

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"CUANTIFICACION DE LIPOFAGOS EN EL  
ASPIRADO TRAQUEAL DE PACIENTES  
NEONATOS INTUBADOS QUE RECIBEN LÍPIDOS  
PARENTERALES"**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MEDICO ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRIA MEDICA**

**P R E S E N T A  
DRA. SANDRA KARINA TORRES DZIB**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. CELIA LAURA CERDAN SILVA**



**MÉXICO, D.F.**

**AGOSTO 2004**



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.

*Matamoros*



Dr. José Luis Matamoros Tapia  
Director de Educación e investigación  
Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio  
González Garza" Centro Medico Nacional "La Raza"

*Mena Brito*

Dr. Jorge Mena Brito  
Jefe de la División de Pediatría  
Unidad Médica de Alta Especialidad" Dr. Gaudencio  
González Garza" Centro Medico Nacional "La Raza"

*Mario Gonzalez Vite*

Dr. Mario Gonzalez Vite  
Titular del Curso de Pediatría Médica  
Jefe del servicio de Medicina Interna Pediátrica  
Unidad Médica de Alta Especialidad" Dr. Gaudencio  
González Garza" Centro Medico Nacional "La Raza"

*Celia Laura Cerdan Silva*

Dra. Celia Laura Cerdan Silva  
Asesor de Tesis  
Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología Pediátrica  
Unidad Médica de Alta Especialidad" Dr. Gaudencio  
González Garza" Centro Medico Nacional "La Raza"



**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

*" Aunque una tesis hubiese sido para  
examen profesional y hubiese  
sido aprobada por el H. Sínodo, sólo  
su autor es responsable de las  
doctrinas en ellas emitidas "*

*A dios: Por haber permitido alcanzar una de las principales metas de mi vida.*

*A Mary José y Jorge Alejandro por ser fuente de inspiración y esperanza.*

*A mi Madre: Que por todo su cariño y apoyo que me ha brindado a lo largo de mi carrera y que sin ello no lo hubiere logrado.*

*A mi Padre( q.e.p.d) Dedico esta tesis que desde donde este se que esta orgulloso, que este dedicando una parte de mi vida a los niños.*

*Gracias Dra Celia Laura Cerdan con su tiempo y asesoria he logrado concluir este trabajo de Investigación con mucha satisfacción.*

*Gracias a mis colaboradores que sin ellos no hubiere concluido este trabajo de investigación.*

*Dra. Rosario Velasco Lavín Jefe del servicio Gastroenterología y Nutrición de la U.M.A.E CMN Raza.*

*Dra Marina Ortega Médico ascrito de UCIN HGO3 CMN Raza.*

*Citotecnólogo: Juan Carlos Pérez Hernandez. Departamento de patología HECMN Raza*

*Al H. Sinodo  
Gracias*

## INDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2-6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVOS	8
HIPÓTESIS	8
DISEÑO DE ESTUDIO	8
MATERIAL Y METODOS	9-12
RESULTADOS	13-14
DISCUSION	14-16
CONCLUSIONES	17
TABLAS Y GRAFICOS	18- 23
ANEXOS	24-25
BIBLIOGRAFIA	26-27

## **“CUANTIFICACION DE LIPOFAGOS EN EL ASPIRADO TRAQUEAL DE PACIENTES NEONATOS INTUBADOS QUE RECIBEN LIPIDOS PARENTERALES”**

**Introducción:** Los lipófagos son macrófagos alveolares que contienen en su citoplasma vacuolas de lípidos, y estas células pueden llegar al tracto traqueo bronquial por vía exógena como por vía endógena tal como es el uso lípidos intravenosos en infusión.

**Objetivo:** Determinar el número de lipófagos en el aspirado traqueal de neonatos intubados con infusión parenteral de lípidos.

**Material y métodos** Se estudiaron pacientes neonatos intubados con adscripción al servicio Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Ginecobstetricia 3, Centro Medico Nacional (HGO 3 CMN) “ La Raza “, durante periodo comprendido de abril a agosto del 2004. Se incluyeron neonatos sin ingesta de calostro y/o formula láctea con infusión intravenosa de lípidos; Independientemente de la edad gestacional, peso y diagnostico clínico y a quienes se le realizó aspirado traqueal para cuantificación de lipófagos por la técnica Rojo Oleoso. En la hoja de recolección de datos se obtuvo información sobre antecedentes perinatales de importancia, datos clínicos, de laboratorio y resultados histopatológicos.

**Resultados** El estudio incluyó un total de 47 pacientes recién nacidos, siendo un total de 363 muestras, de las cuales 134 (36.9%) con reporte histopatológico de lipófagos abundantes, 79 muestras (21.8%) negativos, 66 muestras (18.2%) escasos, y 84 (23.1%). Los valores promedios para cuantificación de lipófagos fue sin lípidos ( $5.32 \pm 23.85$ ), con lípidos 0.5gr( $39.02 \pm 51.85$ ), 1gr( $85.11 \pm 62.48$ ), 1.5gr( $140.43 \pm 76.35$ ), 2gr( $182.98 \pm 72.43$ ), 2.5gr( $217.02 \pm 59.23$ ), 3gr( $223.40 \pm 56.96$ ), y para 3.5gr ( $218.75 \pm 60.64$ ), no hubo correlación entre género, y edad gestacional.

**Conclusiones:** La cuantificación de lipófagos en el aspirado traqueal de pacientes intubados se asocio con incremento en la cantidad en gramos de lípidos parenterales y esto sugiere que la sola presencia de lipófagos en el tracto-traqueo bronquial no necesariamente es sugestiva de microaspiración.

