



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN**

PEDIATRÍA

TÍTULO:

**“Incidencia y Sobrevida en pacientes con Displasia Broncopulmonar
Severa del Hospital para el Niño Poblano en el Periodo 2010-2020”**

PRESENTA

MÓNICA ETHEL LEÓN LEÓN

DIRECTOR DE TESIS

DRA. YOLANDA ROXANA RODRÍGUEZ ZAVALA

ASESORES

M.C. MARICRUZ GUTIÉRREZ BRITO

REVISOR

M.C. IRMA PÉREZ CONTRERAS



PUEBLA, PUE. DICIEMBRE, 2020

1.- INTRODUCCIÓN

- 2.- ANTECEDENTES GENERALES
- 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 4.- JUSTIFICACIÓN
- 5.- OBJETIVOS
 - 5.1 OBJETIVOS GENERALES
 - 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS
- 6.-MARCO TEÓRICO
 - 6.1 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS
 - 6.2 FISIOPATOLOGÍA
 - 6.3 FACTORES DE RIESGO
 - 6.4 CUADRO CLÍNICO
 - 6.5 DIAGNÓSTICO
 - 6.6 TRATAMIENTO
 - 6.7 COMPLICACIONES
 - 6.8 PREVENCIÓN
- 7.-MATERIAL Y MÉTODOS
 - 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO
 - 7.2 POBLACIÓN
 - 7.3 MUESTRA
- 8.-CRITERIOS DE SELECCIÓN
 - 8.1 DE INCLUSIÓN
 - 8.2 DE EXCLUSIÓN
 - 8.3 DE ELIMINACIÓN
- 9.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO
 - 9.1 UNIDAD DE ANÁLISIS
 - 9.2 OBTENCIÓN DE RESULTADOS
 - 9.3 ANÁLISIS DE RESULTADOS
 - 9.4 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS
- 10.- LOGÍSTICA
 - 10.1 RECURSOS HUMANOS
 - 10.2 ASPECTOS ÉTICOS
 - 10.3 ASPECTOS FINANCIEROS
- 11.- RESULTADOS
- 12.- DISCUSIÓN
- 13.- CONCLUSIONES
- 14.- BIBLIOGRAFÍA
- 15.- ANEXOS

1.- INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las causas de mortalidad más frecuentes en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer , también constituye la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en la infancia.

2.- ANTECEDENTES GENERALES

La displasia broncopulmonar (DBP) es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, en la cual diversos factores además de la falta de desarrollo de la vía aérea, condicionan una menor crecimiento pulmonar, dando como resultado una limitación en la función de este órgano en diferentes grados (1). Convirtiéndose en una de las secuelas más importantes en los pacientes con prematurez, según el grado de severidad esto se puede asociar a estancias hospitalarias prolongadas e ingresos frecuentes al área de urgencias generando un gran impacto en el neurodesarrollo y la nutrición de estos pacientes. (2)

En 1967 Northway define la DBP como la dependencia de oxígeno prolongada para tratar la hipoxia amado a la presencia de anormalidades a nivel radiográfico que permanecen después de los 28 días del nacimiento(6). Sin embargo en el 2001 el NICHD (Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano) unificó criterios diagnóstico agregado a la definición la edad postnatal, la edad gestacional, la incapacidad para mantener una saturación de oxígeno mayor al 90% al aire ambiente y/o la necesidad de presión positiva de los pacientes.(7) La clasificación propuesta por Walsh y colaboradores crearon la clasificación de le moderada o severa de acuerdo a la edad gestacional del paciente (8).

Los factores de riesgo más estudiados son: La predisposición genética, edad gestacional, ventilación mecánica, bajo peso al nacer, infección neonatal, uso de esteroides prenatales, persistencia del conducto arterioso, infección materna y ruptura prematura de membranas (3)(2)(6).

La prevalencia estimada en los recién nacidos mexicanos es de un 10% de los cuales 8-12% son de muy bajo peso al nacimiento(4) sin embargo es variable en cada centro en el instituto nacional de perinatología en el año 2015 estimo que el 20-40% de los recién nacidos menores de 1,5 kg y entre el 40-60% menores de 1 kg desarrollan DBP. (4)(5). A pesar de que esta patología afecta en su mayoría a recién nacidos prematuros, también puede desarrollarse en cualquier recién nacido que requiere de ventilación mecánica prolongada, y parámetros altos dentro de la misma.

Es de vital importancia el cuidado del neonato para prevenir el desarrollo de la displasia broncopulmonar y aumentar la sobrevivencia de los pacientes en riesgo dentro de las medidas se encuentran, no proveer una oxigenación excesiva, un adecuado manejo de la ventilación mecánica con volúmenes corriente bajos,

desde el inicio de la reanimación, así como la nutrición temprana en las primeras 12-24 horas de vida (2) (7) . Ya establecido el diagnóstico de displasia pulmonar, es crucial concientizar al cuidador en que las mejoras del paciente serán paulatinas y no de manera aguda.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La displasia broncopulmonar es una de las principales causas de morbilidad en pacientes prematuros. Siendo de las principales causas de reingreso y largas estancias con incremento en la utilización de recursos del hospital así como del núcleo familiar. Es importante contar con registros de dichos pacientes para brindarles un manejo multidisciplinario y un seguimiento sistematizado, para mejorar calidad de vida en el menor.

4.- JUSTIFICACIÓN

En el Hospital para Niño Poblano contamos con pacientes que requieren manejos ventilatorios prolongados, susceptibles a desarrollar displasia broncopulmonar los cuales requerirán en un futuro un manejo multidisciplinario para reducir ingresos al área de urgencias y estancias prolongadas dentro de la unidad. Es por esto la importancia en las mejoras del tratamiento después del egreso del paciente de esta unidad.

5.-OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GENERALES

Determinar la incidencia y sobrevida de displasia broncopulmonar en los pacientes egresados del Hospital para el Niño Poblano 1 enero 2010 al 1 enero 2020.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Identificar los factores relacionados que se asocian con la presentación de displasia broncopulmonar
- 2.- Describir las características sean : peso, edad , sexo , días de estancia intrahospitalaria , días de ventilación mecánica.
- 3- Determinar la sobrevida de los pacientes egresados

6.-MARCO TEÓRICO

6.1 Historia

La Displasia Broncopulmonar es una enfermedad pulmonar crónica descrita desde 1967 por Northway et al (6) el cual describe la DBP como una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por taquipnea, sibilancias, y retracción asociada a hallazgos radiológicos como hiperinsuflación, aumento en las densidades del parénquima, fibrosis, atelectasias y áreas quísticas .

Definiendo la DBP “Clásica” basada en los siguientes criterios: Síndrome de distrés respiratorio grave, requerimiento de oxígeno entre el 80 y 100% y una ventilación mecánica mayor de seis días. El avance en las técnicas de ventilación mecánica así como el uso de surfactante en los años ochentas, creó una supervivencia mayor en los recién nacidos prematuros y en la disminución de las secuelas por ello en 1988 Shennan et al. definió la DBP como la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postnatal ya que era un mejor predictor de una función pulmonar alterada. 1944 el NIH creó el consenso de uso de esteroides prenatales teniendo un gran impacto en la disminución de cuadros de distrés respiratorio de los prematuros(9) (1); Esto aunado a la regularización del uso de surfactante permitieron dar un manejo menos agresivo a recién nacidos que cursaron con insuficiencia respiratoria al nacimiento. Esto obligó a que existiera un cambio en la expresión de la enfermedad cursando con menos lesiones pulmonares a nivel radiológico y pruebas de función pulmonar variables entre los pacientes . es por ello que en el 2001 el NICHD (Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano) unifica criterios diagnóstico agregado a la definición la edad postnatal, la edad gestacional , la incapacidad para mantener una saturación de oxígeno mayor al 90% al aire ambiente y/o la necesidad de presión positiva de los pacientes categorizando según su requerimiento de oxígeno Tabla 1.0.

