

Factores en la morbilidad respiratoria de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina

M.B. García Arias^a, P. Zuluaga Arias^b, M.^aC. Arrabal Terán^c y J. Arizcun Pineda^c

^aServicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Dureta. Ib-Salut. Palma de Mallorca.

^bDepartamento de Estadística e Investigación Operativa. Facultad de Medicina. Universidad

Complutense. Madrid. ^cServicio de Neonatología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid. España.

Introducción

Los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), menor de 1.500 g al nacer, con un pulmón estructuralmente inmaduro, tienen un alto riesgo de desarrollar una displasia broncopulmonar (DBP), aún mayor si estuvieran afectados de enfermedad de membrana hialina (EMH). Además pueden presentar otras patologías pulmonares agudas como son el aire ectópico o la hemorragia pulmonar. Analizamos la importancia estadística de una serie de variables neonatales recogidas en una muestra de RNMBP con EMH que presentaron alguna de estas complicaciones.

Pacientes y métodos

En 209 RNMBP con EMH estudiamos las variables "sexo", "tipo de gestación", "administración de corticoides prenatales", "amniorrexis", "semanas de gestación", "tipo de parto", "fecha de parto", "procedencia", "peso al nacimiento", "puntuación Apgar al primer y quinto minuto de vida", "EMH", "administración de sustancia tensoactiva" y "sepsis precoz". Con la metodología de selección de variables de Hosmer-Lemeshow se realizó un análisis de regresión logística múltiple.

Resultados

En el análisis multivariante la aparición de aire ectópico se relacionó con el grado de EMH y con la administración de surfactante. El diagnóstico de hemorragia pulmonar se vinculó con la falta de administración de corticoides prenatales y con el menor peso del niño. En la DBP encontramos una relación estadística peyorativa cuando hubo una gestación única, carencia de administración prenatal de corticoides, menor peso al nacimiento, baja puntuación Apgar al primer minuto y mayor gravedad de EMH.

Conclusiones

En la aparición de morbilidad respiratoria en el RNMBP con EMH podrían influir interrelacionándose variables intrínsecas y extrínsecas al neonato.

Palabras clave:

Recién nacido de muy bajo peso. Enfermedad de membrana hialina. Aire ectópico. Displasia broncopulmonar. Hemorragia pulmonar. Regresión logística.

FACTORS RELATED TO RESPIRATORY COMPLICATIONS IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Introduction

Very low birth weight (VLBW) infants, with a birth weight below 1500 g and a structurally immature lung, are at high risk for developing bronchopulmonary dysplasia. This risk is even higher if respiratory distress syndrome is present. Other acute lung diseases, such as air leak and pulmonary hemorrhage, can also be present. The aim of this study was to analyze the statistical relevance of several neonatal factors in the development of pulmonary complications in a sample of VLBW infants with respiratory distress syndrome.

Patients and methods

A total of 209 VLBW infants with respiratory distress syndrome were studied. The variables analyzed were delivery date, respiratory distress syndrome grade, sex, birth weight, gestational age, referral (from within the hospital or elsewhere), prenatal corticosteroid administration, type

Correspondencia: Dra. M.B. García Arias.
Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario Son Dureta. Ib-Salut.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: martagarias@telefonica.net

Recibido en junio de 2006.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2006.

of gestation, type of delivery, amniorrhexis time, Apgar test at 1 and 5 minutes, surfactant administration, hours of life at which the first dose of surfactant was administered, and early sepsis. A multiple logistic regression analysis was developed using Hosmer-Lemeshow methodology.

Results

In the multivariate analysis, air leak was related to respiratory distress syndrome grade and surfactant administration. Pulmonary hemorrhage was related to lower birth weight and absence of prenatal corticosteroid administration. Bronchopulmonary dysplasia was related to single pregnancies, absence of prenatal corticosteroid administration, lower birth weight, lower Apgar score at 1 minute, and higher respiratory distress syndrome grade.

Conclusions

Respiratory morbidity in VLBW infants with respiratory distress syndrome could be influenced by several interrelated intrinsic and extrinsic variables.

Key words:

Very low birth weight infants. Respiratory distress syndrome. Air leak. Bronchopulmonary dysplasia. Pulmonary hemorrhage. Logistic regression analysis.

