

Factores de riesgo y displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer

Risk factors and bronchopulmonary dysplasia in very low weight premature infants

Francisca Elena Zavaleta-Gutierrez^{1*}

Luis Alberto Concepción-Urteaga²

Marcio José Concepción-Zavaleta²

Daniel Anderson Aguilar-Villanueva²

¹Facultad de Medicina de la Universidad Privada “Antenor Orrego de Trujillo”. Trujillo, Perú.

²Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: paquitamed@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La displasia broncopulmonar es la secuela más común relacionada con los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, derivada de la inmadurez pulmonar y en algunos casos del tratamiento.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo maternos y neonatales asociados a displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Métodos: La muestra estuvo conformada por 205 recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer en el Hospital Belén de Trujillo, durante el período 2008-2015. El grupo de casos y el de controles fueron 41 pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar y 164 pacientes sin diagnóstico de este trastorno respiratorio y que se ajustaran a los criterios de exclusión.

Resultados: Los factores de riesgo asociados a displasia broncopulmonar fueron dos o más episodios de sepsis tardía (OR= 5,12; IC95%: 1,87-14,06), la prematuridad extrema (OR= 4,86; IC95%: 1,71-13,80), el peso extremadamente bajo al nacer (OR= 2,72; IC95%: 0,93- 7,94) y la reanimación neonatal (OR= 2,28; IC95%: 0,89-5,87).

Conclusiones: La prematuridad extrema y dos episodios o más de sepsis tardía fueron los factores de riesgo que más se relacionan con la aparición de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Palabras clave: displasia broncopulmonar, factores de riesgo, recién nacidos de muy bajo peso, recién nacido prematuro.

ABSTRACT

Introduction: Bronchopulmonary dysplasia is the most common sequelae related to very low birth weight premature infants, and it is derived from pulmonary immaturity and in some cases from treatment.

Objective: To identify maternal and neonatal risk factors associated with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight premature infants.

Methods: The sample was composed of 205 very low birth weight premature infants at Belén of Trujillo Hospital during the period 2008-2015. The group of cases and controls were 41 patients with diagnosis of bronchopulmonary dysplasia and 164 patients with no diagnosis of this respiratory disorder, respectively, and that both groups adjusted with exclusion criteria.

Results: Risk factors associated with bronchopulmonary dysplasia were 2 or more episodes of late onset sepsis (OR=5.12; IC95 %: 1,87-14,06), extreme prematurity (OR= 4.86; IC95 %: 1.7-13.80), extremely low birth weight (OR= 2.72; IC95 %: 0.9-7.94) and neonatal resuscitation (OR= 2.28; IC95%: 0.89-5.87).

Conclusions: Extreme prematurity and 2 or more episodes of late onset sepsis were the most associated risk factors to the onset of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight premature infants .

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; risk factors; very low birth weight infant; premature infants.

Recibido: 10/04/2018

Aprobado: 07/10/ 2018

INTRODUCCIÓN

El avance de la neonatología ha permitido la supervivencia de los neonatos prematuros, lo que ha llevado al incremento de displasia broncopulmonar, derivada de la inmadurez pulmonar y del tratamiento⁽¹⁾ Estudios realizados en Argentina, Chile, Paraguay, Uruguay y Perú, revelan una prevalencia de 24,4 %.⁽²⁾ Este trastorno respiratorio se describió por *Northway* en 1967,⁽³⁾ basado en evidencias clínicas de enfermedad pulmonar en prematuros con distrés respiratorio, ventilación mecánica prolongada y expuestos a altas concentraciones de oxígeno.^(3,4,5)