EDAD GESTACIONAL AL NACER	< 32 SEMANAS	IGUAL O >32 SEMANAS
Edad al momento de la evaluación	36 SDG	Igual o <28 días o < 5 días
Todas las DBP	Tratamiento de oxígeno	>21% al menos 28 días
DBP Leve	Respirando aire ambiente a 36 SDG	Respirando aire ambiente a 56 días
DBP Moderada	Necesidad de oxígeno <30% a las 36 SDG (cánula nasal)	Necesidad de oxígeno < 30 % a los 56 días (cánula nasal)
DBP Severa	Necesidad de oxígeno >30% y/o presión positiva (VPP o CPAP) a las 36 SDG	Necesidad de oxígeno igual o >30% y/o presión positiva VPP o CPAP) a los 56 días.

6.1 INCIDENCIA

La incidencia de la displasia broncopulmonar es variable entre las instituciones, ya que los factores de riesgo en el recién nacido dependen de las normativas de tratamiento de cada institución (ventilación no invasiva, uso de esteroides maternos) el peso al nacer , edad gestacional y la definición utilizada (13). En México se reporta una prevalencia de un 10% de los recién nacidos de los cuales 8-12% son

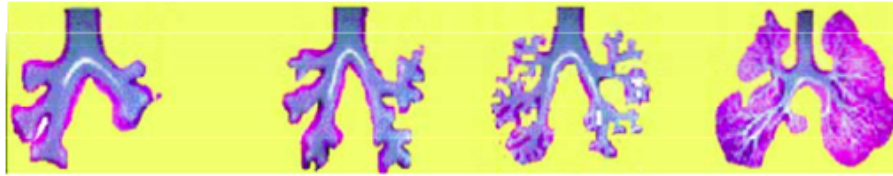
de muy bajo peso al nacer 1200 gramos o de menos de 32 semanas de gestación (4). El Instituto Nacional de Perinatología, en México reportó que del 20 al 60% de los recién nacidos menores de 1,500 gramos al nacimiento presentan DBP y los menores de 1000 gramos es del 40 al 60%. Un estudio multicéntrico del NICHD (Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano) con un total de 9575 recién nacidos de 22 a 28 semanas de gestación y un peso de 401 a 1500 gramos del 2003 al 2008, reporta que la incidencia de de acuerdo a la edad gestacional varía de la siguiente manera(14):

SDG	Porcentaje de pacientes con DBP
22 Semanas	85% (0 a 100)
23 Semanas	73% (35 a 100)
24 Semanas	69% (31 a 100)
25 Semanas	55% (20 a 100)
26 Semanas	44% (19 a 100)
27 Semanas	34%(12 a 76)
28 Semanas	23% (9 a 88%)

La incidencia de la broncodisplasia pulmonar no ha disminuido a pesar de las diferentes estrategias implementadas en los últimos 30 años entre ellas el uso de corticoides antenatales, el correcto uso del surfactante, estrategias ventilatorias menos agresivas , y el uso de dispositivos de presión continua positiva (CPAP), esto debido a que la sobrevida del prematuro extremo también ha aumentado(8)

6.2 FISIOPATOLOGÍA

La Displasia Broncopulmonar es el resultado de factores ambientales intrínsecos y extrínsecos (tabla) y genéticos combinados que conllevan a la interrupción del desarrollo pulmonar y lesión del mismo previo al nacimiento, causando inflamación y daño al pulmón prematuro (15) Durante el desarrollo embrionario del pulmón existe una falla en la señalización del epitelio mesenquimal que impide la diferenciación de lipofibroblastos pulmonares a miofibroblastos , deteniendo el crecimiento y la maduración de las células pulmonares lo que resulta en una alveolización fallida (figura)



Etapa Pseudoglandular (7-16 sem)

Etapa Canalicular (16-26 sem)

Etapa Sacular (26-36 sem)

Etapa Alveolar (36-41 sem)

Figura 1. Etapas del desarrollo pulmonar normal.

Tabla II. Padecimientos relacionados con la enfermedad pulmonar en la etapa perinatal.

1. Inflamación y padecimientos inmunológicos
2. Reacciones inducidas por sobrecarga de hierro, hemólisis e hipervitaminosis
3. *Cambios vinculados con los eritrocitos:* Anemia de células falciformes, anemia de Fanconi, anemia hemolítica de prematuro,
4. *Trastornos neumológicos:* Displasia broncopulmonar, mecanismos de lesión pulmonar por deficiencia de surfactante pulmonar, infecciones inducidas por la oxigenación, ventilación mecánica y enfermedad granulomatosa crónica
5. *Trastornos cerebrales del sistema nervioso y neuromusculares:* Encefalopatía hipóxica-isquémica, oxígeno hiperbárico y deficiencia de vitamina E

Patogénesis de DBP

Factores Prenatales Intrínsecos	Factores Postnatales Extrínsecos
Genética	Oxígeno / estrés oxidativo
Inflamación e infección fetal	Ventilación mecánica
Carencias nutricionales	Déficit nutricional
Corticoides	Infección e inflamación Líquidos Ductus Insuficiencia adrenal

Los mecanismos fisiopatológicos son complejos y múltiples aún no se conocen en su totalidad. Por otro lado, la expresión e interacción de genes protectores con los potencialmente nocivos es desconocida.

6.3 FACTORES DE RIESGO

FACTORES PRENATALES O INTRÍNSECOS

Nutrición intrauterina: La restricción del crecimiento intrauterino es uno de los factores más importantes para el desarrollo de DBP, la falta de crecimiento afecta de manera directa el desarrollo natural del pulmón, es por esto que los recién nacidos pretérmino, pequeños para la edad gestacional tienen mayor riesgo de desarrollar DBP. (1)(8)(14)

Sexo : El sexo masculino tiene mayor predisposición a la DBP según la mayoría de los estudios epidemiológicos, lo cual se ha relacionado a una deficiente expresión de sistemas antioxidantes al nacimiento (10) prematuridad.

Predisposición genética: La predisposición genética, influye en la susceptibilidad de los recién nacidos para el desarrollo de displasia broncopulmonar. Si el primer gemelo presenta la enfermedad del 65%, cuando no se diagnostica DBP en el primer gemelo, se estima que solo el 8% de los segundos gemelos desarrollará la enfermedad. Los neonatos con antecedentes de hiperreactividad de vías aéreas en la familia, han demostrado ser más susceptibles al desarrollo de DBP.

