



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.



Correlación entre displasia broncopulmonar y perfil de fosfolípidos de aspirado bronquial, en neonatos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria sometidos a ventilación mecánica.

FOLIO: 112.2013

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

NEONATOLOGIA

P R E S E N T A:

VIETNINA POZOS GODINEZ

TUTOR PRINCIPAL:

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS

Subdirector de enseñanza e investigación

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado de Neonatología

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

Asesor de tesis

DRA. POZOS GODINEZ VIETNINA

Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A mis padres; que nunca han dejado de confiar en mí, que me apoyan y respetan mis decisiones pero sobretodo, por amarme todos estos años, por jamás cansarse de luchar a mi lado durante mi formación profesional y personal, por darme un ejemplo moral religioso y de vida y que a pesar de mis errores siempre me han mirado sin defectos.

A mi esposo, por acompañarme de ahora en adelante en mi vida por su amor, cariño, amistad y el respeto con el que en los aspectos personales y profesionales me ha demostrado, ayudándome en todo momento y por decidir vivir la vida conmigo.

A mis hermanas y hermanito las cuales entienden todo este proceso, nacieron y crecieron a mi lado, que han apoyan mis decisiones y de las que me siento orgullosa y feliz de haber nacido al lado de ellos, para continuar y luchar siempre juntos.

A mi familia, los cuales siempre se han orgullecido de mí, de mi elección profesional.

A todos mis maestros en mi vida, que sembraron la semilla del conocimiento que comencé a cultivar y ahora especialmente, a mis Doctores del CMN 20 de Noviembre del área de Neonatología, que enriquecieron y dieron respuesta a muchas preguntas y que han sembrado muchas mas, pero sobre todo por aceptarme para entrar a este mundo tan nuevo y maravilloso. Por todas sus enseñanzas transmitidas

A mis compañeros y mis amigos que siempre han sabido comprender mis ausencias y que aunque no los veo muy seguid,o cuando nos vemos es como si no hubiera pasado el tiempo...

A las mamás de los neonatitos; de nuestra terapia por prestármelos confiando en que los protegeré ,durante un tiempo de su vida donde son indefensos y lábiles al mundo externo así como a ellos mismos, que siguen alimentando mi alma y espíritu de niño que siempre he llevado dentro.

INDICE.

	PÁGINA (S)
RESUMEN.....	5
SUMARY.....	6
INTRODUCCION.....	7-12
MATERIAL Y METODOS.....	13-16
RESULTADOS.....	17-18
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21-22
ANEXOS.....	23-28

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de dificultad respiratorio (SDR) es frecuente en la terapia intensiva neonatal, existiendo una correlación entre la inmadurez de los fosfolípidos y la gravedad de la misma que incrementan el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar (DBP)

Material y métodos : Es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de recién nacidos prematuros con determinación de fosfolípidos en aspirado bronquial correlacionándose con diagnóstico de DBP durante enero del 2008 a 31 diciembre de 2011, estudiándose edad gestacional, peso, uso de maduradores pulmonares, surfactante exógeno, presiones medias ,duración de ventilación, tiempo de exposición al oxígeno y otras complicaciones pulmonares.

Resultados: De 465 neonatos que ingresaron a terapia intensiva neonatal, 371 correspondieron a RNP, 67 presentaron DBP A 23 se les realizó análisis de fosfolípidos por aspirado bronquial, seleccionándose 19 de los cuales 11 presento DBP, 8 no y 4 fueron eliminados por defunción.

Comparando la edad al momento de la intubación entre los 11 pacientes con BP y los 8 sin DBP se obtuvo un valor de $p=0.05$; la dependencia del oxígeno (días) una $p= 0.007$; las presiones medias sobre la vía aérea una $p: 0.056$ y la estancia con un valor de $p= 0.039$.

El género masculino predomino ($p= 0.039$). Por grados de membrana hialina reporto $p=0.031$ de los cuales el grado IV se asocio más a DBP seguido por el Grado III y por último el GRADO II. Tipo de ventilación; la VAFO 69.2%, convencional 100 % para una $p= 0.021$; en sepsis 68.75% con valor $p=0.026$. (55).

Conclusiones

No se encontró correlación entre el perfil de fosfolípidos y la displasia broncopulmonar; sin embargo, el perfil de fosfolípidos en aspirado bronquial se correlacionó en un 100% con el diagnóstico de enfermedad de membrana hialina mientras que con hallazgos cénicos y radiológico solo se corroboraron en el 80% de los casos.

ABSTRACT

Introduction: Respiratory distress syndrome (RDS) is common in neonatal intensive care, a correlation between the immaturity of the phospholipids and the severity of it that increase the risk of developing BPD

Methods: A retrospective, observational and descriptive preterm infants with determination of phospholipids in bronchial aspirate correlating with diagnosis of BPD during January 2008 to 31 December 2011, studying gestational age, weight, use of soakers pulmonary surfactant exogenous medium pressures, vent length, time of exposure to oxygen and other pulmonary complications.

Results: Of 465 neonates admitted to neonatal intensive care, 371 were for RNP, 67 presented DBP A 23 was performed by analysis of phospholipids bronchial aspirate, selected 19 of which 11 had BPD and 4 were eliminated.

Comparing age at time of intubation among 11 patients with BP and DBP 8 without yielded a P value 0.05; oxygen dependence (days) a p: 0.007, mean pressures on airway ap: 0056 and stay with a p-value: 0.039 The male predominance (p: 0.039). By degrees hyaline membrane repo p: 0.031 of which grade IV was more associated with DBP followed by the Grade III and Grade II finally. Type of ventilation, HFOV 69.2%, 100% for a conventional p: 0.021; sepsis 68.75% in p-value: 0.026.

Conclusions

There was no correlation between the profile of phospholipids and BPD, however, the profile of phospholipids in bronchial aspirate 100% correlated with the diagnosis of hyaline membrane disease whereas clinical and radiological findings were confirmed only in 80 % of cases.

INTRODUCCION

El SDR (Síndrome de dificultad respiratorio), es una entidad clínica propia de los neonatos prematuros que se diagnostica , mediante criterios clínicos y radiológicos siendo el estándar de oro la determinación de los fosfolípidos en el líquido de aspirado bronquial; es una observación común que el grado de inmadurez del patrón de fosfolípidos (transición o inmaduro) se correlacione con el grado de dificultad respiratoria..