Muchos factores contribuyen al desarrollo de displasia broncopulmonar, los cuales sinérgicamente producen daño pulmonar. En la era presurfactante, la enfermedad era causada por la toxicidad del oxígeno y el barotrauma. Actualmente se han identificado factores de riesgo como la hipertensión arterial materna, la preeclampsia, la corioamnionitis, la corticoterapia antenatal, el ductus arterioso persistente, la reanimación en sala de partos y la sepsis neonatal tardía.^(6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16) Varios estudios han analizado la relación entre preeclampsia y displasia broncopulmonar.^(11,12,17) La explicación sería la relación de la preeclampsia con el parto prematuro. Respecto a este último, se sabe que la prematuridad extrema y el peso extremadamente bajo al nacer son factores de riesgo inversamente proporcionales a la incidencia de esta enfermedad, y directamente proporcionales a su severidad.^(1,2,4)

La ruptura prolongada de membranas predispone a corioamnionitis, la cual se asocia al parto prematuro y sepsis neonatal temprana,⁽¹⁸⁾ Contribuye al desarrollo de displasia broncopulmonar, al deteriorar la maduración pulmonar.^(19,20,21)

La exposición a esteroides antenatales se asocia a disminución de la severidad del síndrome de dificultad respiratoria y mortalidad neonatal, pues aumenta la supervivencia de los infantes prematuros.^(14,20)

El volutrauma, propio de la ventilación mecánica, genera áreas pulmonares hiperinsufladas alternando con áreas atelectásicas, lo que daña el endotelio capilar pulmonar, el epitelio alveolar y la vía aérea. La hiperoxia es más dañina que la hiperventilación, pero combinadas el daño es sinérgico.^(4,22)

La sepsis nosocomial es un factor de riesgo que contribuye al desarrollo de esta enfermedad pues potencia la inflamación pulmonar y prolonga la dependencia de oxígeno.⁽²²⁾

La displasia broncopulmonar genera alta carga asistencial y familiar, con gran impacto sobre la salud infantil; ocasiona estancias hospitalarias prolongadas en las unidades de cuidados intensivos neonatales y aún después del egreso,^(2,23,24,25,26,27) con morbilidad a corto y largo plazo,^(2,20) lo que genera costos médicos y sociales; de allí el objetivo de la presente investigación fue identificar los factores de riesgo maternos y neonatales asociados a displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles, aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo y por el Comité de Docencia e Investigación del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo, Perú. Se revisaron historias clínicas y solicitada información al área de estadística del hospital. Todos los datos se tabularon y compatibilizaron en una base de datos diseñada para el estudio.

La población estuvo conformada por 636 recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Departamento de Neonatología del Hospital Belén, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2015. Los criterios de inclusión para los pacientes fueron: partos ocurridos en el hospital, recién nacidos prematuros vivos, peso al nacer menor que 1 500 g y diagnóstico al egreso de displasia broncopulmonar. Los criterios de inclusión para los controles fueron: partos ocurridos en el hospital, recién nacidos prematuros vivos, peso al nacer menor que 1 500 g y ausencia del diagnóstico al egreso de displasia broncopulmonar. Se excluyeron del estudio prematuros de muy bajo peso al nacer con malformaciones congénitas o cromosomopatías, asimismo, aquellos recién nacidos cuyos partos ocurrieron fuera del hospital y cuyas historias clínicas tenían datos incompletos para los fines del presente estudio.

Para el cálculo de la muestra, cuyo resultado fue de 205 pacientes, se aplicó las fórmula de muestreo probabilístico desarrollada por *Schlesselman* y la fórmula de Corrección de *Yates*; con una confianza de 95% ($\alpha= 0,05$), una potencia de prueba de 80 % ($\beta= 0,20$), una proporción de recién nacidos de muy bajo peso al nacer de 23,0 % en los controles con sepsis neonatal tardía ($p_2= 0,23$, $q_2= 0,77$)⁽⁶⁾ y un riesgo OR= 3,0 de los pacientes con

sepsis neonatal tardía, de presentar displasia broncopulmonar, con $c=4$ controles por cada caso, para la obtención de 41 casos.⁽²⁸⁾

El grupo de casos quedó conformado por los recién nacidos prematuros vivos de muy bajo peso al nacer con diagnóstico de displasia broncopulmonar, los cuales después de haber accedido al registro de historias clínicas fueron en total 41 y el grupo de controles estuvo formado por 164 pacientes prematuros vivos de muy bajo peso al nacer sin dicho diagnóstico, durante el mismo periodo, captados al azar 4 de cada 5 pacientes. Esta estrategia de muestreo para la identificación de factores asociados a esta enfermedad incluyó al 100 % de los casos y guarda una relación de controles respecto a casos de 4 a 1, situación que brinda la máxima confiabilidad y el mínimo error de muestreo.