INTRODUCCIÓN

En un trabajo reciente nos propusimos analizar los factores relacionados con la mortalidad de una muestra de recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) con enfermedad de membrana hialina (EMH)¹. Encontramos significativas, entre otras, la administración de corticoides prenatales y el tratamiento con surfactante, de acuerdo con otros trabajos realizados en la literatura especializada. Sin embargo, no está tan claro qué factores podrían influir en la aparición de determinadas morbilidades y el papel de estos tratamientos en las mismas.

Diversos estudios sugieren que la administración prenatal de corticoides, sobre todo de forma precoz, aumentaría la producción de sustancia tensoactiva, que prepararía al pulmón para una mejor función respiratoria y como resultado se reduciría la incidencia de EMH, de aire ectópico y de mortalidad en los RNMBP. Esta terapia pudiera haber contribuido no sólo a una mejora en su supervivencia, sino también a una mejora en el desarrollo pulmonar, con una consecuente necesidad de la ayuda ventilatoria menos agresiva. A estos beneficios, hasta ahora, no se ha podido añadir una disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP)^{2,3}.

Cualquier acontecimiento adverso que altere prenatal o posnatalmente el desarrollo normal de un pulmón inmaduro podría contribuir a una disminución en la formación normal de alvéolos pulmonares, característico de la aparición de DPB⁴. El objetivo de este trabajo ha sido averiguar a partir de una muestra de RNMBP con EMH, en la que previamente se estudió la mortalidad, los factores que podrían haber influido en la aparición de aire ectópico, de hemorragia pulmonar y de DBP, dejando

otras morbilidades para un próximo estudio. Hemos realizado el análisis desde una perspectiva multifactorial, pues consideramos que las distintas variables que hemos recogido no actúan de forma individual, sino que se interrelacionan para crear estas patologías.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo con todos los recién nacidos (RN) asistidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre el 1 de junio de 1983 y el primero de enero de 1999 que nacieron con un peso igual o inferior a 1.500 g, que no tenían malformaciones congénitas mayores y que fueron diagnosticados de EMH. En total fueron 211 niños.

Las medidas generales aplicadas a los RN fueron las establecidas según los protocolos de neonatología del servicio en cada momento. Fueron incluidos en la clínica la administración de corticoides prenatales a partir de la década de 1980 y de la sustancia tensoactiva exógena desde el año 1992; se aplicó esta última en la forma de extracto pulmonar bovino, Survanta[®]. Hasta 1996 se utilizó fundamentalmente de forma "terapéutica"; la introducción profiláctica a los niños menores de 28 semanas, de pesos inferiores a 1.250 g, se hizo de forma progresiva.

Se definieron las siguientes variables como características de nuestros pacientes: "sexo", "tipo de gestación" (simple o múltiple); "administración de corticoides prenatales" (presente o ausente); "amniorrhexis" (< 24 h, ≥ 24 h); "semanas de gestación", "tipo de parto" (vaginal o por cesárea); "fecha de parto" distinguiendo a los nacidos antes de 1992 o a partir de ese año; "procedencia" (en el hospital mencionado o fuera del mismo); "peso al nacimiento", "puntuación de Apgar al primer y quinto minuto de vida"; "enfermedad de membrana hialina" clasificada en grados según los hallazgos clínicos y radiológicos previos a la ventilación asistida; "administración de sustancia tensoactiva" (no administrada, profiláctica o terapéutica) y la existencia o no de "sepsis precoz" con confirmación bacteriológica.

Como variables respiratorias patológicas se definieron:

– *Aire ectópico*. Se anotó como complicación cuando había ocurrido secundariamente a la EMH o a su tratamiento. Se englobaron en una sola categoría el enfisema, el neumotórax, el neumomediastino y el neumopericardio, por considerarlos como diferentes etapas de un mismo proceso. En el análisis estadístico se redujeron a dos categorías cualitativas: *a*) niños que presentaron aire ectópico, y *b*) niños que no lo presentaron.