**Palabras Clave:** lipófagos, infusión intravenosa de lípidos.



## ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

Los macrófagos son células móviles, capaces de desplazarse por todos los tejidos, se activan por acción del sistema inmunitario, su función más importante es la fagocitosis, tienen su origen en las células pluripotenciales granulo-monocíticas de la médula ósea, por acción de los factores de estimulación colonial, de naturaleza glucoprotéica; se diferencian en la célula germinal monopotencial monocítica la cual se convierte en monoblasto y este a su vez en promonocito, la primera célula precursora de los macrófagos, que se divide y diferencia en monocito, la cual abandona médula ósea y pasa al torrente sanguíneo, por diapédesis atraviesa endotelio vascular y a los diversos tejidos en los cuales se transforman en macrófagos; fagocitan gran cantidad de bacterias, virus, tejido necrótico, u otras partículas extrañas, relacionadas con el proceso de la inflamación, los macrófagos se encuentran en tejidos tisulares: piel, tejidos subcutáneos, ganglios linfáticos, pulmones, cerebro, sinusoides hepáticos, bazo, médula ósea. Hay un gran número de macrófagos tisulares como componentes de las paredes alveolares y pueden fagocitar las partículas que quedan aprisionadas entre los alvéolos, cuando son digeribles, las disuelven y la secreción se envía al torrente linfático, cuando no son digeribles, forman cápsula de células gigantes a su alrededor hasta que puedan disolverlo lentamente.<sup>1</sup>

Los macrófagos alveolares se encuentran en poca cantidad al nacimiento y tienen menor capacidad de destruir, en virtud que se encuentran fagocitando de manera activa fosfolípidos y detritos celulares después del nacimiento.<sup>1</sup>

Los lipófagos, son macrófagos alveolares que contienen en citoplasma vacuolas de lípidos, obtenidos de las moléculas de colesterol que son fagocitadas por los macrófagos alveolares, y se ha encontrado asociación con aspiración crónica pulmonar.<sup>2</sup>

Las moléculas de colesterol son fagocitadas por los macrófagos alveolares, Florence realizó estudio por microscopía electrónica determinando acumulación de colesterol en lisosomas de los lipófagos.<sup>3</sup>

La investigación de la utilidad de la cuantificación de lipófagos fue realizada a finales de la década de los 80.s, cuando se intentó mediante este método llegar al diagnóstico de neumonía lipoidica para evitar la realización de la biopsia pulmonar, desafortunadamente no se logró demostrar tal situación, ya que los lipófagos se observaron también en pacientes sin enfermedad pulmonar. 4

Posteriormente se reportan en animales de experimentación a los cuales se instaló de manera continua leche, en las vías respiratorias altas, confirmando mediante tinción con rojo oleoso la microaspiración de partículas grasas, sin embargo resultó confuso poder determinar el tiempo de la producción de lipófagos, al continuar observándolos posterior a 8 horas de terminado el procedimiento.5

La neumonía lipoidica es diagnostico diferencial en niños con neumonía recurrente especialmente en pacientes con riesgo para aspiración.

Yuriko y cols. Realizan estudio a 16 pacientes Hospital Centro Médico Nacional Siglo XI, de 1-19 meses de edad con ingestión de formula láctea en 75% y historia de neumonía recurrente o persistente en 81.2%; se encontró lipófagos positivos en 15 pacientes por lavado bronquial realizado por broncoscopia.6

El valor de la neumonía por aspiración de partículas grasas o lipoidica se demostró desde 1928, otro estudio realizado en niños también confirmaron la presencia de lipófagos como un indicador de aspiración, pero desafortunadamente tanto el grupo de estudio como los controles eran portadores de diferentes enfermedades respiratorias.7

Otro estudio realizado en adultos con una pequeña muestra reportó la cuenta semicuantitativa de lipófagos, en donde el grupo control no presentó enfermedad respiratoria asociada, sin embargo el índice para éste fue de 121 lipófagos y para el grupo de estudio 207. Algunos autores consideran que la cuantificación de lipófagos por arriba de 200 es considerado positivo, y es considerado un índice para determinar microaspiración en pacientes con reflujo gastroesofagico. Sin embargo se estima que en sujetos normales durante el sueño nocturno puede aspirarse de 0.1 a 0.2 ml y en sujetos con disfagia puede llegar hasta

25ml, esta evidencia clínica, sugiere que la microaspiración silenciosa puede presentarse tanto en niños con enfermedad respiratoria, reflujo gastroesofágico y sin ellas.<sup>8</sup>

La asociación entre la enfermedad por reflujo gastroesofágico e hiperactividad bronquial, se establece desde hace mucho tiempo, más de 2000 estudios tratan de confirmar esta asociación. Existe evidencia que el ácido en el esófago puede incrementar la hiperreactividad bronquial en pacientes con asma, Y se da por tres mecanismos:

Microaspiración condicionado por reflujo gastroesofágico, reflejo vagal inhibitorio, neuroinflamación esofágica.<sup>9</sup>

Se estima una prevalencia de 50 a 60% de observar reflujo gastroesofágico en niños asmáticos. <sup>10</sup>. Sin embargo algunos autores consideran menor prevalencia hasta de 13%. <sup>11</sup>

La posibilidad de que el reflujo gastroesofágico produzca asma y condicione enfermedad pulmonar crónica por el mecanismo de broncoaspiración aun es controversial, ya que índice de lipófagos en neonatos puede encontrarse elevado cuando reciben infusión de lípidos intravenoso y por tiempo prolongado.

En 1980 Malcom y cols., demostraron por reportes de histopatológica la presencia de partículas grasas a nivel pulmonar después de la infusión prolongada de intralipid al 20% en neonatos preterminos de bajo peso y elevación niveles séricos de colesterol y triglicéridos.<sup>12</sup>

En mismo año, Beverly realizó estudio retrospectivo, basado en necropsia de 3 pacientes neonatos que recibieron infusión de lípidos parenterales, determinando depósitos de lípidos en las paredes de las arterias pulmonares. Y su asociación con hipertensión pulmonar. <sup>13</sup>

Moran fue el primero en evaluar cuantificación de lipófagos en aspirado traqueal de neonatos Intubados, comparó 2 grupos de pacientes con infusión de lípidos intravenosos, el reporte que la media de lipófagos fue  $123 \pm 41$  y no encontró diferencia significativa con el otro grupo de pacientes que no recibieron lípidos intravenosos.<sup>14</sup>

Kajetanowicz y cols. Realizaron estudio piloto en Nova Scotia, Canadá en 1999, basado en la aspiración traqueal de neonatos ventilados que recibieron infusión de intralipid al 20%; Se realizó en 28 neonatos de

diferentes edades gestacionales, (25-30; mayores de 30 semanas; mayores de 37 semanas). La nutrición parenteral fue introducido a los 2 y 3 días de vida, e intralipid a los 4 días la dosis fue usualmente incrementándose, iniciando con 0.5g/Kg./día; máximo 3.0 g/Kg./día, y monitorización de niveles séricos de triglicéridos. Se determinó varias muestras después del inicio infusión intralipid. observaron valores promedios de lipófagos 153 en pacientes sin infusión de lípidos y 168 con rangos de 0-234 en pacientes con infusión de lípidos y se especulo que los lipófagos incrementaron después de haber iniciado infusión intravenoso de lípidos con concentración 0.5-1.0gr/Kg./día; fue un total de 246 muestras, el 33% fue positivo para lipófagos .<sup>14</sup>

La importancia de tener la seguridad de que un niño curse con microaspiración asociada a enfermedad por reflujo gastroesofagico y que por esta vía lleguen los lipófagos al tracto bronquial, radica principalmente en el momento para decidir el tratamiento definitivo.