Tomando en cuenta como variable dependiente la displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, se consignaron ocho variables independientes para analizar en nuestro estudio: preeclampsia, ruptura prolongada de membranas, corioamnionitis, exposición a esteroides antenatales, prematuridad extrema, peso extremadamente bajo al nacer, reanimación neonatal y sepsis neonatal tardía, cuyos conceptos aparecen en el anexo.

Para el análisis de variables cuantitativas y cualitativas se usó la prueba estadística no paramétrica de independencia de criterios chi cuadrada de Pearson (χ^2). Las asociaciones se consideraron significativas, si la posibilidad de equivocarse era menor de 5 % ($p < 0,05$). Se calculó el grado de asociación con el estadístico de riesgo OR (*odds ratio*) y sus intervalos de confianza de 95% de los factores de riesgo significativos; luego se llevó a cabo un análisis multivariado empleando la regresión logística para determinar cuál de los factores de riesgo implicados influyen más en el resultado. Para el análisis estadístico se utilizó los programas SPSS versión 21.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la determinación de los factores de riesgo maternos y neonatales asociados a displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2008-2015, indican que algunas de nuestras variables estudiadas efectivamente sí están asociadas a dicha enfermedad.

En la tabla 1 se observa que existió un mayor porcentaje de recién nacidos con este diagnóstico, en madres cuya edad oscilaba entre 20 y 34 años en el grupo de casos respecto al grupo control (68 % vs 56 %, $p= 0,10$). Asimismo, se encontró una mayor proporción de madres de recién nacidos con esta enfermedad que no acudieron a sus controles prenatales, en el grupo de casos respecto al grupo control (68 % vs 59 %, $p= 0,28$). Sin embargo, un menor porcentaje de estos pacientes con displasia broncopulmonar, fueron producto de embarazo múltiple respecto a los controles, (15 % vs 21 %, $p= 0,34$). Por otro lado, se observó que la vía de nacimiento más frecuente en dichos pacientes, fue vía vaginal en el grupo de casos respecto al grupo control (54 % vs 31 %, $p= 0,00$), siendo esta, la única característica significativa estadísticamente.

Tabla 1 - Distribución de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer según características materno perinatales y diagnóstico de displasia broncopulmonar

Característica	Displasia broncopulmonar				χ^2
	Presencia		Ausencia		
	No.	%	No.	%	
Edad materna (años)					
15-19	3	7,3	36	22,0	$\chi^2 = 4,58$ $p = 0,10$
20-34	28	68,3	93	56,7	
35 - +	10	24,4	35	21,3	
Control prenatal					
Sí	13	31,7	67	40,9	$\chi^2 = 1,15$ $p = 0,28$
No	28	68,3	97	59,1	
Gestación múltiple					
Sí	6	14,6	35	21,3	$\chi^2 = 0,92$ $p = 0,34$
No	35	85,4	129	78,7	
Terminación embarazo					
Vaginal	22	53,7	50	30,5	$\chi^2 = 7,73$ $p = 0,00$
Cesárea	19	46,3	114	69,5	
Total	41	100,0	164	100,0	-

En la tabla 2 se aprecia un mayor porcentaje de recién nacidos que tenían entre 24 y 27 semanas de edad gestacional en el grupo de casos respecto al grupo control, (63 % vs 11 %, $p= 0,00$). Además, se demostró que el sexo predominante fue el masculino en el grupo de casos respecto al grupo control (56 % vs 49 %, $p= 0,44$). Todas las características neonatales fueron estadísticamente significativas a excepción del sexo de los recién nacidos.

