

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado e
Investigación

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO**

**Incidencia de Displasia Broncopulmonar en la Unidad
de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional
Lic. Adolfo López Mateos en los años del 2005 al 2006.**

Trabajo de Investigación que Presenta:
Dra. Sayra Marcela García Arias

Para obtener el diploma de la Subespecialidad:
Neonatología

Asesor de Tesis:
Dra. Alma Olivia Aguilar Lucío

No de Registro de Protocolo:
334.2006

Año 2006



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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS MAESTROS:

Tu, que siempre iluminas mi camino, me acompañas y eres mi guía...

Max, que con amor me ha acompañado y apoyado en este proyecto hoy finalizado...

Mis padres, por hacer de mi, lo que hoy soy...

Hugo y Luchis, mis incondicionales...

Iván y Merit mis otros hermanos...

Claus, Cris, y Sony con quienes crecí...

Mis amigos, mi otra familia...

GRACIAS A TODOS POR SUS GRANDES ENSEÑANZAS, LAS LLEVARE CONMIGO A LO LARGO DEL RESTO DE MI CAMINO...
LO CONCLUIDO HOY LO COMPARTO COMO UN LOGRO DE TODOS...

INDICE

ABSTRACT	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19

ABSTRACT

The bronchopulmonary dysplasia is the principal complication in the newborn preterm, who requires support with conventional ventilation, we consider it a factor predictive that determines the treatment in our population is correct.

Materials and Methods: All patients in the NIUC from May 2005 to April 2006 with diagnosis of bronchopulmonary dysplasia are included, the diagnosis was established for clinical, radiological information and / or bronchial cytology.

Results: In agreement with the incidence in NIUC the incidence was 5.61 %, in relation to the weight in the minors of 1000grs were 37.5 %, between 1000 and 1500grs were 32 %, to consider all the minors of 1500gr were 33.3 % and in the major ones of 1500grs were 0.8 %.

Conclusions: Our effect is between the reported in the literature, we conclude that the management started to our patients is the correct, wherever the possibility of mistake to the diagnosis exist because is late, clinical being corroborated with cytology, in addition that there are cytology changes with dependence to supplementary oxygen without coming to them 28 days from life.

Key words: Incidence, Bronchopulmonary dysplasia, surfactant, cytología.

RESUMEN

La displasia broncopulmonar es una de las principales complicaciones en los recién nacidos pretermino que ameritan soporte ventilatorio, nosotros pretendemos considerarla como un factor predictivo para evaluar si el manejo integral en nuestra población es el adecuado.

Material y Métodos: de todos los pacientes ingresados a la UCIN de mayo del 2005 a abril del 2006, se incluyeron en este estudio a todos aquellos con diagnóstico de displasia broncopulmonar, el cual se estableció por datos clínicos, radiológicos y/o citología bronquial.

Resultados: De acuerdo a los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales la incidencia fue de 5.61%, en relación al peso en los menores de 1000grs fue de 37.5%, aquellos entre 1000 y 1500grs de 32%, al considerarse todos los menores de 1500gr de 33.3% y en los mayores de 1500grs de 0.8%.

Conclusiones: Nuestra incidencia se encuentra dentro de lo reportado en la literatura, por lo que consideramos que el manejo dado a nuestros pacientes es el adecuado, sin embargo no descartamos la posibilidad de error al diagnóstico ya que este es tardío, clínico corroborándose con citología, por lo que se pasa por alto a aquellos que presentan cambios citológicos con dependencia a oxígeno suplementario sin llegar a los 28días de vida.

Palabras claves: Incidencia, Displasia broncopulmonar, surfactante, citología.

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar o su sinónimo actual “enfermedad pulmonar crónica” es una secuela frecuente en aquellos pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica y oxígeno suplementario durante la etapa neonatal, el término fue acuñado por Northway y col en 1967, al observar una secuencia de cambios radiológicos (tabla 1) y patológicos en estos pacientes(1); Tooley consideró para el diagnóstico la dependencia al oxígeno suplementario a los 28 días de vida aunado a los hallazgos radiológicos (2); Bancalari reunió todos estos criterios a los hallazgos clínicos (3); Shenan y col consideraron la dependencia de oxígeno suplementario a las 37semanas de gestación corregida como factor predictor (4).