Sin embargo en ocasiones la microaspiración persiste aun después del tratamiento quirúrgico y la sintomatología respiratoria no se modifica.

En la actualidad son pocos los estudios a nivel mundial que se enfocan a la cuantificación de lipófagos con otros factores condicionantes; se ha decido cuantificar lipófagos en recién nacidos con infusión de lípidos parenterales.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En nuestro medio, se realiza de manera rutinaria, el aspirado traqueal en aquellos pacientes que cursan con respuesta exagerada del tracto traqueo bronquial, asociada o secundario a enfermedad por reflujo gastroesofágico, con el objetivo de visualizar y cuantificar el número de lipófagos del mismo, dependiendo del resultado que se obtenga, se toma como índice para normar una conducta de tratamiento. Sin embargo hemos observado en los últimos 5 años que un buen número de estos pacientes después del tratamiento quirúrgico continúan con la respuesta exagerada del tracto traqueo bronquial y la presencia de los lipófagos en el aspirado. Situación que nos inquieta, para la atención futura en este grupo de pacientes al someterlos a una intervención quirúrgica que no modificará la continúa aspiración y que persistirá con manifestaciones desde punto de vista respiratorio.

A nivel mundial, no existen reportes que permitan discernir el cómo llegan los lipófagos al tracto respiratorio, si estos persisten por tiempo indefinido, son temporales o bien forman parte de una aspiración silenciosa que no ponga en riesgo la función pulmonar, pero existe otros factores como uso de lípidos parenterales que se relaciona con la presencia de lipófagos, sin embargo hay pocos estudios al respecto.

En vista de que el 90% de los neonatos que ingresan a terapia intensiva meritorios de Lípidos parenterales, que requieren fase III ventilación y su manejo de rutina incluye aspiración traqueal.<sup>17</sup> Nos permite considerar que son los pacientes ideales para nuestro trabajo, lo cual nos permite plantear la siguiente pregunta.

¿La cuantificación del número de lipófagos en el aspirado traqueal de neonatos intubados se observa a mayor incremento en gramos de lípidos parenterales?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRIMARIO:**

\* Determinar el número de lipófagos en el aspirado traqueal de neonatos intubados con infusión parenteral de lípidos.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1.-Comparar el número de lipófagos:

a) con la cantidad en gramos de lípidos de la infusión parenteral, con el género y con la edad gestacional.

## **HIPOTESIS**

### **HIPOTESIS GENERAL.**

A mayor cantidad en gramos de lípidos parenterales mayor número de lipófagos en el aspirado traqueal

### **HIPOTESIS NULA:**

A menor cantidad en gramos de lípidos parenterales menor número de lipófagos en el aspirado traqueal.

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

Tipo de estudio: Observacional, Analítico, Transversal, comparativo, prolectivo y clínico.

## MATERIAL Y METODOS

**Población de estudio:** Se estudiaron pacientes neonatos intubados

En ayuno y que recibieron infusión de lípidos parenterales con adscripción al servicio Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Ginec Obstetricia 3, Centro Medico Nacional (HGO 3 CMN) "La Raza", independientemente de la edad gestacional, peso y diagnóstico clínico y a quienes se le realizó aspirado traqueal para cuantificación de lipófagos por la técnica Rojo Oleoso durante los meses de abril a agosto del 2004.

### **Se incluyeron:**

- Recién Nacidos sin tomar en cuenta edad gestacional, peso, diagnóstico clínico y tratamiento con Surfactante.
- Género masculino y femenino.
- Con intubación endotraqueal, ayuno e infusión parenteral de lípidos

### **Fueron excluidos:**

- Recién nacidos a los cuales se les tomo una sola muestra
- Con infusión parenteral de lípidos, intubados e inicio de fórmula láctea.
- Falta de seguimiento por muerte.

### **Métodos:**

Se tomó muestras a todos los neonatos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Gineco-obstetricia 3 del CMN R, que cumplieron con los criterios de inclusión; de abril- agosto del 2004.

Se diseñó una hoja de captación de información (anexo 1), en la cual se recopilaron los datos de interés de los pacientes que incluyeron edad gestacional, genero, apgar, tratamiento con Surfactante, diagnósticos, días de ayuno, fecha de inició de infusión de lípidos parenterales, niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

El aspirado traqueal fue a través de la cánula endotraqueal con sonda 8 fr, y se instaló la muestra en tubo de ensayo, con solución fisiológica al 0.9% de acuerdo al peso del neonato:

Menor 1000gr-----0.3ml.

1000gr- 2000gr-----0.5ml.

Mayor 2000gr-----0.8ml.14.

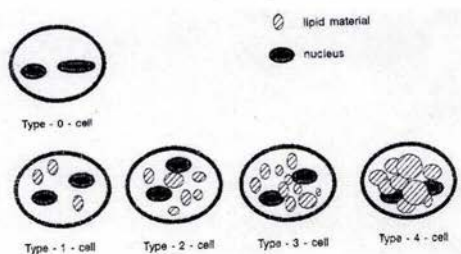
La primera muestra fue sin lípidos en la nutrición parenteral, las muestras consecutivas con lípidos, se tomó muestras con cada incremento de lípidos y se suspendió la toma de muestras al momento de iniciar la VO. Las muestras del aspirado traqueal fueron llevadas al departamento de patología del Hospital de Especialidades CMNR, el procedimiento habitual de tinción, técnica de rojo oleoso. Los reactivos utilizados rojo oleoso 0.7gr y propylenglicol 100ml, se disolvió el colorante en el propylen -glycol con agitación constante, se calentó a 100 o 110 grados centígrados, se filtro y se dejo enfriar a temperatura ambiente. Se Fijo en laminilla limpia y se observaron los macrófagos a través de una lente microscópica, se determinó la cuenta de gotitas de grasa digerida por el macrófago (lipófagos) por la técnica descrita por Bauer, que los estatifica en 4 tipos 0-4.