Tabla 2 - Distribución de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer según características neonatales y diagnóstico de displasia broncopulmonar

Característica	Displasia broncopulmonar				χ^2
	Presencia		Ausencia		
	No.	%	No.	%	
Edad gestacional (semanas)					
24 - 27	26	63,4	18	11,0	$\chi^2 = 55,77$ $p = 0,00$
28 - 30	12	29,3	76	46,3	
31 - +	3	7,3	70	42,7	
Sexo recién nacido					
Masculino	23	56,1	81	49,4	$\chi^2 = 0,59$ $p = 0,44$
Femenino	18	43,9	83	50,6	
Score Apgar ≤ 3 a 1 minuto					
Sí	16	39,0	28	17,1	$\chi^2 = 9,38$ $p = 0,00$
No	25	61,0	136	82,9	
Ventilación invasiva					
Sí	30	73,2	29	17,7	$\chi^2 = 49,27$ $p = 0,00$
No	11	26,8	135	82,3	
Surfactante					
Sí	31	75,6	62	37,8	$\chi^2 = 18,91$ $p = 0,00$
No	10	24,4	102	62,2	
Total	41	100,0	164	100,0	-

En la tabla 3 se aprecia que la prematuridad extrema, el peso extremadamente bajo al nacer, la reanimación neonatal, dos o más episodios de sepsis neonatal tardía y la exposición a esteroides antenatales constituyeron factores asociados a la displasia broncopulmonar, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$). Sin embargo, la preeclampsia, la corioamnionitis y la ruptura prolongada de membranas no fueron factores asociados a la displasia broncopulmonar ($p > 0,005$).

Tabla 3 - Factores de riesgo asociados al desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer

Característica	Displasia broncopulmonar				χ^2	P
	Casos		Controles			
	No.	%	No.	%		
Preeclampsia	6	14,6	46	28,0	3,12	0,08
Corioamnionitis	9	22,0	23	14,0	1,56	0,21
Ruptura prolongada de membranas	15	36,6	39	23,8	2,77	0,10
Exposición a esteroides antenatales	5	12,2	55	33,5	4,51	0,03

Peso extremadamente bajo al nacer	23	56,1	17	10,4	43,68	0,00
Prematuridad extrema al nacer	26	63,4	18	11,0	53,51	0,00
Reanimación neonatal	30	73,2	73	44,5	10,78	0,00
Sepsis neonatal tardía	41	100,0	116	70,7	15,67	0,00
Dos o más episodios de sepsis neonatal tardía	34	82,9	49	29,9	38,31	0,00
Total	41	100,0	164	100,0	-	-

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística con las variables estadísticamente significativas y se encontró que la prematuridad extrema (OR= 4,86; IC95%: 1,71-13,80; $p= 0,003$) y dos o más episodios de sepsis neonatal tardía (OR= 5,12; IC95%: 1,87-14,06; $p= 0,002$), fueron los factores de riesgo que más estuvieron asociados al desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros vivos de muy bajo peso al nacer (tabla 4).

Tabla 4. Relación multivariada de factores de riesgo asociados significativamente al desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. Modelo de regresión logística

Factor	Coeficiente β	Significancia (valor de p)	OR	Intervalo OR	
				Límite inferior	Límite superior
- Exposición esteroides antenatales	-0,536	0,386	0,58	0.17	1.96
- Peso extremadamente bajo al nacer	0,999	0,068	2,72	0.93	7.94
- Prematuridad extrema	1,582	0,003	4,86	1.71	13.80
- Reanimación	0,826	0,087	2,28	0.89	5.87
- Sepsis neonatal tardía	18,414	0,999	+	+	+
- Dos o más episodios de sepsis tardía	1,634	0,002	5,12	1.87	14.06
- Constante	-21,779	0,000	0,00	-	-

Eficacia modelo: 86,3 % , +: no se calculó el OR por presencia de una celda vacía que puede distorsionar el valor OR en la regresión logística.