En el 2012 el estudio GWAS (Genome-wide transcriptional profiling reveals connective tissue mast cell accumulation in bronchopulmonary dysplasia) el cual define perfiles de vías genéticas afectadas en pulmones en pacientes con DBP, el gen 6A6 está relacionado con proteínas del surfactante y pro inflamación que condicionan mayor incidencia en el desarrollo de DBP(16). El factor genético se relaciona directamente con el riesgo y la severidad de la DBP, siendo un ejemplo claro de epigenética, es decir la interacción entre los genes y el medio ambiente. Esto puede explicar el por qué algunos recién nacidos pretérmino con muy pocos factores extrínsecos desarrollan displasia broncopulmonar moderada severa, y otros con múltiples factores ambientales no desarrollan DBP. (11)(8)(16)

Inflamación e infección: La asociación de corioamnionitis, y el desarrollo de DBP ha sido confirmada y se reporta que 59 estudios con un total de 15,000 recién nacidos pretérmino, el Ureaplasma es el organismo más frecuentemente aislado en mujeres con corioamnionitis y más asociados a partos prematuros. Por otro lado los niveles elevados de interleucina *1B* se encontraron en lavados traqueales de neonatos con DBP, y en líquido amniótico (IL-6, *1B*,8 y factor de necrosis tumoral) comprobando así que los niveles elevados de citoquinas en sangre fetal y neonatal se asocian más al desarrollo de DBP (16)(14)(17)

Uso de corticoides prenatales y Displasia broncopulmonar: La aplicación de esteroides prenatales disminuye el riesgo de muerte y SDR con un ciclo en las semanas 23 a 35 administrando de 1 a 7 días antes del nacimiento, y se recomienda el uso de un ciclo e cuando existe riesgo de parto pretérmino (semana 23 a 35 de gestación), sin embargo no está comprobado que los esteroides prenatales disminuyan la incidencia de DBP sin embargo los neonatos mejora las tasas de supervivencia de los recién nacido pretérmino con bajo peso y aumenta el número de pacientes que sobreviven con displasia broncopulmonar (4)(6)(16)

Edad gestacional: La prematuridad ha sido el factor más importante en el desarrollo de DBP, asociándose a la presencia de inmadurez pulmonar y sistemas enzimáticos, antioxidantes e inmunológicos deficientes, lo que se traduce en

mayor lesión provocada por el uso de oxígeno y ventilación mecánica. Se estima que aproximadamente el 60% de los recién nacidos pretérmino de 28 SDG desarrollan DBP y solo el 5% de los recién nacidos de 37 SDG desarrollaran DBP. (4)(16)(18)

Bajo peso al nacer: La incidencia de DBP es mayor en pacientes con bajo peso al nacer El Instituto Nacional de Perinatología, en México reportó que del 20 al 60% de los recién nacidos menores de 1,500 gramos al nacimiento presentan DBP y los menores de 1000 gramos es del 40 al 60% y hasta un 50% de los recién nacidos menores de 750 gramos (13)(4)(14)

FACTORES POSTNATALES O EXTRÍNSECOS

Oxígeno: Los recién nacidos pretérmino con falla respiratoria secundaria a hipoxia dependen de oxígeno para sobrevivir, como se comentó previamente los RNPt tienen la función del sistema inmune y antioxidante, y por ello el uso de oxígeno prolongado y la administración de FiO₂ en cantidades elevadas provoca mayor daño celular al aumentar la producción de metabolitos citotóxicos que impiden la remodelación estructural pulmonar, causando así daño en este órgano de manera irreversible.(4)(16)(18)

Ventilación mecánica: El barotrauma condiciona sobredistensión en los alveolos sanos y en los alvéolos no desarrollados produciendo un daño pulmonar directo en , por otro lado el volutrauma condiciona lesión estructural representada por cambios morfológicos y fisiológicos por último el biotrauma este último se refiere a la respuesta inflamatoria del epitelio y endotelio pulmonar, condiciona daño en los alvéolos pulmonares.Por esto es de vital importancia el adecuado manejo ventilatorio así como calentar y humidificar los gases.(4)(5)(11)(18)

Sepsis: La sepsis nosocomial desencadena respuestas inflamatorias sistémicas que incrementan el riesgo de desarrollar DBP. Cuando esta se encuentra asociada a permeabilidad del conducto arterioso aumenta aún más la incidencia y la severidad de la displasia broncopulmonar (2)(18)(19).

Conducto arterioso permeable: El manejo de líquidos en el recién nacido es crucial en los primeros días de vida ya que el exceso de los mismos puede convertirse en edema agudo pulmonar deteriorando la función pulmonar traduciendo se clínicamente en mayor necesidad de oxígeno que condiciona a mayor lesión alveolar, por otro lado el exceso de líquido favorece la reapertura o persistencia del conducto arterioso. (5)(7)(18)(21)(22)

6.4 CUADRO CLINICO Y RADIOLOGICO.

El cuadro clínico de los recién nacidos con displasia broncopulmonar tiende a ser muy variable, la constante es edad gestacional menor a 34 semanas y bajo peso al nacer menor a 2000 gramos, ya que en fase aguda la enfermedad no presenta signos clínicos específicos para establecer un diagnóstico. Es importante recordar que la incidencia de la displasia broncopulmonar aumenta en pacientes que presentan enfermedad pulmonar aguda grave entre ellos síndrome de distrés respiratorio, o neumonía requieren ventilación prolongada y concentraciones elevadas de oxígeno. el seguimiento clínico y radiológico ayudará a realizar un diagnóstico en la fase crónica. En la fase crónica se encuentran alteraciones en la función y anatomía pulmonar en ocasiones la única manifestación es la dependencia prolongada de oxígeno, la clínica suele estar relacionada a la hipoxemia lo que se traduce de a manera clínica en taquicardia, taquipnea aleteo nasal retracción y tiraje intercostal, en etapas moderadas a severas, se presenta irritabilidad, intolerancia a la vía oral, falla de medro, y episodios de obstrucción laringo traqueal. En estos casos es frecuente encontrar hipertensión arterial pulmonar. (11)(14)(16)(21)

El patrón radiológico suele ser variable y dependerá de la severidad y la etapa de la displasia broncopulmonar, en esta se evalúan los cambios mínimos que durante el desarrollo y seguimiento el cual suele ser muy variable en el 2008 el Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias en la revisión de la nueva broncodisplasia pulmonar (21) dividen en 6 estadios radiológicos que se describen en la tabla

Clasificación radiológica actual de la displasia broncopulmonar

Grado	Descripción
1	Opacidades tenues no bien definidas que dan al pulmón apariencia de bruma
2	Opacidades definidas, reticulolineales y localizadas centralmente
3	Extensas opacidades reticulolineales, extendidas hacia la periferia del pulmón con tendencia a confluir al centro.
4	Cambios quísticos definidos pero muy pequeños, además de los cambios del grado tres
5	Áreas opacas, quísticas de igual volumen y quistes mayores que el grado 4
6	Mayor presencia de áreas quísticas, pulmón con apariencia de bulla

Sin embargo no existe clasificación internacional ya que la presentación radiológica suele ser muy variable, y no se correlaciona con la clínica (4)(7)(10) (19)

6.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico, así como el grado de severidad de la displasia broncopulmonar dependen del momento en el que se evalúa y la edad gestacional:

En los neonatos menores de 32 semanas de gestación , el diagnóstico se realiza cuando el paciente aún requiere de suplemento de oxígeno , o sea a las 36 semanas de gestación.

En los neonatos mayores de 32 semanas de gestación con necesidad de oxígeno por más de 28 días , se ajusta el tiempo en el que se evalúa a 56 días de edad post natal

La severidad de la DBP leve, moderada o severa es clasificada de acuerdo a la necesidad de oxígeno suplementario : FIO₂ <0.30, FIO₂ >0.30 y o CPAP o Ventilación mecánica respectivamente. Es muy importante determinar la severidad ya que esto nos permitirá anticipar las necesidades terapéuticas a largo plazo del paciente. (2)(6)(11)(18).

EDAD GESTACIONAL AL NACER	< 32 SEMANAS	IGUAL O >32 SEMANAS
Edad al momento de la evaluación	36 SDG	Igual o <28 días o < 5 días
Todas las DBP	Tratamiento de oxígeno	>21% al menos 28 días
DBP Leve	Respirando aire ambiente a 36 SDG	Respirando aire ambiente a 56 días
DBP Moderada	Necesidad de oxígeno <30% a las 36 SDG (cánula nasal)	Necesidad de oxígeno < 30 % a los 56 días (cánula nasal)
DBP Severa	Necesidad de oxígeno >30% y/o presión positiva (VPP o CPAP) a las 36 SDG	Necesidad de oxígeno igual o >30% y/o presión positiva VPP o CPAP) a los 56 días.