Negativo: 0 lipófagos.....Tipo 0

Escasos 50 lipófagos..... Tipo 1

Moderados= 150 lipófagos.....Tipo 2 y 3

Abundantes = 250 lipofagos.Tipo 4.



Se midieron niveles séricos de colesterol y triglicéridos muestra basal y control después de haber iniciado 1.5gr/Kg./día de lípidos; se procesaron en el laboratorio del HGO 3 CMNR y con rangos normalidad colesterol 140-220mg/dl y triglicéridos 35-135 mg/dl.



### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El tamaño de la muestra fue de 323, esto fue en base a la literatura reportada por Kajetanowicz (33% de positividad) con un intervalo de confianza del 90%.

### **ASPECTOS ETICOS:**

El procedimiento de aspirado bronquial, que se llevó a cabo para cuantificación de lipófagos y confirmar la relación de estos con la administración de lípidos parenterales en neonatos intubados, se practica de rutina en el área de neonatología. Sin embargo se requirió carta de consentimiento informado. (Anexo 2)

Se notificó a los familiares que estudio es con fines de investigación. Y que están en todo derecho de aceptar o rechazar.

El estudio se apejó a lo establecido en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4º. Publicado en el Diario Oficial de la Federación, el día 6 de abril de 1990. La declaración de Helsinki (1964) y sus modificaciones Tokio (1995), Venecia (1983) y Hong Kong (1989). Así como a las normas dictadas por Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **RECURSOS:**

**Materiales:** Papelería (material impreso), sondas para aspiración traqueal 8Fr, solución fisiológica 0. %, tubos de ensayo, reactivos para tinción rojo de Oleoso, equipo de cómputo, báscula para recién nacidos.

**Humanos:** Los investigadores.

**Financieros:** La papelería, las hojas de captura de datos y el equipo de cómputo con el paquete estadístico fueron proporcionados por los investigadores.

## PLAN DE ANALISIS

Los datos fueron capturados en una base de datos en el paquete estadístico SPSS versión 11.0. Los resultados de variables cuantitativas se expresan como medias, desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias simples. Se realizó un análisis global y posteriormente pacientes fueron divididos por género, y se compararon las variables. Para comprobación de hipótesis se aplicó prueba Ji cuadrada y para correlación mediante prueba de Pearson para valorar asociación entre género y edad gestacional. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 11.0 se consideró significado estadístico cuando  $p < 0.05$ .

## DEFINICION DE LAS VARIABLES

1.-Edad: En semanas (variable cuantitativa continua).

2.-Genero: Cuantitativa escala nominal.

3.-lipófagos: Expresado por número de vacuolas de lípidos (Cuantitativa escala ordinal) la cuantificación fue en base a Bauer 2

1.-Nulo: 0 lipófagos

2.-Escaso: 50 lipófagos

3.-Moderado: 150 lipófagos.

4.-Abundante: 250 lipófagos.

4.-lípidos: Expresado en gramos (variable cuantitativa continua).

## RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 47 pacientes recién nacidos, de los cuales 17 (36%) fueron mujeres y 30 (64%) varones, con edad gestacional media de  $30.0 \pm 0.62$  y  $29 \pm 0.74$  respectivamente.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los pacientes divididos por género, los diagnósticos más frecuentes fueron SDR, sepsis sin germen aislado, neumonía In útero, hemorragia PIV, fetopatía toxémica y asfixia perinatal. Se administró Surfactante (survanta) a 14 pacientes y antecedente materno de tratamiento en 8 pacientes con inductores de maduración pulmonar (dexametasona 3 dosis).

A cada paciente se le dió seguimiento y se tomó muestra con cada incremento de lípidos parenterales dando un total de 363 muestras; resultados se especifican tabla 2, fueron 47 muestras sin lípidos parenterales, 41 con lípidos 0.5gr/Kg./día, 47 con 1gr/Kg./día, 47 para 1.5gr/Kg./día, 2gr7kg/ día 47, 2.5gr/Kg./día 47 muestras, 3gr/Kg./día 47 y 3.5gr/Kg. día 40 muestras.

Los valores promedios representados en cada columna de 1 a la 8 (tabla 2 y gráfico 1) para cuantificación de lipófagos fue sin lípidos parenterales ( $5.32 \pm 23.85$ ), con lípidos 0.5gr ( $39.02 \pm 51.85$ ), 1gr ( $85.11 \pm 62.48$ ), 1.5gr ( $140.43 \pm 76.35$ ), 2gr ( $182.98 \pm 72.43$ ), 2.5gr ( $217.02 \pm 59.23$ ), 3gr ( $223.40 \pm 56.96$ ), y para 3.5gr ( $218.75 \pm 60.64$ ).

Del total de muestras fueron 134 con reporte histopatológico de abundantes (36.8%), 79 muestras (21.8%) negativos, 66 muestras (18.2%) escasos, y 84(23.1%) fueron moderados, observando el mayor número de muestras positivas encontradas fue en los varones (65%) y mujeres (35%). Tabla 3 y 4.

La media de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos antes de iniciar lípidos parenterales fue  $100.08 \pm 3.63$  y  $88.14 \pm 3.82$ , después de 1.5gr/Kg./día de lípidos parenterales  $163.31 \pm 7.38$  y  $179.14 \pm 10.78$ . ver tabla 5

Con respecto tratamiento de Surfactante e inductores de maduración pulmonar no se encontró ninguna muestra relevante con presencia de lipófagos en la muestra basal sin lípidos parenterales...

Estadísticamente no se encontró correlación entre género, edad gestacional y presencia de lipófagos. Pero si con en concentración de lípidos parenterales y incremento numero de lipófagos.

