
ARTÍCULO ORIGINAL

Factores predictores para la producción de displasia broncopulmonar en el recién nacido de pretérmino

Carlos Antonio Tapia-Rombo,* Norma Elisa Córdova-Muñiz,*
Julio César Ballesteros-Del-Olmo,* Ana María Guillermina Aguilar-Solano,* Luisa Sánchez-García,**
Gladis Alicia Gutiérrez-González,** María Luisa Cuevas-Urióstegui***

* Servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, (UMAE).
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

** UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

*** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Predictors factors for the production of bronchopulmonary dysplasia in the preterm newborn

ABSTRACT

Introduction. The bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a lung illness chronicle that is developed in preterm newborn (PTNB) mainly, secondary to multiple factors of risk which have not been studied completely. **Objective.** To determine the predictors factors (of risk factors) for the production of BPD in the PTNB of 28 at 36 weeks of gestational age. **Material and methods.** Eighty medical records from January 2004 to May 2006 of PTNB that there was received mechanical attendance to the ventilation (MAV) at least 24 hrs were reviewed retrospectively. They were divided in two groups: group A, PTNB that had BPD, composed of 40 patients (cases) and group B, PTNB with MAV but that had not developed BPD due to the procedure of 40 patients too (controls). It was used descriptive and inferential statistic. Odds ratio (OR) and multivariate analysis were used to study predictors factors. Statistical significance was considered with $P < 0.05$. **Results.** There was significant difference of the supply of the intravenous (IV) fluids the days 2, 3, 4 and 7 of extrauterine life (EUL), of the oxygen inspired fraction (FiO_2) of in the day 7 of being had initiate the MAV, of the peak inspiratory pressure (PIP) in the day 1 and 3 of being had initiate the MAV everything to favor of the cases, with $P < 0.05$. In the multivariate analysis was significative in the intake of IV fluids $\geq 140 \text{ mL} \times \text{kg}$ of weight \times day to the fourth day of EUL, the oxygen arterial pressure (PaO_2) $> 70 \text{ mm Hg}$ for > 4 days, reintubations number (two or more times) and the symptomatic patent ductus arteriosus (PDA), all with $P < 0.05$. **Conclusions.** We concluded that, in critically sick PTNB, they exist one series of well-known risk factors but more specified in this study that they should avoid as much as possible; the handling of the liquids IV should be cautious, not to spend of

RESUMEN

Introducción. La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que se desarrolla en recién nacidos de pretérmino (RNPT) principalmente, secundaria a múltiples factores de riesgo, los cuales no se han estudiado completamente. **Objetivo.** Determinar los factores predictores (de riesgo) para la producción de DBP en el recién RNPT de 28 a 36 semanas de edad gestacional. **Material y métodos.** En forma retrospectiva se revisaron los expedientes de 80 RNPT de enero del 2004 a mayo del 2006 que habían amerritado asistencia mecánica a la ventilación (AMV) por lo menos 24 hrs. Se formaron dos grupos, el A que se refería a los pacientes que desarrollaron DBP, es decir los casos compuesto por 40 pacientes, y el B, los que no presentaron la enfermedad, los controles, de 40 pacientes también. Se utilizó la estadística descriptiva y la inferencial. Para buscar la asociación de los factores predictores se utilizó el OR (razón de momios) y el análisis multivariado. Se consideró zona de significancia cuando la $P < 0.05$. **Resultados.** Hubo diferencia significativa del suministro de los líquidos intravenosos (IV) los días 2, 3, 4 y 7 de vida extrauterina (VEU), de la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) en el día 7 de haberse iniciado la AMV, de la presión inspiratoria pico (PIP) en el día 1 y 3 de haberse iniciado la AMV todo a favor de los casos, con $P < 0.05$. En el análisis multivariado se encontró significancia con el ingreso de líquidos IV $\geq 140 \text{ mL} \times \text{kg}$ de peso \times día al cuarto día de VEU, la presión arterial de oxígeno (PaO_2) $> 70 \text{ mm Hg}$ por > 4 días, el número de reintubaciones (dos o más) y la persistencia del conducto arterioso (PCA) sintomático con $P < 0.05$. **Conclusiones.** Se concluye que, en RNPT clínicamente enfermos, existe una serie de factores de riesgo conocidos pero más precisados en este estudio, que deben de evitarse en lo posible; el manejo de los líquidos IV debe ser cauteloso, no pasar de $139 \text{ mL} \times \text{kg} \times$ día al 4to día de VEU, no ser tan permisivos con la PaO_2 manteniéndola en valores $\leq 70 \text{ mm Hg}$ después

139 mL x kg x day to the 4th day of EUL, not to be so permissive with the PaO₂ maintaining it in values ≤ 70 mm of Hg after four days, to avoid as much as possible the reintubations and to treat the but quick the symptomatic PDA still without that it is significant, to diminish this way, the risk of BPD.

Key words. *Preterm newborn. Complications. Mechanical ventilatory. Bronchopulmonary dysplasia. Risk factors. Predictors factors.*

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez en 1967 por Northway, *et al.*; en esa época ella se desarrollaba en recién nacidos (RN) con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) quienes habían recibido altas concentraciones de oxígeno y presiones en las vías aéreas, con ventilación mecánica, que resultaban en inflamación, fibrosis e hipertrofia de la musculatura lisa en la vía aérea pequeña.¹

Para esta enfermedad ha habido diferentes definiciones^{2,3} considerándose una de las más prácticas la realizada por Jobe y Bancalari E.⁴ en donde postulan los criterios diagnósticos tomando en cuenta la edad gestacional y la clasifican como leve, moderada y severa de acuerdo con las necesidades de O₂ y limitan el término de DBP a los casos más graves de ella (etapa IV de Northway).¹

El riesgo de desarrollar DBP es de 50% en RN menores de 30 semanas de edad gestacional y peso < 1,500 g y menos de 10% en > 1,500 g.⁵ La incidencia de DBP depende de la definición utilizada y de la población estudiada,^{6,7} su origen es multifactorial y depende de la naturaleza de la lesión, de los mecanismos de respuesta o de la incapacidad del neonato para responder adecuadamente a la agresión.