DISCUSIÓN

La displasia broncopulmonar constituye un problema médico y social importante a nivel mundial, lo cual nos exige realizar esfuerzos en el estudio de estrategias para su posible prevención.^(22,29,30,31) La etiología es multifactorial, implica predisposición genética en combinación con factores ambientales prenatales y postnatales.^(1,3,4,19) Su incidencia en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer sobrevivientes en el Hospital Belén

de Trujillo, Perú durante 2008-2015, fue de 21,1 %; resultado que se asemeja a los hallazgos en otros estudios.^(2,6) Asimismo, existen variaciones de la incidencia de esta enfermedad en diferentes países debido principalmente al acceso a la tecnología y al manejo clínico.⁽¹⁹⁾

La prematuridad extrema y el peso extremadamente bajo al nacer han sido establecidos como factores de riesgo de displasia broncopulmonar.^(2,6,19,20,22) La edad gestacional y el peso al nacimiento son inversamente proporcionales a su incidencia y severidad. Estudios previos publicados^(6,8,9,22) sostienen que el bajo peso y la menor edad gestacional son factores cruciales para el desarrollo de esta enfermedad, debido al desarrollo estructural pulmonar aún incompleto, alveolos con baja distensibilidad en relación con sus vías aéreas con gran distensibilidad; mayor permeabilidad alveolocapilar, menor actividad enzimática antioxidante y de antiproteasas, lo que incrementa la susceptibilidad del pulmón a lesiones que limitan la función pulmonar y la capacidad de los tejidos para reparar los daños.⁽³⁾ En nuestro estudio, en el análisis multivariado encontramos que la prematuridad extrema fue uno de los factores que más se asoció a displasia broncopulmonar. Diversos estudios han demostrado que la sepsis neonatal tardía y la respuesta inflamatoria sistémica incrementan el riesgo de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.^(2,10,20,22,32,33,34) La respuesta inflamatoria en los pulmones resulta en la producción de citocinas proinflamatorias, migración de polimorfonucleares y cambios en la permeabilidad vascular, la presencia de estos factores produce daño alveolar y capilar, y podría estar relacionado a largo plazo con la detención en la alveolarización vista en recién nacidos con displasia broncopulmonar. En el presente estudio, se encontró que aquellos recién nacidos de muy bajo peso al nacer con dos o más episodios de sepsis tardía tenían cinco veces el riesgo de desarrollar dicha enfermedad, en comparación con aquellos que no tenían bajo peso (tabla 3). Hallazgos similares se encuentran en los estudios de *Hernández*,⁽⁶⁾ *Lahra*⁽³²⁾ y otros, quienes sustentan que la sepsis neonatal tardía está fuertemente asociada con el desarrollo de displasia broncopulmonar. En el análisis multivariado realizado en este estudio, la sepsis neonatal tardía fue el factor que más se asoció con el desarrollo de displasia broncopulmonar (tabla 4).

La relación entre la displasia broncopulmonar y reanimación neonatal no ha sido demostrada consistentemente.^(7,8) La asociación de displasia broncopulmonar con la necesidad de intubación al nacimiento y ventilación mecánica posterior puede ser explicada a causa de que estas intervenciones son indicadas en recién nacidos muy críticos y se relacionan claramente con la patogénesis de la displasia pulmonar.⁽²⁾ En la presente

investigación, se encontró que aquellos recién nacidos en los que se llevó a cabo reanimación neonatal, tenían dos veces el riesgo de desarrollar esta enfermedad en relación con aquellos que no se sometieron a este proceder (tabla 3). *Klinger* y otros,⁽⁷⁾ encuentran asociación entre la reanimación neonatal y el incremento del riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.

