



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

VALIDACIÓN EXTERNA DE DOS MODELOS PREDICTIVOS  
DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN PREMATUROS  
MENORES DE 31 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL EN  
UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL  
PÚBLICA DE NIVEL III EN LIMA, PERÚ

EXTERNAL VALIDATION OF TWO PREDICTIVE MODELS OF  
BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE  
INFANTS UNDER 31 WEEKS OF GESTATIONAL AGE IN A  
LEVEL III PUBLIC NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT IN  
LIMA, PERÚ

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

VALERIA THAIS TOVAR ZAPATA  
MARCELO ZAVALA ROMERO

ASESOR

YOLANDA PREVOST RUIZ

CO-ASESOR

LEANDRO HUAYANAY FALCONI

LIMA - PERÚ

2024



## **JURADO**

**Presidente:** Dra. Rosa Elizabeth Arana Sunohara

**Vocal:** Dra. Maria Luz Rospigliosi Lopez

**Secretaria:** Dra. Sandra Cecilia Rado Peralta

**Fecha de sustentación:** 17 de diciembre del 2024

**Calificación:** Aprobado con honores

## **ASESORES DE TESIS**

### **ASESOR**

Dra. Yolanda Prevost Ruiz

Departamento Académico de Pediatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0002-5585-5255

### **CO-ASESOR**

Dr. Leandro Huayanay Falconi

Departamento Académico de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0001-6239-5157

## **DEDICATORIA**

Dedicamos esta investigación a nuestras familias, por su amor y apoyo incondicional a lo largo de nuestra carrera y en este proyecto.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Yolanda Prevost, por todo el conocimiento compartido, tiempo dedicado y motivación constante durante la realización de este proyecto. Al Dr. Leandro Huayanay y Dr. Miguel Campos, por guiarnos con su experiencia en el análisis estadístico. Al licenciado Jorge Córdova, por facilitarnos el acceso a las historias clínicas. Y finalmente, a la Dra. Andrea Montenegro, a la Dra. Sandra Rado y a todo el equipo de neonatología del HNCH por recibirnos en su servicio y ayudarnos desinteresadamente.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

El presente trabajo ha sido autofinanciado por los investigadores.

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ningún tipo.

# RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

Similitud **7%** Marcas de alerta



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

VALIDACIÓN EXTERNA DE DOS MODELOS PREDICTIVOS DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN PREMATUROS MENORES DE 31 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL PÚBLICA DE NIVEL III EN LIMA, PERÚ

EXTERNAL VALIDATION OF TWO PREDICTIVE MODELS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS UNDER 31 WEEKS OF GESTATIONAL AGE IN A LEVEL III PUBLIC NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT IN LIMA, PERÚ

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES  
VALERIA THAIS TOVAR ZAPATA  
MARCELO ZAVALA ROMERO

ASESOR  
YOLANDA PREVOST RUIZ

CO-ASESOR  
LEANDRO HUAYANAY FALCONI

LIMA - PERÚ  
2024

Informe estándar ⓘ  
Informe en inglés no disponible [Más información](#)

## 7% Similitud estándar

Filtros

Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas ⓘ

- 1 Internet
- duict.upch.edu.pe 1%  
8 bloques de texto 103 palabra que coinciden
- 2 Internet
- hdl.handle.net <1%  
4 bloques de texto 49 palabra que coinciden
- 3 Internet
- repositorio.upch.edu.pe <1%  
4 bloques de texto 46 palabra que coinciden

## TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Pág.</b>
RESUMEN	
ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVOS.....	6
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
IV. RESULTADOS .....	12
V. DISCUSIÓN .....	18
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27
VIII. FIGURAS Y TABLAS.....	33
ANEXOS	

## RESUMEN:

**Antecedentes:** La displasia broncopulmonar (DBP) afecta al 10-89% de la población neonatal, generando importante morbimortalidad. Se han desarrollado múltiples modelos predictivos para esta patología, dos de ellos de alta calidad, que no tienen validación externa en nuestro medio. **Objetivo:** Validar dos modelos predictivos del desarrollo de DBP, para los días 7 y 14 de vida, en prematuros menores de 31 semanas de edad gestacional, en una UCIN de tercer nivel peruana.

**Materiales y métodos:** Validamos los modelos de Laughon et al. y Greenberg et al. a partir de información de historias clínicas de 368 pacientes menores de 31 semanas de edad gestacional hospitalizados entre el 2012-2023. Evaluamos la capacidad discriminatoria mediante el índice-M y el IPD; y la calibración, mediante la razón O/E. **Resultados:** El modelo de Laughon et al. presentó mejor capacidad discriminatoria general que el de Greenberg et al. para ambos días de medición (índice M: 0,722 y 0,722 vs 0,662 y 0,682; IPD: 0,41 y 0,43 vs 0,34 y 0,37). El análisis del estadístico C por parejas y del IPD específico muestra grandes diferencias en la capacidad de ambos modelos para discriminar las distintas categorías, siendo muy buena para la categoría No DBP y mala para los grados de gravedad de DBP. Ambos modelos presentan una mala calibración debido a la subestimación de algunas categorías y la sobreestimación de otras. **Conclusiones:** Los dos modelos evaluados en este estudio no tienen un buen desempeño en nuestra población y no podemos recomendar su uso.