El manejo ventilatorio con presión positiva parece ser un factor importante en el desarrollo de DBP, aunque factores como la toxicidad de oxígeno, la prematuridad, la predisposición genética, la inflamación, la administración excesiva de líquidos que favorece la persistencia del conducto arterioso (PCA)⁸⁻¹⁰ y barotrauma, pueden representar un papel importante en la etiología de la DBP.⁸ También hay otros factores asociados al incremento en el riesgo de DBP tales como infección por *U. urealyticum* y nutrición inadecuada.¹¹⁻¹³

Marcadores clínicos de barotrauma y toxicidad de oxígeno relacionados a la frecuencia de DBP muestran un mayor riesgo cuando la presión inspiratoria pico (PIP) máxima es mayor de 25 cm H₂O con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) al 100% al primer

de cuatro días, evitar en lo posible las reintubaciones y tratar lo más rápido la PDA sintomática, aun sin que sea significativo, para disminuir así, el riesgo de DBP.

Palabras clave. Recién nacido pretérmino. Complicaciones. Ventilación mecánica. Displasia broncopulmonar. Factores de riesgo. Factores predictores.

día de vida o con incremento sólo de esta última en la primera semana de vida,¹⁴ asimismo, la DBP se puede asociar a volutrauma.¹⁵

Se ha visto también que la hipocapnia aumenta el riesgo de DBP, con presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) menor de 40 mm Hg en las primeras 48 a 96 horas de vida;¹⁶⁻¹⁸ sin embargo, en la ciudad de México por su altura (2,240 m sobre el nivel del mar) la PaCO₂ que se considera normal es de 33 mm de Hg.¹⁹ Además se ha demostrado un incremento en el riesgo de DBP en presencia de SDR asociado o no a sepsis y PCA.^{9,20,21}

Otros factores predictores de DBP estudiados están la interleucina 6 en el aspirado traqueal como marcador fetal de inflamación pulmonar aunado a la PCA.²² En otro estudio Bhering, *et al.* después de buscar los factores predictores en la primera semana de vida extrauterina en 247 RN menores de 34 semanas de edad gestacional con pesos menores a 1,500 g, de los cuales 68 la habían desarrollado, posterior al análisis multivariado, los factores encontrados fueron: edad gestacional ≤ 30 semanas, PCA, asistencia mecánica a la ventilación (AMV) > 2 días y pérdida de peso > 15%.²³ En otro estudio de De Felice, *et al.*²⁴ se estudiaron 75 RN de pretérmino, de los cuales 25 desarrollaron DBP, se les midió la reflectancia de luz sobre la mucosa oral entre el día 1 y 28 de vida extrauterina usando una imagen de espectrofotometría con una longitud de onda entre 400 y 700 nm; una baja reflectancia, entre 640 y 700 nm de longitud de onda fue encontrada para predecir la presencia de DBP.

El tratamiento es con ventilación mecánica, oxígeno suplementario, restricción de líquidos, diuréticos, broncodilatadores, agentes muscarínicos (bromuro de ipatropio), teofilina, cromoglicato, esteroides, fisioterapia respiratoria, buen apoyo nutricional, vitamínicos, antioxidantes, transfusiones de sangre, etc.²⁵

Nuestra hipótesis de trabajo fue que la prematuridad, PIP mayor de 25 cm H₂O, FiO₂ al 100% por tres días, PaCO₂ menor de 40 mmHg durante 24 horas por lo menos, hiperoxemia mayor de 70 mm Hg 24 horas por lo menos, el SDR, PCA significativo

(que influye en la insuficiencia respiratoria), sepsis, sobrehidratación en los primeros cuatro días de vida, en los RN sometidos a AMV, uno o más de ellos son factores que pueden predecir el desarrollo de DBP.

El objetivo de este estudio fue determinar los factores predictores para la producción DBP en el RN de pretérmino del Servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza y de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco-Obstetricia No.3, ambos del Centro Médico Nacional La Raza (hospitales de tercer nivel de atención para pacientes asegurados).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles (anidados en una cohorte), para ello se revisaron los expedientes de pacientes, que todos cumplieron con los criterios de selección. De acuerdo al tamaño de la muestra, el grupo A (casos) estuvo conformado por 40 pacientes y el B (controles) por el mismo número de pacientes, durante el periodo comprendido de enero del 2004 a mayo del 2006 de los servicios de los hospitales mencionados.

Se definió como casos a aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de selección y que desarrollaron DBP independientemente de que hubieran presentado SDR al nacer u otra patología pulmonar o cardiovascular (neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a problemas pulmonares, PCA, barotrauma) y controles a aquéllos que cumplieron con los mismos criterios y que presentaron patologías como las ya mencionadas pero que no desarrollaron DBP. Por cada caso hubo un control.

Los criterios de inclusión fueron pacientes prematuros con edad mayor de 28 días de vida extrauterina, con necesidad de $O_2 > 21\%$ por más de cuatro semanas, pero aquéllos con menos de 32 semanas de edad gestacional hasta la semana 36 de edad postmenstrual, del sexo masculino o femenino con antecedentes de haber nacido entre las 28 y 36 semanas de gestación, sometidos a ventilación mecánica en algún momento de su vida por 24 horas como mínimo e ingresados en el primer día de vida extrauterina en los servicios citados, en los que se corroboró o se hizo el diagnóstico de DBP durante el tiempo de estancia en ellos, basado en los criterios de Jobe y Bancalari.⁴

Los criterios de exclusión fueron pacientes con malformaciones congénitas mayores asociadas (del sistema nervioso central, cardiovasculares, gastro-

intestinales y/o respiratorias) y que los expedientes estuvieran incompletos.