Se aplico prueba de Ji cuadrada para comprobación de hipótesis: con lípidos a 0.5gr/Kg./día (pp. 0.016), 1gr/Kg./día (pp. 0.000), 1.5gr/Kg./día (p=0.001), 2gr/Kg./día (p=0.000), 2.5gr/Kg./día (p=0.000), 3gr/Kg./día (p=0.000) y l con lípidos a 3.5gr/Kg./día (p=0.000). Tabla 6

## DISCUSION:

Los lipófagos, son macrófagos alveolares que contiene en citoplasma vacuolas de lípidos, obtenidos de las moléculas de colesterol que son fagocitadas por los macrófagos alveolares, y se ha encontrado asociación con aspiración crónica pulmonar.<sup>2</sup>

Las partículas de grasa migran hasta los macrófagos alveolares después de una ingesta exógena de formula láctea, y se ha asociado a manifestaciones respiratorias, sin embargo existen pocos estudios realizados en la actualidad acerca de otros condicionantes para la presencia de lipófagos que pudieran llegar al tracto traqueo bronquial por vía endógena, como es uso de infusión de lípidos parenterales.

Moran <sup>14</sup>, fue el primero en evaluar cuantificación de lipófagos en aspirado traqueal de neonatos Intubados, comparó 2 grupos pacientes con infusión de lípidos intravenosos, el reporte que la media de lipófagos fue 123±41 y no encontró diferencia significativa con el otro grupo de pacientes que no recibieron lípidos intravenosos.

Kajetanowicz <sup>14</sup>, en su estudio observó valores promedios de lipófagos 153 en pacientes sin infusión de lípidos y 168 con rangos de 0-234 en pacientes con infusión de lípidos y se especulo que los lipófagos incrementaron después de haber iniciado infusión intravenoso de lípidos con 0.5-1.0gr/Kg./día.

Los resultados de nuestra investigación revelan que en la población estudiada si hubo asociación entre uso de lípidos parenterales con presencia de lipófagos.

Fueron 47 pacientes y se tomo 363 muestras de las cuales 134 (36.9%) fueron positivas abundantes (250), muy cercano al porcentaje reportado en la literatura por Kajetanowicz (33%).<sup>14</sup>

84 muestras (23.1%) fueron moderados, 66 muestras (18.2%) escasos y 79 muestras (21.8%) negativos; observando que el mayor numero de muestras positivas encontradas fue en los varones con 86 (65%) y mujeres 44 (35%).

A cada paciente se recolecto 8 muestras seriadas de aspirado traqueal iniciando con la muestra basal ( sin lípidos parenterales) y posteriormente con cada incremento de los lípidos, sin embargo se puede observar en la tabla 2, que cuando inicio 0.5gr/Kg./día de lípidos solo se tomaron 41 muestras, debido a que algunos pacientes iniciaron lípidos en su nutrición parenteral con 1gr/Kg./día; por otra parte en la columna 8 que corresponde lípidos a 3.5gr/Kg./día también fueron 40 muestras lo que indicó que hubo pacientes como dosis tope de concentración de lípidos hasta 3gr/Kg./día, situación dependiente del medico neonatólogo.

Los valores promedios representados en cada columna (tabla 2) para cuantificación de lipófagos fue sin lípidos ( $5.32 \pm 23.85$ ), con lípidos a 0.5gr ( $39.02 \pm 51.85$ ), 1gr ( $85.11 \pm 62.48$ ), 1.5gr ( $140.43 \pm 76.35$ ), 2gr ( $182.98 \pm 72.43$ ), 2.5gr ( $217.02 \pm 59.23$ ), 3gr ( $223.40 \pm 56.96$ ), y con 3.5gr ( $218.75 \pm 60.64$ ). Se observo en 47 muestras sin haber recibido lípidos parenterales, 44 con reporte negativo (sin lipófagos), lo esperado para nuestro estudio y 3 muestras con presencia de lipófagos: escasos en 2 pacientes y moderado en uno, situación que nos hace pensar que puede haber otro factor que este ocasionando la presencia de lipófagos en el tracto traqueo bronquial o pudo existir un resultado falso al momento de la interpretación.

La edad gestacional promedio encontrada fue  $30.23 \pm 2.98$  (varones  $30.0 \pm 0.62$  y  $29 \pm 0.74$  para mujeres), sabemos que recién nacido prematuro ante la presencia de inmadurez cerebral o por daño neurológico hay relajación del esfínter esofágico inferior y que por lo mismo se asocia a la presencia de reflujo gastroesofagico<sup>17</sup>. Pero nuestro estudio no encontró dicha asociación.

Se aplico estadísticamente la prueba Pearson para correlacionar género y edad gestacional con la presencia de lipófagos lo cual no fue significativo.

Se aplicó la prueba Ji Cuadrada para comprobación de la hipótesis, la cual mostró que al incrementar la cantidad de lípidos en la infusión intravenosa se observa mayor número de lipófagos en el aspirado traqueal, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

No se tomó en cuenta los días de ayuno, ni fue posible cuantificar el colesterol y triglicéridos séricos de acuerdo al incremento en la cantidad de lípidos parenterales; debido al estado crítico de los pacientes, sin embargo encontramos que de los 47 casos, en 32 se reportó hipertrigliceridemia, en 2 hipercolesterolemia en la muestra control tomada en la segunda semana de haber iniciado la infusión lipídica.

Consideramos que la falta de asociación observada entre la presencia de lipófagos con el uso de Surfactante (composición molecular lipídica) pudo deberse al escaso número de pacientes que recibieron este tratamiento.