**Palabras clave:** Displasia broncopulmonar, Estudio de validación, Predicción, Recién nacido prematuro (DeCS).

## ABSTRACT

**Background:** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is associated with significant morbidity and mortality in the neonatal population. Multiple prognostic models for this disease have been developed, two of them of high quality, none of which have been externally validated in the Peruvian population. **Objective:** To externally validate two predictive models for the development of BPD, for postnatal days 7 and 14, in premature infants under 31 weeks of gestational age, in a Peruvian tertiary NICU. **Materials and Methods:** We validated the models by Laughon et al. and by Greenberg et al. with information from medical records of 368 patients under 31 weeks of gestational age hospitalized during 2012-2023. Discrimination was assessed using the M-index and the PDI; and calibration, with the O/E ratio. **Results:** The model by Laughon et al. presented a better overall discriminative ability than the model by Greenberg et al. on both measurement days (M index: 0.722 and 0.722 vs 0.662 and 0.682; PDI: 0.41 and 0.43 vs 0.34 and 0.37). The analysis of the pairwise C statistic and the specific PDI show large differences in the ability of both models to discriminate the different categories, being excellent for the non-BPD category and poor for the BPD severity grades. Both models show poor calibration due to the underestimation of some categories and the overestimation of others. **Conclusions:** Both models evaluated in this study did not have a good performance in our population, therefore we cannot recommend their use in Peruvian preterm infants.

**Keywords:** Bronchopulmonary dysplasia, Validation Study, Preterm Infants, Prognosis (DeCS):

## I. INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad que afecta a la población neonatal, principalmente a los recién nacidos pretérmino, de muy bajo peso y extremado bajo peso al nacer. Esta ocurre como el resultado de una respuesta reparadora aberrante frente a injurias antenatales y postnatales, incluyendo las ocasionadas por intervenciones necesarias para salvar la vida de los pacientes. Este daño compromete el desarrollo pulmonar, lo que conlleva a una enfermedad persistente en la vía aérea y su vasculatura, que afecta la función pulmonar y genera una importante morbimortalidad que puede llegar hasta la adultez (1).

En los últimos años, la incidencia de DBP ha incrementado debido a los avances en la medicina neonatal que han permitido una mayor supervivencia de neonatos cada vez más prematuros (2). La incidencia reportada de DBP en prematuros menores de 28 semanas es ampliamente variable, desde el 10% al 89%, en unidades de Norteamérica, Asia, Europa y Oceanía. Esto se puede explicar por diferencias en la edad gestacional, peso al nacer, criterios diagnósticos, disponibilidad de recursos y tecnología, prácticas de manejo, y tasas de supervivencia de cada centro (3). De los pocos reportes en Sudamérica, entre los años 2000 y 2003 se describe una incidencia de 24,4% en neonatos de muy bajo peso al nacer (4) y, en el Perú, de 20,3%, en 3 hospitales públicos (5).

Estas cifras son alarmantes si consideramos que la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) es la patología respiratoria (24,2%), que incluye a la DBP (6). Asimismo, sus consecuencias son diversas: a corto y mediano plazo causa un compromiso pulmonar que lleva a un síndrome de distrés respiratorio, hospitalización inicial prolongada, mayor susceptibilidad a

infecciones respiratorias que requieran hospitalización, hipertensión pulmonar y mayor incidencia de falla en el crecimiento y desnutrición; y a largo plazo, asma y compromiso en el neurodesarrollo, incluyendo parálisis cerebral (2,7). Es claro que esta patología implica costos de salud elevados y compromete la calidad de vida y productividad a futuro (2,8,9).

La DBP fue descrita inicialmente en 1967 y desde ese entonces han habido cambios en su definición y subdivisión en grados de severidad, relacionados a la supervivencia de neonatos pretérmino y la disponibilidad de mayores opciones terapéuticas (1,10-15), las cuales se mencionan en el Anexo 1. Clínicamente, DBP se define como la necesidad de terapia oxigenatoria y/o soporte respiratorio a los 28 días postnatales o 36 semanas de edad gestacional corregida (EGC). Por su simplicidad, esta definición suele ser la que se utiliza en estudios clínicos relacionados a DBP, incluyendo los que desarrollan modelos predictivos (16).

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de DBP, con evidencia contradictoria en relación a variables como restricción de crecimiento intrauterino, sexo masculino, ventilación mecánica, necesidad de surfactante, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante (NEC) y ductus arterioso persistente (PDA). Sin embargo, existe consenso en señalar a la prematuridad y el bajo peso al nacer como factores consistentes con el desarrollo de DBP (1, 2, 4, 5,17).

Desde hace más de 40 años, estos factores de riesgo han sido utilizados para desarrollar modelos predictivos que permiten predecir el riesgo de desarrollo de DBP (18). Los modelos predictivos son ecuaciones obtenidas mediante fórmulas estadísticas que asocian factores de riesgo y estiman así la probabilidad que tiene un paciente de presentar un evento de interés en base a sus características

individuales (predictores) (19). Este tipo de herramienta permite individualizar el manejo de cada paciente: en la toma de decisiones oportunas, administración de medidas terapéuticas y soporte ventilatorio menos invasivo y comunicación del pronóstico a los familiares. Esto cobra especial importancia si consideramos que las opciones terapéuticas para la DBP son limitadas en ciertos contextos, con efectos modestos y centradas en la prevención (1, 2, 20, 21).