Metodología

Por el médico de base y el residente de 4to año de pediatría médica se obtuvieron los expedientes de los RN que estuvieron hospitalizados los servicios anotados antes, de enero del 2004 a mayo del 2006 en forma consecutiva y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se consideraron las siguientes definiciones de las variables estudiadas: Displasia Broncopulmonar (DBP), proceso inflamatorio pulmonar difuso en el prematuro secundario al uso de AMV con cambios radiológicos caracterizados por densidades intersticiales difusas acompañado o no de burbujas, con microatelectasias y necesidades de oxígeno por arriba del 21% (0.21) hasta después de 28 días de VEU, pero aquéllos con menos de 32 semanas de edad gestacional hasta la semana 36 de edad postmenstrual.⁴ La DBP se consideró como la variable de desenlace.

Las variables que se consideraron predictoras para la producción de DBP fueron: Prematurez se le denominó así al individuo nacido entre la semana 28 y 36 de edad gestacional, después de ser valorado por el método de Capurro A;²⁶ PIP, a la máxima presión generada durante la fase inspiratoria para introducir la mezcla de gases en los pulmones durante la AMV; FiO_2 a la cantidad de oxígeno necesaria para oxigenar al paciente manteniendo una PaO_2 para la ciudad de México de por lo menos 55 mm de Hg, pero con una saturación de O_2 no menor de 88%;²⁷ hipocapnia a la cantidad de $PaCO_2$ menor a la normal, y para la ciudad de México < 33 mm de Hg;¹⁶ hiperoxemia a la cantidad de oxígeno mayor a las normales medida en sangre arterial y a nivel de la ciudad de México no > 70 mm Hg;¹⁹ sobrehidratación a la cantidad excesiva de líquidos administrados de acuerdo con la edad gestacional y peso por la vía intravenosa (IV), se reflejó en un incremento del peso neto en los primeros cuatro días de vida de más de 25 g/día acompañado de edema; sepsis, al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica desencadenado como reacción del organismo ante una infección con presencia de datos clínicos inespecíficos (inestabilidad térmica, apnea, somnolencia, cianosis, intolerancia a la alimentación, distensión abdominal, etc.) y dos o más de laboratorio (leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia, índice bandas/neutrófilos mayor de 0.2, con cultivo positivo o negativo); PCA sintomático, a la presencia del 6º arco aórtico por falta del cierre o reapertura del

misimo en los primeros días de vida con soplo cardiaco sistólico o continuo, pulsos periféricos aumentados y sin descompensación hemodinámica que de acuerdo con la clasificación de Yeh,²⁸ debería tener un valor no mayor de 2, este conducto no influye en la insuficiencia respiratoria, se corroboró por ecocardiograma Doppler; PCA significativo a la presencia del 6º arco aórtico por falta del cierre o reapertura del mismo en los primeros días de vida, más datos clínicos (hiperdinamia, pulsos periféricos amplios, soplo cardiaco sistólico o continuo asociado o no a descompensación hemodinámica) que influye agravando la insuficiencia respiratoria y que de acuerdo con la clasificación de Yeh²⁸ tiene un valor de 3 o más, y con ecocardiograma Doppler que reporte presencia de conducto arterioso, con relación AI: Aorta mayor de 1.36: 1; síndrome de dificultad respiratoria (SDR), a la insuficiencia respiratoria asociada a RN prematuros por deficiencia de surfactante y colapso alveolar secundario, con datos de dificultad respiratoria, con cambios radiológicos como infiltrado reticulogranular difuso bilateral acompañado o no de broncograma aéreo y disminución de la luminosidad pulmonar bilateral; enfisema intersticial pulmonar (EIP), a la ruptura alveolar con paso del aire del intersticio a las vainas broncovasculares y radiográficamente la presencia de imágenes serpinginosas del centro a la periferia, con burbujas pequeñas, corroboradas por un médico radiólogo; neumonía, a la infección del parénquima pulmonar con la presencia de datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica y datos de dificultad respiratoria apoyados en la presencia de hallazgos radiológicos de ocupación aérea alveolar uni o bilateral; insuficiencia cardiaca, a la incapacidad del corazón de proporcionar suficiente aporte de sangre para satisfacer las necesidades del organismo, en ausencia de hipovolemia, produciendo signos y síntomas de insuficiencia del hemicardio derecho, izquierdo o ambos, con la presencia de signos clínicos como taquipnea, taquicardia, dificultad respiratoria, signos de congestión venosa sistémica (hepatomegalia), con datos radiológicos de cardiomegalia, congestión venosa pulmonar y/o edema pulmonar; barotrauma, a la lesión pulmonar que se produce como consecuencia de la ventilación mecánica con presión positiva y que engloba una serie de entidades clínicas como neumotórax (aire en el espacio pleural), neumomediastino (aire en el mediastino), neumopericardio (aire en pericardio) y EIP, apoyadas en datos clínicos y radiográficos corroborados por un médico radiólogo.

El tamaño de la muestra se obtuvo de acuerdo con Young²⁹ tomando en cuenta un nivel alfa unimargi-

nal de 0.05, un nivel beta de 0.20 y un porcentaje de diferencia de los factores de riesgo entre los casos y los controles de 50%, después de pensar (ya que en la bibliografía no se menciona), que en 80% de los casos estos factores se presentan en los pacientes que van a tener DBP y en 30% en los que no la presentan, lo que resultó en un total de 40 pacientes de cada grupo, con una relación de 1:1, casos:controles.