Se observó que tanto la ruptura prolongada de membranas y como la corioamnionitis, no incidieron en la presencia de displasia broncopulmonar (tabla 3). Formas leves de corioamnionitis estimulan la maduración pulmonar y producción de surfactante con la liberación de corticoides, secundaria a respuesta al estrés. Sin embargo, en formas severas existe riesgo de síndrome de dificultad respiratoria y displasia broncopulmonar. Nuestros hallazgos coinciden con los encontrados por *Lahra* y otros,⁽³²⁾ quien concluye que la respuesta inflamatoria fetal promueve la maduración pulmonar disminuyendo el síndrome de distrés respiratorio, pero a su vez separa los efectos de la inflamación antenatal de la infección posnatal. Revisiones sistemáticas^(18,35,36,37) sostienen una asociación entre corioamnionitis histológica y displasia broncopulmonar, y que este riesgo se incrementa con el uso de la ventilación mecánica y la sepsis postnatal.

La displasia broncopulmonar y la preeclampsia tienen en común el deterioro en la angiogénesis.⁽¹¹⁾ *Romero* y otros,⁽³⁸⁾ en su trabajo sobre análisis de factores de crecimiento vascular, demuestran que las diferencias entre el perfil materno proangiogénico y antiangiogénico, en respuesta a insultos intrauterinos, puede determinar si la madre desarrollará preeclampsia, tendrá un recién nacido pequeño para la edad gestacional o ambos, y asimismo determinará el desarrollo o no de displasia broncopulmonar. En nuestro estudio, encontramos que la preeclampsia no estuvo asociado al desarrollo de esta enfermedad (tabla 3), hallazgos similares a los encontrados en los estudios de *Yent*,⁽¹¹⁾ *O'Shea*⁽¹²⁾ y otros. La preeclampsia causa restricción de crecimiento intrauterino y la explicación más probable, es que estos infantes son más maduros y están más protegidos al tener edades gestacionales mayores (31-34 semanas), y por lo consiguiente, menos propensos a desarrollar displasia broncopulmonar.^(11,12)

Los esteroides antenatales están asociados con una disminución de la severidad del síndrome de distrés respiratorio y por ende en la mortalidad neonatal.⁽²⁰⁾ En el análisis univariado realizado en este estudio se encontró una relación estadística significativa entre la exposición a esteroides antenatales con la displasia broncopulmonar (tabla 3); sin embargo, en el análisis multivariado se obtiene una no significación estadística (tabla 4), con tendencia a ser un factor protector. En un análisis Cochrane,⁽²⁰⁾ que incluye 818 recién

nacidos de seis estudios, el riesgo de esta enfermedad pulmonar no fue significativamente diferente entre recién nacidos expuestos a esteroides antenatales, comparados con sus controles. Esto puede deberse a un incremento en la sobrevivencia de recién nacidos más prematuros expuestos a esteroides antenatales.

Por lo tanto, los resultados de nuestra investigación expresan que la reanimación neonatal, el peso extremadamente bajo al nacer, la prematuridad extrema y dos o más episodios de sepsis neonatal tardía constituyeron factores de riesgo asociados al desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Existieron limitaciones en la presente investigación. Por ser un estudio observacional y retrospectivo, la confiabilidad de los datos clínicos del presente estudio dependieron de la precisión diagnóstica de los médicos tratantes. Asimismo, el estudio fue llevado a cabo en una sola institución de salud y no se pudieron estudiar otros factores de riesgo asociados a displasia broncopulmonar como la persistencia del ductus arterioso, pues el estudio ecocardiográfico no fue realizado a todos los pacientes; ni la administración de fluidos en los primeros días de vida, debido a la falta de registro de manera precisa en las historias clínicas revisadas.