De acuerdo a lo postulado en la hipótesis de nuestra investigación, se encontró asociación entre la cantidad en gramos de lípidos parenterales con el número de lipófagos cuantificados en el aspirado traqueal, demostrando que a mayor cantidad de lípidos parenterales mayor número de lipófagos en el aspirado  $p < 0.05$ , Situación que nos obliga a retomar el término "cuantificación de lipófagos como índice de aspiración"

Debido a que en pacientes lactantes, preescolares, escolares e incluso adolescentes, la presencia de los lipófago en tracto traqueo bronquial pueda deberse a una vía endógena y no necesariamente a una microaspiración

## CONCLUSIONES:

La literatura mundial reporta asociación de la cuantificación de los lipófagos en el aspirado traqueal debida a microaspiración, situación que se incrementa más en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, manifestada por síntomas respiratorios, así como también en pacientes con alergia a polen, alimentos y otros agentes alérgicos que se manifiesta por cuadros exacerbados del tracto respiratorio. Es motivo de discusión entre expertos si el recomendar un tratamiento quirúrgico definitivo, será suficiente para evitar la presencia de los lipófagos en el aspirado traqueal y evitar mayor daño del parénquima pulmonar, curiosamente existe un buen número de pacientes reportados incluso en la literatura médica mundial que continúan con la presencia de lipófagos en el aspirado traqueal sin lograr determinar cuáles son los factores causantes de la migración de estas células, es por ello que algunos autores intentan relacionar esta migración por vía endógena, como con el uso de infusión lipídica.

Nosotros en nuestro estudio encontramos que a medida que incremento la cantidad en gramos de lípidos parenterales, incrementa el número de lipófagos en el aspirado traqueal, independientemente de la vía oral, ya que todos nuestros pacientes de estudio no habían recibido calostro y/o fórmula láctea desde el nacimiento.

Por lo tanto nosotros llegamos a la conclusión que se deben hacer más estudios de investigación para poder asegurar que la presencia de lipófagos es un índice de microaspiración, pues en nuestros pacientes se demostró que la presencia de lipófagos en el aspirado traqueal se asoció al incremento de lípidos en la infusión parenteral, lo que hace suponer una migración endógena de estas células.

**TABLA 1.- CARACTERISTICAS DE RECIEN NACIDOS INTUBADOS VENTILADOS.**

	VARONES (n= 30)	MUJERES (n=17)
EDAD(SDG) 0.74	30.00± 0.62	29.00±
PESO (GRAMOS) 1375.00±117.25		1385.00±117.70
APGAR (1 MIN)	5± 0.50	7±0.29
APGAR (5 MIN)	6± 0.40	8±0.17
NUMERO DE CASOS		
TRATAMIENTO CON SURFACTANTE	14	8
DIAGNOSTICOS		
	NUMERO DE CASOS	NUMERO DE CASOS
SDR	25	15
SEPSIS SGA	23	12
NEUMONIA IN UTERO	10	9
HEMORRAGIA PIV	8	6
FETOPATIA TOXEMICA	17	
MUESTRAS		
INTRALIPID	201	115
NO INTRALIPID	30	17



TABLA 2.- CUANTIFICACION DE LIPOFAGOS EN RELACION AL INCREMENTO EN GRAMOS DE LIPIDOS PARENTERALES EN NEONATOS INTUBADOS

	*Sin lipidos	**Lipidos 0.5gr	***Lipidos 1gr	****Lipidos 1.5gr	*****Lipidos 2gr	*****Lipidos 2.5gr	*****Lipidos 3gr	*****Lipidos 3.5gr	Semanas de edad gestacional
1	0	0	0	50	50	250	250	.	30
2	0	0	0	250	150	250	250	.	27
3	0	0	0	50	50	0	0	0	30
4	0	0	0	50	50	50	50	50	25
5	50	0	50	50	50	150	150	150	34
6	0	0	50	50	50	150	250	.	35
7	0	0	50	50	150	150	150	150	25
8	0	0	50	50	150	250	250	250	28
9	0	.	50	150	150	250	250	250	27
10	0	0	50	50	250	250	250	250	32
11	0	0	50	150	250	250	150	250	30
12	0	0	50	150	250	250	250	250	29
13	0	0	50	150	250	250	250	.	30
14	150	0	50	150	250	250	250	250	29
15	0	0	50	150	250	250	250	250	34
16	0	0	50	250	250	250	250	250	33
17	0	.	150	50	250	250	250	250	32
18	0	0	150	150	150	150	250	250	30
19	0	0	150	150	150	250	250	250	25
20	0	0	150	150	250	250	250	250	33
21	0	0	150	250	150	150	150	150	29
22	0	0	150	250	150	150	250	.	30
23	0	50	0	50	250	250	250	250	27
24	0	50	0	50	250	250	250	.	32
25	0	50	0	150	150	150	150	150	36
26	0	50	0	150	150	250	250	250	34
27	0	50	50	50	50	250	250	250	34
28	0	50	50	50	250	250	250	250	29
29	0	50	50	150	150	150	250	250	28
30	0	50	50	150	150	250	250	250	35
31	0	50	50	250	250	250	250	250	29
32	0	50	50	250	250	250	250	150	25
33	0	.	50	250	250	250	250	250	31
34	0	50	150	50	150	250	250	.	29
35	0	50	150	150	150	250	250	250	34
36	0	50	150	250	150	250	250	250	29
37	0	50	150	250	250	250	250	250	25
38	0	.	150	150	150	150	150	150	29
39	0	150	150	150	150	150	150	150	34
40	0	150	150	150	150	150	150	150	30
41	0	150	150	150	150	250	250	250	35
42	50	150	150	150	250	250	250	250	29
43	0	150	150	150	250	250	250	250	30
44	0	150	250	250	250	250	250	250	31
45	0	.	150	150	250	250	250	250	29
46	0	.	150	250	250	250	250	250	31
47	0	0	0	0	250	250	250	250	29
Total	N	47	41	47	47	47	47	40	47
	Mean	5.32	39.02	85.11	140.43	182.98	217.02	223.40	30.23
	Median	00	00	50.00	150.00	150.00	250.00	250.00	30.00
	Std. Deviation	23.852	51.856	62.480	76.356	72.439	59.231	56.962	2.980

Negativo=0, Escaso=50, moderado=150, abundantes= 250

\* columna 1,\*\*columna 2,\*\*\*columna 3, \*\*\*\*columna 4,\*\*\*\*\* columna 5, \*\*\*\*\*columna 6, \*\*\*\*\*columna 7, \*\*\*\*\*columna 8

N: numero de muestras, mean =media, Median= mediana, Std deviation =desviación estandar

**TABLA 3.- NUMERO DE MUESTRAS DE ASPIRADO TRAQUEAL EN RECIEN NACIDOS VARONES.**

Número lipófagos	Sin lípidos	Lípidos 0.5gr*	Lípidos 1gr	Lípidos 1.5gr	Lípidos 2 gr.	Lípidos 2.5gr	Lípidos 3gr	Lípidos 3.5gr
** 0	29	11	4	1	-	-	-	-
*** 50	1	10	13	10	4	1	1	1
****150	-	4	12	12	11	8	5	6
*****250	-	-	1	7	15	21	24	19
Total	30	25	30	30	30	30	30	26