El análisis estadístico se hizo a través de la estadística descriptiva usando medidas de tendencia central y de dispersión y la inferencial a través de t de Student para muestras independientes y cuando la población no tenía una distribución normal, la U de Mann-Whitney; también se utilizó al análisis de varianza para un solo factor. Para las variables categóricas nominales se usó la chi cuadrada o en su defecto la probabilidad exacta de Fisher y para los factores predictores para la presentación DBP se usó la razón de momios (OR) y el análisis multivariado a través de la regresión logística múltiple. Se usó el SPSS versión 11.5 para el análisis de los datos obtenidos.

RESULTADOS

De los 40 pacientes del grupo A (casos) 26 fueron del sexo masculino (65%) y 14 del femenino (35%) y en el grupo B (controles), 19 masculinos (47.5%) y 21 femeninos (52.5%), sin diferencia estadística entre ellos ($P = 0.17$).

Los diagnósticos motivo de ingreso en ambos grupos se pueden apreciar en el cuadro 1 y como se puede observar no hubo diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$).

La edad gestacional, el peso al nacimiento y Apgar tampoco mostraron diferencias significativas (Cuadro 2).

Cuando se compararon con otros factores estudiados, se encontró que con respecto a los líquidos promedio utilizado entre los casos y controles hubo

Cuadro 1. Diagnósticos motivo de ingreso al Servicio de Neonatología y de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Ginecología Núm. 3 del Centro Médico Nacional La Raza (ambos grupos).

Diagnóstico	Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)	p
SDR	24	24	0.81 (NS)
Neumonía	8	9	1.0 (NS)
Asfixia perinatal	5	3	0.7 (NS)*
Fetopatía toxémica	3	4	1.0 (NS)*

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria. NS: No significativo. * Probabilidad exacta de Fisher.

diferencia significativa a favor de los casos en los días dos, tres y cuatro de vida ($P < 0.05$), no así en los días restantes durante la primera semana de VEU ($P > 0.05$); sin embargo, en relación a la diferencia en peso durante la primera semana entre casos y controles no mostró tal diferencia (F de 1.56, $P = 0.08$). Y cuando se realizó el análisis de varianza entre los días cuatro a siete de VEU con respecto al peso, tampoco se encontró diferencia significativa entre ellos (F de 1.82, $P > 0.05$). Los días restantes hasta el 14 tampoco mostraron diferencias significativas ($P > 0.05$).

En relación a la FiO_2 durante los primeros días entre los casos y controles se encontró que hubo diferencia significativa sólo en el día 7 a favor de los casos. En el resto del tiempo no hubo tal diferencia. Con respecto a la PIP se encontró que durante los primeros días hubo diferencia en el primero y tercer días de VEU todo a favor de los casos; en el resto del tiempo no hubo significancia estadística. En relación al ciclado no existió diferencia durante los pri-

Cuadro 2. Algunas características de la población estudiada en ambos grupos.

Características estudiadas	Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)	p
Edad gestacional (semanas)			
Promedio (\pm DE)	30 (2.1)	30.3 (2.2)	0.47 (NS)
Mínimo-máximo	28-36	28-35	
Peso al nacimiento (g)			
Promedio (\pm DE)	1,326 (470)	1,434 (463)	0.3 (NS)
Mínimo-máximo	775-2,800	700-2,675	
Apgar a los 5 min			
Mínimo-máximo	2-9	6-9	
Mediana	7	8	0.28 (NS)*

DE: Desviación estándar. NS: No significativo * U de Mann-Whitney.

Cuadro 3. Fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), PIP (presión inspiratoria pico) y ciclado, empleados en ambos grupos.

M. aplicac	FiO_2 (porcentaje)		PIP (cm de H_2O)		Ciclado (ciclos x min)	
	Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)	Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)	Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)
1er día: Promedio (\pm DE)	85 (19.5)	80.8 (19.0)	21.2 (6.3)*	18 (4.8)	57.2 (15.3)	52.8 (14.9)
2do día: Promedio (\pm DE)	73.7 (24.1)	68.6 (21.2)	20.8 (8.2)	17.3 (6.4)	51.6 (21.1)	42.7 (13.0)
3er día: Promedio (\pm DE)	71.37 (24.5)	66.7 (21.0)	30.3 (8.0)*	15.7 (5.9)	47.8 (17.8)	43 (15.7)
4to día: Promedio (\pm DE)	68.7 (21.0)	63.5 (18.5)	18 (6.6)	15.2 (6.9)	47 (20)	39.3 (18.8)
5to día: Promedio (\pm DE)	65.9 (20.7)	54.5 (17.2)	17.8 (7.6)	14.5 (4.9)	43 (18.9)	37.3 (19.6)
6to día: Promedio (\pm DE)	62.5 (19.6)	56.6 (17.9)	17.5 (7.1)	13.7 (3.6)	39.4 (18.4)	37.6 (17.9)
7mo día: Promedio (\pm DE)	61.4 (21.3)*	46.7 (19.0)	16.8 (6.8)	13 (3.3)	37.4 (19.3)	33.9 (16.0)

M. aplicac: Momento de aplicación. FiO_2 100%: 1. DE: Desviación estándar. * $P < 0.05$.

meros días (Cuadro 3) y tampoco del 8 al 14 ($P > 0.05$); igualmente con respecto a la PaO_2 en los primeros días se vio que no hubo diferencia significativa (Cuadro 4) y lo mismo sucedió del día 8 al 14; y con la PaCO_2 en los primeros días tampoco se encontró diferencia significativa (Cuadro 5) ni hasta los 14 días con $p > 0.05$. No se contempló la presión media de vías aéreas por no aparecer anotadas en la mayoría de los expedientes.