Esta enfermedad puede considerarse una secuela al manejo con ventilación mecánica y/o oxígeno suplementario; otros factores que influyen son el uso de surfactante al nacimiento, la presencia de procesos infecciosos agregados, el estado nutricional del paciente, la estabilidad hemodinámica que influyen en la incidencia de displasia broncopulmonar.

Tabla 1. Sistema de puntuación radiológica de Northway. (1)

Grado	Hallazgos
I	Infiltrado reticulogranular difuso y broncograma aéreo; entre el 2do y 3er día de vida.
II	Incremento del infiltrado pulmonar, con opacidad homogénea; entre el 4to y 10mo día de vida.
III	Imágenes quísticas difusas, alternadas con imágenes densas, del día 10 al 20.
IV	Mayores imágenes quísticas, con sobredistensión, alternadas con líneas fibrosas y cardiomegalia, después del mes de edad.

En 1994, Toce y col. presentaron un sistema clínico de evaluación que sirve como apoyo para estandarizar criterios y determinar la gravedad de la enfermedad, la cual se recomienda sea realizada a los 28 días de vida y a las 36 semanas de gestación postconcepcional, se considera en ella la frecuencia respiratoria promedio en el turno matutino, la valoración de Silverman-Andersen al iniciar el turno matutino, al igual que la FiO₂, la PaCO₂ de la 1ra gasometría capilar o arterial después de un periodo de estabilidad y la ganancia ponderal promedio en los últimos 7 días(5) (tabla 2).

Tabla 2. Evaluación clínica de la displasia broncopulmonar.

Variable	Puntuación			
	0	1	2	3
	Normal	Leve	Moderada	Severa
Frecuencia Respiratoria por minuto	<40	40-60	61-80	>80
Silverman-Andersen	0	1-3	4-6	>6
FiO ₂ para PaO ₂ 50-70mmHg (l/min)	0.21	0.22-0.30	0.31-0.50	>0.50
PaCO ₂ (mmHg)	<45	46-55	56-70	>70
Tasa de crecimiento (gr/d)	>25	15-24	5-14	>5

Los cambios histológicos propios de la broncodisplasia pulmonar son: disminución de la septación alveolar resultando en un alargamiento de los espacios aéreos saculares, lo cual se cree representan un daño sobreagregado al desarrollo pulmonar (6), retrasando el desarrollo acinar con una anormal alveolización, depósito de elastina y alteraciones en la vascularización (7).

Tabla 3. Clasificación anatomopatológica

MEAVE & MASURA (cepillado bronquial)	
Clase I	Células bronquiales en pares o grupos , inflamación aguda, membranas hialinas, detritus.
Clase II	Metaplasia, células de reparación, histiocitos, células de Curschmann.
Clase III	Atipia nuclear definida, células de reparación.
Clase IV	Metaplasia, histiocitosis, no existe ya atipia.

Es una lesión de origen multifactorial en pacientes que requieren apoyo ventilatorio, dentro de los factores predisponentes se encuentran la hiperoxia, hiperperfusión pulmonar, volutrauma, barotrauma, desnutrición, infección pulmonar, cardiopatías congénitas, antecedente de coriamnioitis, altos niveles de células quimiotácticas y proinflamatorias, e incremento de radicales libres, todo ello contribuyendo a la inflamación y subsecuentemente daño pulmonar (6 y 8).

En recién nacidos con patología pulmonar restrictiva como ocurre en la falta de surfactante, las fuerzas de tensión superficial son elevadas, la aireación es irregular y los alvéolos terminales están colapsados, siendo necesario una presión inspiratoria elevada, lo cual aunado a que en el neonato prematuro las vías aéreas son altamente distensibles y se rompen con facilidad, se genera enfisema intersticial y con ello riesgo de displasia broncopulmonar.