Actualmente, existen más de 100 modelos predictivos para DBP, que incluyen variables clínicas, laboratoriales, de imágenes y pruebas de función pulmonar. La mayoría se han desarrollado en países de primer mundo (Estados Unidos, Europa y Asia), utilizando población de un solo centro, e incluyen niños prematuros con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. Estos han sido abordados en meta análisis sistematizados por Peng et al., 2022 (22), Romijn et al., 2023 (23), y Kwok et al., 2023 (18), quienes ponen en evidencia un alto riesgo de sesgo debido a problemas relacionados al manejo inapropiado de información faltante, muestras muy pequeñas, falta de validación tanto interna como externa, omisión del reporte de medidas de calibración o reporte inapropiado de las mismas. Estas fallas en el análisis dificultan su aplicación en la práctica clínica, y generalización a otros contextos, creando oportunidad para nuevas evaluaciones.

Los estándares respecto al reporte de modelos predictivos se han definido en el *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis* (TRIPOD). Se recomienda fuertemente evaluar el rendimiento de un modelo predictivo mediante la validación externa, que consiste en aplicar el modelo original en una población distinta y comparar los resultados para determinar su reproducibilidad y generalizabilidad (24).

La reproducibilidad es la capacidad de que el modelo se desempeñe de manera similar en una población nueva semejante a la del desarrollo; y la generalizabilidad, en una población de participantes con características diferentes. Esto es importante ya que al aplicar un modelo a una población distinta, su desempeño (capacidad discriminatoria y calibración) suele disminuir y podría llevar a una toma de decisiones basada en predicciones imprecisas (19).

La capacidad discriminatoria, también referida como discriminación, estima la habilidad que tiene el modelo de diferenciar a un paciente que presentará el evento de interés de uno que no lo hará. La calibración, por otro lado, representa qué tanto los riesgos estimados por los modelos predictivos se alinean con lo observado en la realidad (19, 25).

Dentro de los modelos predictivos de DBP hay dos que tras ser validados en nuestra población podrían ser de utilidad, y han sido seleccionados por ser estudios multicéntricos, con buen tamaño muestral y discriminación satisfactoria. Estos cumplen con >60% de adherencia a los criterios de buena calidad en el reporte de la guía TRIPOD (24). Además, tienen las ventajas de requerir únicamente variables clínicas, poder aplicarse en diversos momentos de la vida del paciente y contar con una calculadora en línea que facilita su uso. Una comparación de ambos artículos se presenta en el Anexo 2.

El primer modelo a revisar es el de Laughon et al. (26), quienes en el 2011 publicaron el primer modelo disponible en la red, en base a 6 variables clínicas, que además contaba con validación externa en el mismo artículo. Este modelo es citado en muchas publicaciones relacionadas con modelos predictivos de DBP y fue considerado como el más prometedor en un meta-análisis reciente (15).

En el año 2022, Greenberg et al. (27) buscaron actualizar el modelo publicado por Laughon et al. (26) tomando en cuenta los cambios en el manejo y definiciones de DBP. Crearon un nuevo modelo de 7 variables que se diferencia del anterior por incluir el uso de corticoides postnatales y la presencia de enterocolitis necrotizante de manejo quirúrgico para ciertos días de aplicación del modelo; a su vez, elimina la raza y etnia como predictor.

En Latinoamérica, uno de los pocos estudios realizados sobre modelos predictivos de DBP se publicó en 2019 por Valenzuela-Stutman et al. (28). Este modelo fue realizado con datos de la red NEOCOSUR, que incluye 15 centros de Argentina, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay, entre los años 2001 y 2015. Sin embargo, su objetivo es predecir el resultado de DBP moderada y severa de manera conjunta, lo que limita su comparación con los otros dos modelos y brinda información menos específica, por lo que se decidió no incluir este modelo en la presente investigación. Nuestro estudio propone validar dos modelos predictivos de DBP (26, 27) en niños prematuros de una UCIN de un hospital público de nivel III en Lima, Perú, dada las potenciales diferencias en genética, modelo de salud y acceso a recursos que pueden haber secundarios a la variación en geografía y temporalidad entre las poblaciones de los estudios y la nuestra. Al validarlos, podremos cuantificar la capacidad discriminatoria y calibración de cada modelo para evaluar si se puede recomendar su uso en nuestra población. De tener un buen desempeño, estas herramientas permitirían cuantificar el riesgo de desarrollo de DBP de una manera más objetiva, y ser de ayuda en la toma de decisiones oportunas de manejo y pronóstico de estos pacientes.

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Validar el desempeño de dos modelos predictivos del desarrollo de displasia broncopulmonar, para los días 7 y 14 de vida, en pacientes prematuros menores de 31 semanas de edad gestacional, en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) en Lima, Perú.

### **Objetivos específicos:**

- Describir las características de los participantes del estudio y explorar el efecto de otras covariables no incluidas en los modelos asociadas al desarrollo de displasia y mortalidad.
- Estimar la incidencia de DBP en los participantes del estudio.
- Determinar la capacidad discriminatoria de cada modelo predictivo mediante el índice-M y el índice politémico de discriminación (IPD).
- Determinar la calibración de cada modelo predictivo mediante la estimación de la razón entre lo observado y lo estimado (O/E).
- Comparar el desempeño de ambos modelos predictivos.

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño de estudio:** Estudio observacional de validación externa de regla de predicción, en base a datos de una cohorte retrospectiva.