Cuadro 4. Comparación del oxígeno arterial entre los grupos A (casos) y B (controles). Primeros siete días.

PaO_2 mm de Hg	Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)	p
1er día: Promedio (\pm DE)	86±51	91±46	0.67 (NS)
2do día: Promedio (\pm DE)	83.41±36	84.4±32	0.9 (NS)
3er día: Promedio (\pm DE)	79.5±24	80.6±22.2	0.84 (NS)
4to día: Promedio (\pm DE)	84.3±19.4	77.7±16.5	0.16 (NS)
5to día: Promedio (\pm DE)	88.4±22	84.9±25	0.58 (NS)
6to día: Promedio (\pm DE)	87±23.4	81.35±34	0.47 (NS)
7mo día: Promedio (\pm DE)	85±25.3	75.6±28	0.26 (NS)

DE: Desviación estándar. NS: No significativo.

Cuadro 5. Comparación del bióxido de carbono arterial entre los grupos A (casos) y B (controles). Primeros siete días.

PaCO_2 mm de Hg	Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)	p
1er día: Promedio (\pm DE)	32 (8.4)	28.5 (9.0)	0.1 (NS)
2do día: Promedio (\pm DE)	30.2 (7.8)	31.6 (8.0)	0.44 (NS)
3er día: Promedio (\pm DE)	37.5 (10.3)	37 (11.0)	0.81 (NS)
4to día: Promedio (\pm DE)	38.5 (13.7)	36.6 (8.8)	0.52 (NS)
5to día: Promedio (\pm DE)	41.6 (15.2)	38 (9.3)	0.34 (NS)
6to día: Promedio (\pm DE)	43 (15.0)	39 (11.0)	0.30 (NS)
7mo día: Promedio (\pm DE)	39.5 (11.4)	37 (11.3)	0.5 (NS)

DE: Desviación estándar. NS: No significativo.

Los factores mencionados anteriormente y otros, cuando se estudiaron a través del OR en el análisis bivariado, se pueden apreciar en el cuadro 6. Se hizo un punto de corte con $\text{PaCO}_2 < 30$ mm de Hg desde el primer día hasta el 14, sin que hubiera diferencia significativa entre los dos grupos en ninguno de los días, $P > 0.05$.

En el análisis multivariado se encontró que mostró significancia el aporte de líquidos IV a ≥ 140 mL x kg x d al 4to día de VEU, la PCA sintomática, re-

intubaciones dos o más y la PaO_2 mayor a 70 mm de Hg por más de cuatro días, datos similares en parte al análisis bivariado (Cuadro 7).

La edad de inicio de la AMV en el grupo A fue de 1.2 ± 0.61 y en el B de 1.32 ± 0.94 días con t de 0.55 y P de 0.57 (no significativa). El tiempo total de ventilación en el grupo A fue de 27.6 ± 16.7 y en el B de 4.8 ± 2.9 días con diferencia estadísticamente significativa, $P < 0.05$.

Cuadro 6. Factores de riesgo (predictores) para la producción de displasia broncopulmonar, estudiados en ambos grupos, A (casos) y B (controles). Análisis bivariado.

Factor estudiado	Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)	OR	IC 95%	p
• Peso de 1,000 g o menos	14	10	1.62	0.61-4.2	0.33 (NS)
• Edad gestacional 30 sem o menos	25	25	1	0.4-2.5	1 (NS)
• Apgar 6 o menos	8	6	1.4	0.44-4.5	0.55 (NS)
• AMV 7 días o más	38	12	44.3	9.2-214.0	0.01
• Reintubaciones dos o más	22	2	23.2	4.9-109.7	0.001
• FiO_2 de 1 (100%) por lo menos 1 día	23	13	2.8	1.13-7.0	0.03
• Ciclado 60 o más por min un día por lo menos	26	15	3.09	1.24-7.7	0.015
• Ciclado de 60 o más por min tres o más días	20	5	7	2.3-21.5	< 0.001
• PIP > 25 cm H ₂ O igual o mayor a 1 día	18	9	2.8	1.07-7.42	0.03
• $\text{PaO}_2 > 70$ mm Hg por > 4 días	37	11	32.5	8.3-127.5	0.001
• $\text{PaCO}_2 < 40$ mm Hg por lo menos 5 días	35	12	16.33	5.14-51.8	0.001
• SDR	33	38	0.24	0.05-1.45	0.15 (NS)
• Sepsis	38	31	5.51	0.99-24.2	0.051 (NS)
• PCA sintomática	22	5	8.55	2.49-31.8	< 0.0001
• PCA significativo	16	2	12.66	2.43-48.2	< 0.005
• Neumonía	16	5	4.66	1.35-17.0	0.011
• EIP	4	0	NC	NC	0.057 (NS)
• Líquidos ≥ 140 mL/Kg/d 24 hrs por vía IV, al 4to día de vida extrauterina	14	4	4.8	1.27-19.9	0.01
• Líquidos vía IV > 180 mL/Kg/d 24 hrs por lo menos uno de los primeros 7 días de vida extrauterina	10	4	3	0.85-10.5	0.7 (NS)
• Aminofilina 1 dosis por lo menos	23	33	0.28	0.089-0.89	0.028*
• Esteroides inhalados o IV, 24 hrs por lo menos	16	8	2.6	0.88-8.2	0.08 (NS)
• Diuréticos IV por lo menos 24 hrs	29	11	6.95	2.35-21.15	0.0001

OR: Razón de momios. IC: Intervalo de confianza. Sem.: Semanas. AMV: Asistencia mecánica ventilatoria. FiO_2 : Fracción inspirada de oxígeno. PIP: Presión inspiratoria pico. PaO_2 : Presión arterial de oxígeno. PaCO_2 : Presión arterial de dióxido de carbono. PCA: Persistencia del conducto arterioso. EIP: Enfisema intersticial pulmonar. SDR: Síndrome de dificultad respiratoria. NC: No calculable. IV: Intravenoso. NS: No significativo. * Factor protector.