El surfactante permite una mejor distribución de las presiones y la ventilación alveolar, previniendo la sobredistensión (8). En estudios de cinética del surfactante se ha observado una vida media menor en aquellos que se encuentran en ventilación mecánica, caracterizado por el incremento de su catabolismo; además en recién nacidos prematuros los depósitos de este se encuentran disminuidos al nacimiento, incrementándose con el tratamiento a base de surfactante exógeno, manteniéndose constante en las siguientes 2 semanas (6).

Algunos estudios refieren a la ventilación de alta frecuencia como la más efectiva para optimizar el volumen pulmonar y mantener el reclutamiento alveolar, lo que reduce la lesión pulmonar y por ende la displasia broncopulmonar (8).

La inflamación del epitelio pulmonar puede ser secundaria a los radicales libres, el barotrauma, y agentes infecciosos. Entre los agentes tóxicos están los productos lípidicos de la membrana plasmática que son metabolizados a ácido araquidónico y factor activador lisoplaquetario; el ácido araquidónico puede ser catalizado por la lipoxigenasa, dando lugar a diversas citocinas y leucotrienos, o por la cicloxigenasa a tromboxano, prostaglandinas o prostaciclina, estos últimos tienen propiedades vasoactivas, los cuales junto con los leucocitos activados provocan daño pulmonar que incluye lesión del endotelio capilar con el subsiguiente escape de moléculas más grandes como la albúmina. La liberación de la elastasa y la colagenasa por los neutrófilos activados destruye las redes de elastina y colágeno, para ello la defensa es la presencia del inhibidor α 1proteínasa, el cual es inactivado por los radicales libres (9).

Los radicales libres son moléculas con electrones extra en su anillo exterior, tóxicas a los tejidos vivos; el oxígeno acepta con facilidad los electrones libres generados por el metabolismo oxidativo intracelular produciendo radicales libres, el balance puede tornarse positivo en condiciones de hiperoxia, reperfusión o inflamación, así como disminución de los mecanismos antioxidantes, como las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa(8). Los recién nacidos prematuros cuentan con pobres reservas de estas enzimas protectoras, lo cual aunado a la acumulación de oxidantes genera el daño en la displasia broncopulmonar (10).

Las infecciones pueden reclutar leucocitos favoreciendo el proceso inflamatorio, es frecuente que los pacientes con ureaplasma urealyticum desarrollen displasia broncopulmonar (9).

Los requerimientos de calorías necesarias para el crecimiento y desarrollo pueden incrementarse en estados de stress, las enfermedades pulmonares incrementan las necesidades calóricas en un 25%, siendo de vital importancia los oligoelementos para la formación de sustancias antioxidantes, la reparación de colágena y elastina (9). Por lo que es evidente que el adecuado apoyo nutricional a los pacientes será determinante en su evolución.

La incidencia de displasia broncopulmonar varía de acuerdo a la población estudiada, siendo más frecuente en pacientes pretérmino y con peso bajo al nacimiento. Avery en 1987 reporto una incidencia de 33.6% de los sobrevivientes con peso al nacer entre 700 y 1500gr, de 62.2% en los de 700 a 1000grs y de 18.8% entre 1001 y 1500grs utilizando el criterio de dependencia al oxígeno a los 28 días de vida (11). Hank en 1991 encontró una incidencia del 60% en neonatos de 500-1000grs y cerca del 80% en aquellos del mismo grupo de peso que requirieron ventilación durante los 3 primeros días de vida (12). Bancalari informó entre 1992 y 1993 una incidencia del 40% en los sobrevivientes con peso de 500 a 1000grs y 5% en aquellos con peso de 1001 a 1500grs, con un 24.4% global (13).

El Instituto Nacional de Perinatología (INPer) informó que entre 1992 y 1993 en neonatos con peso menor a 1500grs y que requirieron ventilación mecánica la incidencia fue de 43.3%, en los años de 1995 a 1997 fué de 11.9% en menores de 1500gr y 28% de los menores de 1000gr; en otro estudio de 1997 la incidencia en pacientes que habían presentado enfermedad de membrana hialina, que requirieron surfactante y ventilación mecánica fue del 18% de los pacientes incluidos y un 25% de los pacientes sobrevivientes con peso menor a 1750grs, (14,15).