Finalmente, podemos concluir que de todos los factores de riesgo analizados, la prematuridad extrema y dos o más episodios de sepsis neonatal tardía, son los que pueden aumentar el riesgo de presencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Recomendamos llevar a cabo controles prenatales adecuados para identificar oportunamente factores de riesgo asociados al desarrollo de displasia broncopulmonar mediante el diagnóstico precoz de infecciones intrauterinas para evitar la prematuridad. Asimismo, se deben adoptar las medidas necesarias para la prevención de sepsis nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Además, se deben realizar estudios multicéntricos prospectivos que incluyan otros factores de riesgo asociados como la persistencia del ductus arterioso y la duración de la ventilación mecánica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres Muñoz J. Características de neonatos con displasia broncopulmonar del Hospital Universitario del Valle Evaristo García de Cali, Colombia. Rev Gastrohnp.

- 2013;15(1):S4-S9. Acceso: 19/05/2015. Disponible en: <http://www.gastropediatria.org/a13v15n1s1/a13v15n1s1art1.pdf>
2. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary displasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:15-20. Acceso: 19/05/2015. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000100005&script=sci_arttext
 3. Ruiz-Peláez JG, Charpak N. Bronchopulmonary dysplasia epidemic: incidence and associated factors in a cohort of premature infants in Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2014;34(1):29-39. Acceso: 10/10/2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24967857>
 4. BrenerDik PH, Niño Gualdron YM, Galletti MF, Criolioli CM, Mariani GL. Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo. *Arch Argentinos Pediatr*. 2017;115(5):476-82. Acceso: 14/02/2018. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752017000500012&script=sci_abstract&tlng=en
 5. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):781-96. Acceso: 11/09/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26593078>
 6. Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramírez V, Zapata-Pallagi JA, Da Silva O. Risk factors for the development of bronchopulmonary displasia: a case-control study. *Arch Med Res*. 2004;35(6):549-53. Acceso: 04/06/2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15631883?dopt=Abstract&holding=npg>
 7. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(2):115.e1-9. Acceso: 04/06/2015. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/23178245>
 8. Stucin I, Babnik J, Kornhauser L, Sinkovec J, Wraber B. Prenatal and postnatal risk factors of developing bronchopulmonary dysplasia. *Signa Vitae*. 2011;6(2):46-51. Acceso: 08/06/ 2015. Disponible en: <http://www.signavitae.com/2011/10/prenatal-and-postnatal-risk-factors-for-developing-bronchopulmonary-dysplasia/>
 9. Lall A, Prendergast M, Greenough A. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: the role of antenatal infection and inflammation. *Expert*

Rev Respirat Med. 2007;1(2):247-54. Acceso: 03/06/2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/17476348.1.2.247>

10. Hernández RL, Téllez ZJF, Salinas RV, Zapata PJA. Factores de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología. Bol Med Hosp Infant Mex. 2002;59(8):461-469. Acceso: 02/02/2016. Disponible en: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=show_Detail&id_articulo=4277&id_seccion=134&id_ejemplar=481&id_revista=20

11. Yen T-A, Yang H-I, Hsieh W-S, Chou H-C, Chen C-Y, Tsou K-I, et al. Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW Infants: A population based study. PLoS ONE. 2013; 8(9):e75168. Acceso: 10/10/2015. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075168>

12. O'Shea J, Davis P, Doyle L. Maternal preeclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Pediatric Res. 2012;71(2):210-4. Acceso: 10/10/2015. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr201127>

13. Cunha G, Mezzacappa Filho F, Ribeiro J. Fatores maternos e neonatales na incidência de displasia broncopulmonar em recém de muito baixo peso. J Pediatr. 2003;79(6):550-6. Acceso: 01/04/2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572003000600015&script=sci_abstract&tlng=pt

14. Papagianis PC, Pillow JJ, Moss TJ. Bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology and potential anti-inflammatory therapies. Paediatr Respir Rev. 2018; 18:30079-4. Acceso: 13/09/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30201135>

15. D'Angio CT, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Blood Cytokine Profiles Associated with Distinct Patterns of Bronchopulmonary Dysplasia among Extremely Low Birth Weight Infants. J Pediatr. 2016;174:45-51.e5. Acceso: 15/09/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117196>

16. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia. A review of pathogenesis and pathophysiology. Respir Med. 2017; 132:170-7. Acceso: 11/09/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229093>.