– *Hemorragia pulmonar*. El diagnóstico clínico se establecía ante la aparición de un líquido sanguinolento espumoso en la aspiración del tubo endotraqueal, con empeoramiento del cuadro respiratorio, con bajada de hemoglobina y/o imagen radiológica compatible. Se re-

sumió en dos categorías cualitativas: *a)* niños con hemorragia pulmonar clínica y/o en la autopsia, y *b)* niños sin esta complicación.

– *Displasia broncopulmonar*. Se definió como tal a la persistencia, a las 36 semanas de edad posconcepcional, sin otra causa que lo justificara, de signos clínicos de dificultad respiratoria, necesidad de oxigenoterapia y existencia de alteraciones en las radiografías de tórax. La necesidad de oxígeno había tenido que durar al menos 28 días, pero no se realizó el diagnóstico de DBP hasta que el paciente no hubo cumplido al menos 36 semanas posconcepcionales de vida; antes de esa fecha, sólo podríamos hablar de riesgo de padecerla. Se compendieron en dos categorías cualitativas: *a)* niños con ausencia de DBP, y *b)* niños que desarrollaron DBP.

Método estadístico

Para la identificación de los factores anteriormente descritos con significación estadística en las tres complicaciones de los RNMBP con EMH se ha utilizado el método de la regresión logística múltiple. Para medir la bondad del ajuste utilizamos el test de Hosmer-Lemeshow⁵. Los análisis estadísticos se han efectuado con el paquete estadístico SPSS 12.0.

RESULTADOS

En las tablas 1 y 2 se muestran las características de los pacientes del estudio. Por haber fallecido precozmente 62 niños, sólo en 149 hubo criterios para aseverar o negar una DBP. De esos 149 niños, 86 no mostraron signos de padecerla, 26 la desarrollaron en un grado leve; 14 la tuvieron moderada y 23 estaban afectados de una forma grave.

En 1992 se comenzó a usar en el servicio sustancia tensoactiva; por eso nos pareció que tenía interés describir el número de complicaciones antes y después de dicha fecha (tabla 2). Es reseñable que el porcentaje de casos con aire ectópico disminuyó después de 1992 (del 26,6 al 15,7%), lo mismo que la hemorragia pulmonar (del 8,5 al 2,6%), manteniéndose prácticamente igual la DBP (del 41,8 al 42,7%). Los niños del período posterior a 1992 tienen pesos más bajos que los nacidos anteriormente, como se comprueba en los dos histogramas de la figura 1.

En la tabla 3 se describe el p-valor para los modelos univariantes ajustados de regresión logística. Teniendo en cuenta que en cada complicación las diferentes variables se interrelacionan, se considera sólo de interés el modelo multivariante final ajustado. En la tabla 4 aparecen los coeficientes de dichos modelos, sólo para las variables estadísticamente significativas en cada complicación. Los signos negativos indican disminución de la probabilidad de ocurrencia en la complicación correspondiente, recíprocamente los signos positivos indican aumento. Así por ejemplo, el signo negativo del peso hace que un mayor peso implique una disminución en la probabilidad de aparición de hemorragia pulmonar.

DISCUSIÓN

Con los avances científicos y la experiencia profesional se van reanimando RN de peso más bajo y menor edad gestacional (EG). Determinadas terapias forman ya parte de los protocolos diarios de cualquier unidad neo-

TABLA 1. Descripción de las características de los 209 pacientes

Variable	Frecuencia	Porcentaje	
Sexo			
Varones	120	57,42	
Mujeres	89	42,58	
Fecha nacimiento			
Antes de 1992	94	44,98	
Desde 1992	115	55,02	
Lugar nacimiento			
Hospital Clínico	157	75,12	
Otros	52	24,88	
Corticoides prenatales			
Sí	86	40,29	
No	123	59,71	
Administración de surfactante			
Sí	88	42,10	
No	121	57,9	
Tipo de gestación			
Simple	146	68,42	
Múltiple	66	31,58	
Tipo de parto			
Vaginal	99	47,37	
Cesárea	110	52,63	
Sepsis precoz			
Sí	10	4,79	
No	199	95,21	
Amniorrhexis precoz			
Sí	21	10,05	
No	187	89,47	
Desconocido	1	0,48	
Variable	Rango	Media	Desviación típica
Peso (g)	500-1.500	1.016,23	255,06
Apgar 1	1-9	4,43	2,27
Apgar 5	1-10	6,36	2,21
Edad gestacional	22-37	28	27