6.6 TRATAMIENTO:

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la displasia broncopulmonar aunque una vez establecida es una enfermedad crónica en la que

el manejo debe ser individualizado, y multidisciplinario con un objetivo en común el mejorar la función pulmonar y la calidad de vida.

Nutrición: El adecuado manejo de líquidos con balances negativos ha demostrado ser medida preventiva para la displasia broncopulmonar, la literatura reporta que líquidos mayores a 150 ml/kg/día son nocivos para pacientes susceptibles a desarrollar displasia broncopulmonar. (23)(24) En pacientes intubados se recomienda un adecuado aporte calórico (130-140 cal/kg/día) evitando el exceso hídrico. El uso de vitamina E y selenio

Oxigenoterapia: Es importante mantener una PaO₂ necesaria para mantener una oxigenación tisular adecuada y de esta manera prevenir la hipertensión pulmonar, se recomienda mantener saturaciones entre el 90-95%. La oximetría continua es el una manera de evaluar continuamente al paciente.

Tratamiento Farmacológico: El uso de fármacos están encaminados a prevenir o tratar la displasia broncopulmonar sin embargo como se comentó previamente el tratamiento es multidisciplinario.

Diuréticos: El uso de diuréticos está indicado para disminuir el edema pulmonar el cual repercute en la distensibilidad del pulmón incrementando las resistencias de la vía aérea y de esta manera incrementar el flujo espiratorio. Por otro lado en medida que mejora la difusión de gases a nivel alveolar, se debe reducir la terapia diurética ya que el uso prolongado de diuréticos puede causar efectos adversos a largo plazo como son, alcalosis metabólica hipercalciuria y nefrocalcinosis entre otros (2)(4)(21)

Broncodilatadores: Los esteroides inhalados disminuyen las resistencias de la vía aérea y aumentan el compliance, sin embargo no se recomienda sus uso crónico ya que no se cuenta con experiencia a largo plazo y sus efectos adversos en el paciente pediátrico. (4)(6)

Corticosteroides: Los esteroides no están recomendados para el uso rutinario, estos se reservan para el tratamiento de la displasia broncopulmonar severa, en específico de pacientes que no pueden ser destetados del ventilador, pacientes con parámetros elevados, o con aporte alto de oxígeno. Algunas de las recomendaciones del consenso clínico de SIBEN (4) (Tabla) mencionan, que el uso de dexametasona de manera rutinaria a una dosis de 0.5mg/kg/día no pueden recomendarse en el manejo ni la prevención de la DBP, por otro lado los corticoides inhalados en la revisión de Cochrane en el 2017 (24) menciona que los corticoides inhalados deben ser administrados en pacientes con historia familiar de asma y atopia así como en los que han presentado episodios de sibilancias recurrentes en los primeros meses.

Resumen de recomendaciones en relación al uso de corticoesteroides

No se deben usar corticoides sistémicos o inhalados para la prevención de la DBP
De manera preventiva se debe considerar la hidrocortisona iv (1mg/kg/d) en RN 24-25 SDG graves y que requieran ventilación mecánica con parámetros elevados en las primeras 24 horas de vida
Para el tratamiento de la DBP no deben usarse de rutina. Se deben seleccionar adecuadamente el uso de esteroides IV Dexametasona <0.2mg/kg/día o Hidrocortisona 3-6mg/kg/día
No usar corticoides inhalados ó agonistas beta 2 para el tratamiento de DBP

Recomendaciones del VII consenso clínico de SIBEN para displasia broncopulmonar (4)

Vitamina D y A :Existe evidencia que la vitamina A es una de las pocas formas de prevenir la displasia broncopulmonar (24) siendo la vitamina A uno de los principales antioxidantes en el recién nacido pretérmino se recomienda la administración rutinaria en los RnPt con peso extremadamente al nacimiento, protegiendo al recién nacido de daño oxidativo pulmonar que se produce por la administración de oxígeno suplementario.(23)(24) (25). La vitamina D juega un papel fundamental en el desarrollo pulmonar fetal , en especial como factor de crecimiento para las células epiteliales tipo dos , regula la inmunidad e inflamacion celular (4)(25) Se ha demostrado que el polimorfismo de Fork 1 RVD el cual es un receptor de vitamina D representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DBP. (23)(25)(26) Se recomienda un aporte de vitamina D a todo RNPT de 600-1000 unidades.

Inmunización: Las inmunizaciones deben ser de acuerdo a la edad cronológica la Asociación española de pediatría recomienda que todos los prematuros deben iniciar vacunación los 2 meses de edad postnatal,(27) La infección por virus sincitial respiratorio es elevada por ello se recomienda la inmunoprolifaxis con el anticuerpo monoclonal palivizumab (4)(8)(27)

Kinesiología Respiratoria : La terapia física neonatal, se recomienda no de manera diario, es fundamental establecer límites físicos con sábanas rollos o pañales , mantener al paciente de cubito prono favorecerá la ventilación, realizar cambios posturales continuos, mantener al paciente decúbito lateral , mejora el aire y flujo inspirado del pulmón no dependiente y restringe el dependiente. (4)(23)

6.7 COMPLICACIONES

Las complicaciones de la displasia broncopulmonar suelen ser variables , presentando de de manera temprana son neumonías atelectasias , sepsis , secundario al uso de diuréticos trastornos hidroelectrolíticos, la hipoxemia puede presentarse especialmente durante el sueño y la alimentación es necesario mantener saturaciones arriba del 93% para reducir el riesgo , la pobre ganancia ponderal y el retraso en el crecimiento son secundarios a un pobre ingesta ya sea por dificultad respiratoria, ayunos prolongados, un gasto energético aumentado por el trabajo respiratorio aumentado. Las complicaciones cardiopulmonares más frecuentes son el cor pulmonale , hipertensión arterial sistémica y la hipertensión arterial pulmonar(HP) siendo esta última la de mayor incidencia un meta-análisis reporta que la HP se presenta en uno de cada 5 niños con displasia broncopulmonar (27) se recomienda que todo paciente con DBP cuente con un ecocardiograma al egreso para evaluar la presencia de HP. La ventilación prolongada puede causar daños en la vía aérea entre ellos traqueomalacia, broncomalacia, estenosis o granulomas traqueales. El retraso del neurodesarrollo , es inversamente proporcional a la edad gestacional, las complicaciones más comunes son parálisis cerebral infantil , déficits visuales el de mayor incidencia la retinopatía del prematuro y déficits auditivos. La tabla IV resume las complicaciones más frecuentes de secundaria a DBP.

Complicaciones más frecuentes de la DBP (Tabla IX)

→ Infeciosas : Sepsis , neumonía, bronquiolitis por VSR
→ Cardiovasculares: Hipertensión pulmonar , cor pulmonale , hipertensión arterial.
→ Gastro-Metabólicas: Trastornos hidroelectrolíticos, desnutrición, osteopenia, reflujo gastroesofágico , raquitismo.
→ Ventilatorias: Neumopatía crónica, Hiperreactividad bronquial, traqueomalacia, broncomalacia, estenosis o granulomas traqueales.
→ Renales : Nefrocalcinosis
→ Sensoriales: Hipoacusia, retinopatía del prematuro
→ Neurológicas: Retraso en el neurodesarrollo , parálisis cerebral infantil

6.8 PREVENCIÓN

La medida preventiva más eficaz para disminuir la prevalencia de DBP sería evitar la prematuridad, con un adecuado control prenatal, evitar la exposición al tabaco y alcohol, el adecuado manejo de cuadros infecciosos o inflamatorios durante el embarazo, el uso de corticoides antenatales, para mejorar la maduración pulmonar del feto. Por otro lado los cuidados inmediatos del recién nacido, son de vital importancia debido a que la exposición de oxígeno puede determinar un daño a corto o largo plazo. (2) (4) (9)

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Se realizó un estudio observacional, transversal con información retrolectiva, unicéntrico.
- Se analizaron 98 expedientes de pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar en un periodo de Enero 2010 a Diciembre 2020 de los cuales sólo 54 cumplieron los criterios de inclusión.