Cuadro 7. Factores de riesgo (predictores) para la producción de displasia broncopulmonar estudiados por el análisis multivariado* (Método de Wald).

Factor de riesgo estudiado	OR	CI 95%	r	p
Líquidos IV al 4to día de vida peso extrauterina (≥ 140 mL x kg de x día)	1.09	1.004-1.2	0.1407	0.04
$\text{PaO}_2 > 70$ mm Hg por más de 4 días	32.58	4.24-249.8	0.2886	0.008
Reintubaciones dos o más	3.58	1.5-8.5	0.2394	0.003
PCA sintomática	12.03	1.56-92.5	0.1832	0.01
			0.8519	

* Regresión logística múltiple. OR: Razón de momios. r: Valor global de la regresión logística múltiple. PCA: Persistencia del conducto arterioso.

Cuadro 8. Otras complicaciones de la asistencia mecánica ventilatoria diferentes a displasia broncopulmonar. Ambos grupos.

Diagnóstico	Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)	p
Atelectasia	11	5	0.16 (NS)
Neumotórax	10	2	0.03
Ninguna	19	33	0.002*

NS: No significativo. * IC al 95% (0.06-0.59, OR 0.19) comportándose como un factor protector.

Pocos pacientes tanto del grupo A, n = 5 y en el B n = 6, habían iniciado la vía oral con estímulo enteral mínimo (1 mL x kg de peso x toma cada 2 hrs con incremento de 1 mL x kg x toma x día los primeros cuatro días).

Las complicaciones presentadas además de DBP se pueden apreciar en el cuadro 8, habiendo más neumotórax en forma significativa en los casos, todo lo anterior previo a la presentación de DBP y la ausencia de ellas se comportó como factor protector. En ningún paciente se detectó sobrehidratación.

El surfactante pulmonar se usó en RN prematuros extremos (< 1000 g o < 30 semanas de edad gestacional) en forma profiláctica, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco-Observatoria número 3.

No hubo mortalidad en ninguno de los dos grupos.

DISCUSIÓN

Desde que los avances de la tecnología se han hecho ostensibles a través de la nueva era de ventiladores, diferentes modalidades ventilatorias, la práctica del uso del surfactante exógeno para variadas patologías pulmonares y el empleo de nuevas drogas han mejorado la supervivencia en el RN de pretérmino críticamente enfermo, aumentando así la aparición de la DBP, entre otras complicaciones crónicas.

A partir de que Northway, *et al.* describieron esta patología en 1967¹ se ha mencionado una serie de factores considerados como de riesgo de acuerdo con los diferentes autores para la presentación de DBP como son la prematuridad, toxicidad por O₂ durante el apoyo ventilatorio, la PIP elevada, la cantidad excesiva de líquidos, la hipocapnia, la sepsis, infecciones por *U. urealyticum*, etc. y patologías pulmonares asociadas tales como SDR y EIP principalmente.^{1,6-10,16-18,20,21,30}

En este estudio buscamos los factores de riesgo o predictores de DBP y tiene más valor el no haber encontrado diferencia significativa entre los casos y los controles con respecto a las características generales, como serían edad gestacional, peso al nacimiento y Apgar, lo cual da mayor relevancia a la investigación por la similitud existente entre ambos grupos. Además, en los servicios en donde se realizó el presente estudio, generalmente no se manejan PaO₂ por arriba de 65 mm Hg; sin embargo, muchos pacientes posterior al ajuste de los parámetros ventilatorios de acuerdo con las gasometrías arteriales y de las saturaciones periféricas de O₂, se escapan de las cifras máximas mencionadas y a pesar del monitoreo, en este estudio esto fue mucho más frecuente y en forma significativa en el grupo de casos. Sabemos que el oxígeno en unión a otros factores como la AMV (volutrauma, barotrauma, intubación orotraqueal) e infección postnatal, solos o en conjunto, pueden producir daño pulmonar.³¹ El oxígeno postnatal estimula la producción de sus radicales libres liberando así una serie de factores quimiotáxicos para atraer polimorfonucleares al pulmón, lo cual causa liberación de mediadores proinflamatorios y enzimas proteolíticas.³¹ Además es conocido que los RN prematuros tienen bajos niveles de enzimas antioxidantes (catalasa, superóxido dismutasa y glutation),³¹⁻³³ agravándose así el daño pulmonar. Nosotros encontramos daño por O₂ probablemente a partir del cuarto día, apoyado en los resultados obtenidos en el análisis bivariado y multivariado y 10 de nuestros casos (del grupo A) presentaron neumotórax en algún momento de su evolución, siendo esto más frecuente en forma significativa, lo que probablemente como ya se ha mencionado antes, pudo haber favorecido también la presencia de DBP. Lo anterior nos habla de la necesidad de una monitorización aún más estrecha de este gas tan necesario y peligroso a la vez. Aparentemente la PaO₂ > 70 mm Hg por más de cuatro días influyó para la presencia de DBP, así como otros autores han asociado a la hiperoxemia con la enfermedad; sin embargo, esto hasta el momento no se ha determinado en forma definitiva,^{34,35} ni existen niveles específicos de hiperoxemia conocidos para predecir el daño pulmonar. Nosotros en este estudio encontramos el valor de PaO₂ ya mencionado al iniciar el quinto día de AMV.