En la unidad de cuidados intensivos neonatales los médicos del programa de cuidados médicos permanentes Kaiser en el norte de California realizaron un estudio cuya hipótesis era que existía una disminución en la displasia broncopulmonar severa, en base a los pacientes ingresados con edad gestacional menor a 33 semanas de gestación entre 1994-2002, encontrando una incidencia de displasia broncopulmonar del 12% (16).

Los datos anteriores nos permiten apreciar un descenso significativo en la incidencia de esta complicación pulmonar en las unidades de cuidados intensivos neonatales en los últimos años.

La displasia broncopulmonar es una patología frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, es considerada una complicación y/o secuela del manejo ventilatorio (ventilación mecánica y/o oxígeno suplementario), cuya incidencia podría reflejar la eficacia del manejo integral de nuestros pacientes. Es por ello que consideramos necesario conocer la incidencia de displasia broncopulmonar en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en el periodo de un año, la cual se comparara con la reportada en la bibliografía, considerándose que de encontrarse dentro del promedio nacional o mundial significara que el manejo integral de los pacientes que ingresan a dicha unidad habrá sido el adecuado, de lo contrario nos permitirá detectar factores de riesgo que influyan para que nuestra incidencia sea elevada.

La presencia de esta enfermedad complica la evolución y el pronóstico en los pacientes, la estancia hospitalaria se prolonga y por ende los costos se elevan. Al conocer los factores que podemos modificar como el manejo ventilatorio, el apoyo nutricional, entre otros que influyen en el desarrollo de displasia broncopulmonar podremos disminuir el tiempo de estancia, la asistencia ventilatoria prolongada por complicaciones; además de disminuir costos y mejorar el pronóstico y calidad de vida de nuestros pacientes.

MATERIAL Y METODOS

El tipo de población fue abierta, de todos los recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" de mayo del 2005 a abril del 2006 de estos se incluyeron a aquellos que ameritaron soporte ventilatorio y a los cuales se les diagnosticó posteriormente displasia broncopulmonar, el diagnóstico fue clínico, radiológico o citológico. No se requirió grupo control.

Se consideraron las variables de sexo, administración de surfactante, peso, edad gestacional a su ingreso y diagnóstico, días de manejo ventilatorio mecánico y oxígeno suplementario.

Tabla 4. Tipos de variables

Variable	Clasificación	Valores de la muestra	Escala
Sexo	Cualitativas	Femenino/ Masculino	-
Surfactante	Nominales	Si/No	-
Peso al Nacer	Cuantitativas	Gramos	-
Peso al Diagnóstico	Continuas	Gramos	-
Edad al Nacer		Semanas de gestación	-
Edad al Diagnóstico		Semanas de gestación	-
Apoyo ventilatorio		Días	-

La información se obtuvo de manera indirecta de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar y cuyos datos se registraron en una hoja de recolección.

Se obtuvo el promedio y la desviación estándar al evaluar el peso, la edad y los días de manejo ventilatorio.

Así mismo se determinó la incidencia considerando todos los nacimientos, a la población ingresada a la unidad de cuidados intensivos neonatales y de acuerdo al peso.

RESULTADOS

De los 1811 nacimientos en el Hospital Adolfo López Mateos en el periodo de mayo del 2005 a Abril del 2006 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales 214 recién nacidos, 89 con peso menor a 2000grs, y en 12 de ellos se estableció el diagnóstico de displasia broncopulmonar (Tabla 1).

El diagnóstico de displasia broncopulmonar se realizó en base a la dependencia de oxígeno, y/o citología bronquial, en 8 se tuvo la posibilidad de realizar citología, 6 positivas y 2 negativas, y 4 únicamente con diagnóstico clínico. (Tabla 2).