\* gr/Kg./día    \*\* Negativo    \*\*\* Escasos    \*\*\*\*Moderado    \*\*\*\*\*Abundantes

**TABLA 4-.- NUMERO DE MUESTRAS DE ASPIRADO TRAQUEAL EN MUJERES**

Número lipófagos	Sin lípidos	Lípidos 0.5gr*	Lípidos 1gr	Lípidos 1.5gr	Lípidos 2 gr	Lípidos 2.5gr	Lípidos 3gr	Lípidos 3.5gr
** 0	15	10	5	-	1	1	1	1
*** 50	1	6	10	6	2	-	-	-
****150	1	-	2	8	7	3	3	2
*****250	-	-	-	3	7	13	13	11
Total	17	16	17	17	17	17	17	14

\* gr/Kg./día    \*\* Negativo    \*\*\* Escasos    \*\*\*\*Moderado    \*\*\*\*\*Abundantes

**TABLA 5.- NIVELES SERICOS DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS EN RECIEN NACIDOS QUE RECIBIERON LIPIDOS PARENTERALES**

	Niveles séricos de Triglicéridos (mg/dl) antes de iniciar Intralipid	Niveles séricos de Colesterol(mg/dl) antes de Iniciar Intralipid	Niveles séricos de Triglicéridos (mg/dl) después de 1.5gr/kg/día Intralipid	Niveles séricos de Colesterol(mg/dl) después de 1.5gr/kg/día Intralipid
1	89.00	102.00	152.00	178.00
2	67.00	56.00	147.00	167.00
3	56.00	98.00	87.00	102.00
4	95.00	104.00	102.00	100.00
5	96.00	67.00	112.00	128.00
6	98.00	102.00	298.00	212.00
7	78.00	98.00	102.00	123.00
8	78.00	150.00	360.00	182.00
9	88.00	95.00	212.00	298.00
10	110.00	102.00	256.00	119.00
11	97.00	57.00	97.00	124.00
12	73.00	104.00	233.00	153.00
13	96.00	120.00	303.00	160.00
14	137.00	149.00	153.00	220.00
15	132.00	97.00	189.00	116.00
16	134.00	95.00	270.00	190.00
17	36.00	85.00	156.00	117.00
18	72.00	90.00	92.00	312.00
19	108.00	123.00	146.00	178.00
20	68.00	76.00	188.00	123.00
21	117.00	162.00	134.00	112.00
22	99.00	121.00	188.00	165.00
23	78.00	67.00	193.00	165.00
24	113.00	123.00	130.00	120.00
25	65.00	85.00	112.00	156.00
26	55.00	105.00	156.00	167.00
27	48.00	79.00	132.00	145.00
28	49.00	98.00	165.00	198.00
29	89.00	102.00	152.00	178.00
30	67.00	56.00	147.00	167.00
31	56.00	98.00	87.00	102.00
32	95.00	104.00	102.00	100.00
33	96.00	67.00	112.00	128.00
34	98.00	102.00	298.00	212.00
35	78.00	98.00	102.00	123.00
36	78.00	150.00	360.00	182.00
37	88.00	95.00	212.00	298.00
38	110.00	102.00	256.00	119.00
39	97.00	57.00	97.00	124.00
40	73.00	104.00	233.00	153.00
41	96.00	120.00	303.00	160.00
42	137.00	149.00	153.00	220.00
43	132.00	97.00	189.00	116.00
44	134.00	95.00	270.00	190.00
45	49.00	98.00	165.00	198.00
46	89.00	102.00	152.00	178.00
47	49.00	98.00	165.00	198.00
Total	N	47	47	47
	Std. Error of Mean	3.82310	10.78912	7.38389
	Mean	88.1489	179.1489	163.3191
	Median	89.0000	156.0000	160.0000
	Minimum	36.00	56.00	87.00
	Maximum	137.00	162.00	312.00

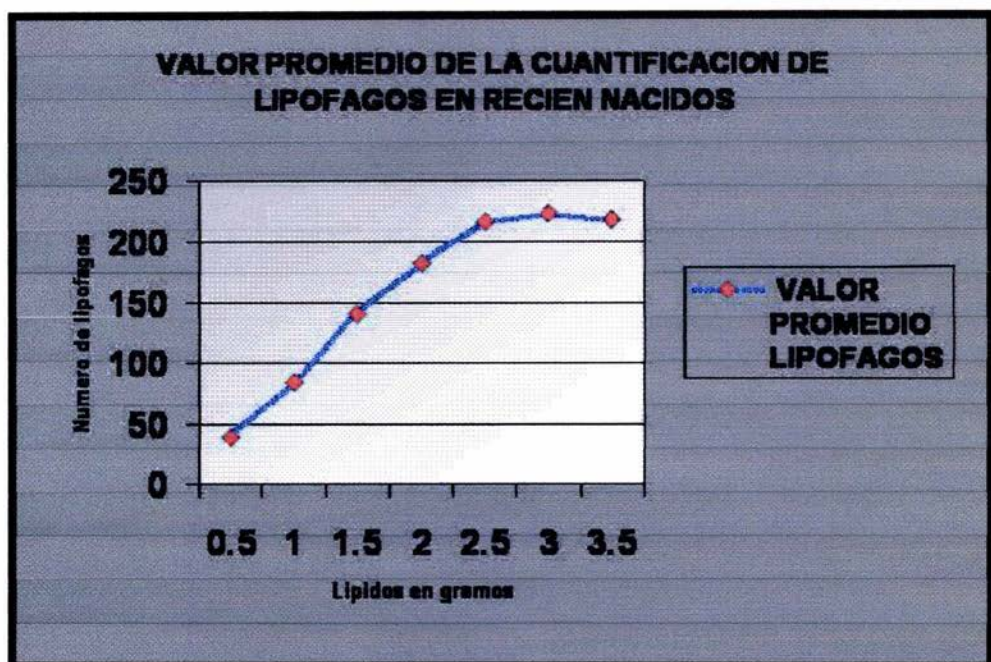
N: número de muestras, Std: desviación estándar, mean: media, median: mediana