Desde 1972, la Organización Mundial de la salud define el término parto pretérmino como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación o menos de 259 días a partir de la fecha de la última menstruación. Sin duda, la prematuridad constituye uno de los más importantes retos de la medicina moderna, si se toma en cuenta su alta incidencia por año, donde se esperan 14 millones de nacimientos prematuros, considerados por algunos expertos como una verdadera epidemia. En España se presenta en 5.9 % de los nacimientos aproximadamente, en Francia, en 7.2 % y en los EE.UU. se ha estimado en un 11 %, lo que corresponde a unos 440,000 niños prematuros cada año. Por otra parte la prematuridad es considerada, además, la primera causa de muerte infantil en el primer año de vida y aporta 50 % de las lesiones relacionadas con alteraciones en el neurodesarrollo.(1)

La relevancia clínica de este problema, se vincula a la alta mortalidad en este grupo de nacimientos; reportándose un 68 % de mortalidad fetal, 70 % de mortalidad neonatal precoz y un 69 % de mortalidad perinatal. (2)

De ellos la población de prematuros mayormente afectados, son aquellos neonatos cuyos pesos son inferiores a los 1,500 g. quienes contribuyen a la mayor morbimortalidad. (3)

Entre las principales causas de morbilidad grave y muerte neonatal precoz se encuentra: el síndrome de *distress* respiratorio (SDR), la sepsis neonatal, la hemorragia intraventricular (HIV), la retinopatía del prematuro y la displasia broncopulmonar. (3)

En relación al pronóstico de vida, el 15 % de estos pacientes fallecen durante el primer año, siendo la principal causa de muerte los problemas respiratorios agudos durante las epidemias de invierno.

El 12 % de los neonatos con peso mayor de 1,000 g y el 23% de los neonatos con peso menor a 1,000 g requirieron de hospitalizaciones por insuficiencia respiratoria aguda, durante los primeros 2 años de vida, el 53 % requirió de terapia broncodilatadora con beta- bloqueador durante las crisis y el 40 % amerito además de terapia con cortico-esteroides inhalados.

Estos niños presentan además mayor riesgo de enfermedad respiratoria crónica.

En relación a la causa de los nacimientos prematuros en el 50 % no se identifica una causa , en tanto que en un 25 % se atribuye a la ruptura prematura de membranas y en otro 25 % a complicaciones maternas durante el embarazo.

A juicio de los autores, una clasificación razonable es la de Lumley, que expresa a la prematuridad en términos de la edad gestacional y su relación con el grado de madurez fetal: Prematuridad extrema (de 23 a 27 semanas), moderada (de 28 a 31 semanas) y leve (de 32 a 36 semanas). La estratificación de la prematurez adquiere valor en términos de supervivencia y además es útil para el establecimiento de estrategias para su manejo.

Desde los 70s el uso de los esteroides antenatales han ido ganando importancia como inductores de la madurez pulmonar, incluso a partir de la semana 24 de gestación ya que impacta de manera definitiva el curso clínico de los niños muy prematuros. (1)

La sobrevida en esta población de recién nacidos presenta un importante riesgo de secuelas de diversa índole siendo de la mayor importancia la denominada DBP. Su prevalencia en este grupo se ha estimado en

alrededor de un 23%. Aunque no se ha establecido con exactitud, la patogénesis de la DBP, la administración de oxígeno, la ventilación mecánica, las complicaciones debidas a ésta como el barotrauma y el volutrauma y la inmadurez del desarrollo del sistema broncopulmonar serían los factores más importantes en su origen. (4)

El desarrollo del pulmón fetal puede dividirse en cinco estadios: embrionario, pseudoglandular, canalicular, sacular, terminal y alveolar. A partir de la semana 29 se magnifica el volumen pulmonar. Al momento del nacimiento hay como promedio 150 millones de alvéolos (la mitad del número esperado en la etapa adulta). Los alvéolos producen surfactante. El estadio alveolar continúa durante uno a dos años después del nacimiento; en el neonato prematuro, es probable que el bajo número de alvéolos contribuya a la disfunción respiratoria.(5)

El pulmón fetal también madura bioquímicamente con el aumento de la gestación. Los cuerpos lamelares, que almacenan el surfactante, aparecen entre las 22 a 24 semanas. (5)

El surfactante tanto endógeno como exógeno reduce en forma significativa la tensión superficial dentro de los alvéolos pulmonares, previniendo el colapso durante la espiración. El desarrollo de esta terapia ha constituido un significativo e histórico avance en el cuidado intensivo neonatal. (6)

Los componentes de los fosfolípidos son la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), la fosfatidilcolina insaturada, el fosfatidilglicerol y el fosfatidilinositol. De todos estos, la Dipalmitoil fosfatidil colina, por si sola, tiene las propiedades de reducir la tensión superficial alveolar siendo 45 % del total dentro de la composición del surfactante aumentándose la cantidad a partir de la semana 22 de gestación con la aparición de los cuerpos lamelares, pero requiere de las proteínas de surfactante y otros lípidos para facilitar su adsorción en la interfase aire-líquido. Las proteínas hidrofóbicas SP-B y SP-C son necesarias para mejorar la adsorción de los fosfolípidos en los espacios aéreos. SP-B promueve esta adsorción e induce la inserción de ellos dentro de la monocapa. SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede incrementar la resistencia del surfactante a la inhibición por otras proteínas.

Se estableció el patrón de madurez pulmonar haciendo mediciones de diferentes componentes del surfactante y se estableció correlaciones entre éste y el comportamiento clínico de los pacientes prematuros. Se determinó que la relación lecitina / esfingomielina mayor de 2 a 1 y la presencia de fosfatidil glicerol en un porcentaje mayor de 3.8 % determina un riesgo muy bajo para Síndrome de dificultad respiratoria.

Los neonatos prematuros presentan una deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante que los predispone al SDR. Con un volumen pulmonar bajo asociado con la espiración, la tensión superficial aumenta significativamente, lo que provoca atelectasias. (7)

DIAGNÓSTICO ANTENATAL DE MADUREZ PULMONAR.

Desde los primeros estudios de Gluck y col., en 1971, se ha intentado predecir la madurez pulmonar fetal por un variado número de pruebas, tanto bioquímicas como biofísicas. La mayoría se basa en la detección de alguno de los componentes del surfactante liberados al líquido amniótico por el pulmón fetal.(8)

Relación lecitina/ esfingomielina.(8)

El primer examen bioquímico usado para determinar madurez pulmonar antenatal fue la relación lecitina/ esfingomielina (L/E) descrita por Louis Gluck a principios de la década de 1970. En la actualidad la relación L/E sigue siendo el método muy usado y se mantiene como referencia para la comparación de otras técnicas. Esta relación se basa en una cantidad relativamente constante de esfingomielina comparada con un aumento progresivo de lecitina (fosfatidilcolina) en líquido amniótico a medida que avanza la gestación.

La esfingomielina medida en líquido amniótico, es un lípido de membrana que no guarda relación con la maduración pulmonar del feto, presentando un leve descenso después de las 32 semanas de gestación. La lecitina, la cual en el líquido amniótico proviene mayoritariamente (aunque no en forma exclusiva) del

pulmón fetal, comienza a aumentar desde la 22 a la 24 semana de gestación. Esto da como resultado una relación L/E menor de 0.5 antes de las 24 semanas, la que se eleva hasta un valor de 1.0 a las 32 semanas y luego vuelve a duplicarse a las 35 semanas. Cuando existe un valor de L/E de 1 a 2,, la proporción de recién nacidos que desarrollan membrana hialina está estimada en menos del 5%. Múltiples estudios han correlacionado este valor de L/E igual o mayor a 2.0, como indicador de madurez pulmonar fetal.

