDR o enfermedad pulmonar
- Como objetivos secundarios se realizará una descripción de los casos de EPC .

VI.- METODOLOGÍA

I.- DISEÑO

- De acuerdo al propósito del estudio: de causalidad
- De acuerdo a la metodología: casos y controles con las siguientes características

- a) comparativo: ya que se identificarán paciente con y sin EPC
- b) Transversal: debido a que se realizará solo una evaluación
- c) abierto: debido a que la evaluación es conocida por el investigador
- d) retrolectivo: debido a que la forma de obtención de los datos es hacia atrás
- e) retrospectivo: ya que el seguimiento será hacia adelante

2.- POBLACIÓN

Pacientes con diagnóstico de BDP que hallan nacido en el Instituto Nacional de Perinatología

3.- MUESTRA.

Pacientes con requerimientos de ventilación mecánica al nacimiento,

4.- GRUPOS DE ESTUDIO

CASOS Paciente con diagnóstico de EPC

CONTROLES Paciente sin diagnóstico de EPC

Todos fueron internados en la terapia intensiva por dificultad respiratoria requiriendo ventilación mecánica

5.- LUGAR DE REALIZACIÓN

Instituto Nacional Perinatología"

6.- PERIODO DE TIEMPO

2 años

7.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

• CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Paciente donde se halla establecido el diagnóstico de EPC que requirieron ventilación mecánica

Pacientes con vida para el diagnóstico de EPC

Paciente atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología

Pacientes cuyo expediente se encuentre completo

• *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*

Pacientes con problema pulmonar, que hallan sido a ventilación mecánica y que hallan fallecido durante el periodo de tiempo ya señalado.

Pacientes con problema pulmonar, ventilación mecánica y que halla perdido en el seguimiento

Pacientes cuyo expediente se encuentre incompleto

8.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

POBLACIÓN ACCESIBLE

Paciente ingresado a la terapia intensiva por dificultad respiratoria requiriendo ventilación mecánica

J PEDIATR

126:605-10;1995

	CASOS	CONTROLES
Prevalencia de sepsis en el grupo de EPC	79%	39%
	alfa = 05	Beta = 80

Tamaño de muestra calculado = 21 casos
42 controles

J PEDIATR

126:605-10;1995

	CASOS	CONTROLES
Pacientes con EPC y PCA	834	403
	alfa = .05	Beta = 80

Tamaño de muestra calculado = 19 casos
38 controles

9.- VARIABLES

• VARIABLE DEPENDIENTE

Presencia de Broncodisplasia Pulmonar Crónica

Definición: dependencia de O2 al cumplir las 36 SEG corregidas y con cambios radiografía y clínicos característicos

Escala de medición: nominal

Categoría : Dicotómica(si o no)

• VARIABLES INDEPENDIENTES (VARIABLES PRONOSTICAS)

Patología materna

Definición: enfermedad de base materna

Escala de medición:

Categoría:

Uso de esteroides prenatales

Definición; Uso de esteroides de forma prenatal en la madre para inducir maduración pulmonar en el producto.

Nivel de medición; Nominal

Categoría; Uso o no uso de esteroides.

Uso de otros medicamentos prenatales

Definición: Aplicación de cualquier tipo de medicamento en forma prenatal

Control prenatal

Definición : Control prenatal del embarazo antes del parto

Nivel de medición : cuantitativa , discreta.

Categoría: número de consultas

Vía de nacimiento

Definición: Vía por la que nace el producto

Nivel de medición: Nominal

Categoría: Cesárea o parto

Enfermedades periparto

Definición: presencia de entidades nosológicas antes del nacimiento del producto

Nivel de medición:

Categoría

Sexo.

Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer

Nivel de medición: Nominal

Categoría: Masculino, femenino

Edad Gestacional

Definición: edad estimada del feto calculada a partir del primer día del último período menstrual

Nivel de medición: cuantitativa, continua

Unidad de análisis : semanas cumplidas

Apgar al minuto y a los 5 min.

Definición: Calificación que se le da al producto de acuerdo a características clínicas

Nivel de medición; Ordinal

Categoría; 0 al 10

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Sepsis

PCA

Hipocapnea

Enfermedad Pulmonar Crónica neonatal

Nivel de Medición; nominal

Unidad de análisis; tener o no tener broncodisplasia pulmonar

Edad.