TABLA 2. Frecuencia y porcentaje de ocurrencia para las tres complicaciones, según fechas

Fecha	Aire ectópico		Hemorragia		Displasia	
	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Antes de 1992	69	25	86	8	39	28
	73,4%	26,6%	91,5%	8,5%	58,2%	41,8%
1992 en adelante	97	18	112	3	47	35
	84,3%	15,7%	97,4%	2,6%	57,3%	42,7%
Total	166	43	198	11	86	63
	79,43%	20,57%	94,74%	5,26	57,71	42,28%

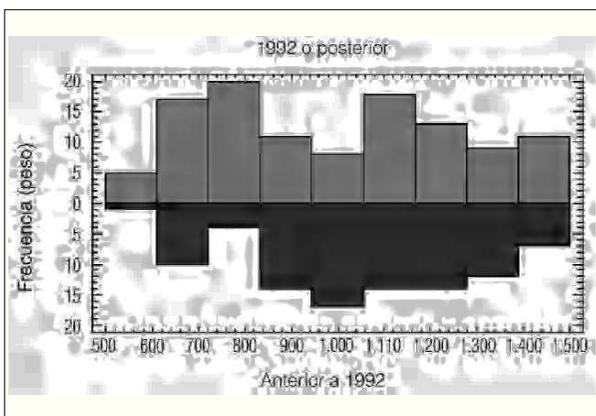


Figura 1. Histogramas para peso según fecha (parte superior del eje ≥ 1992 y parte inferior < 1992).

TABLA 3. Estudio de los p-valores, para los modelos univariantes ajustados de regresión logística, según complicación

Variable	Aire ectópico	Hemorragia	Displasia
Sexo	0,812	0,012	0,524
Peso	0,559	0,040	0,000
Edad gestacional	0,901	0,620	0,001
Procedencia	0,610	0,127	0,492
Corticoides	0,277	0,019	0,100
Tipo de gestación	0,558	0,749	0,029
Tipo de parto	0,829	0,896	0,325
Amniorraxis	0,669	0,121	0,718
Membrana hialina	0,013	0,122	0,000
Surfactante	0,010	0,236	0,028
Apgar 1	0,010	0,236	0,001
Apgar 5	0,126	0,395	0,436
Sepsis precoz	0,470	0,292	0,219

TABLA 4. Coeficientes para las variables estadísticamente significativas para los modelos multivariantes ajustados de regresión logística

Variable	Aire ectópico	Hemorragia	Displasia
Peso		-0,003	-0,004
Corticoides (sí)		-0,979	-1,032
Tipo de gestación (múltiple)			-1,154
Membrana hialina (grados 3 y 4)	1,231		1,396
Surfactante			
Profiláctico	-20,342		
Terapéutico	-1,888		
Apgar 1			
4-7			-0,573
8-10			-2,504

natológica, como ocurre con el surfactante pulmonar o los corticoides prenatales. Pero hace años su indicación estaba aún en tela de juicio y sólo fueron introducidos definitivamente cuando pareció probado que el beneficio era mayor que los riesgos. Esto proporciona ventajas a los estudios retrospectivos a la hora de analizar los factores que podrían haber intervenido en la aparición de determinadas morbilidades en momentos concretos en que no se administraban terapias que hoy éticamente no podrían ausentarse.

Existe consenso que esta terapia ha disminuido la mortalidad en el RNMBP, pero no es tan claro su contribución a la merma de morbilidad⁶. Los estudios se complican cuando el RNMBP presenta como patología pulmonar una EMH, que puede en sí misma ser causa de determinadas secuelas, bien por la propia enfermedad o por la terapia, sobre todo ventilatoria, en ocasiones muy agresiva.