El Fosfatidilglicerol. Es un fosfolípido que parece ser uno de los componentes del surfactante, que marcan el inicio de madurez pulmonar más avanzada en el feto. Su determinación en líquido amniótico ha sido usada para mejorar la precisión en el diagnóstico antenatal de madurez pulmonar. Cuando aparece fosfatidilglicerol en líquido amniótico menos del 1% de los recién nacidos desarrollan membrana hialina.(8)

Varios métodos se han empleado para determinar los niveles de compuestos del líquido amniótico ,que nos habla de madurez pulmonar. Estos se consideran en 2 categorías bioquímicos y biofísicos.

Métodos bioquímicos.

Fosfolípidos: El método para separar los fosfolípidos es extrayendo 1 ml. del líquido amniótico con 3 volúmenes de cloroformo/metanol (2:1) . Después de mezclarlo la muestra se centrifuga , y la fase más baja se evapora y se seca con nitrógeno y el residuo se emplea para los variados ensayos, ya que contienen los fosfolípidos.

Lecitina/esfingomielina: El procedimiento original reportado por Gluck, comprende aislamiento de fosfolípidos (respiración en acetona fría) separación de lecitina y esfingomielina por cromatografía de capa fina y desarrollo, medición de las gotas lipídicas. Estas son medidas con gravímetro donde son pesadas o determinadas por la medición de fósforo, desarrollo de color con bromotimol azul seguido de planimetría y por densímetro, más preciso. Ya se han realizado modificaciones a la técnica original. Recientemente la cromatografía de capa fina se ha utilizado de tipo bidireccional, ya que facilita la separación entre fosfatidilinositol y lecitina y revela el fosfatidilglicerol claramente.

Método Biofísico.

Estas pruebas han sido difíciles de estandarización, por lo que su uso en la práctica clínica ha sido limitado.

VENTILACIÓN MECÁNICA: Se reporta que la posición prona es benéfica en neonatos con DBP. Estos frecuentemente requieren ventilación prolongada ,por lo que es importante disminuir a la brevedad posible los parámetros del ventilador, utilizar volúmenes tidal pequeños y la mínima presión media sobre la vía aérea para un máximo de reclutamiento alveolar que provea un adecuado intercambio de gases, con la finalidad de prevenir daño pulmonar adicional y toxicidad por oxígeno 28,30,32. Las modificaciones a las variables del ventilador dependerán de las condiciones del paciente, los cambios en la mecánica pulmonar y problemas subyacentes. (22, 23,24)

Para el manejo ventilatorio del paciente con DBP recomendado sugiere el uso de los siguientes parámetros: Temperatura del gas inspirado entre 36 y 37 grados, con humedad media del 50 %, frecuencias de ciclado bajo (20-30) y una FiO2 menor del 50% si es posible.

El tiempo inspiratorio sugerido es de 0.45-0.6 seg. para promover una insuflación pulmonar uniforme, ya que estos neonatos tienen aumentada la resistencia de la vía aérea y la constante de tiempo, PEEP de 4-6 cm H2O, con la finalidad de aumentar la capacidad residual funcional y minimizar las atelectasias. (22, 23)

Aunque los primeros ensayos de la administración de surfactante profiláctico a neonatos con riesgo de desarrollar SDR, en comparación con el uso selectivo en neonatos con SDR, demostró una disminución del riesgo de fuga de aire y de la mortalidad; sin embargo los últimos grandes ensayos recomiendan una práctica que incluya un mayor uso de esteroides antenatales cuando sea posible y la estabilización rutinaria de los alvéolos después del parto con CPAP.

En el hospital 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E. se determina básicamente el perfil de fosfolípidos en aspirado bronquial en neonatos prematuros con SDR al inicio de la ventilación que incluye la relación lecitina/esfingomielina, lecitina disaturada, fosfatidilinositol y fosfatidilglicerol.

PRUEBAS BIOQUIMICAS DE MADUREZ PULMONAR FETAL	INMADURO	TRANSICION	MADURO PREC	MADURO
L/E Lecitina/Esfingomielina	1.5	1.5 – 2.0	2.0 – 2.8	2.8
L.P. Lecitina precipitable	40%	48 – 50%	48- 50%	50%
F.G. Fosfatidil glicerol	0	0	0 – 3%	>3%
F.I. Fosfatidil inositol	25%	25%	Entre 20 – 25%	>25%

Lowenberg, ideó en base a los conocimientos anteriores y la experiencia adquirida, un nanograma que se describe en la tabla previa ,en el que se relacionan los resultados del perfil de fosfolípidos con la probabilidad de aparición del síndrome de dificultad respiratoria, que se observa en el mismo, la probabilidad menor de síndrome ocurre cuando aparece el fosfatidilglicerol.

La DBP se definió en 1967 como una enfermedad pulmonar crónica consecuencia del manejo del recién nacido prematuro que recibe ventilación y oxígeno suplementario.

Northway la clasificó de acuerdo a imágenes radiológicas.

ESTADIOS RADIOLÓGICOS DE LA DBP (NORTHWAY) (9, 10, 11,12).

- Estadio I:** Imagen reticulogranular fina semejante al SDR
- Estadio II:** Opacidad difusa con aumento de la densidad y volúmenes pulmonares normales a bajos
- Estadio III:** Densidades estriadas, hiperclaridades bulosas o imágenes quísticas en ambos pulmones alternadas con imágenes densas e hiperinsuflación precoz
- Estadio IV:** Hiperinsuflación marcada con mayores áreas de hiperclaridad, combinadas con densidades estriadas más gruesas. Cardiomegalia secundaria a cor- pulmonare y datos de edema pulmonar.

La presentación clínica y gravedad se ha modificado sustancialmente en la actualidad. Bancalari y cols. En 1979 y en 2002 la redefinen con criterios diagnósticos más precisos mencionándose que un recién nacido prematuro con requerimientos de oxígeno mayor de 21% durante 28 días o más es considerado como portador de Displasia broncopulmonar. (9, 10, 11,12)

Clasificación:

En el menor de 32 semanas al nacer:

- 1.- **DBP leve:** sin necesidad de O₂ a las 36 semanas de edad post-concepcional o al alta.
- 2.- **DBP moderada:** necesidad de 0.5 litros o menos de O₂ a las 36 semanas de edad post-concepcional al alta.
- 3.- **DBP severa:** necesidad de más de 0.5 litros de O₂ y/o apoyo ventilatorio a la 36 semanas de edad post-concepcional o al alta.

En los neonatos mayores de 32 semanas al nacer:

- 1.-**DBP leve:** sin necesidad de O₂ a los 56 días de vida o al alta.
- 2.-**DBP moderada:** necesidad de menos de 0.5 litros o menos de O₂ a los 56 días de vida o al alta.
- 3.-**DBP severa:** necesidad de más de 0.5 litros de O₂ y/o apoyo ventilatorio a los 56 días de vida o al alta (16)(25)

1.- Los siguientes factores se han señalado como moduladores en la etiología de DBP.

- A.-Predisposición genética.
- B.-Edad gestacional (<32 sem).
- C.-Bajo peso al nacer (<1500g).
- D.-Retraso en crecimiento intrauterino
- E.-Sexo masculino.
- F.-Raza blanca o caucásica.
- G.-Inicio temprano de lípidos IV.
- H.-Administración de indometacina antenatal.
- I.-Terapia glucocorticoide antenatal.
- J.- Corioamniotitis.