En cuanto al género 7 fueron mujeres y 5 hombres, las semanas de gestación (SGD) variaron de las 27 a 37 SDG, con un promedio de 31.58 SDG (D.S. 2.58). El diagnóstico se realizó entre los 7 y 49 días de vida, en promedio de 20.92 (D.S. 12.61), correspondiendo a las 31 a 39.5 SDG corregidas, con un promedio 34.41 (D.S. 2.77)(Gráficas 1 y 2).

El peso al nacimiento varió de 900 a 1830grs, con 3 pacientes menores a 1000 grs, 8 de 1000 a 1500gr y 1 de 1500 a 2000grs, con un promedio 1200.42 gr (D.S. 281.20), y el peso al momento del diagnóstico varió de 780 a 1540grs, con un promedio 1165.0gr y (D.S. 219.49). (Gráficas 3 y 4).

Solo 7 pacientes recibieron tratamiento con surfactante exógeno, 5 de la marca “curosurf” y 2 con “survanta” a dosis convencionales. Todos ellos con manejo ventilatorio en fase III de ventilación con un promedio 12.25 días (D.S. 9.08), una mediana de 9.5, variando de 4 a 35 días. Continuando con apoyo a base de oxígeno suplementario con un promedio de 24.75 (D.S. 21.84), una mediana de 20, variando de 4 a 85 días. (Gráfica 5).

De acuerdo a los recién nacidos vivos en el Hospital Regional “ Lic. Adolfo López Mateos” la incidencia 0.66%, al considerarse únicamente los ingresos a la Unidad de

Tabla 1. Distribución de los nacimientos de Mayo del 2005 a Abril del 2006.

Nacimientos	UCIN*	< 2000gr	DBP**
1811	214	89	12

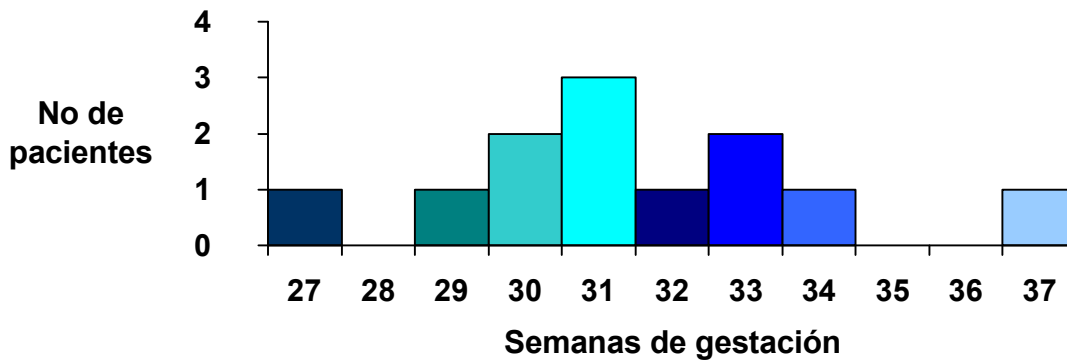
*UCIN: Unidad de cuidados intensivos Neonatales

**DBP: Displasia broncopulmonar

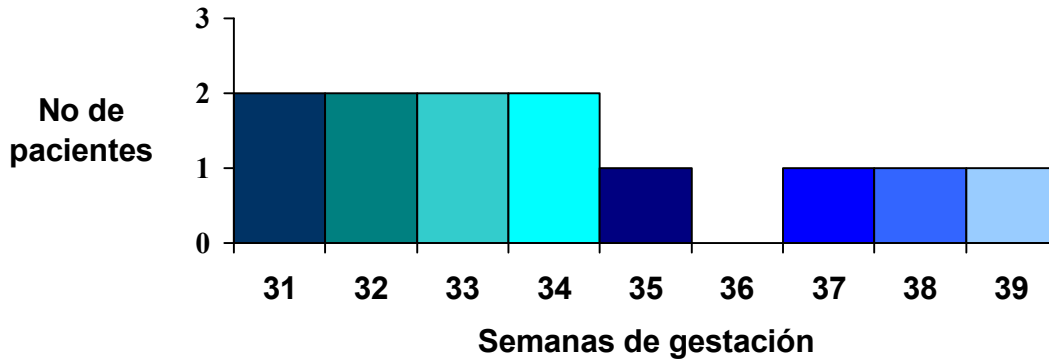
Tabla 2. Método Diagnóstico en los pacientes con displasia broncopulmonar