Aire ectópico

Los niños pretérminos con EMH no sólo tienen carencias cuantitativas y cualitativas de surfactante, también presentan unas peculiaridades anatómicas y fisiológicas diferentes del recién nacido a término (RNAT). En los RNMBP con suma facilidad se producen distensiones en los *ductus* alveolares, condicionando sus roturas. Por ello, a pesar de la administración de sustancia tensoactiva, no siempre se puede evitar su aparición, que agravaría la situación respiratoria, dificultando el recambio gaseoso demandando ventilación mecánica (VM) más agresiva. El neumotórax a tensión en el pretérmino, por alteración del flujo sanguíneo cerebral puede dar lugar a una hemorragia en la matriz germinal y/o en el sistema ventricular, lo que empeoraría el cuadro agudo y el pronóstico.

La VM realizada con mejores aparatos, con mente y manos expertas, y de forma indirecta el uso adecuado de fluidos, analgesia y sedación han contribuido a la reducción del número y gravedad de las manifestaciones de aire ectópico.

El beneficio de la sustancia tensoactiva respecto al aire extraalveolar parece confirmado según los últimos resultados de estudios, revisiones y metaanálisis^{3,7}. La discrepancia habida entre algunos autores fue debida más a la heterogeneidad de las muestras, que eran fruto en general de trabajos hechos con un escaso número de niños o realizadas en las primicias de esta terapia que se aplicaba con presiones elevadas para el bajo peso del niño; sin embargo, el consenso actual de los neonatólogos es que esta terapia contribuye a la menor incidencia de aire ectópico.

En nuestro modelo la administración de surfactante tiene valor en el estudio multifactorial. Hay que reseñar que en ninguno de los 18 pacientes en que se administró de manera profiláctica apareció aire ectópico lo que hace pensar en la buena respuesta de esta forma de terapia, que se constata en otras revisiones publicadas⁸⁻¹⁰. En cambio, la administración de corticoides prenatales en

nuestra muestra, a diferencia de otros autores¹¹, no ha demostrado singularidad en la interrelación multifactorial, tal vez por la mayor importancia estadística de otras variables.

Todos los trabajos, así como en el nuestro, parecen concluir una mayor incidencia de aire ectópico¹² con un mayor grado de EMH. En nuestro último período hubo menor incidencia porcentual de neumotórax (tabla 2), justificable en parte por una mejoría en el manejo tanto ventilatorio como de terapia general del neonato; pero el dato objetivo es la instauración de sustancia tensoactiva.

Displasia broncopulmonar

Es una complicación respiratoria de especial relevancia pronóstica. Todo el avance científico hace que los conceptos clásicos vayan adquiriendo diferentes significados de acuerdo con una evolución dinámica de los acontecimientos. Así, por ejemplo, el término DBP descrito clásicamente por primera vez por Northway en 1967¹³, era el de una afectación pulmonar posterior al tratamiento con VM en RN con EMH, derivada principalmente de las altas presiones del respirador y de las elevadas concentraciones del oxígeno inspirado. Modernamente en la definición de DBP se excluye como determinante la EMH. Cuando se definió, la media de los pesos de los niños que se manejaban era mayor que la de los actuales, la manipulación era distinta y la terapia diferente.

Los factores que siempre se han expuesto como contribuyentes a su aparición, son la EG y la gravedad de la insuficiencia respiratoria inmediata posnatal; sin embargo, al estudiarla en profundidad se evidenciaron otros factores en su aparición y su mayor o menor gravedad, como la infección e inflamación perinatales, la inversión del *ductus* arterioso, la malnutrición proteicoalórica, el déficit de micronutrientes y la regulación del líquido intrapulmonar¹⁴; por ello se pensó que estos niños carentes de patología respiratoria grave precoz pertenecían a una forma independiente que se intentó titular "nueva DBP"^{15,16}. Sin embargo se ha llegado a un consenso de definición de DBP que incluye los criterios de necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas posconcepcionales, la existencia de signos clínicos de dificultad respiratoria y alteraciones radiográficas¹⁷.

No obstante, independientemente de su denominación y etiología, la DBP continúa siendo una de las secuelas más frecuentes de los niños prematuros, ya que su incidencia incrementa a medida que disminuye la mortalidad. Actualmente, se acepta un modelo multifactorial por un desequilibrio entre los factores dañinos y la capacidad de reparación pulmonar, preponderando los agentes nocivos²; en consecuencia se establece un proceso patológico por el que el pulmón inmaduro padecerá un estrés oxidativo, una inflamación, un daño bronquial, alveolar y capilar con la consecuente muerte celular¹⁸.