**Población diana:** Recién nacidos menores de 31 semanas de edad gestacional hospitalizados en una UCIN de tercer nivel peruana.

**Población accesible:** Recién nacidos menores de 31 semanas de edad gestacional hospitalizados entre 2012-2023 en la UCIN del HNCH.

**Criterios de inclusión:** Recién nacidos de 30 semanas de edad gestacional o menos que nacieron en el HNCH durante los años 2012-2023.

**Criterios de exclusión:**

- Muerte antes de la primera semana de vida.
- Transferencia del paciente a otro centro hospitalario antes de cumplir los 28 días de vida o 36 semanas de edad gestacional corregida.
- Pacientes referidos de otros centros hospitalarios al HNCH.
- Niños que presentan alguna malformación congénita mayor.
- Pacientes con datos incompletos para las ecuaciones de predicción (Anexo 3).

**Muestra:** para el cálculo del tamaño muestral utilizamos las fórmulas propuestas por Riley et al. (29), las cuales permiten obtener el número mínimo de pacientes requeridos para la validación externa de un modelo predictivo. Estas están diseñadas para modelos binarios, por lo que se repitieron los cálculos del tamaño muestral requeridos para estimar la razón observado/esperado (O/E) y el estadístico-C, para cada grado de severidad, modelo y día. Se nos comunicó que la cantidad aproximada de pacientes en las bases de datos que cumplirían nuestros criterios de inclusión y exclusión era de 500 (información dada por el servicio de neonatología HNCH), por lo que se usó este valor para estimar el error estándar y

definir si sería una muestra adecuada para realizar los cálculos propuestos. Sin embargo, debido al mal almacenamiento de las historias clínicas en el hospital, solo se pudo obtener acceso a la información de 368 pacientes, lo que amplió el error estándar calculado inicialmente. No obstante, las diferencias absolutas entre la proporción del evento observado y esperado calculadas con estos nuevos valores de error estándar se mantuvieron menores a 0,05 (Anexo 4); valor sugerido en la literatura como el máximo aceptable (29).

**Definición operacional de variables:** La definición operacional y conceptual de las variables se describen en el Anexo 5.

**Procedimientos y técnicas:** La información necesaria para el estudio se recolectó de dos bases de datos facilitadas por la UCIN del HNCH y del registro de pacientes hospitalizados entre los años 2012-2023. La primera base pertenece al comité de ventilación mecánica (administradora Dra. Andrea Montenegro) y registra información de pacientes que cursan con patología respiratoria durante su hospitalización desde el 2018. La segunda, pertenece a la red NEOCOSUR, e incluye a los recién nacidos con peso al nacer menor a 1500 gramos de 36 centros de países sudamericanos. De esta base se seleccionaron solo los pacientes hospitalizados en el HNCH y nacidos entre los años 2012-2023. Para completar la información requerida se solicitaron las historias clínicas de los pacientes al archivo del HNCH y se revisaron las que estaban disponibles.

La información recolectada se registró en dos bases de datos creadas en Excel. Una de ellas contiene los datos personales de los pacientes, identificados con un código único. La otra incluye información relevante para el análisis identificada con el código previamente asignado y se registró según lo descrito en el diccionario de

variables (Anexo 5). Con estos datos se estimó el riesgo de desarrollar DBP en los días 7 y 14 de vida utilizando las fórmulas de los modelos proporcionadas por los autores (Anexo 3). A partir de esta información se realizó el análisis de capacidad discriminatoria y calibración de los modelos predictivos.

**Aspectos éticos:** Este trabajo cumple con los principios éticos descritos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del HNCH antes de su ejecución. Dentro de los datos extraídos se incluyeron identificadores (nombres, apellidos), los cuales fueron necesarios para poder completar la búsqueda de información a través de las tres fuentes. Estos fueron recolectados en una base de datos, donde se les asignó un código único de identificación a cada paciente. Posteriormente, se generó una segunda base donde se registró este código así como las variables del estudio. Ambas bases fueron manejadas exclusivamente por los investigadores, quienes guardaron estricta confidencialidad.

No se requirió emplear un consentimiento informado, ya que el proyecto es un estudio observacional retrospectivo de datos previamente recolectados en las historias clínicas.

Si bien este estudio no beneficia directamente a los participantes, permitiría determinar si alguno de los modelos predictivos es adecuado para ser utilizado en nuestra población, lo cual de ser el caso aportaría con una herramienta que beneficiaría a los futuros pacientes en riesgo de desarrollar DBP. Los resultados de este estudio serán compartidos con el equipo de neonatología del HNCH.

**Plan de análisis:** Para el análisis de los datos se dividió a la población empleando las 2 definiciones de DBP y su clasificación, según la utilizada por cada modelo a

validar, y la condición: vivo o fallecido. Con lo cual la población total se separó en: displásicos y no displásicos; así como, displásicos de grados: leve, moderado o severo (I, II y III) y fallecidos.

El análisis descriptivo de los datos clínicos y demográficos se realizó utilizando tablas de frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión que fueron adecuadas al tipo de distribución de cada variable. Las variables categóricas se reportaron en frecuencias absolutas y relativas.