Definición: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento

Nivel de medición: Intervalo

Unidad de análisis: horas

Variabes ventilatorias:

Ciclados por minuto

Definición: número de ciclados dados por el ventilador en un minuto

Nivel de medición: Intervalo

Unidad de análisis: ciclados en un minuto

MAP (presión media de la Vía aérea)

Definición: presión en centímetros de agua de la vía aérea

Nivel de medición: intervalo

Unidad de análisis : presión en centímetros de agua

FIO2

Definición: fracción que se da en cada inspiración de oxígeno

Nivel de medición: intervalo

Unidad de análisis: porcentaje de oxígeno

Días con Oxígeno

Definición: días requerido de oxígeno para mantener una saturación por arriba de 90% con oxímetro de pulso.

Nivel de medición: intervalo

Unidad de análisis: días

Días de ventilación

Definición: días requerido de ventilación

Niveles de medición: intervalo

Unidad de análisis: días

Variables gasométricas

pCO₂

Definición: presión parcial de CO₂ en gasometría

Niveles de medición : intervalo

10.- PROCEDIMIENTOS

Se fabricará un instrumento de recolección de recolección y esta se hará en una sola etapa.

VII.- ANÁLISIS

- Se utilizará estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables.
- Se realizara un análisis bigarrado y se estimara la razón de momios y su intervalo de confianza del 95%. La significancia estadística de las asociaciones se evaluara mediante la prueba de chi cuadrada y en los casos que no se pueda realizar se llevara a cabo la prueba exacta de Fisher. el nivel de significancia se ajustara a 0.05.

VIII.- RESULTADOS

Se estudiaron 44 pacientes, 22 pacientes fueron agrupados en el grupo de los casos y 22 en el grupo de los controles. Para su descripción la información fue organizada de la siguiente manera:

VARIABLES DEL EMBARAZO Y DEL PARTO; En la tabla 1 podemos ver los análisis descriptivos de algunas de las variables relacionadas con el embarazo y el parto. En esta tabla podemos ver que la mayoría de las frecuencias no muestran diferencias importantes, siendo muy parecidas las frecuencias de cada variable. Esta observación se complementa con los análisis estadísticos realizados, donde no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1. VARIABLES DEL EMBARAZO Y PARTO

VARIABLE	CASOS (n = 22)	CONTROLES (n = 22)	p
Edad materna	28.1 ± 8.3	28.1 ± 6.0	0.1
Embarazos	3.1 ± 1.69	2.4 ± 1.73	0.1
Enf periparto			
EHIE	5(23%)	6(27%)	0.7
Infección	3(14%)	2(9%)	0.6
R.P.M.	7(32%)	5(23%)	0.4
Pretérmino	7(32%)	3(14%)	0.1
Otra	1(5%)	4(18%)	0.1
Ninguna	1(0%)	0(0%)	0.3
Uso de esteroides	13(59%)	8(36%)	0.1
Vía de nacimiento			
Vaginal	4(18%)	2(9%)	0.3
Cesárea	17(77%)	21(95%)	0.07

VARIABLES INICIALES DEL RECIÉN NACIDO. En la tabla 2 podemos observar algunas variables iniciales del recién nacido como el Apgar al primer y a los 5 minutos, la edad gestacional, el peso al nacimiento y los días de ventilación. Podemos notar en esta tabla que no hay diferencias significativas en la calificación de Apgar en ambos minutos, pero si hay una diferencia estadísticamente significativa en algunas variables como la edad gestacional siendo esta mayor en los pacientes que no tenían EPC, así como en el peso el cual es mayor en el grupo de los pacientes sin EPC.