Por otro lado, no se midieron los volúmenes corrientes debido a que no contamos con sensor de flujo en todos los ventiladores y tenemos escasos ventiladores Servo 300 y Matisse que miden dicho volumen y mecánica pulmonar, por ello no fue posible contar con los valores de esa variable importante.

En los últimos años se le ha dado cada vez más importancia a los volúmenes pulmonares con base en los trabajos de diferentes autores,³⁶⁻³⁸ asociando más al volutrauma con la DBP.

Después de hacer diferentes puntos de corte con sentido lógico y fisiológico, a todos los posibles factores de riesgo, con valores altos y bajos, para ver si había significancia, se pudo apreciar que sí la hubo en los líquidos IV en el cuarto día de VEU en el análisis bivariado y multivariado, esto también ya se había apreciado en el univariado en los primeros días además, algo similar a lo encontrado por Van Marter, *et al.*¹⁰ en donde concluyeron que la sobrecarga de líquidos (cristaloides y coloides) durante los primeros cuatro días de VEU pueden jugar un papel importante en la patogenia de la DBP, entre otros. Es conocido que la sobrecarga de líquidos favorece la disminución de la complianza pulmonar por la presencia de edema intersticial y por ello una mayor necesidad de soporte ventilatorio, lo que aumenta el riesgo de barotrauma y el daño por los efectos tóxicos del oxígeno que están muy ligados a la producción de DBP;¹⁰ sin embargo, en nuestros pacientes esa diferencia significativa no se reflejó en el peso, al no encontrarse diferencia estadística en la ganancia de los mismos con respecto a los controles, pero sí es evidente que se manejó mayor cantidad de líquidos en el grupo de casos que en los controles. Por otro lado, se ha visto que los niños con DBP tienen con frecuencia una anormalidad en la regulación de la vasopresina al encontrarse una elevación de la hormona con retención subsecuente de líquidos;³⁹ ese aspecto no se investigó en nuestro estudio.

Asimismo, nosotros encontramos una asociación significativa entre la PCA y la DBP como la han encontrado otros autores,^{21,31} que también se presentó aun cuando la PCA no era significativa, sólo sintomática (en el análisis multivariado). En el estudio de Van Marter, *et al.* mencionado antes, también la PCA se asoció a DBP.¹⁰ Probablemente el aumento en el líquido intersticial pulmonar secundario a la PCA favorezca la enfermedad.

También, las reintubaciones alcanzaron significancia como lo reportan otros autores;³³ es conocido que el edema subglótico se puede presentar después de permanecer el tubo orotraqueal por unos días y que éste se incremente con las reintubaciones subsecuentes favoreciéndose falla en la extubación y la necesidad nuevamente de apoyo ventilatorio con riesgo de daño pulmonar y DBP y probablemente por la necesidad de mayor tiempo con AMV,⁴⁰ la posibilidad de más reintubaciones, entrando así a un círculo vicioso.

Por otro lado, no se documentaron infecciones intrauterinas en ninguno de nuestros pacientes estudiados como se ha mencionado en la literatura, al encontrarse una asociación entre la presentación de DBP y la liberación de citocinas *in utero*.⁴¹

También otras variables se han estudiado como predictoras de DBP tales como interleucina 6 en el aspirado traqueal aunado a la PCA;²² en otros estudios ya mencionados, en el análisis multivariado se encontró la edad gestacional ≤ 30 semanas, PCA, AMV más de > 2 días y pérdida de peso > 15 %²³ y en el otro la medición de la reflectancia de luz sobre la mucosa oral entre el día 1 y 28 de vida extrauterina usando una imagen de espectrofotometría, sirvió para predecir la presencia de DBP.²⁴ En relación a dos de los tres estudios mencionados anteriormente, también aparece la PCA.

Otras variables no fueron estudiadas en este trabajo por no haberse diseñado la investigación para ellas.

Existen patologías que se han asociado a DBP tales como sepsis, SDR y EIP;^{8,9,21} sin embargo, en nuestro estudio aunque hubo tendencia a ser significativos (sepsis y EIP) en el bivariado, no se alcanzó probablemente porque al estratificar la muestra, los subgrupos fueron más pequeños; no obstante, hay que tomar en cuenta que existen situaciones que están relacionadas a DBP sin que la sepsis, el EIP o el SDR hayan estado presentes.^{21,32}

Otros factores de riesgo alcanzaron significancia pero sólo en el análisis bivariado probablemente porque los pacientes estuvieron con una gravedad similar y los médicos tratantes se apegan a los criterios de manejo ya establecidos para estos pacientes en ambos hospitales, lo que hace que la población sea más seleccionada; sin embargo, se sabe también que interviene la predisposición genética para la presentación de la enfermedad;³⁵ de cualquier manera, la falta de certeza de que exista esa predisposición para su presentación hace imperativo un manejo cauteloso de los parámetros ventilatorios más elevados y por lo tanto más agresivos, y por el tiempo estrictamente necesario.

En general se puede decir que los resultados del estudio apoyan parcialmente nuestra hipótesis de trabajo. Este estudio nos muestra que existen diferentes variables que deberán de tomarse en cuenta para evitar la producción de daño pulmonar crónico. De acuerdo al análisis multivariado, es conveniente manejar los líquidos en forma cautelosa, de preferencia no pasar de 139 mL x kg x día IV al 4to día de VEU, no mantener una PaO₂ > 70 mm Hg por más de cuatro días, siendo menos permisivo con la

oxemia, evitar en lo posible las reintubaciones, y tratar lo más rápido la PCA sintomática, aun cuando éste no sea significativo, es decir, que influya en la insuficiencia respiratoria y así, con todo lo anterior, evitar en lo posible la DBP.