7.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO:

- La población de estudio se conformó por los expedientes electrónicos de los pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar severa del 1 enero 2010 al 1 enero 2020.

7.3 UNIDAD DE ANÁLISIS:

- Expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar durante el periodo de estudio establecido.

8.-CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Expediente electrónico completo
- Cumplieran los criterios de Bancalari para displasia broncopulmonar severa.

8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de Displasia Broncopulmonar Severa atendidos en el HNP durante el periodo establecido.
- Expedientes electrónicos que cuenten con valoraciones por el servicio de neumología.

8.2 Criterios de Exclusión:

- Se excluirán expedientes electrónicos de los pacientes en los cuales no se tenga un diagnóstico confirmatorio de Displasia Broncopulmonar Severa .
- Se excluirán expedientes electrónicos que cuenten con valoraciones por el servicio de neumología.
- Pacientes que no cumplan criterios de Bancalari.

8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que no cumplan con al menos el 80% de la información requerida para su análisis en el expediente electrónico de la base de datos del HNP.

8.4 Variables.

- Sexo
- Edad gestacional al nacer
- Peso al nacer
- Edad al diagnóstico
- Aplicación de surfactante
- Comorbilidades asociadas
- Días de ventilación mecánica
- Defunciones
- Egreso domiciliario con Oxígeno suplementario

8.5 Organización de las variables

VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Sexo	Clasificación anatómica y cromosómica	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	-Femenino -Masculino
Edad gestacional al nacer	Descripción de la duración del embarazo	Datos obtenidos del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	(<28) SDG (28 - 32] SDG Prematuro extremo (32-34] SDG Prematuro moderado (34-36] SDG Prematuro tardío (37-41] SDG Término (> 42) SDG Postérmino
Peso al nacer	Peso de un bebe inmediatamente después de su nacimiento	Datos obtenidos del expediente clínico	Cuantitativa Continua	(< 750] gr RN extremo bajo peso (751 - 999] gr RN muy bajo peso (1000 - 2499] gr Peso bajo al nacer (2500 - 3999] gr Peso adecuado (> 4000] gr RN peso grande
Edad al ingreso	Edad l al ingreso de pacientes con DBP	Datos obtenidos del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	(<28) SDG (28 - 32] SDG Prematuro extremo (32-34] SDG Prematuro moderado (34-36] SDG Prematuro tardío (37-41] SDG Término (> 42) SDG Postérmino

Comorbilidades Asociadas	Prueba diagnóstica empleada en el paciente	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	Prematurez Enterocolitis Cardiopatías Sepsis
Días de ventilación Mecánica	Defectos estructurales del corazón y de los grandes vasos desarrollados durante el periodo embrionario y fetal, presentes al nacimiento	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa Nominal	Numero de dias
Egreso domiciliario con oxígeno suplementario	Conjunto de medidas farmacológicas, quirúrgicas, higiénicas o físicos cuya finalidad es la curación o alivio de síntomas.	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativo Politómica	-Oxígeno suplementario para mantener saturaciones adecuadas para el paciente
Defunción	Muerte del paciente		Cualitativa Nominal	SI /NO

9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

9.1 UNIDAD DE ANÁLISIS

- Se analizaron 98 expedientes de pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar en un periodo de Enero 2010 a Diciembre 2020 de los cuales sólo 54 cumplieron los criterios de inclusión.

9.2 RECOLECCIÓN DE RESULTADOS

Las variables de 54 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión se capturaron en base de datos EXCEL 2019 y fueron analizados en el programa estadístico STATA en su última versión.

10.- LOGÍSTICA

10.1 RECURSOS HUMANOS

- Médico quien realiza protocolo de estudio: Dra. Monica Ethel Leon Leon
- Asesor metodológico : Dra Yolanda Roxana Rodriguez Zavala
- Asesor experto: Dra. Maricruz Gutierrez Brito.

10.2 ASPECTOS ÉTICOS

- Al tratarse de un estudio observacional ninguno de los pacientes estudiados presentó ningún riesgo solo se estudiaron expedientes clínicos que pertenecieran a el hospital para el niño poblano los investigadores se hicieron responsables de cumplir con los códigos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y las enmiendas de Tokio 1975 a Seúl Corea en 2008, así como el título quinto, artículos 100 y 103, y título segundo artículos 13, 14, 17 y 20 establecidos en la Ley General de Salud en México.

➤

10.3 ASPECTOS FINANCIEROS

- Financiado por recursos propios de la investigadora (tesista)

10.4 Recursos materiales

- Papelería, artículos de oficina, ordenador, software para procesamiento de datos y análisis estadística, expedientes clínicos electrónicos.

10.5 Ubicación temporal del estudio:

- El estudio se realizó en el Hospital para el niño Poblano ubicado en blvd del niño poblano número 5307, Col Concepción la Cruz C.P. 72190, Puebla, Pue.

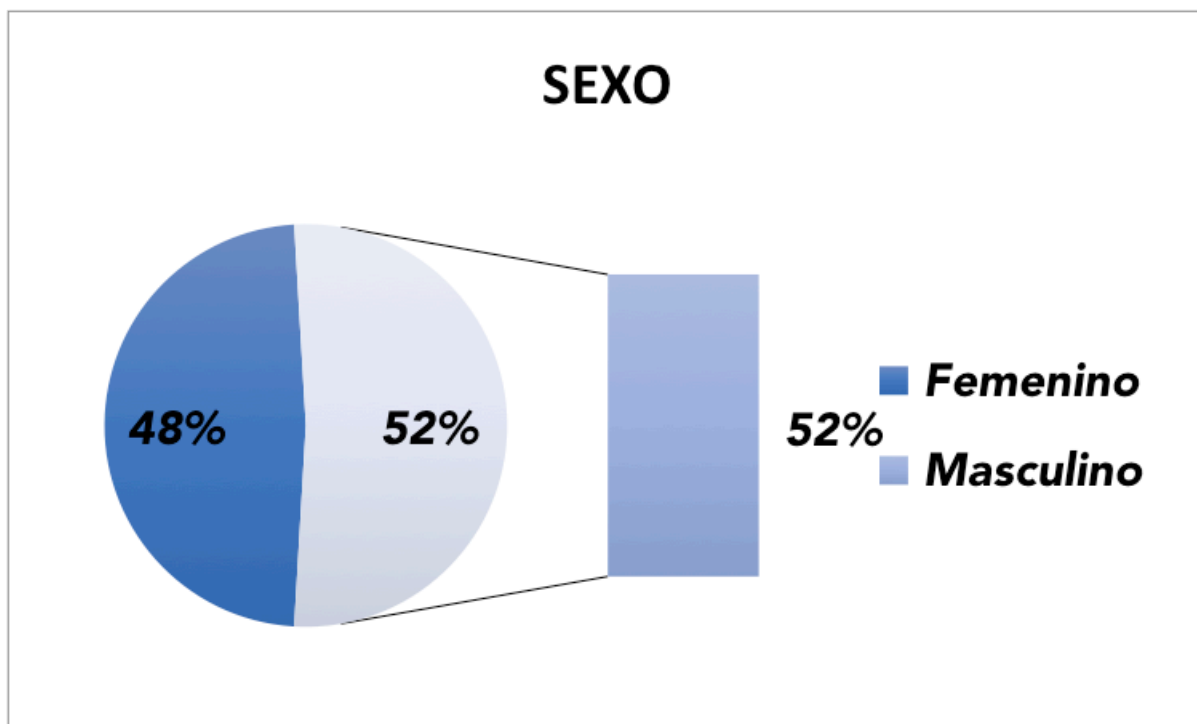
10.6 Cronograma de Actividades

ACTIVIDAD	Septiembre - nov 2018	Diciembre 2018- m a y o 2019	Junio 2018- julio 2019	A g o s t o 2019- septiembr e 2019	Octubre- noviembr e 2019	Diciembr e 2019- e n e r o 2020
RECOLECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA Y MUESTRA						
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO						
REVISIÓN Y REGISTRO DE PROTOCOLO						
A N Á L I S I S ESTADÍSTICO						