Tabla 2. VARIABLES INICIALES DEL RECIÉN NACIDO

VARIABLE	CASOS (n = 22)	CONTROLES (n = 22)	p
Apgar 1min **	4(1-8)	5 (1-8)	0.6
Apgar 5min **	8(2-8)	8 (3-9)	0.2
Edad gestacional	29.5 ± 2.2	32.6 ± 2.2	0.001
Peso	1103.6 ± 237.4	1558.6 ± 468.1	0.001
Días ventilación***	12 (1-90)	4 (1-24)	0.001

** Estos datos están representados en medias y valores mínimo y máximo por tener una distribución no normal

VARIABLES predictoras de EPC. En la tabla 3 podemos las frecuencias de las variables consideradas como fuertes predictoras de EPC. En esta tabla podemos observar como en algunas variables se observan diferencias notables como en la presencia de sepsis tardía y en la persistencia del conducto arterioso de forma tardía en la realización de plasmaféresis.

Tabla 3.- VARIABLES QUE SE ASOCIAN A EPC

VARIABLE	CASOS (n = 22)	CONTROLES (n = 22)	p
Sepsis temprana	16(73%)	14(64%)	0.5
Sepsis tardía	15(68%)	5(23%)	0.002
Neumonía	14(64%)	12(55%)	0.5
PCA tardía	5(23%)	1(5%)	0.07
Hemotransfusiones***	4 (1-11)	1.5 (1-7)	0.001

** Estos datos están representados en medias y valores mínimo y máximo por tener una distribución no normal

PCA = persistencia del conducto arterioso

Variabes ventilatorias. En la tabla 4 podemos ver el análisis de dos variables ventilatorias que han sido descritas como factores de riesgo para EPC (presión media de la vía aérea y la presión de bióxido de carbono). Como podemos ver las frecuencias de ambos grupos son muy parecidas y solo se observa que se amplían las diferencias en el tercer día sin llegar a tener diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4.- VARIABLES VENTILATORIAS

VARIABLE	CASOS (n = 22)	CONTROLES (n = 22)p	
PMVA día 1	7.2 ± 3.5	6.4 ± 3.1	0.4
PMVA día 2	7.1 ± 2.2	5.9 ± 2.8	0.1
PMVA día 3	7.8 ± 3.1	5.9 ± 2.7	0.08
pCO2 día 1	42.1 ± 10.2	39.3 ± 9.9	0.3
pCO2 día 2	40.7 ± 9.9	40.1 ± 7.0	0.8
pCO2 día 3	40.2 ± 9.1	47.1 ± 14.4	0.06

PMVA = presión media de la vía aérea

pCO2 = presión de bióxido de carbono

Factores de riesgo perinatales. En la tabla 5 podemos ver las variables categóricas que fueron analizadas como factores de riesgo en el periodo perinatal. En esta tabla podemos observar que la variable que tuvo una razón de momios importante con significancia estadística, fue ser una madre con más de 3 embarazos, el resto de las variables no mostraron ninguna diferencia.

Tabla 5.- FACTORES DE RIESGO PERINATALES PARA LA PRESENCIA DE EPC

	RM	IC	P
Género			
Masculino	0.67	0.17-2.63	0.51
No. de embarazos			
Más de 3 embarazos	5.28	1.02-30.7	0.02
Uso de esteroides			
Sí	0.38	0.09-1.55	0.12
Vía de nacimiento			
Vaginal	2.47	0.32-22.5	0.31
RPM*	1.58	0.18-15.53	0.63
infección en la madre	0.63	0.13-2.89	0.63

Factores de riesgo neonatales para la presencia de EPC. Finalmente en la tabla 6 podemos ver el análisis bivariado de las variables neonatales. En esta tabla podemos ver algunas variables altamente significativas. Por una parte el uso de surfactante fue identificada como un factor protector. Las variables identificadas como factores de riesgo con significancia estadística fueron sepsis tardía, 2 o más cuadros de sepsis, persistencia de conducto arterioso tardía y la utilización de transfusiones.