Con citología		Sin Citología	
8		4	
Positivas	Negativas		
6	4		

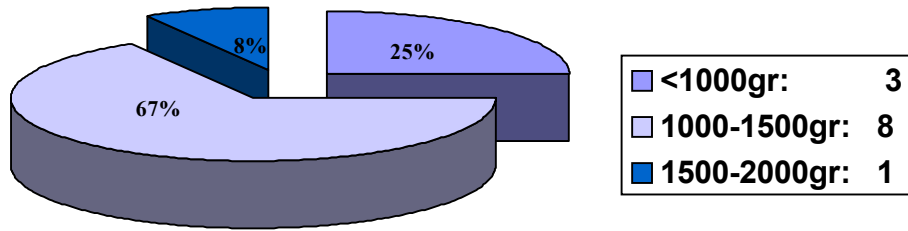
Gráfico 1. Distribución por edad gestacional al nacimiento



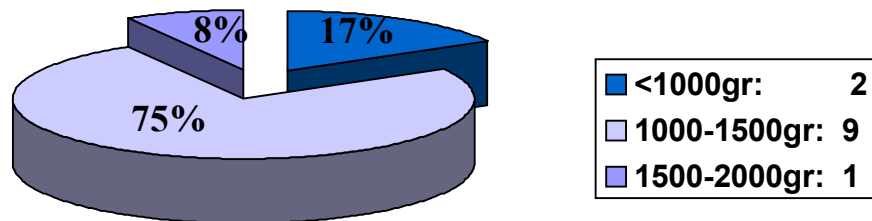
Gráfica 2. Distribución por edad gestacional al diagnóstico



Gráfica 3. Distribución por peso al nacimiento



Gráfica 4. Distribución de peso al diagnóstico



Gráfica 5. Días de manejo en fase III y fase I de ventilación en pacientes con displasia broncopulmonar

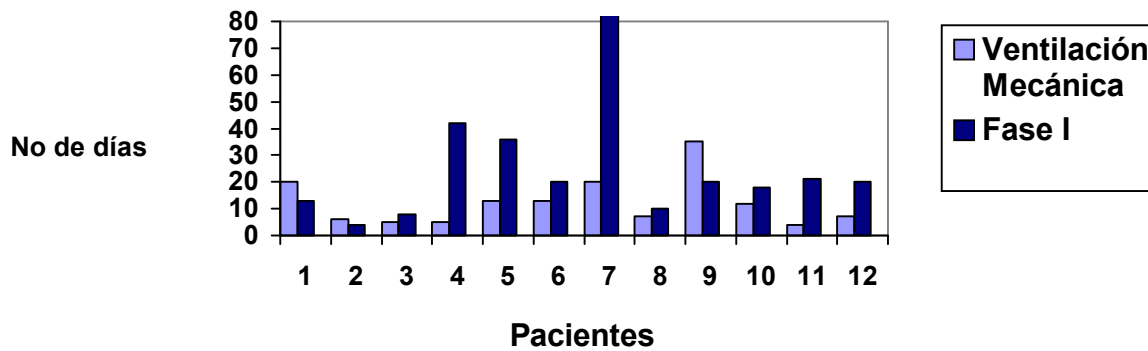


Tabla 3. Ingresos a UCIN, diagnósticos de displasia broncopulmonar e incidencia según peso.

<1000gr			1000-1500gr			1500-2000gr		
UCIN*	DBP**	Incidencia	UCIN*	DBP**	Incidencia	UCIN*	DBP**	Incidencia
8	3	37.5	25	8	32	56	1	0.80

* UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales.