La incidencia de DBP en nuestros pacientes es del 42,28%, cifra que se encuentra entre los límites de la recogida en la literatura especializada para niños de peso al nacer entre 500 y 1.500 g, que es de un 3 al 43%¹⁹. En nuestra muestra, era preceptivo el haber padecido una EMH; al haber nacido todos los niños antes de 2000, no se utilizaron corticoides posnatales para su prevención²⁰.

Se empleó el tipo de VM que parecía menos agresivo para cada niño, a fin de evitarle el barotrauma, el volutrauma y la formación de atelectasias que se han postulado como factores favorecedores del daño pulmonar posterior^{21,22}.

En nuestro estudio los resultados son concordantes con los hallazgos de la literatura médica en que son significativos el peso al nacer¹⁴, el grado de membrana hialina y la administración de corticoides prenatales en la DBP²³. En cambio, el hecho de haber aplicado o no sustancia tensoactiva no sobresale en el contexto multifactorial lo que podría deberse a diferentes motivos como el aumento de la supervivencia de estos RN. Llama la atención que en nuestros niños la EG no se ha singularizado, probablemente por haber quedado "recogida" por la significación de las variables anteriores.

Una peculiaridad de nuestro trabajo, que no hemos encontrado en la literatura especializada, es la posible contribución de las gestaciones múltiples a la disminución en la incidencia de EMH. Diferentes estudios recientes con embarazos de fetos únicos, dobles y múltiples no han demostrado una mayor morbimortalidad en embarazos múltiples respecto a simples²⁴. Incluso en alguno se insinúa una tendencia a una disminución en la mortalidad neonatal, tal vez por una mayor vigilancia, por la administración de corticoides prenatales casi de rutina en muchos centros ante estos embarazos y por la mayor realización de cesáreas en estos partos²⁵. Pero en ninguno se hace referencia a una menor incidencia de DBP en esos niños. Estos resultados, aunque novedosos, hay que tomarlos con precaución, al ser la nuestra una muestra pequeña.

Que la puntuación del test de Apgar al primer minuto entre 4-7 se haya singularizado en la regresión logística como "protectora" en la aparición de DBP frente a una puntuación 8-10, podría tal vez traducir la inquietud del neonatólogo ante el niño de muy bajo peso con una posible aplicación de una mayor ayuda que al niño vigoroso en los primeros momentos³.

Ni en el análisis multifactorial ni en porcentaje hay una diferencia en el número de niños con DBP antes o después de 1992, lo que viene a corroborar los estudios de la literatura especializada en que esta afección se escapa un poco de ciertos parámetros etiopatogénicos estrictos.

Hemorragia pulmonar

Aunque poco frecuente puede ser muy grave. Existe una relativa dificultad en su diagnóstico, ya que la mayo-

ría de las veces no aparece sangrado visible en las vías aéreas respiratorias superiores. En la muestra que presentamos, sólo hay 11 casos y de ellos, únicamente seis fueron diagnosticados en la clínica.

Esta complicación se relacionó, antes de la introducción del surfactante, con variables tales como el síndrome de distrés respiratorio (SDR), la asfixia, la infección y el bajo peso al nacimiento²⁶. En nuestro trabajo el bajo peso al nacimiento fue significativo en el análisis multifactorial. También lo fue la administración de corticoides a la madre: ésta disminuía su incidencia; estos hallazgos coinciden con los de la literatura médica²⁷.

El hecho de que la terapia con sustancia tensoactiva pudiese teóricamente aumentar la incidencia de hemorragia pulmonar, supuso una preocupación puntual importante²⁸, que no se llegó a demostrar²⁹. Únicamente pudiera haber una cierta relación si al aplicarla existía previamente neumotórax, hemorragia intraventricular o una inversión del *ductus* arterioso³⁰.

Aunque hubo una incidencia porcentual menor de hemorragia pulmonar en el último período de nuestro estudio, no tiene valor significativo en el análisis multifactorial; no se halló relación con la administración de surfactante exógeno.

Los hallazgos de nuestro trabajo insinúan que en cada una de las tres complicaciones respiratorias estudiadas, las variables manejadas podrían tener diferente relevancia, a pesar de un origen etiopatogénico posiblemente relacionado.