Tabla 6.- FACTORES DE RIESGO NEONATALES PARA LA PRESENCIA DE EPC

Uso de surfactante	0.27	0.06-1.09	0.03
Sepsis temprana	1.52	0.36-6.63	0.51
Sepsis tardía	7.29	1.61-35.80	0.002
2 o más cuadros de sepsis	7.60	1.46-44.62	0.004
Neumonías	1.4	0.30-4.87	0.5
PCA temprana	2.50	0.63-10.22	0.13
PCA tardía	6.18	0.59-153.9	0.07
Hemotransfusión	4.50	0.97-22.47	0.02

PCA = persistencia del conducto arterioso

IX.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La EPC se desarrolla en el 20% de los neonatos quienes requieren de ventilación mecánica y en el 15% al 47% de quienes pesan menos de 1500 grs . La incidencia de EPC en nuestro medio fue explorada por Cardona y cols. () en la terapia neonatal de Instituto Nacional de Perinatología encontrando una incidencia en neonatos de muy bajo peso al nacimiento que ameritaron ventilación mecánica del 43.3 % . La incidencia de EPC es inversamente proporcional al peso al nacimiento y la edad gestacional . Los niños con la presencia de EPC tiene riesgos de muerte, parálisis cerebral, infecciones respiratorias recurrentes, enfermedades cardiovasculares y alteraciones en el crecimiento . La inmadurez, el barotrauma y la toxicidad por oxígeno han sido considerado como los factores más importantes en la etiología de la EPC. Sin embargo , estas no explican el desarrollo de EPC en neonato con solo enfermedad de membranas hialinas leve , que no requieren ventilación mecánica .

En nuestro medio no existen estudios previos tratando de identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de EPC. Hemos realizado un estudio de casos y controles donde se ha encontrado algunas asociaciones interesantes. En los primeros análisis que se realizaron y que se relacionan con el embarazo y el parto, destaca que la ruptura prematura de membranas (RPM) fue más frecuente en los pacientes con EPC (Tabla 1), sin embargo podemos notar que en el análisis bivariado no alcanza una significancia estadística. La observación es interesante y podría tener algún sustento teórico ya que los pacientes con EPC se encuentran elevación de citocinas, en especial IL-1 e IL-6 también encontradas con la presencia de RPM y en especial la exposición a citocinas proinflamatorias es un factor de riesgo para el desarrollo de EPC(19).

En lo que se refiere a las variables iniciales del recién nacido podemos destacar dos variables que pueden ser importantes. En estudios previos ya ha sido descrito que el un peso bajo puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de EPC debido a la inmadurez de las uniones de células pulmonares, bajos niveles de surfactante así como bajos niveles de factores promotores de la diferenciación y regeneración pulmonar (17). En nuestro estudio hemos reproducido esta observación, ya que los pacientes con EPC tenían menor peso al nacimiento. La otra variable con significancia estadística en este grupo fue una edad gestacional baja, que también ya ha sido descrita en algunos estudios (17). Podemos ver en la tabla 2 que los pacientes con EPC tenían una edad gestacional mas baja en comparación con los controles.

En lo que se refiere a las variables ventilatorias de los primeros días, en nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas. En algunos estudios se había sugerido que la hipocapnia pudiera ser un factor de riesgo, sin embargo en nuestro estudio no se encontró ninguna asociación.

Estudios previos han reportado algunos factores de riesgo clásicamente descritos como sepsis y la PCA (3). En nuestro estudio hemos corroborado algunas de estas observaciones, destacando su importante asociación. Por ejemplo la presencia de sepsis tardía fue uno de las variables con mayor significancia estadística, podemos ver en la tabla 6 que los pacientes que desarrollen sepsis tardía pueden tener más de 7 veces la probabilidad de tener EPC. Hay diversidad de estudio en los que se relaciona incrementos en citocinas proinflamatorias así como antiinflamatorias en paciente que posteriormente desarrollan EPC relacionando la sepsis con incremento de la incidencia de EPC (3) Otra variable con una razón de momios altamente significativa fue la persistencia del conducto arterioso tardía como podemos ver en la tabla 6. Esta asociación se ha encontrado también en otros estudios(3) Otra variable con una buena asociación causal, fue la utilización de transfusiones que previamente ha sido descrita .