2.- Como mecanismo de daño pulmonar:

- A.-Toxicidad por oxígeno
- B.-Ventilación mecánica (Barotrauma y volutrauma)
- C.-Inflamación.
- D.-Infección

3.-Como factores coadyuvantes:

1. Edema pulmonar (PCA, aporte excesivo de líquidos)

2. Nutrición (deficiencia vitamina A, etc.)

(13),(14),(15),(16)(25).

El tratamiento antenatal con corticosteroides se ha asociado además de reducir la incidencia del SDR ,con una reducción significativa de la hemorragia intraventricular y como resultado de estos hallazgos, los corticosteroides se convirtieron en el pilar del tratamiento profiláctico en el parto prematuro. La eficacia de este tratamiento en los nacimientos múltiples también ha sido abordado de manera retrospectiva (Turrentine 1996). (17)

En los últimos años, se ha estudiado el uso de múltiples esquemas de cortico esteroides prenatales para evitar la presencia de inmadurez pulmonar y evitar las complicaciones posteriores, ésto se ha asociado con una disminución estadística en la aparición del síndrome de dificultad respiratoria, y de la persistencia del conducto arterioso. Este tratamiento también se publicó como una reducción significativa en el peso al

nacer y la circunferencia cefálica, pero no existen estudios multicéntricos que demuestren tal observación. (18)

Múltiples pulsos de corticoesteroides prenatales en las mujeres con riesgo de parto prematuro no ofrecen beneficios significativos, relacionados con la morbilidad neonatal compuesta. Los datos sobre la seguridad a largo plazo siguen siendo insuficientes. La exposición a múltiples cursos de corticoesteroides antenatales era tan beneficiosa como tratamiento único con esteroides y así mantener las presiones arteriales normales en bebés extremadamente prematuros (18).

La administración profiláctica de la proteína a1, no redujo el riesgo de enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas. (19). Se ha observado que en los recién nacidos prematuros con EPC, la administración aguda y crónica de diuréticos mejora la mecánica pulmonar.

Aunque el tratamiento con corticoesteroides antenatal o en etapas tempranas facilita la extubación y reduce el riesgo de enfermedad pulmonar crónica y persistencia del conducto arterioso, pueden aparecer efectos adversos a corto plazo como sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, hiperglucemia, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica y retraso del crecimiento. A largo plazo de seguimiento de los estudios reportan un aumento en el riesgo de examen neurológico anormal y parálisis cerebral.

Sin embargo, la calidad metodológica de los estudios que determinan resultados a largo plazo es limitada en algunos casos, los niños que sobreviven se han evaluado predominantemente antes de la edad escolar, y ningún estudio ha tenido el poder suficiente para detectar importantes efectos adversos.(20)

La enfermedad pulmonar crónica es un problema común en los recién nacidos prematuros con asistencia respiratoria mecánica. Los radicales libres de oxígeno se cree que causan enfermedad pulmonar crónica.

La superóxido dismutasa es una enzima normalmente presente en el cuerpo, para proporcionar una defensa contra los radicales libres pero los lactantes prematuros no tienen un suministro suficiente para proporcionar la resistencia natural. (19).

No hay evidencias de que los esteroides inhalados prevengan la enfermedad crónica de los pulmones o el número de días que el bebé necesita soporte respiratorio y oxígeno adicional.

El coeficiente intelectual y las hospitalizaciones por infecciones respiratorias agudas se relacionan con la severidad de la DBP. (20)(21)

MATERIALES Y METODOS

Mediante un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo realizado en Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en México D. F. en todos los neonatos prematuros nacidos en el Centro Medico Nacional 20 de noviembre e ingresados a la UCIN durante el periodo comprendido entre el 1ero de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2011 que se les haya realizado aspirado bronquial se buscó la correlación entre el patrón de fosfolípidos del líquido de aspirado bronquial y displasia broncopulmonar en neonatos prematuros con SDR que tuvieron ventilación mecánica

Se reclutaron los expedientes de pacientes con determinación de niveles de fosfolípidos en aspirado bronquial al nacimiento que tuvieron DBP correlacionándose con el perfil de fosfolípidos. Se incluyeron las complicaciones relacionadas con la DBP.

Se incluyó los neonatos que nacieron en el Centro Medico Nacional 20 de noviembre e ingresaron a la UCIN durante el periodo comprendido entre el 1ero de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2011, seleccionando los expedientes clínicos de aquellos neonatos con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina a quienes se les hubiera realizado determinación de fosfolípidos mediante amniocentesis materna o bien de ésta, más la determinación bioquímica de los mismos por aspirado bronquial o gástrico y que durante su evolución hubieran cumplido con los criterios actuales para establecer el diagnóstico de DBP. Se tomó en consideración los antecedentes de la aplicación de esteroides antenatales (uno o más esquemas), edad al momento de la intubación, aplicación de surfactante exógeno, administración de indometacina profiláctica, presiones medias empleadas durante los primeros 3 días de la ventilación, complicaciones de la misma como enfisema pulmonar, neumotórax, complicaciones extra pulmonares como sepsis, choque, reapertura de conducto arterioso y hemorragia pulmonar.

Se realizó la recolección de todos los expediente clínico de los pacientes entre el periodo de enero del 2008 y 31 de diciembre del 2011, que contaron con la determinación del perfil de fosfolípidos, y se revisó la base de dato en el laboratorio clínico en el CMN 20 de Noviembre.

Se incluyó a los recién nacidos en el CMN durante el periodo de estudio que ingresaron a la UCIN que fueron prematuros (< de 37 semanas de gestación) de sexo indistinto que se les haya realizado aspirado bronquial. En el periodo de enero del 2008 al 31 de diciembre 2011, diagnosticados con SDR tanto por clínica como por radiología en quienes se les haya determinado perfil de fosfolípidos de aspirado bronquial y que se hayan sometido a ventilación asistida

Se excluyó los que no hayan nacido CMN 20 de Noviembre que no se les hay tomado perfil de fosfolípidos y que cuenten con una malformación congénita mayor eliminándose aquellos que fallecieron antes de los 28 días de vida extrauterina o que tuvieron incompletos los expedientes.

Se elaboraron tablas de frecuencia y se analizaron los factores de relevancia e interrelaciones encontradas para las variables en base a la historia clínica y armas diagnostico- terapéuticas empleadas para cada una de las pacientes, así como los resultados específicos a cada paciente e interrelación a diagnósticos asociados:

Paciente, número de registro del paciente ,edad ,nombre , fecha de nacimiento , fecha de nacimiento ,tiempo de estancia en la UCIN , APGAR en 1er y 5 minuto , peso ,género , edad gestacional , relación L/E porcentaje de fosfatidilinositol y de fosfatidil-glicerol, enfermedad de membrana hialina y grados , displasia broncopulmonar, edad al momento de inicio de ventilación mecánica intubación, tiempo de ventilación mecánica, dosis de surfactante, dosis de indometacina profiláctica, neumotórax, sepsis neonatal , choque , PCA , hemorragia pulmonar, presión media máximas empleadas , esteroide usados , esquema de maduración, tiempo de oxígeno en días , cardiopatía , defunción, apneas, complicaciones pulmonares.