El análisis inferencial de los datos se estimó necesario para detectar alguna característica de la población que pueda explicar los resultados del desempeño de los modelos. Las variables continuas fueron comparadas mediante las pruebas de ANOVA o Kruskal Wallis, según cumplieran el supuesto de normalidad; y las categóricas con la prueba de chi cuadrado o el exacto de Fischer, si presentaron una frecuencia teórica esperada menor a 5. Se determinó la significancia estadística con un valor de  $p < 0,05$ , y un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para los cálculos se empleó el software Stata SE 18.5 (64 bits) (30).

Para estimar la calibración de ambos modelos se utilizó el cálculo de la razón entre lo observado y estimado (O/E), que es una medida de la calibración en general de los modelos predictivos (31). Esta se calcula al dividir la proporción de eventos de interés observados en la población de estudio entre el riesgo promedio estimado del evento de interés según lo calculado por el modelo. Por ello, el valor de 1 representa una calibración perfecta, valores menores a 1 se interpretan como que el modelo predictivo sobreestima el evento de interés y valores mayores a 1, como que lo subestima (29). En el estudio se realizó el análisis independiente para cada categoría de severidad de DBP, así como de muerte y de no DBP.

Para evaluar la discriminación se utilizó el índice-M, una extensión del estadístico C diseñado para modelos predictivos con eventos de interés que tienen múltiples categorías (32). Este implica calcular el estadístico-C en pares de categorías, y luego calcular el promedio entre las mismas. El índice M se interpreta como la capacidad de un modelo de discriminar correctamente entre dos sujetos de dos categorías seleccionadas al azar. Una discriminación perfecta recibe un valor de 1, y aquella determinada por el azar, de 0,5 (33). Además, se calculó el índice politómico de discriminación (IPD), que determina la probabilidad de identificar correctamente un sujeto de una categoría seleccionada en forma aleatoria de un conjunto de  $k$  casos ( $k$ = número de categorías). Un valor de 1 representa la discriminación perfecta, y el azar esta dado por un IPD de  $1/k$  (33). Así mismo, se determinaron los IPDs específicos para cada categoría del evento de interés. Para el cálculo del índice-M se utilizó la función `multiclass.roc` del paquete `pROC` (34), y se creó una función que utiliza un método de bootstrap para calcular el intervalo de confianza (IC) al 95%, con 2000 muestras generadas con reemplazo. Para el IPD, se empleó la función propuesta por Dover, et al. (35). Estos cálculos fueron realizados en Rstudio (v4.4.0) (36).

#### **IV. RESULTADOS**

Entre los años 2012 y 2023, se atendieron 724 prematuros menores de 31 semanas en la UCIN del HNCH. Se tuvo acceso al registro de 557 pacientes y fueron excluidos 189 por las siguientes razones: fallecieron antes de cumplir una semana de vida (170), nacieron fuera del HNCH (8), presentaron alguna malformación congénita mayor (2) y/o fueron transferidos a otro centro hospitalario antes de cumplir los 28 días de vida o 36 semanas de EGC (9) (Figura 1). La población de análisis quedó constituida por 368 pacientes que permitieron evaluar nuestros objetivos al día 7 (n = 368) y 14 (n = 330) de vida. Se les hizo seguimiento hasta cumplir las 36 semanas de EGC, el alta o fallecimiento, según lo que sucediera primero.

##### **Características generales de la población**

La población tuvo una mediana de 26 semanas de edad gestacional (25-28 semanas), fue predominantemente de sexo masculino (54,6%), nacidos por cesárea (84,5%) y con un puntaje de Apgar adecuado al quinto minuto de vida (8-9). El detalle de las características demográficas y clínicas de la población se especifica en las Tablas 1 y 2.

La frecuencia de DBP en la población varió según las dos definiciones utilizadas en los modelos a evaluar, la de Jobe et al. (12) y la de Jensen et al. (15). Según la definición de Jobe et al., el 35,9% de la población en estudio desarrolló DBP, siendo leve en 19,8%, moderada en 3,3% y severa en 12,8% de los pacientes. Por el contrario, con los criterios de Jensen et al. estas cifras se reducen a 16% de pacientes displásicos, clasificados en grado I, 3,3%; grado II, 7,6%; y grado III, 5,2%. El 26,1% de pacientes falleció antes de cumplir las 36 semanas de EGC.

Los prematuros que desarrollan DBP tienen menor edad gestacional independientemente de la definición utilizada. Según la definición de Jobe et al., afecta a recién nacidos con una mediana de 28 semanas de edad gestacional (IQ: 26,5 - 29) mientras que los no afectados tienen una mediana de 30 semanas de edad gestacional (IQ: 29-30). Este hallazgo es similar con la definición de Jensen et al., 27 semanas de edad gestacional (IQ: 26-28) versus 30 semanas de edad gestacional (IQ: 28-30). En concordancia, la DBP afecta a prematuros de menor peso al nacer y este hallazgo es consistente con las dos definiciones empleadas (Tablas 1 y 2). Asimismo, encontramos una relación inversa entre la edad gestacional y la severidad de la DBP cuando consideramos la clasificación de Jobe et al. (Tabla 1), pero esta tendencia no se observa de manera tan clara con la definición de Jensen et al. (Tabla 2).

El grado de severidad de DBP y la mortalidad en nuestra población se relacionaron con una mayor frecuencia de intubación al nacer, con el requerimiento de ventilación mecánica en algún momento de la vida, ruptura alveolar, PDA, NEC de tratamiento quirúrgico y sepsis tardía, alcanzando estas diferencias significancia estadística.