17. Torchin H, Ancel PY, Goffinet F, Hascoët JM, Truffert P, Tran D, et al. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. Pediatrics. 2016;137(3):1-10. Acceso: 11/09/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908662>

18. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia- The case in favour. *Paediatr Respir Rev.* 2014; 15(1):49-52. Acceso: 01/03/2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128984>
19. Sabogal C, Taimaciu I. Displasia broncopulmonar (desde el punto de vista del neumólogo). *Rev peru pediater.* 2008;61(3):176-87. Acceso: 19/05/2015. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rpp/v61n3/pdf/a07v61n3.pdf>
20. Trembath A, Laughon M. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2012;39(3):585-601. Acceso: 06/01/2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3443959/>
21. Hilgendorff A, O'Reilly MA. Bronchopulmonary displasia early changes leading to long-term consequences. *Front Med (Lausanne).* 2015;2(2):1-10. Acceso: 06/01/2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325927/>
22. Sola A. Cuidados neonatales. Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. *Displasia Broncopulmonar. Ediciones Médicas (Buenos Aires).* 2011;2:1018-35.
23. Lapcharoensap W, Gage S, Kan P, Profit J, Shaw G, Gould J, et al. Hospital Variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatrics.* 2015;169(2):1-07. Acceso: 26/05/2017. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2108692>
24. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of Children with Severe 483 Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2017;181:12-28. Acceso: 10/09/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908648>
25. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 92(2):134-56. Acceso: 11/09/2018. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201412-2142PP>
26. Gien J, Kinsella J, Thrasher J, Grenolds A, Abman SH, Baker CD. Retrospective Analysis of an Interdisciplinary ventilator care Program Intervention on Survival of Infants with Ventilator-Dependent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2017;34(2):155-63. Acceso: 15/05/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355979>
27. Sterni LM, Collaco JM, Baker CD, Carroll JL, Sharma GD, Brozek JL, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Pediatric Chronic

- Home Invasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(8):e16-35. Acceso: 19/05/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27082538>
28. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions.* 2nd edition. New York: John Wiley & sons; 1981.
29. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A, et al. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1822-30. Acceso: 11/12/2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397992>
30. Lal CV, Ambalavanan N. Genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2015;39(8):584-91. Acceso: 22/09/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471063>
31. Guaman MC, Gien J, Baker CD, Zhang H, Austin ED, Collaco JM. Point Prevalence, Clinical Characteristics, and Treatment Variation for Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2015;32(10):960-7. Acceso: 10/09/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25738785>
32. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, Neonatal Sepsis, and chronic lung disease: A 13-Year Hospital Cohort Study. *Pediatrics.* 2009;123(5):1314-9. Acceso: 26/09/2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403497>
33. Malleske D, Chorna O, Maitre M. Pulmonary sequelae and functional limitations in children and adults with bronchopulmonary displasia. *Paediatr Respirat Rev.* 2018; 26:55-9. Acceso: 19/06/2018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054217300714>
34. Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB, et al. The Relationship of Nosocomial Infection Reduction to Changes in Neonatal Intensive Care Unit Rates of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 180:105-9. Acceso: 26/12/2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742123>
35. Espitia- De La Hoz F. Diagnóstico y tratamiento de la corioamnionitis clínica. *Rev colombiana Obstet Ginecol.* 2008;59(3):231-7.
36. Bancalari E. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies.* 2nd edition. Philadelphia: ELSEVIER SAUNDERS; 2012.

37. Lacaze-Masmonteil T. That chorioamnionitis is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia-The case against. *Paediatr Respirat Rev.* 2014; 15(1):53-5. Acceso: 19/05/2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2013.09.005>

38. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):9-23. Acceso: 19/05/2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175241>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que el estudio no recibió ningún tipo de financiación para su realización ni está patrocinado por ninguna empresa comercial. No hubo conflicto de intereses de ningún tipo.