REFERENCIAS

- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-60.
- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95: 819-23.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-32.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-29.
- De Felice C, Latani G, Parrini S. Oral mucosal microvascular abnormalities: An early marker of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2004; 56: 927-31.
- Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, Frantz III ID, Stern ME, Powers WF, et al. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 10-18.
- Long W, Thompson T, Sundell H, Schumacher R, Volberg F, Guthrie R. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700- to 1350-gram infants with respiratory distress syndrome. The American Exosurf Neonatal Study Group I. *J Pediatr* 1991; 118: 595-98.
- Ackerman NB Jr, Coarlsom JJ, Kuehl TJ, et al. Pulmonary interstitial emphysema in the premature baboon with hyaline membrane disease. *Crit Care Med* 1984; 12: 512-16.
- Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, Oshea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: A North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1345-50.
- Van Marter JL, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 942-9.
- Wang EEL, Ohlsson A, Kellner JD. Association of ureaplasma urealyticum colonization with chronic lung disease of prematurity: Results of metaanalysis. *J Pediatr* 1995; 127: 640-5.
- Frank L, Groseclose E. Oxygen toxicity in newborns rats: the adverse effects of undernutrition. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1248-55.
- Bertrand JM, Ryley SP, Popkin J, Coates AL. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312: 742-5.
- Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Meter ME. Multivariate assessment of traditional risk factor for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1990; 116: 942-9.
- Dries DJ. Permissive hypercapnia. *J Trauma* 1995; 39: 984-9.
- Corcoran JD, Patterson CC, Thomas PS, Halliday HL. Reduction in the risk of bronchopulmonary dysplasia from 1980-1990: results of a multivariate logistic regression analysis. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 677-81.
- Garland SJ, Buck KR, Allred EN, Leviton A. Hypocarbia before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 617-22.
- Van Marter JL, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 2000; 105: 1194-201.
- Noguez PJ. La insuficiencia respiratoria en la sala de cuidados intensivos. En: Arellano PM (ed.). Cuidados intensivos en pediatría. 2da Ed. México: Nueva Editorial Interamericana; 1981, p. 43-96.
- Yeo CL, Choo S, Ho L. Chronic lung disease in very low birthweight infants: A 5 year review. *J Pediatr Child Health* 1997; 33: 102-6.
- Rojas MA, González A, Bancalari E, Claure U, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-10.
- Choi CW, Kim BI, Kim HS, Park JD, Choi JH, Son DW. Increase of interleukin-6 in tracheal aspirate at birth: a predictor of subsequent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Acta Paediatr* 2006; 95: 38-43.
- Bhering CA, Mochdece CC, Moreira ME, Rocco JR, San'Ann GM. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 163-70.
- De Felice C, Parrini S, Barducci A, Chitano G, Tonni G, Latini G. Abnormal oral mucosal light reflectance in bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev* 2006; 82: 273-8.
- Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad DO, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35: 175-86.
- Capurro H, Konchezkys S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93: 120-2.
- Tapia-Rombo CA, Rosales-Cervantes MGI, Saucedo-Zavala VJ, Ballesteros-del-Olmo JC, Sánchez-García L, Santos-Vera I. Saturación periférica de oxígeno por oximetría de pulso en recién nacidos clínicamente sanos a la altitud de la ciudad de México (2,240 m). *Gac Méd Méx* 2008; 144: 207-12.
- Yeh T, Raval D, Luken J, Thalji A, Lilien L, Pildes RS. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: A scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med* 1981; 9: 655-7.
- Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Intern Med* 1983; 99: 248-51.
- Davis JM, Metlay LA, Dickerson B, Penney DP, Nother RH. Early pulmonary changes associated with high-frequency jet ventilation in newborn piglets. *Pediatr Res* 1990; 27: 460-6.
- Hansen T, Corbett A. Enfermedad pulmonar crónica. En: Taesch HW, Ballard RA (eds.). Tratado de neonatología de Avery. 7a Ed. Philadelphia: Harcourt; 2000, p. 634-47.
- Cole CH, Fiascone JM. Strategies for prevention of neonatal chronic lung disease. *Semin Perinatol* 2000; 24: 445-62.
- Monin P, Vert P. Tratamiento de la displasia broncopulmonar. *Clin Perinatol* 1987; 3: 555-74.
- de Lemos RA, Coalson JJ. Contribución de los modelos de experimentación a la comprensión de la patogenia y el tratamiento de la displasia broncopulmonar. *Clin Perinatol* 1992; 3: 513-31.
- Goldsmith JP, Karotkin EH. Ventilación asistida neonatal. 4th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2005, p. 512-13.
- Carlton DP, Cummings JF, Scheerer RG, Poulaert FR, Bland RD. Lung overexpansion increase pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* 1990; 69: 577-83.

37. Deryfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-64.
38. Hernández LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure- induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2364-8.
39. Hazinski T, Blalock W, Engelhardt B. Control of water balance in infants with bronchopulmonary dysplasia: role of endogenous vasopresin. *Pediatr Res* 1988; 23: 86-8.
40. Tapia-Rombo CA, Domínguez-Martínez R, Saucedo-Zavala VJ, Cuevas-Urióstegui ML. Factores de riesgo para la presencia de complicaciones de la asistencia mecánica ventilatoria en el recién nacido. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 700-11.
41. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 773-79.

Reimpresos:

Dr. Carlos Antonio Tapia-Rombo

Servicio de Neonatología
UMAE HG Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS
Calz. Vallejo y Jacarandas s/n,
Col. La Raza
02990, México, D.F.
Tel.: 5782-1088, ext. 23505, 23506 y 23507
Fax: 5352-1178
Correo electrónico: tapiachar@yahoo.com.mx

*Recibido el 24 de abril de 2008.
Aceptado el 22 de mayo de 2009.*