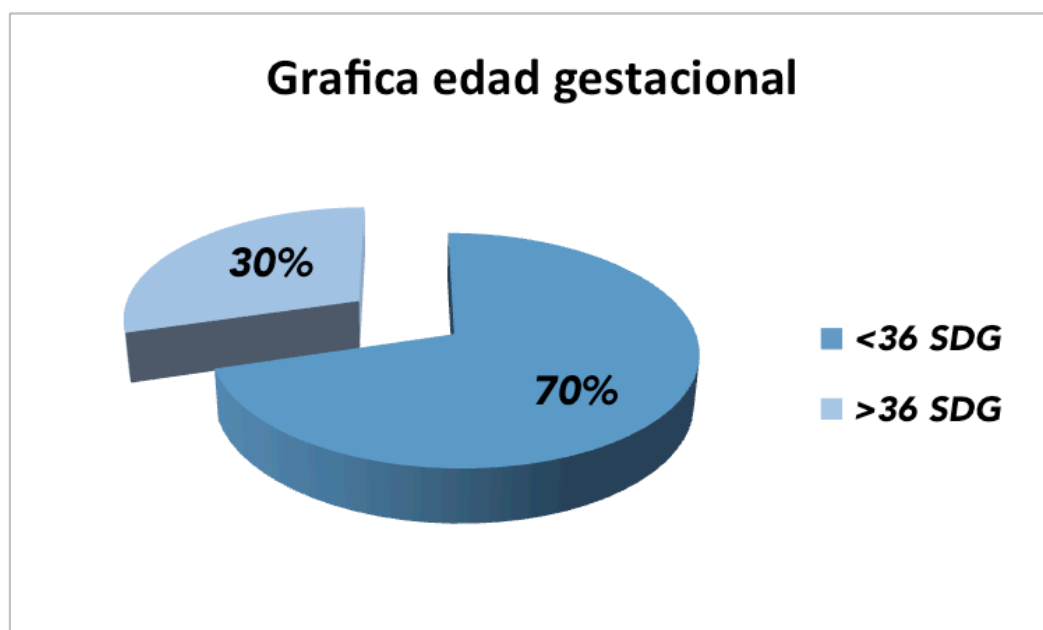
REPORTE DE RESULTADOS						
ELABORACIÓN DE TRABAJO FINAL						
ENTREGA DE TRABAJO FINAL						

12.- RESULTADOS

Se analizaron 99 expedientes con diagnóstico establecido de displasia broncopulmonar severa de los cuales sólo 54 cumplieron los criterios de inclusión redomino el sexo masculino 52% una relación hombre: mujer de 1.2:1 (Grafica 1), el 70% de los pacientes son recién nacidos pretermino (Grafica 2)