**Displasia Broncopulmonar

DISCUSIÓN

Este estudio identificó a 12 pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar en la UCIN de mayo del 2005 a mayo del 2006, estos se clasificaron por peso al ingreso y en base a ello se determinó la incidencia por peso y en forma global. Nuestra incidencia en los menores de 1000grs fue de 37.5%, entre los 1000 y 1500grs de 32%, al incluir a todos los menores de 1500gr de 33.3% y en los mayores de 1500grs de 0.8%, observándose que la incidencia en menores de 1000grs se encontró en los límites inferiores, de 1000 a 1500grs por arriba y en general dentro de lo reportado, lo cual podría ser reflejo de lo siguiente.

Ante la pobre disponibilidad de surfactante en ninguno se dio dosis profiláctica administrándose solo dosis de rescate en 7 de los 8 pacientes a los que se diagnosticó enfermedad de membrana hialina en sus diversos grados, en los 4 restantes se atribuyó el síndrome de dificultad respiratoria a taquipnea transitoria del recién nacido.

En todos los pacientes se cuantificó el número de días en fase III de ventilación con los resultados antes mencionados, teniendo como dificultades para el destete la sedación profunda y el mal manejo de secreciones, lo que contribuye a una estancia prolongada en fase III de ventilación.

Así mismo se determinó el número de días en fase I de ventilación, en algunos de ellos con dependencia prolongada secundaria a la displasia broncopulmonar ya establecida. Pero en todos los casos fue posible el retiro de apoyo suplementario de oxígeno al egreso.

El tratamiento establecido en nuestra unidad se basa en esquema de Dexametasona a dosis de 0.5mg/kgd con esquema de reducción a 10 días, acompañado de broncodilatador (aminofilina), antioxidantes (vitamina A, C y E), y restricción hídrica. De los pacientes ingresados a nuestro estudio, solo 10 recibieron tratamiento completo a base de dexametasona, todos con aminofilina y restricción hídrica, al igual que inicio con antioxidantes (Vitamina C y E) al iniciarse la vía oral y suspenderse nutrición parenteral.

Fue difícil llevar el seguimiento del manejo nutricional en todos, a todos se le inicio nutrición parenteral en la primera semana de vida, suspendiéndose en algunos por alteraciones metabólicas, colestasis, etc. En el resto se continuo con incrementos en esta hasta la introducción de la vía oral al momento que se disminuían aportes parenterales. Así mismo en algunos casos hubo necesidad de interrupción de la vía oral por patologías asociadas a su condiciones clínicas.

Por norma de la unidad se inicio doble esquema antimicrobiano al considerar a estos con riesgo de sepsis por la colocación de catéteres y ventilación mecánica, por lo que fue difícil corroborar en ellos sepsis. Solo se reporto un hemocultivo positivo a S. B lactamasa positivo. Tuvimos una citología bronquial con datos sugestivos de infección por herpes simples con pruebas serológicas negativas. Ninguno presento neumonía.

CONCLUSIONES

El uso de surfactante como tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, el CPAP y la ventilación de alta frecuencia, el uso de esteroides prenatales, han beneficiado la morbilidad y mortalidad en el recién nacido.

La incidencia reportada en nuestro estudio se encuentra dentro de lo reportado en la literatura considerando con ello que nuestro manejo integral es adecuado, sin dejar a un lado que aún se pueden realizar mejoras en esto.

El promedio de días al diagnóstico (20días), y la variabilidad de ello de 7 a 49días refleja que no se sospecha el diagnóstico a temprana edad a pesar de conocerse la fisiopatología de este padecimiento, retrasando el manejo y los beneficios de un tratamiento oportuno, pasando por alto a aquellos con cambios citológicos, con dependencia de oxígeno suplementario sin llegar a los 28 días de vida, por lo anterior sugerimos la posibilidad de realizar en estudio prospectivo, transversal, con toma de citología bronquial diagnóstica en determinados días de vida con la finalidad de establecer el momento en el cual suceden los cambios citológicos y con ello realizar un diagnóstico oportuno, ya que los cambios radiológicos y el diagnóstico clínico es tardado.