De otro lado, los pacientes que desarrollaron DBP, independientemente del grado de severidad, recibieron con mayor frecuencia surfactante en comparación con los pacientes sin displasia. Finalmente, la presencia de restricción de crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas y corioamnionitis clínica fue similar entre todos los grupos (Tablas 1 y 2).

### **Capacidad discriminatoria**

La capacidad discriminadora estima la habilidad que tiene el modelo de diferenciar a un paciente que presentará el evento de interés de uno que no lo hará. En el caso de modelos dicotómicos (por ejemplo, presencia o ausencia de enfermedad) se utiliza el estadístico C, que representa la probabilidad de que aplicando el modelo a dos pacientes (uno con el evento de interés y otro sin el evento), se obtenga un puntaje más alto para el paciente que experimenta el evento que para el que no lo hace. Este es equivalente al área bajo la curva ROC (AUC), por lo que sus valores oscilan entre 0,5 (discriminación aleatoria) y 1,0 (discriminación perfecta, lo que implica que el modelo clasifica correctamente en todos los casos) (19).

### **Índice M**

El índice M es una extensión del estadístico C para modelos politómicos, es decir con múltiples categorías en el evento de interés (32); en nuestro estudio: no DBP, los grados de DBP según cada definición y los fallecidos. Este propone formar parejas entre todas las categorías del modelo, calcular el estadístico C para cada pareja y promediarlos, siendo este valor el índice M. Se interpreta como la probabilidad de discriminar correctamente entre 2 casos de 2 categorías seleccionadas al azar del total de las categorías del modelo. Tiene un valor máximo de 1 (discriminación perfecta) y un valor de 0,5 corresponde a la probabilidad del azar (33). En lo que respecta a valores entre 0,5 y 1, no hay un consenso sobre puntos de corte para el índice M. Existen, sin embargo, recomendaciones de este tipo para el estadístico C que suelen extrapolarse, aunque varían según la literatura (19,25,37). Tomaremos como referencia una capacidad discriminadora buena a valores entre 0,7 y 0,799; muy buena, entre 0,8 y 0,899; y excelente, a valores iguales o mayores a 0,9 (25).

En el estudio, se calculó el índice M para cada modelo al día 7 y 14 de vida. Así mismo, se presentan los estadísticos-C de cada pareja formada entre las categorías del evento de interés (Tabla 3).

Se observa que los índices M son mayores para el modelo de Laughon et al. en ambos días de medición (0,722 [IC 95%: 0,702 - 0,745] día 7 y 0,722 [IC 95%: 0,701 - 0,743] día 14 vs 0,663 [IC 95%: 0,644 - 0,682] día 7 y 0,682 [IC 95%: 0,651 - 0,712] día 14). En el caso del análisis por parejas, en ambos modelos se observan valores más cercanos a 1 cuando uno de los miembros de la pareja son los pacientes que no tuvieron DBP. Por el contrario, se obtuvieron valores menores, algunos cercanos a 0,5, al formar parejas entre los distintos grados de gravedad de DBP y entre grados de gravedad de DBP y los fallecidos. Esto evidencia que los modelos logran discriminar con mayor facilidad a los pacientes sin DBP de los pacientes con DBP o fallecidos, mientras que no tiene un buen rendimiento al discriminar entre los pacientes con DBP de diferentes grados de severidad (por ejemplo, pacientes con displasia moderada de pacientes con displasia severa).

### **Índice Politémico de Discriminación (IPD)**

A diferencia del índice M, que evalúa la discriminación entre dos categorías al azar, el IPD lo hace entre todas las categorías del modelo. Se interpreta como la probabilidad de identificar correctamente un caso de una categoría seleccionada aleatoriamente dentro de un conjunto de  $k$  categorías, donde cada una aporta 1 caso ( $k =$  el número de categorías del modelo). Este IPD general se obtiene al promediar los IPD calculados para cada categoría del modelo (IPDs específicos), los cuales evalúan la capacidad del mismo para identificar correctamente a un caso de una categoría específica ( $i$ ) dentro de un conjunto formado por  $k$  categorías que aportan

cada una 1 caso ( $i =$  una de las  $k$  categorías del modelo). La discriminación perfecta esta dada por un IPD de 1, y el azar por  $1/k$ . Cabe resaltar que un IPD específico podría tener una resultado cercano al azar y ser promediado con valores altos de otras categorías, dando un IPD en general aparentemente adecuado. Por ello, es importante interpretar el IPD en general junto con los IPDs específicos para cada categoría (33).

El IPD se calculó para cada modelo y día de medición. Además, se calculó el IPD específico para cada categoría del evento de interés (Tabla 4).

Se observa que ambos modelos discriminan mejor en el día 14 de vida, y que el modelo de Laughon et al. presenta valores de IPD mayores que el de Greenberg et al. en ambos días de medición (IPD: 0,42 [IC 95%: 0,38 - 0,45] y 0,43 [IC 95%: 0,39 - 0,47] vs 0,35 [IC 95%: 0,32 - 0,38] y 0,38 [IC 95%: 0,32 - 0,43], respectivamente).

En el caso del IPD por categorías, en ambos modelos y para ambos días de medición, se observa que los valores mayores corresponden al IPD específico de los pacientes sin DBP, seguido por el de los pacientes fallecidos; mientras que los IPD específicos de los diferentes grados de gravedad de DBP tienden a 0,2, que para 5 categorías corresponde al azar (33). Esto indica que los modelos no discriminan adecuadamente la severidad de la DBP; sin embargo, los pacientes que no desarrollan DBP son identificados correctamente en más del 73% de las veces.