Se recabó las muestras de los pacientes en base a los siguientes criterios

EDAD GESTACIONAL: Se registró la edad gestacional al momento del nacimiento , definiéndose como parto pretérmino como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación o menos de 259 días a partir de la fecha de la última menstruación ,(OMS-1972).

PESO: Se registró los pesos del paciente basado en la toma de peso al nacimiento aceptándose todos aquellos pacientes que tuvieron un peso menor a 2500 gramos.

GENERO: Se registró femenino o masculino indistintamente.

RELACIÓN LECITINA/ESFINGOMIELINA

Se registró para la muestra en base a los siguientes parámetros propuestos e el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. Siendo éste un examen bioquímico para determinar madurez pulmonar antenatal fue la relación lecitina/ esfingomielina (L/E) descrita por Louis Gluck a principios de la década de 1970 fuè el método más usado y se mantiene como referencia para la comparación de otras técnicas. Esta relación se basa en una cantidad relativamente constante de esfingomielina comparada con un aumento progresivo de lecitina (fosfatidilcolina) en líquido amniótico a medida que avanza la gestación.

Mediante un equipo de aspiración con doble sonda se realiza posterior al nacimiento de aspirado de fosfolípidos de líquido gástrico diluido en 3m de solución fisiológica se tapa herméticamente y se lleva a laboratorio para su procesamiento manual. El cual se da en 3 etapas ,1) separación o fase acuosa con cloroformo y metaldehído, 2) purificación de fosfolípidos y 3) separación por cromatografía realizándose revelación del mismo. El proceso en si tarda 6 horas y media en total.

INMADURO	TRANSICION	MADURO CON PRECAUCION	MADURO
1.5	1.5 – 2.0	2.0 – 2.8	>2.8

FOSFATIDIL GLICEROL.

Siendo este fosfolípido uno componente del surfactante, que marcan el inicio de madurez pulmonar, más avanzada en el feto. Su determinación en el líquido amniótico ha sido usada, para mejorar la precisión en el diagnóstico antenatal de madurez pulmonar. Cuando aparece fosfatidilglicerol en líquido amniótico, menos del 1% de los recién nacidos desarrollan membrana hialina, los cuales durante su procesamiento se registraron con los siguientes parámetros para su evaluación.

INMADURO	TRANSICION	MADURO CON PRECAUCION	MADURO
0	0	0 – 3%	>3%

ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

Se registró en base a la valoración de expedientes clínicos que cuenten con este diagnóstico quien además reporte datos clínicos de dificultad respiratoria progresiva con taquipnea (> 60/min) , cianosis y gasometrías, donde se observen datos de hipoxemia con hipercarbia y acidosis respiratoria que aparezcan dentro de las primeras 6 horas después del nacimiento y que cuenten con hallazgos radiológicos típicos que incluyen volumen pulmonar reducido (< de 8 espacios intercostales), broncograma aéreo, aumento de la vascularidad e infiltrado reticulogranular, que si es muy grave el cuadro puede dar la apariencia de vidrio

esmerilado o despulido borrando toda la silueta cardiaca y campos pulmonares que estén explícitos en expediente clínico.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR:

Se registraron aquellos RN que contaron con este diagnóstico y que sustentaran esta definición de recién nacido prematuro con requerimientos de oxígeno mayor de 21% durante 28 días.

VENTILACIÓN MECÁNICA Se registró la cantidad de días que el paciente permaneció en ventilación mecánica, así como el tipo de ventilación tanto convencional como ventilación de alta frecuencia que el paciente presento.

SURFACTANTE.

Se registró dosis de surfactante en base a grado de membrana hialina dificultad respiratoria y comportamiento ventilatorio mecánico siendo, este líquido esencial es producido por las células alveolares Tipo II, y cubre los alveolos y pequeños bronquiolos. El surfactante reduce la tensión superficial en todo el pulmón, contribuyendo a su compliance general. Es también importante porque estabiliza el alveolo. La Ley de Laplace nos dice que la presión dentro de una estructura esférica con tensión superficial, como es el caso del alveolo, es inversamente proporcional al radio de la esfera Sin embargo esto no ocurre, porque el surfactante reduce la tensión superficial, más a bajos volúmenes y menos a volúmenes altos, permitiendo la estabilidad alveolar y reduciendo la posibilidad del colapso alveolar.

INDOMETACINA:

Se registraron cuantas dosis totales se pasan en las pacientes asociadas o no a persistencia de conducto arteriosos para ser consignadas pertinentemente. La utilizada en cierre farmacológico en pacientes con conducto arterioso persistente.

DOSIS PARA CIERRE DE CONDUCTO ARTERIOSO			
DOSIS (mg/kg)			
Edad a primera dosis	1ª	2ª	3ª
< 48 HORAS	0.2	0.1	0.1
2 A 7 DÍAS	0.2	0.2	0.2
> 7 DIAS	0.2	0.25	0.25

NEUMOTÓRAX:

Se registro esta complicación en base al diagnóstico reportado en expediente clínico como complicación de ventilación mecánica, presión positiva entre otras.

Valorada como una complicación de la vía aérea o fuga aérea, causada fisiopatológicamente como las ocasionadas por sobredistensión alveolar o de la vía aérea terminal, ruptura y disección del aire hacia los espacios adyacentes que se presenta principalmente en neonatos sometidos a ventilación mecánica , también cuando se aplica presión positiva continua de vía aérea (CPAP). Que en el neonato puede presentarse de manera espontánea en cerca de 1% de los neonatos y que coadyuvan en la presencia de afección pulmonar, se tomaran en cuenta todos aquellos diagnósticos consignados en su expediente clínico para ver la trascendencia en displasia broncopulmonar.

SEPSIS NEONATAL Se registró en base a los diagnósticos clínicos y apoyados por los exámenes de laboratorio encontrados dentro del expediente. Se tomó el diagnóstico de sepsis neonatal temprana como tardía las cuales se reportan menores de 7 días y mayores de 7 días respectivamente.

PERISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO: Se registró en base a su diagnóstico el cual se realizó por ecocardiografía en el paciente así como mediciones, de ultrasonido reportados de la relación aurícula izquierda aorta.

HEMORRAGIA PULMONAR:

Se registró por diagnóstico, asentado en el expediente como fuga hídromática al intersticio pulmonar (edema pulmonar hemorrágico) o una hemorragia en sí (coagulopatía, trauma local). Clínicamente dependió de la severidad de la misma y se asoció a taquicardia o bradicardia taquipnea y dificultad respiratoria, o apnea, Cianosis, Hipoxemia, saturaciones bajas, hipercapnia, acidosis mixta y anemia. La radiografía que reportó infiltrado fino homogéneo difuso hasta imagen de vidrio despulido que se encuentre asentado en el paciente.

EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DE INTUBACIÓN: Se registró los días antes de realizarse la intubación.