Así como la realización de un estudio prospectivo y longitudinal en el cual se inicie manejo médico con esteroide en diferentes días de vida y se observen la evolución neurológica y respiratoria de estos y observar que grupo evoluciona de mejor manera.

Nuestra tesis da pie a la realización de nuevos protocolos de estudio en beneficio de nuestra población como la detección oportuna de esta complicación o un seguimiento de los pacientes a los cuales se les dio manejo médico y sus secuelas neurológicas y respiratorias ante el uso de esteroide postnatal.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl J Med*; 1967; Vol 276: pp 357-368.
2. Tooley WR; Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia; *J Pediatr*; 1979; Vol. 95: pp 851-855.
3. Bancalari E, Abdenour GE; Feller R; Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation; *J. Pediatr*; 1979; Vol 95: pp 819-823.
4. Sheenan AT, Dunn MS, Ohlsson A; Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period; *Pediatrics*; 1988; Vol 82: pp 527-532.
5. Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA; Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child*; 1984; Vol 138: pp 581-585.
6. Cogo, Paola E.; Zimmermann, Luc J.I.; Surfactant Kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia; *Critical Care Medicine*; Vol 31 (5); Mayo 2003: pp 1532-1538.
7. Hjalmarson, Ola MD; Sandberg, Kenneth L. MD; Lung Function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia; *J Pediatric*; Vol 146(1); January 2005: pp 86-90.
8. Avery G; *Fisiopatología y manejo del recién nacido*. 5ta edición. Argentina: Ed. Panamericana, 2001: pág 511-535.
9. Estrategia de rescate. Experiencia del Instituto Nacional de Perinatología 1997-1998. *Perinatol Reprod Hum*; 1999; Vol 13: pp 286-296.
10. Welty, Stephen E. MD; Antioxidants and oxidations in bronchopulmonary dysplasia: There are no easy answers; *J Pediatric*; Vol 143 (6); December 2003: pp 697-698.
11. Avery ME, Tooley WR, Keller JB; Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers; *Pediatrics*; 1987; Vol 79: pp26-30.

12. Hack M, Rorbar ID, Mallory MR; Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network; *Pediatrics*; 1991; Vol 87: pp 587-597.
13. Bancalari E; Neonatal chronic lung disease. In Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infant*; 7th Ed. USA: Mosby Year Book; 1997: pp 1074-1089.
14. Cardona-Pérez JA, Benítez- Gaucín G, Romero Maldonado S, Salinas Ramírez V. Morbimortalidad neonatal en pacientes de muy bajo peso sometidos a ventilación mecánica. *Perinatol Reprod Hum*; 1994; Vol 8: pp 147-152.
15. Salinas-Ramirez V, Guzmán-Reyes LA, Morales-Suárez M, Uso de surfactante exógeno en el pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria.
16. Smith, Vincent C. MD; Zupancin, John A.F. MD. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatric*; Vol 146 (4); April 2005: pp 469-473.
17. Fanaroff. *Cuidados del Recién Nacido de Alto Riesgo*. 5ta edición. México: Ed. Mc Graw Hill; 2003: pp 291-294.
18. Clark, Reese H. MD; Gerstmann, Dale R. MD; Lung injury in neonates: Causes, strategies for prevention, and long term consequence; *J Pediatric*; Vol. 139(4); October 2001: pp 478-484.
19. Slutsky, Arthur S. MD; Lung Injury Caused by Mechanical Ventilation; *Chest*; Vol 116(1) ; Supplement; July 1999: pp 9S-15S.
20. Furman, Lydia MD; Baley, Jill MD; Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease; *J Pediatric*; Vol 128 (4); April 1996: pp 447-452.
21. Carlo, Waldemar A. MD; Stark, Ann R. MD; Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-weight infants; *J Pediatric*; Vol 141(3); September 2002: pp 370-375.
22. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; Vol. 126: pp 605–610.

23. Rossi, U G; Owens, C M; The radiology of chronic lung disease in children; Arch dis child; Vol 90(6); June 2005: pp 601-607.