**TABLA 6.- COMPROBACION DE HIPOTESIS MEDIANTE PRUEBA DE JI CUADRADA**

Lípidos 0.5gr*	p=0.016
Lípidos 1 gr*	p=0.000),
Lípidos 1.5gr*	p=0.001
Lípidos 2 gr*	p=0.000),
Lípidos 2.5gr*	p=0.000
Lípidos 3 gr*	p=0.000
Lípidos 3.5gr*	p=0.000

\* gr/Kg./día

GRAFICO 1



**ANEXO 1**

**HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA 3 CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
"CUANTIFICACION DE LIPOFAGOS EN EL ASPIRADO TRAQUEAL DE PACIENTES  
NEONATOS INTUBADOS QUE RECIBEN LIPIDOS PARENTERALES"**

**REGISTRO DE DATOS**

Nombre paciente \_\_\_\_\_

Género \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Fecha nacimiento \_\_\_\_\_

Cédula IMSS \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

Nombre padres o Tutor \_\_\_\_\_

Edad gestacional \_\_\_\_\_

Apgar \_\_\_\_\_ Peso al nacer \_\_\_\_\_

Diagnósticos ingreso UCIN:

Hipoxia perinatal SI NO

SDR SI NO

SAM O SALAM SI NO

Malformaciones congénitas SI NO

Administración de Surfactante SI NO

Otros antecedentes de

Importancia: \_\_\_\_\_

Días ayuno: \_\_\_\_\_

Fecha inicia lípidos parenterales: \_\_\_\_\_

FECHA Y NO. MUESTRA	EDAD	PESO GRAMOS	INCREMENTO DE LIPIDOS	LABORATORIOS	RESULTADOS

## ANEXO 2

### HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA 3 CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA" "CUANTIFICACION DE LIPOFAGOS EN EL ASPIRADO TRAQUEAL DE PACIENTES NEONATOS INTUBADOS QUE RECIBEN LIPIDOS PARENTERALES"

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROYECTOS DE INVESTIGACION

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente autorizo que a mi hijo(a) \_\_\_\_\_

Participe en el proyecto de investigación con el título .Cuantificación de lipófagos en el aspirado bronquial de pacientes neonatos intubados .Registrado ante el comité Local de Investigación con el numero \_\_\_\_\_

El objetivo de este estudio es Determinar si la cuantificación mayor de 200 lipófagos en el aspirado bronquial se asocia con uso nutrición parenteral total.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos inconvenientes molestias y beneficios derivados de su participación en el estudio. 1.-Realización aspirado bronquial, riesgo de producir reflejo vasovagal o extubación durante la introducción del catéter de aspiración 8FR, por otra parte el aspirado bronquial va permitir establecer cuantificación de los lipófagos y también método que ayuda eliminar secreciones del tracto bronquial. El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su tratamiento, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plante acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo (a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto. El investigador principal me ha dado seguridad de que no se identificará a mi hijo (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Dra. Sandra Karina Torres Dzib

Investigador principal \_\_\_\_\_

Nombre y firma mamá (o papá) o tutor paciente \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

- 1.-Fawcett B. Tratado de Histología Doceava edición. Editorial Americana-Madrid España. 1996.
- 2-Bauer,M. Lyrene,R. Chronic Aspiration in Children: Evaluation of the Lipid-laden Macrophages index. Pediatric Pulmonology. 1999.28: 94-100.
- 3-Florence, H. George, H.R. Glick, J.M. Jerome, W.G. Metabolism of Cholesteryl ester lipid droplets in a J 774 Macrophage foam cell model. Biochimica et Biophysica Acta. 2002.1045: 291-298.
- 4.-Schelhase D.E. Fawcett D.D. Schutza G.E. Lesing S.Y. Tryka A.F. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. J. Pediatric. 1998. 132: 312-317.
- 5.- Colombo JL. Halberg TK. Sammut PH. Time course of lipid-laden pulmonary macrophages with acute recurrent milk aspiration in rabbits. 1992.12:95-101.
- 6.-Yuriko, F.M.E, Martínez I.,Zúñiga, G.,Hernandez I.C, Lipoid pneumonia in children: Clinical and Imagenological Manifestations. Archives of Medical Research. 2000. 31: 42-47.
- 7.-Colombo JL. Pulmonary Aspiration and Lipid-laden Macrophages: in Search of Gold(Standars). Pediatric Pulmonology. 1999. 28: 79-92..
- 8.-Kanauer-Fisher S. Ratjen F. Lipid-Laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. Pediatric Pulmonology. 1999.27: 419.
- 9.-Stein M, R: Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. The American Journal of Medicine. Vol. 115.Insue 3, suplement 1.2003: 55-59.
- 10.-Scotag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. J. Clinic Gastroenterology. 2000.30:30-39.
- 11.-Harding S.M. Recent Clinical Investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. The American Journal of Medicine. Vol. 115 Insue 3, suplement 1. 2003:39- 44.
- 12.-Malcon I. Levene J.S. Pulmonary Fat accumulation after intralid Infusion in the preterm Infant.The Lancet.October 18.1980: 815-820.



- 13.- Beveerly B.D. Halpin T. Pulmonary arterial lipid deposit in newborn infants receiving intravenous lipid infusion. The Journal of Pediatrics. November 1980: 800-805.
- 14.-Kajetanowicz A. Stinson D. Laybolt K. Resch L. Lipid-Laden Macrophages in the Tracheal Aspirate of Ventilated Neonates Receiving Intralipid: A Pilot Study. Pediatric Pulmonology. 1999. 28: 101-108.
- 15.-Browner W.S. Black D. Newman T.B. Hulley S.B. Estimación del tamaño de lamuestra y de la potencia en Hulley S; Cummings S. Diseño investigación Clínica. Ediciones Doyma. Barcelona España 1993: 153-166.
- 16.-Birmingham CLI. Total parenteral Nutrition in the critically in patient. The Lancet. 1999.353: 1116-1117.
- 17.- Omari T. Mechanism of gastroesophageal reflux in premature infants with chronic lung disease, JP, 34, 1999: 1795-1798.