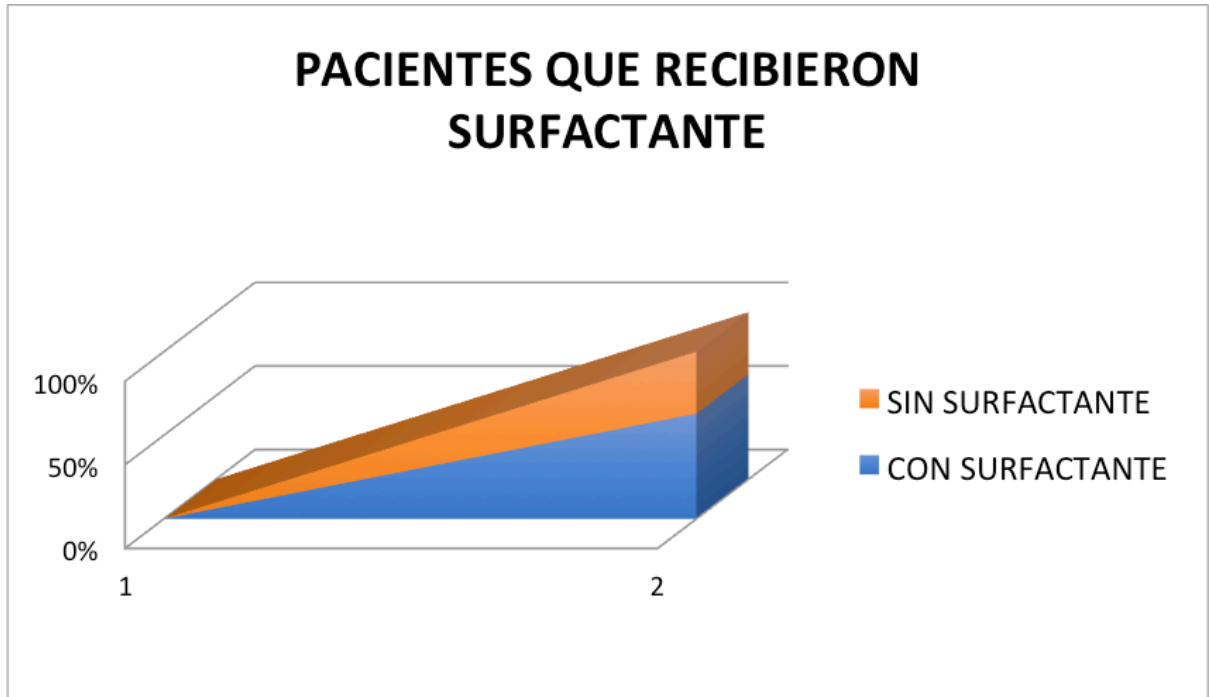


Gráfica 1



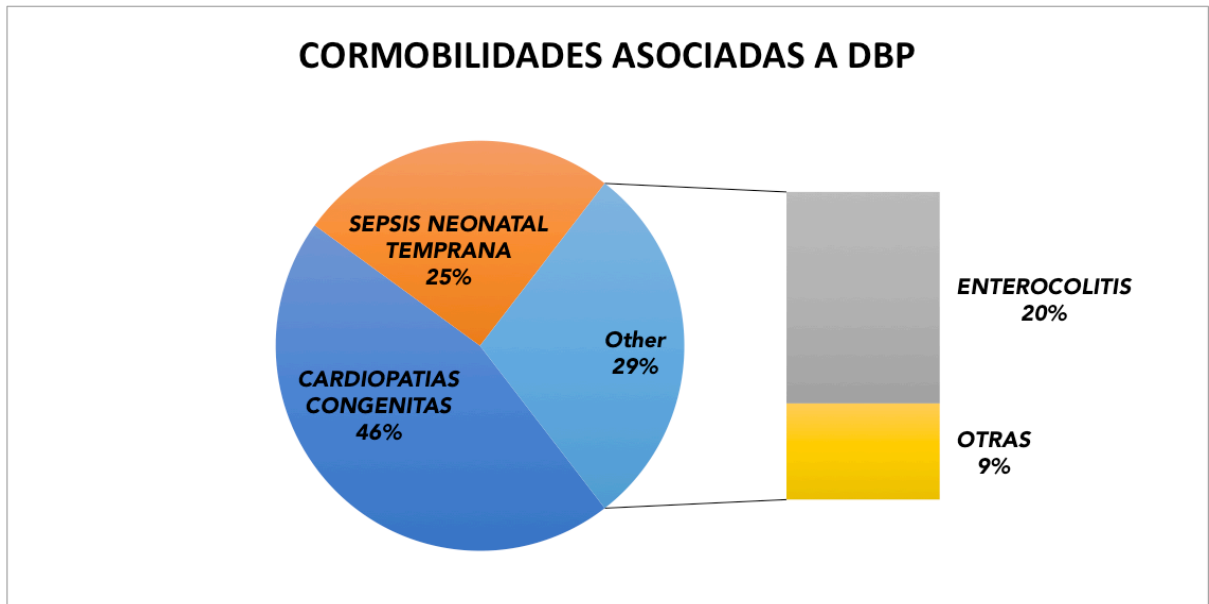
Gráfica 2

El 63% de los pacientes que no recibieron surfactante tuvieron estancias intrahospitalarias prolongadas (Gráfica 3), el promedio de días en fase III de la ventilación fue de 48 días, siendo el mínimo 28 días y el máximo 58 días, la estancia intrahospitalaria media fue de 44 días. Los días de estancia intrahospitalarios son inversamente proporcionales al grado de prematuridad del paciente.



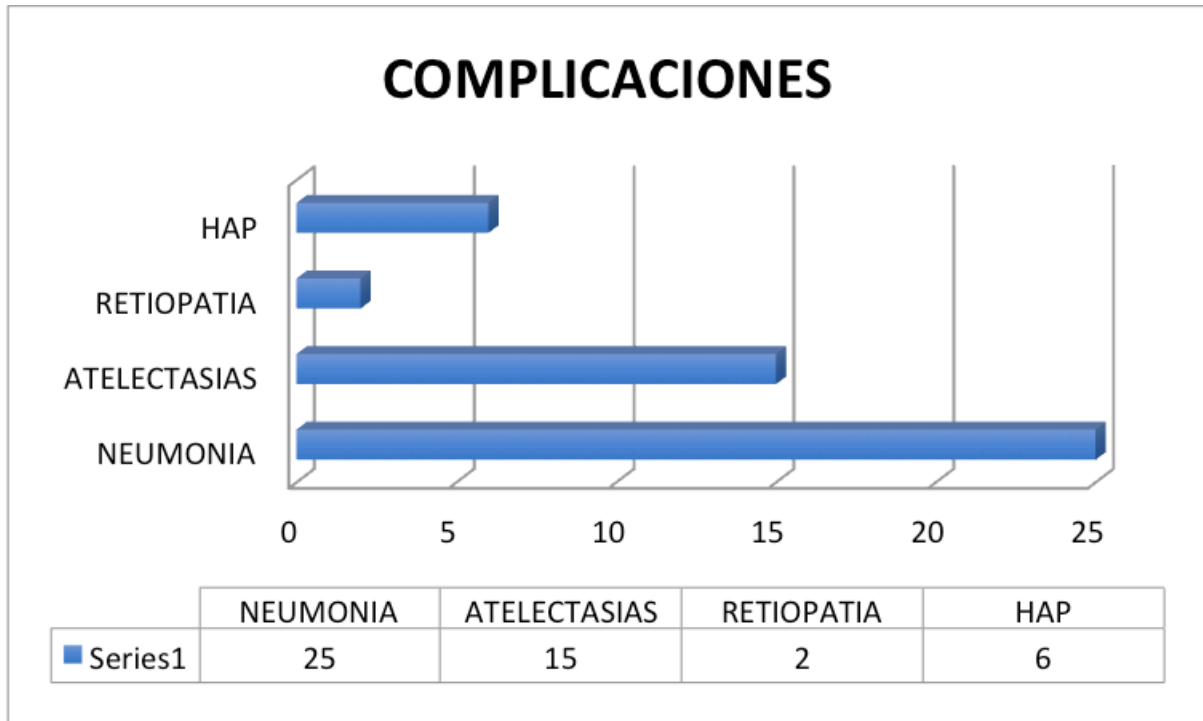
Gráfica 4

Las comorbilidades más frecuentes son cardiopatías congénitas, 45%; Sepsis neonatal temprana en un 25% ,enterocolitis 20% y un 10% lo conformaron (onfalocele, malformación anorrectal sin fístula, atresia esofágica, rubéola congénita, síndrome de down.) (Gráfica 5) De los 25 pacientes con cardiopatía congénita el 80% presentaba persistencia del conducto arterioso.



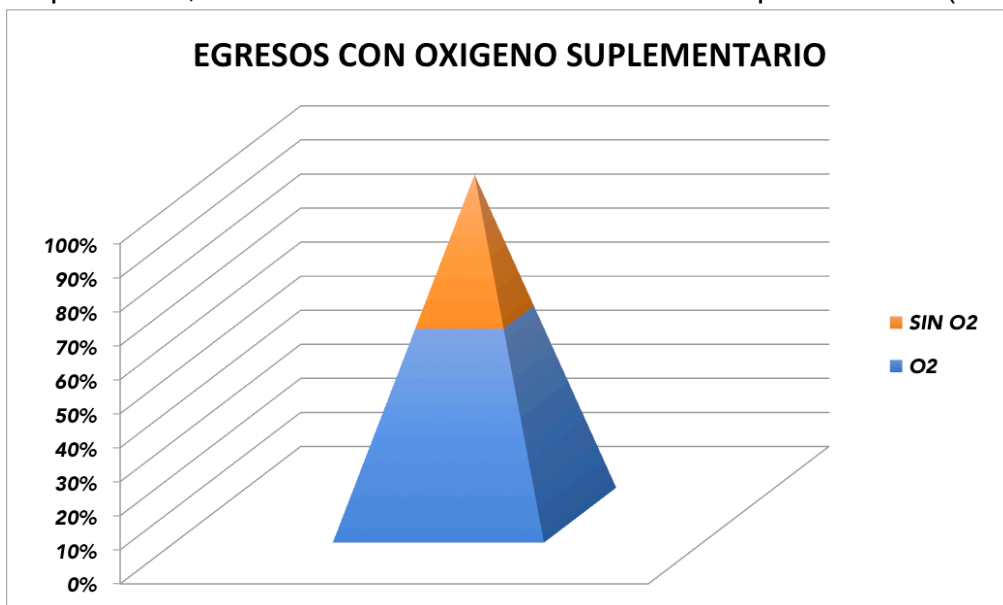
Gráfica 5

48 de los 54 pacientes analizados de los pacientes presentaron complicaciones las cuales fueron neumonía en un 46%, seguida de atelectasias en un 32%. retinopatía del prematuro 10%, hipertensión arterial pulmonar 12%, (Gráfica 6)



Gráfica 6

El 60% de los pacientes con DBP severa se egresan oxígeno domiciliario de estos 43 pacientes, el 23 contaban con el antecedente de prematurez .(Gráfica 7).



Gráfica 7

La sobrevivencia del paciente, de 54 pacientes estudiados , se registraron 11 defunciones, el 90% de las defunciones presentó como comorbilidad asociada la sepsis.