PRESIONES MEDIAS EMPLEADAS DURANTE LA VENTILACIÓN. Se revisó estos parámetros ventilatorio en los expedientes clínicos de los pacientes estudiados

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Se utilizó como instrumento un sistema informático de recolección de datos elaborado en programa Excel.
- Se contempló realizar medidas de tendencia central como son promedios y desviaciones estándar de las variables cualitativas, y la aplicación de una prueba no paramétrica (Xi cuadrada) y prueba exacta de Fisher para comparar la correlación entre SDR, patrón de fosfolípidos, ventilación asistida y desarrollo o no de Enfermedad pulmonar crónica. (DBP).
- Los resultados finales se presentan en gráficas de barras y en cuadros.

RESULTADOS

EN RELACION A LA POBLACION DE ESTUDIO Y EVOLUCION DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Se estimó el número de muestra requerida con la fórmula $n = z^2pq / B^2$ cuyo resultado fue de 24 pacientes necesarios para obtener un nivel de confianza de 95% y 39 para un nivel de confianza de 99%. Para fines de elaboración de tesis reclutamos 23 pacientes, pero fue necesario eliminar 4 que fallecieron durante la primera semana de vida, quedándonos únicamente 19 de los cuales 11 desarrollo DBP y 8 no. En los cuales el 89.4 % se reportó con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina relacionándose con perfil de fosfolípidos.

Durante el periodo comprendido entre enero del 2008 y diciembre del 2011 ingresaron a cuidados intensivos neonatales 465 recién nacidos, de ellos 371 correspondieron a neonatos prematuros, en 76 de ellos se estableció el diagnóstico de DBP, sin embargo en sólo 23 encontramos que se había realizado aspirado bronquial para determinar el grado de inmadurez bioquímica del pulmón. Del total de estudiados.

De los 19 pacientes, todos ellos con edad gestacional menor de 34 semanas de gestación contribuyente para el desarrollo de DBP se encontraron que, el 74 % de los pacientes estudiados se desarrolló la enfermedad y en 26 % no se presentó para un valor de $p = 0.1$.

En relación con el Silverman cuya mediana al minuto fue de 4 observamos que 72 % desarrollaron la enfermedad y 28 % no, valor de $p = 0.93$. El promedio de la Edad Gestacional de nuestra población estudiada fue de 30.5 semanas y mediana de 31 ; 74 % desarrollaron la enfermedad y 26% no, para un valor de $p = 0.20$ no significativo. La media del peso fue de 1354 g y mediana de 1300 g; 74% cursaron con DBP y 26 % no ($p = 0.15$)

Del análisis del estudio bioquímico de los fosfolípidos, encontramos lo siguiente:

De 19 pacientes con realización de perfil de fosfolípidos en aspirado gástrico se reportaron que aquellos que se diagnosticaron positivos para DBP 6 eran fosfolípidos inmaduros y 5 en transición aquellos negativos para diagnóstico de DBP 4 eran inmaduros y 4 en transición, de los cuales con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina 10 eran inmaduros y 9 en transición.

RELACION L/E: No se encontró correlación con la displasia broncopulmonar; con un valor de $p = 0.45$ no significativo, sin una significancia estadística. (Valor de $p = 0.84$)

Analizamos el efecto de la presión media ejercida sobre la vía aérea durante la ventilación asistida, siendo ésta de 7.7 cm/H₂O en promedio y la mediana de 7.2 cm/H₂O , 74 % cursaron con DBP y 26 % no ($p = 0.05$). Cuando los recién nacidos fueron intubados tempranamente, tuvieron mayor riesgo de desarrollar DBP 74 % muy temprano (al nacer) versus 26 % después de primer día de vida ($p = 0.05$). Analizamos también el tiempo de la duración del uso de la ventilación mecánica en días, siendo un promedio de 14.6 días y de ellos 74 % desarrollaron la DBP y 26 % no, valor de $p = 0.032$.

En relación con el tiempo de la dependencia de oxígeno en días, la media fué de 56.5 y la mediana de 50 días, 74 % curaron con DBP y 26 % no. Valor de $p = 0.0072$.

El análisis de la permanencia de nuestra población (promedio de 40.6 días y mediana de 30 días) significó una mayor duración en los pacientes con DBP (74%) y menor días de estancia en los neonatos que no la desarrollaron (26 %) valor de $p = 0.037$.

El género predominante fue el masculino 72.73 % versus 27.73 % de neonatos femeninos en aquellos pacientes que desarrollaron la enfermedad. Valor de $p = 0.039$

De acuerdo al resultado del patrón de fosfolípidos encontramos que de los 19 pacientes en 11 (57 %) se reportó como patrón inmaduro y en 8 (43 %) se reportó en transición, de ellos el 57 % evolucionó a DBP.

Desde el punto de vista radiológico la EMH en correlación con DBP se encontró, sin la presencia de diagnóstico en 4 pacientes que corresponden al 50% del total de los mismos de los cuales ninguno evolucionó a DBP, grado I, 7 pacientes de los cuales 6 evolucionó a DBP, grado II con un total de 5 pacientes de los cuales 2 desarrollaron DBP, grado III el de 1 paciente el mismo desarrollo DBP y grado IV de 2 ambos desarrollaron DBP. Al contrastar el grado de EMH radiológico con la posibilidad de desarrollar DBP encontramos un valor de χ^2 de 10.5 y una p de 0.031 con significancia estadística.

En relación al análisis del apoyo ventilatorio encontramos que 13 de los 19 pacientes fueron apoyados con ventilación convencional 2 con convencional y VAFO y 4 fueron manejados solo en fase I. El 100% de los pacientes manejados con convencional y VAFO evolucionaron a DBP y de los manejados con convencional el 69.23% desarrollaron DBP y del grupo manejado en fase I ninguno desarrolló el problema. ($\chi^2 = 0.007$ y valor de $p = 0.021$).

En relación con la evaluación de los esquemas de esteroides antenatales para madurez pulmonar encontramos que cuando se administró una sola dosis en el 72.73 % se asoció a DBP y cuando se administraron dos esquemas 42.86 % desarrollaron DBP, valor de $p = 0.22$.

De los pacientes con EMH que recibieron indometacina, 5 pacientes recibieron una dosis, de ellos 4 desarrollaron DBP (80%), 1 recibió 2 dosis y otro más recibió 3 dosis de éstos ninguno desarrollo DBP y de los 12 pacientes que no recibieron ninguna dosis 6 desarrollaron DBP (50%), valor de $p = 0.33$.

Cuando analizamos la asociación entre sepsis neonatal y desarrollo de DBP observamos que 16 cursaron con ella desarrollando DBP el 68.75% (11 pacientes) aquellos que no presentaron la enfermedad (3) ninguno desarrollo DBP valor de $p = 0.026$.

De los 19 pacientes con los que se cuentan en el estudio, 5 con diagnóstico de persistencia de conducto desarrollaron DBP y 3 no, de aquellos que no contaban con diagnóstico de persistencia de conducto 6 desarrollaron DBP y 5 no valor de $\chi^2 = 0.97$ y valor de $p = 0.72$.