### **Calibración**

La calibración de un modelo predictivo representa qué tanto las probabilidades estimadas corresponden con los eventos observados en la realidad (31). Para evaluar la calibración de los modelos se calculó la razón entre lo observado y lo esperado

(O/E), una medida de calibración a gran escala. En una calibración perfecta el O/E es igual a 1, valores por encima de 1 significan que el modelo subestima el evento de interés y valores por debajo de 1, que lo sobreestima (29). El O/E se calculó para cada modelo, día de medición y categoría del evento de interés (Tabla 5).

El modelo de Laughon et al. sobreestima la categoría de pacientes sin DBP (O/E 0,78 día 7 y 0,66 día 14) y de aquellos con DBP moderada (O/E 0,21 día 7 y 0,26 día 14), en ambos días. Por el contrario, subestima a los pacientes con displasia leve (O/E 1,03 día 7 y 1,20 día 14), severa (O/E 1,19 día 7 y 1,49 día 14) y fallecidos (O/E 4,38 día 7 y 3,96 día 14).

En el modelo de Greenberg et al., la predicción en el grupo de pacientes sin DBP fue la más cercana a 1 (O/E: 0,90 día 7 y 0,84 día 14), seguida del grado II (O/E: 0,72 día 7 y 0,82 día 14). En el caso de DBP grado I, el modelo lo sobreestima considerablemente (O/E:0,15 día 7 y 0,18 día 14). Contrariamente, para el grupo de DBP grado III (O/E 2,04 día 7 y 1,76 día 14) y fallecidos (O/E 15,77 día 7 y 17,26 día 14) el modelo tiende a subestimarlos, de manera notable para los fallecidos.

## V. DISCUSIÓN

En este estudio validamos dos modelos predictivos de displasia broncopulmonar en prematuros menores de 31 semanas de edad gestacional, aplicados en los días 7 y 14 de vida. Con esta finalidad, se evaluaron la capacidad discriminatoria (índice M e índice politómico de discriminación) y la calibración (razón O/E) de los modelos de Laughon et al. (26) y Greenberg et al. (27) en una población que alcanzó el 74% del tamaño muestral (500) calculado inicialmente, principalmente por la pérdida de información en el archivo hospitalario.

Al evaluar la capacidad discriminatoria con el índice M, se encuentra que el modelo de Laughon et al. tiene mejores resultados que el de Greenberg et al., para ambos días de medición, alcanzando este primer modelo una buena capacidad discriminatoria (índice M entre 0,7-0,799). Para ambos modelos la capacidad discriminatoria es ligeramente superior en el día 14.

Laughon et al. y Greenberg et al., quienes desarrollaron los modelos predictivos originales, reportaron el estadístico C como medida de capacidad discriminatoria; sin embargo, el cálculo estadístico correspondía en realidad al índice M (comunicación personal con la Dra. Greenberg). De este modo, cabe la comparación con los resultados obtenidos en la presente investigación. En nuestra validación externa ambos modelos tienen menor capacidad discriminatoria, aplicados a esta población de estudio peruana. Mientras que en su población de desarrollo Laughon et al. encontró un estadístico C al día 7 de 0,818 y al día 14 de 0,827, nosotros hallamos al día 7, 0,722, y al día 14, 0,722. Asimismo, Greenberg et al. reportaron al día 7, 0,692, y al día 14, 0,702; nosotros en cambio al día 7, 0,663, y al día 14, 0,682. No obstante, coincidimos en que el modelo de Greenberg et al. tiene menor

capacidad discriminatoria que el de Laughon et al. de manera general, es decir la capacidad discriminativa entre todas las categorías en promedio.

Laughon et al. adicionalmente realizó una validación externa de su modelo en dos cohortes de prematuros muy semejantes a la población de desarrollo. La validación externa, sin embargo, tiene mayor utilidad cuando se realiza en poblaciones con características distintas, como el ámbito geográfico en el que se aplica, objetivo de este estudio (24). Aún así, la capacidad discriminatoria reportada por Laughon et al. en su validación externa es menor a la que publica con su población de desarrollo original - al día 7 entre 0,744 y 0,757 y al día 14 entre 0,736 y 0,761- (26). Nuestros resultados son más concordantes con los valores obtenidos en esta validación externa aunque siguen siendo inferiores, probablemente en relación a las diferencias poblacionales.

La capacidad discriminatoria del índice M, si bien nos da una apreciación general de la performance de un modelo, tiene la limitación de ser un promedio de dicha capacidad discriminatoria por parejas de categorías. Es decir, el modelo podría tener un valor discriminante alto en promedio, pero enmascarar un pobre rendimiento entre categorías específicas (33). De ahí la importancia de no sólo reportar el índice M general sino también sus componentes, la capacidad discriminatoria por parejas (estadístico C). Al hacer esto, nosotros encontramos parejas de categorías con estadísticos C excelentes, específicamente aquellas parejas que tienen a los pacientes sin DBP como uno de sus componentes. Esto resalta la gran capacidad de ambos modelos para discriminar a los pacientes que no desarrollarán DBP del resto, diferenciando mejor el modelo de Laughon et al. Sin embargo, los estadísticos C que corresponden a las categorías que comparan los grados de severidad de ambos

modelos tienen valores cercanos al azar, por lo cual no es posible discriminar con ellos prematuros con displasia leve, moderada y severa entre sí (o entre DBP Grado I, II y III).