12.- DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro análisis realizado en el Hospital para el niño de 96 pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar severa, en un periodo de 10 años (2010-2010) Solo 54 cumplieron los criterios de Balancar(2).

La literatura mundial reporta un aumento de la incidencia en el genero masculino con una relacion 1.4 : 1.0 (8)De los 54 neonatos estudiados 48% correspondian al sexo femenino y 52% al sexo masculino con una relacion 1:1.2 similar al reportado; Con relacion a la edad gestacional 70% de los recién nacidos son pretérmino, de ellos el 44% de los pacientes son RN prematuro tardio, 38% prematuro moderado y el 18% prematuro extremo, el 100% de los prematuros extremos contaban con comorbilidades cardiacas, largas estancias hospitalarias y desnutrición, tres de cinco fueron egresados con oxígeno domiciliario , y dos pacientes fallecieron ambos contaban como comorbilidad sepsis neonatal temprana, de acuerdo con el consenso clínico de SIBEN la mitad de los recién nacidos pretérmino menores de 28 semanas desarrollan displasia broncopulmonar severa(2).

La DBP es el resultado de un mal desarrollo pulmonar, con disminución de la alveolización y de origen multifactorial(3) “Hospital para el niño Poblano” es un centro de referencia de tercer nivel, por lo tanto nuestra población cuenta con diferentes patologías factores de riesgo comparados con otras instituciones. Nuestros 54 pacientes tenían comorbilidades asociadas las que se reportaron en nuestro estudio son cardiopatías congénitas en un 46% de estas la persistencia del conducto arterioso estuvo presente en 80% de los pacientes concordando con la revisión de Tamayo M. (28)(16), sepsis neonatal se presentó en 25% de los pacientes y el 80% de estos falleció, el 20% presentó enterocolitis, el 9% se asociaron comorbilidades (onfalocele, malformación anorrectal sin fístula, atresia esofágica, rubéola congénita, síndrome de down), la literatura reporta que la persistencia del conducto arterioso aumenta el flujo sanguíneo a los pulmones, lo cual predispone a edema pulmonar, condicionando deterioro de la mecánica ventilatoria, y mayor tiempo de oxígeno suplementario, los cuales son factores cruciales para el desarrollo de una DBP severa.(4)(27).

El uso de surfactante de manera temprana y sus beneficios, se realizan técnicas como INSURE(intubar dar surfactante y extubar) no se recomienda la extubación esta demostrado que si el recién nacido pretermino requirió intubación es beneficioso vigilar de 2-4 horas si no requiere ventilación extubar, para prevenir la lesión de la vía aérea, se recomienda la técnica LIST (terapia menos invasiva) si el recién nacido tiene ventilación espontánea, en esta técnica se coloca un catéter intratraqueal delgado y no un tubo endotraqueal, reportando en la literatura menor lesión de la vía aérea (29). Nuestro análisis reportó que solo el 37%, los pacientes que recibieron surfactante presentaron periodos más cortos de ventilación mecánica, y el 100% de ellos sobrevivieron, se reporta que el uso de surfactante aumenta la supervivencia de pacientes prematuros, y modifica las características de la displasia broncopulmonar (4)(18)(12) el 63% al que no se le administró estuvo asociado a un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria.

En nuestro estudio se reportaron 11 defunciones reportando un 5% de nuestra muestra, como hallazgo importante el 100% de ellos cursó con sepsis neonatal temprana, la literatura reporta que la sepsis aumenta la mortalidad de pacientes con DBP(4)(27) hasta el momento no existe literatura que reporte la mortalidad de pacientes con displasia broncopulmonar severa. De los pacientes que se egresaron el 60% requirió oxígeno suplementario, ninguno de ellos requirió traqueostomía.

13.- CONCLUSIONES

La displasia broncopulmonar es una patología de origen multifactorial que afecta principalmente al recién nacido pretérmino siendo inversamente proporcional a la edad gestacional encontrado que el 70% de nuestros pacientes son recién nacidos pretérmino, es importante dirigir nuestra prevención primaria a prevenir el parto pretérmino, por otro lado la comorbilidad que se asoció a mayor riesgo de mortalidad fue la sepsis neonatal temprana (100%). El uso de surfactante se asoció a menor tiempo de estancia intrahospitalaria.

A pesar de los avances en el cuidado del recién nacido la DBP, continúa siendo de las principales causas de morbimortalidad en los recién nacidos pretérmino; La prevención y el manejo multidisciplinario es crucial para mejorar la calidad de vida de estos pacientes a largo plazo.

14.- BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchez Luna M, et al. Displasia Broncopulmonar : definiciones y clasificación , *Pediatra*, 2013; 54:228-234
2. Augusto Sola MD Recomendaciones del VII consejo clínico DE SIBEN para Displasia Broncopulmonar , *Academia Americana de Pediatría*, 2020; 1526-9906.
3. Morcillo F, Izquierdo I, López J Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. Cobos N y Perez Yarza E. editores . *Tratado de Neumología 2da Edición*. Madrid Ergon 315-42
4. guía de práctica clínica
5. Duck Hernandez E, Cullen Benitez PJ, Salgado Ruiz E , Guzman Cisneros B. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión Bibliográfica *Anales MÉDICOS (mEX)* 2012: 57: 223 231
6. W.H. Northway, R.C. Rosan, D.Y. Porter Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia*. *N Engl J Med*, 276 (1967), pp. 357-368
7. Gasque J. Displasia Broncopulmonar. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2010;77:27-37.
8. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
McCarthy MUS. Recommendations for antenatal corticosteroids. *Lancet*. 1994;343:726.
9. Lule M et al La nueva Broncodisplasia Pulmonar parte I, *Rev Inst Enf Resp Mex*, 21:2008
10. Adam EW, Harrison MC, Counsell SJ, et ál. Increased lung water and tissue damage in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2004;145:506
11. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2003; 451–456
12. Mir R, Fariña D, Sola A. Displasia broncopulmonar. En: Sola A, Golombek S, eds *Cuidando Al Recién Nacido a la Manera de SIBEN*, Tomo I. Santa Cruz, Bolivia: Edisiben; 2017

13. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, et al. Controversy surrounding the use of home oxygen for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2004; 24:36.
14. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126:443.
15. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:607
16. Bhattacharya S, Go D, Krenitsky DL, et al. Genome-wide transcriptional profiling reveals connective tissue mast cell accumulation in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):349–358
17. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(4):825-830.
18. Bhandari V, Gruen J. The Genomics of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neoreviews*. 2007;8:336-44.
19. Augusto Sola Md
20. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks gestation. *Am J Perinatol*. 2015;32(7):675
21. Reese J, Shelton EL, Slaughter JC, McNamara PJ. Prophylactic indomethacin revisited. *J Pediatr*. 2017;186:11–14.e1
22. Clyman RI, Liebowitz M. Treatment and nontreatment of the patent ductus arteriosus: identifying their roles in neonatal morbidity. *J Pediatric*. 2017;189:13–17
23. Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1: CD010941
24. Piersigilli F, Bhandari V. Biomarkers in neonatology: the new “omics” of bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1758–1764
25. Koroglu OA, Onay H, Cakmak B, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2014;76(2):171–176
26. Al-Ghanem G, Shah P, Thomas S, et al. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2017;37(4):414–419
27. Clyman RI, Liebowitz M. Treatment and nontreatment of the patent ductus arteriosus: identifying their roles in neonatal morbidity. *J Pediatr*. 2017;189:13–17

28. Tamayo M, Betancourt M. Salinas A Conducto arterial persistente y desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con muy bajo peso al nacer Hospital Universitario San Vicente, 2014; 134 14-19
29. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4(4):CD003063

30.

yolirox2@yahoo.com.mx