CONCLUSIONES

- No se encontró correlación entre el perfil de fosfolípidos y la displasia broncopulmonar; sin embargo, el perfil de fosfolípidos en aspirado bronquial se correlacionó en un 100% con el diagnóstico de enfermedad de membrana hialina mientras que con hallazgos clínicos y radiológicos solo se corroboraron en el 80% de estos los casos.
- De 19 pacientes con realización de perfil de fosfolípidos en aspirado gástrico se reportaron que aquellos que se diagnosticaron positivos para DBP 6(55%) eran fosfolípidos inmaduros y 5 (45%)en transición aquellos negativos para diagnóstico de DBP 4 (50%)eran inmaduros y 4 (59%)en transición, de los cuales con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina 10 eran inmaduros y 9 en transición.
- Los factores que se correlacionaron con el desarrollo de DBP en nuestro estudio fueron : Antecedente de EMH y su severidad, el tiempo oxigenoterapia, el tipo de ventilación utilizada así como el uso de presiones medias elevadas , el desarrollo de sepsis y el género masculino, los cuales coinciden con la literatura internacional

DISCUSION

De forma ideal se deben establecer estrategias de identificación de riesgo en el primer nivel para envío oportuno con la finalidad de ofrecer programas de diagnóstico desde el primer trimestre de gestación, con el fin de identificar oportunamente las complicaciones de las pacientes de alto riesgo. El porcentaje de pacientes captadas en el servicio antes de las 14 semanas fue solo del 18 % y la media de ingreso general de las pacientes fue a las 25.3 semanas.

Las características específicas de la población en el ISSSTE y Centro Médico Nacional 20 de Noviembre consisten en un nivel de estudios alto (profesional o postgrado) y por lo tanto pacientes que tienden a posponer el inicio de maternidad hasta cumplir metas profesionales llevando con esto a la alta incidencia de pacientes prematuros aunado a esto la no aplicación de manera adecuada de las dosis de maduradores antenatales aumentando la morbilidad en los mismos, la no detección de infecciones antenatales , y la no detección de infecciones antenatales .

La determinación de fosfolípidos en aspirado bronquial no tubo impactó en el estudio con el desarrollo o no de DBP sin embargo se asocio a Enfermedad de Membrana hialina asociada en 40% a Displasia Broncopulmonar en la cual la correlación de fosfolípidos y su diagnóstico se realizo en 100% de los mismos ofreciéndonos una oportunidad de tratar tempranamente al paciente aunque no existieran cambios radiológicos y la clínica no fuese aparente , observándose que a pesar que cursaban con cuadro clínico leve estos pacientes desarrollaron cuadros mas floridos conforme las horas pasaron dándose el diagnóstico de EMH tardíamente cuando el uso de surfactante no tiene la misma acción sobre el paciente.

En algunos países la ventilación de alta frecuencia BAFO se utiliza como tratamiento y no como ventilación de rescate exclusivamente que nos daría más posibilidades, de limitar el daño en los pulmones valorándose esta en relación a las presiones picos las cuales se encuentran relacionadas con las presiones medias de quien depende calculadas por el peso del paciente previniendo mayor daño que el ya por si mismo produce la ventilación mecánica.

Encontrándose que de 19 pacientes 40% (4) de los pacientes con fosfolípidos inmaduros no desarrollaron DBP y 60% (6) si de los que tenían Fosfolípidos en transición 55% (5) desarrollaron DBP y 45% (4) no. De los cuales todos tenían como diagnóstico Enfermedad de membrana hialina 53%(10) con fosfolípidos inmaduros y 47 % (9) en transición.

En vista que la DBP es una enfermedad crónica está considerada como una enfermedad de larga duración y de alto costo humano como económico se sugiere realizar fosfolípidos de aspirado bronquial en los pacientes así mismo en el futuro correlacionarlos con in útero para normar una conducta en base a estos en plazos más cortos, ya que este estudio presenta falta de muestra aunque el valor estadístico es el adecuado hasta el momento, sin embargo el estudio tarda en realizarse entre 2 y 3 días debido que no se cuenta con el personal suficiente así como el hecho que el procedimiento todo es manual levándose 6 horas y media mientras se procesa , siendo la jornada del químico de 6 horas lo que delimitaría los resultados. Si se analiza la relación de los mismos in útero contra los nacimientos se podría presumir más tempranamente un diagnóstico.

REFERENCIA

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107: E1.
2. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatal* 2002; 22: 27.
- 3.-Bancalari, Wilson-Costello D, Ibsen SC .Management of infant's whit Bronchopulmonary dysplasia in North America. *Early Hum Dev.*2005 Feb; 81(2):171-9
- 4.-Schwartz R.M. et al. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med* 330: 1476-1480, 1994.
- 5.-Pierce MR, Bancalari E: The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonol* 1995; 19: 371-8.
- 6.-Schwartz R.M. et al. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med* 330: 1476-1480, 1994.
- 7.-Whitsett JA. Composition of pulmonary surfactant lipids and proteins. En: Polin RA y Fox WW. *Fetal and Neonatal Physiology*. WB Saunders, Philadelphia 1992; 941-949.
- 8.- Nugen CE, Ayers JWT, Menon KMJ. Comparison of amniotic fluid disaturated phosphatidylcholine and the lecitinsphingomyelin ratio in the prediction of fetal lung maturity. *Obstet Gynecology* 1986; 68: 541-545.
- 9.-Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia*. *N Engl J Med* 1967; 276 (7):357-68
10. Bancalari E, Gerhard T. Displasia bronco-pulmonar. *Clin Pediatr North Am* 1986; 33:1-23
11. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82 (4): 527-32
12. Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Levinton A, and Kuban KCK. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr* 1992; 120: 938-46
13. Davies JM and Rosenfeld WN. Chronic Lung Disease. In *Avery's Neonatology. Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005 ,578-99
14. Tapia JL, Sola A. Enfermedad Pulmonar Crónica. En: *Cuidados Intensivos Neonatales*. Sola A, Urman J. 4a. Ed. Científica Interamericana. 2002 ,1170-88
15. Parad RB. Bronchopulmonary dysplasia. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of Neonatal Care* 6th Ed. 2008 , 373-82
16. Jobe AH and Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. NICHD/NHLB/ORD Work - shop Summary *AM J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-29.
- 17.-Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd Ng GYT, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004
- 18.-Bevilacqua E, Brunelli P, Anceschi M. Review and meta-analysis: benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23(4):244-60.
19. - Prakeshkumar S Shah' Arne Ohlsson' Alpha-1 proteinase inhibitor (a1PI) for preventing chronic lung disease in preterm infants *Cochrane Neonatal Group* 30 OCT 2010
20. - Yuze M, Aybatli A, Kaplan P. Delayed-interval delivery of an in vitro-fertilized triplet pregnancy with premature rupture of membranes in second trimester. *Arch Gynecology Obstet*.2010; 281: 269-72

- 21-Roger Soll Jonathan M Davis Gautham Suresh Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants, Cochrane Neonatal Group 20 NOV 2000
- 22-Roger Soll Jonathan M Davis Gautham Suresh Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants, Cochrane Neonatal Group 20 NOV 2000.
22. Thomas W, Speer CP. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: current status and future prospects. *J of Perinatol* 2007; 27:S26-S32
23. Ambalavanan N and Carlo WA. Ventilatory Strategies in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 192-99
- 24.-Adams JM and Stark A. Management of bronchopulmonary dysplasia. 2008; 16.1
25. Bancalari E, Claure N, and Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatal* 2003; 8: 63-71