Quizás uno de los puntos débiles de este estudio es el diseño, ya que se trata de un estudio de casos y controles y es considerado en la escala de causalidad como los de menor fortaleza. Sin embargo cabe

XI.- BIBLIOGRAFÍA

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

1. Shennan AT, Dunn MS, Olhsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal Pulmonary outcomes in premature Infants: prediction from oxigen in the Neonatal Period *Pediatrics* 1988; 82 (4):527-532.
2. Bancalari E. Epidemiology and risk factor for the "New" bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics in Neoreviews*. 2000; 1 : e1-e5.
3. Rojas MA, Alvarado González, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995 , 126 :605-10
4. Jobe AJ. The New BDP: an arrest of lung development. *Pediatric Research* 1999; 46 (6) · 641- 643
5. Farstad T and Bratlid D. Incidencia and prediction of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of premature infants. *Acta Paediatr* 1994 ; 83 :19-24.
6. Cardona-Perez JA, Benitez-Gaucin G, Romero-Maldonado S, Salinas-Ramirez V. Morales-Suárez M. Morbimortalidad neonatal en paciente de muy bajo peso sometidos a ventilación mecánica. *Perinatol Reprod Hum* 1994 ; 8 : 147-52.
7. Merrit TA, Cochrane CG, Holcomb K, Bohl H, Hullman M, Strayer D. Edwards DK, Gluck L. Elastase and and alpha-1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during RDS. *J Clin Invest* 1983; 72:656-662.
8. Ogden BE, Murphy SA, Saunders GC, Pathak D, Johonson JD. Neonatal lung neutrophil and elastase/proteinase inhibitor imbalance. *Am Resv Respir Dis*, 1984: 130:817-821.
9. Merrit TA, Stuar ID, Puccia J, Wood B, Edward DK, Pinkelstein J, Shapiro DI. Newborn tracheal aspirate cytology : classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*, 1981 : 98: 949-956
10. Schankaran S, Szego F, Elsert D, Siegel P. Severe bronchopulmonary dysplasia-predictor of survival an outcome. *Chest* 1984:86:607-610

11. Sawyer MH, Edwards DK, Spector SA. Cytomegalovirus infection and BDP in premature infants. *Am J Dis Child*, 1987; 141: 303-305
12. Cassell GH, Waites KB, Crouse Dtd, Rudd PT, Canupp KC, Stagno S, Cutler GR. Association of ureaplasma urelyticum infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very low birth infants. *Lancet* 1988. 2:240-245.
13. Rojas M, González A, Bancalari E, Claure N, Poole C, SilvaNeto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995; 126: 605-610.
14. Erdmann AJ III, Hutremeir, Handoh C, Zapol WM. Pure O2 breathing increases sheep lung microvascular permeability. *Anesthesiology* 1983; 58: 153-158.
15. Newman JH, Loyd JE, English DK, Ogletree MS, Fulerson WJ and Brigham KL. Effects of 100% O2 on lung vascular function in an awake sheep. *J Appl Physiol* 1983 -54:1379-1386.
16. Frank L, Sosenko IRS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation. Possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr*. 1987: 1109-14.
17. Shena JP, Chaytil F, Stahlman MT,. Vit A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 1985; 19: 185-189.
18. Groneck P, Götze Speer B, Opperman M, Effert H, Speer CP. Association of pulmonaru inflammations and indreased microvasculatur permeability durng the development of BDP. A sequential analysis of inflammation mediators in respiratory fluids of high risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994; 93: 712-718.
19. Bo Hyun Yoon, MD, PhD, Roberto Romero, MD, Jong Kwan Jun MD, Kyo Hoon Park, MD, June Dong Park, MD, Fabio Ghezzi, MD and Beyong II Kim, MD. Amniotic fluid cytokines (IL-6, TFNa, IL-1B and IL-8, and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* . 1997; 177: 825-30

XII.- ANEXOS

a) CRONOGRAMA

Desarrollo de instrumento de medición: Enero y febrero de 1999

Desarrollo y fase de campo: Marzo del 2000

Captura y análisis de datos: De marzo a agosto del 2000

Preparación para presentación en reuniones científicas, preparación de la tesis y preparación para publicación: Agosto del 2000 a enero de 2001

b) FACTIBILIDAD

El desarrollo del protocolo es factible ya que existe una buena cantidad de pacientes con ventilación mecánica que ingresan a UCIN los cuales derivaran tanto paciente con PCA, sepsis e hipocapnea con y sin EPC.

c) RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, FINANCIEROS

1.- Humanos: Se cuenta con el residente de neonatología que realizara el trabajo

2.- Materiales: Copias para las hojas de recolección de datos