Como resumen hemos encontrado a partir de nuestros datos que la administración de sustancia tensoactiva disminuyó la presentación de aire ectópico, que aumentó con un mayor grado de EMH. La corticoterapia prenatal disminuyó la incidencia de hemorragia pulmonar. Es curioso observar que cobró más importancia el peso al nacimiento que el grado de membrana hialina, contrariamente a lo que ocurre con la aparición de aire ectópico. Es difícil sacar conclusiones con tan escaso número de casos, aunque quizás esos niños más pequeños que suelen ser los más inmaduros, son los que tienen mayores trastornos de la coagulación. No encontramos relación con la sustancia tensoactiva. La corticoterapia prenatal redujo la aparición de DBP. La aparición de complicaciones respiratorias en el RNMBP con EMH tiene un origen multifactorial, en el que el peso específico de cada factor podría tener importancia estadísticamente significativa en el pronóstico de estos niños, lo que hay que considerar siempre en las distintas situaciones que se puedan presentar en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

- García Arias MB, Zuluaga Arias P, Arrabal Terán MC, Arizcun Pineda J. Factores de riesgo en la mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:109-15.
- Martín RJ, Walsh MC. Pre- and postnatal factors in chronic lung disease: Implications for management. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:S235-S40.
- Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: Causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*. 2001;139:478-86.
- Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8:9-17.
- Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons; 1989.
- Carlo WA, Prince LS, St John EB, Ambalavanan N. Care of very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: An evidence-based review. *Minerva Pediatr*. 2004;56:373-80.
- Ainsworth SB, Milligan DW. Surfactant therapy for respiratory distress syndrome in premature neonates: A comparative review. *Am J Respir Med* 2002;1:417-33.
- Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000510.
- Rushing S, Ment LR. Preterm birth: A cost benefit analysis. *Semin Perinatol*. 2004;28:444-50.
- Suresh GK, Soll RF. Exogenous surfactant therapy in newborn infants. *Ann Acad Med Singapore*. 2003;32:335-45.
- Mondalou HD, Beharry K, Padilla G, Iriye G. Combined effects of antenatal corticosteroids and surfactant supplementation on the outcome of very low birth weight infants. *J Perinatol*. 1996;16:422-8.
- Brunherotti MAA, Freitas Viananna JR, Silveira CST. Decrease of the occurrence of pneumothorax in newborns with respiratory distress syndrome through reduction of ventilatory parameters. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:75-80.
- Northway WH, Rosen RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357-68.
- Bancalari E, Claire N, Sosenko LL. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8:63-71.
- Bancalari E, González A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. En: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic Lung Disease in Early Infancy*. New York Basel: Marcel Dekker; 2000. p. 41-64.
- Lenney W. Neumopatía crónica/displasia broncopulmonar en el lactante: ¿Cuál es el tratamiento? *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:113-6.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9.
- Zorban P, Cerny M. Immature lung and acute lung injury. *Physiol Res*. 2003;52:507-16.
- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001;107:1-8.
- Jobe AH, Ikegami M. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:124-9.
- Donn SM, Sinha SK. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Semin Neonatol*. 2003;8:441-8.
- Baumer JH. International randomized controlled trial of patient triggered ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000;82:F5-F10.

23. Magny JF, Rigourd V, Kieffer F, Voyer M. Perinatal corticosteroid therapy: Modalities, efficacy, consequences. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001;30:36-46.
24. Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, Yih M, Arévalo R, Rosenwaks Z, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: A matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;107:28-36.
25. Suri K, Bhandari V, Lerer T, Rosenkrantz TS, Hussain N. Morbidity and mortality of preterm twins and higher-order multiple births. *J Perinatol*. 2001;21:293-9.
26. Pandit PB, O'Brien K, Asztalos E, Colucci Enza, Dunn MS. Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birth-weight neonates treated with surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999;81:F40-F4.
27. Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. *J Perinatol*. 2000;5:295-300.
28. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2001. Oxford: Update Software.
29. Dekowski SA, Holtzman RB. Surfactant replacement therapy. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45:549-72.
30. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000;137:68-72.