ANEXO:

TOTAL DE PACIENTES QUE INGRESARON A UCIN	PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DBP	PACIENTES EN LOS CUALES SE REALIZÓ ASPIRADO BRONQUIAL	PACIENTES CON DBP	PACIENTES SIN DBP	PACIENTES ELIMINADOS
465	67	23	11	8	3

VARIABLE	Fosfolípidos inmaduros	Fosfolípidos en transición	TOTAL
Diagnostico negativo a DBP	4(50%)	4(50%)	(8)
Diagnostico positivo a DBP	6(55%)	5(45%)	(11)
Diagnostico de EMH (Enfermedad de membrana hialina)	10(53%)	9(47%)	(19)

VARIABLE	Fosfolípidos inmaduros	Fosfolípidos en transición
Diagnostico negativo a DBP	4(40%)	4(45%)
Diagnostico positivo a DBP	6(65%)	5(55%)
Diagnostico de EMH (Enfermedad de membrana hialina)	10(100%)	9(100%)

VARIABLE	POSITIVO a DBP	NEGATIVO a DBP	TOTAL	χ^2	"p"
GÉNERO	3 FEMENINOS (27.27%) 8 MASCULINOS (72.73%)	6 FEMENINOS (75%) 2 MASCULINOS (25%)	(9) (10)	4.398	0.039

EDAD (DÍAS) AL INGRESO	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM SUP (95%)	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	1.6	-2.2		5.5	0	1.245443	0.279952
Positivo a DBP	0.1	-0.1		0.3	0		
Todos	0.7	-0.7		2.2	0		
ESTANCIA (DIAS) UCIN	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM SUP (95%)	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	20.6	9.1		32.1	20.5	5.063991	0.037958
Positivo a DBP	40.6	25.8		55.5	31		
Todos	32.2	22.0		42.4	27		
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM SUP (95%)	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	32.4	30.2		34.5	33	1.727044	0.206246
Positivo a DBP	30.5	28.4		32.7	31		
Todos	31.3	29.8		32.8	32		
PESO (GRAMOS)	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM SUP (95%)	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	1765.3	1302.0		2228.5	1563	2.190768	0.157134
Positivo a DBP	1354.0	932.9		1775.1	1300		
Todos	10.1	4.7		15.5	7		

PERFIL DE FOSFOLIPIDOS

VARIABLE	POSITIVO A DBP	NEGATIVO A DBP	TOTAL	χ^2	"p"
FOSFATIDILGLICEROL	INMADUROS 5 (45.45%) TRANSICIÓN 6 (54.55%)	INMADURO 4(50%) TRANSICIÓN 4 (50%)	9 10	0.844	0.844

RELACIÓN I/E	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM (95%)	SUP	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	13.9	-15.5		43.3		1.55	0.59451	0.451265
Positivo a DBP	29.4	-2.8		61.6		1.4		
TODOS	22.9	2.3		43.4		1.5		
%DE LECITINA PRECIPITABLE	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM (95%)	SUP	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	45.8	41.2		50.3		43.5	0.697085	0.415345
Positivo a DBP	47.8	44.3		51.3		48		
Todos	46.9	44.4		49.5		46		
% FOSFATIDIL INOSITOL	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM (95%)	SUP	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	17.6	14.6		20.7		17	1.461758	0.243198
Positivo a DBP	19.7	17.2		22.3		21		
Todos	18.8	17.0		20.7		19		

MEBRANA HIALIANA

VARIABLE	POSITIVO A DBP	NEGATIVO A DBP	TOTAL	χ^2	"p"
MEMBRANA HIALINA (GRADO)	GRADO 0 (0) (0%) GRADO 1 (6) (54.55%) GRADO 2 (2) (18.18%) GRADO 3 (1) (9.09%) GRADO 4 (2) (18.18%)	GRADO 0 (4) (50%) GRADO 1 (1) (12.50%) GRADO 2 (2) (37.50%) GRADO 3 (0) (0%) GRADO 4 (0) (0%)	(4) (7) (5) (1) (2)	10.5	0.031
ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA	SIN (0) (0%) CON (11) (73%)	SIN (4) (100%) CON (4) (26%)	4 15	0.003	0.008
ESQUEMAS DE MADURACIÓN	SIN ESQUEMA(0) (0%) 1 ESQUEMA (8) (72.73%) 2 ESQUEMAS (3) (42.86%)	(1) (100%) (3) (27.27%) (4) (57.14%)	(1) (11) (7)	0.18	0.22

VENTILACION MECANICA

VARIABLE	POSITIVO A DBP	NEGATIVO A DBP	TOTAL	χ^2	"p"
TIPO DE VENTILACIÓN	CONVENCIONAL (9) (69.23%) CON/VAFO (2) (100%) SIN VENTILACIÓN (0) (0%)	(4) (30.77%) (0) (0%) (4) (100%)	(13) (2) (4)	0.007	0.021
COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN	ATELECTASIA(5) (83.33%) SIN ATELECT(5) (45.45%) ATELC-BASAL(1) (100%)	(1) (16.67%) (6) (54.55%) (0) (0%)	(6) (4) (1)	0.15	0.22

PRESIÓN MEDIA DE VIA AEREA	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM SUP (95%)	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	4.5	0.3		8.6	3.85	4.203082	0.0561
Positivo a DBP	7.7	6.8		8.6	7.2		
Todos	6.3	4.6		8.1	7.2		
EDAD AL MOMENTO DE LA INTUBACIÓN(DVEU)	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM SUP (95%)	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	0.6	0.0		1.2	0.5	4.100141	0.058879
Positivo a DBP	1.3	0.8		1.7	1		
Todos	1.0	0.6		1.4	1		
TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA (DÍAS)	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM SUP (95%)	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	3.9	-0.6		8.4	1.5	5.397279	0.032828
Positivo a DBP	14.6	6.4		22.8	10		
Todos	10.1	4.7		15.5	7		
TIEMPO DE OXÍGENO	MEDIA	LIM (95%)	INF	LIM SUP (95%)	MEDIANA (P50)	F	"p"
Negativo a DBP	12.8	1.6		23.9	10	9.317975	0.0072
Positivo a DBP	56.5	30.5		82.4	50		
Todos	38.1	20.1		56.0	30		

VALIDACION DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS ANALIZADAS.

VARIABLE	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL	χ^2	"p"
SEPSIS NEONATAL	SIN IDX (0) (0%) CON IDX (11) (68.75%)	SIN IDX(3) (100%) CON IDX (5) (31.25%)	(3) (16)	0.014	0.026
TABLA DE PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO	SIN IDX (6) (54.55%) CON IDX (5) (65.50%)	SIN IDX(5) (45.45%) CON IDX(3) (37.50%)	(11) (8)	0.90	0.72
DOSIS DE INDOMETASINA	0 DOSIS(6) (50%) 1 DOSIS(4) (80%) 2 DOSIS(1) (0%)	(6) (50%) (1) (20%) (1) (100%)	(12) (5) (2)	0.23	0.33

GRACIAS.