Para comprobar la capacidad de ambos modelos para discriminar a los pacientes que no desarrollarán DBP del resto, realizamos un análisis secundario con los datos del estudio, dicotomizando el modelo en dos categorías del evento de interés: “no DBP” vs “algún grado de severidad de DBP o fallecido”. En este análisis, los valores de estadístico C para esta comparación se aprecian también elevados tanto para el modelo de Laughon et al. (día 7: 0,933 y día 14: 0,947) como para el de Greenberg et al. (día 7: 0,894 y día 14: 0,894). Con ello se confirma la excelente capacidad que tienen ambos modelos de discriminar a los pacientes sin DBP del resto. Esto es similar a lo encontrado por Wes Onland et al., quienes realizaron un metaanálisis y validación externa del modelo de Laughon et al. al día 7 de vida para el outcome combinado de DBP y muerte a las 36 semanas de edad gestacional corregida (estadístico C: 0,74) (38).

Un análisis de la capacidad discriminatoria de modelos politómicos no está completo sin el cálculo del índice politómico de discriminación (IPD). Esta medida es valiosa ya que al considerar todo el conjunto de categorías a la vez y no por parejas, como el índice M, permite determinar directamente la capacidad del modelo de discriminar entre una categoría cualquiera del evento de interés de todas las demás sin recurrir a análisis secundarios, lo que facilita interpretar la utilidad del modelo. Gracias a esto, el IPD permite la discriminación diferencial entre categorías, poniendo en evidencia una posible mala performance del modelo en ciertas categorías del evento de interés, a través de sus IPDs específicos. Además,

tiene la ventaja de considerar el azar como  $1/k$  (siendo  $k$  el número de categorías que considera el modelo), condición que es más cercana a la realidad que tomar siempre un valor fijo de 0,5; ya que mientras más categorías tiene un modelo es más difícil discriminar entre ellas (33).

Al analizar los resultados del IPD en nuestra investigación, observamos que el modelo de Laughon et al. tiene una mejor capacidad discriminatoria que el modelo de Greenberg et al. en ambos días de aplicación, y estos mejoran para el día 14, lo que es consistente con los hallazgos del índice M. Cuando evaluamos el IPD específico de cada categoría, encontramos que en ambos modelos la categoría que más tiende a la predicción perfecta (valor cercano a 1) es la de No DBP, mientras que las categorías de las distintas severidades de DBP presentan valores cercanos a 0,2 (el azar,  $1/k$ ).

Finalmente, respecto a la capacidad discriminatoria de ambos modelos podemos afirmar que los dos discriminan a pacientes que no desarrollarán DBP de aquellos que sí lo harán, en diversos grados, o que fallecerán. Esto se correlaciona con lo encontrado en el análisis secundario que realizamos de forma adicional. Asimismo, nos demuestra la importancia de reportar tanto el IPD general junto con los IPDs específicos por categoría, como el índice M junto con sus estadísticos C por parejas, ya que ni el IPD general ni el índice M aislado nos otorgan información completa sobre la discriminación entre o dentro de las distintas categorías.

En cuanto a la calibración de los dos modelos predictivos, a través del análisis de la razón O/E, apreciamos un mal resultado en ambos casos, por las tendencias a sub y sobre estimar el evento de interés en las diversas categorías. Al comparar los modelos, no se encuentra que uno esté mejor calibrado que el otro de manera

general. Ambos subestiman las categorías de DBP severa o Grado III y fallecidos, en tanto que sobreestiman las categorías DBP moderada o Grado II y no DBP. En el caso de Laughon et al., la predicción más cercana a lo observado fue para DBP leve; y en el de Greenberg et al, la ausencia de DBP.

Las tendencias a la sobre y subestimación en los modelos evaluados pueden explicarse por las variaciones que existen en las frecuencias de las diferentes categorías del evento de interés entre las poblaciones de desarrollo de ambos modelos con la nuestra (19, 39, 40). En comparación con el estudio de Laughon et al., nuestra población presenta una mayor frecuencia de pacientes sin displasia y menor de prematuros con DBP moderada; mientras que los grupos con DBP leve y severa fueron semejantes en proporción. De similar manera, al compararlo con los participantes de Greenberg et al., nuestra población tiene un mayor porcentaje de niños sin displasia, pero una menor proporción de pacientes con displasia en los tres grados de gravedad. Precisamente, las marcadas diferencias en las proporciones de fallecidos en nuestra población (26%) y las poblaciones de origen de los modelos (12,8 y 11%) contribuyen a que esta categoría presente la peor calibración en ambos modelos. A su vez, esto podría explicarse porque pacientes con determinadas características fallecen en nuestro medio, pero sí sobreviven en las poblaciones de origen.

La importancia de evaluar la calibración radica en que un modelo mal calibrado señala una estimación de riesgo imprecisa, en donde el riesgo estimado del evento podría ser mucho mayor o menor que el observado en la realidad, y puede llevar a una toma de decisiones equivocadas (19). Esto representa un gran obstáculo en la aplicación de ambos modelos para el pronóstico de DBP en nuestra población, si se

pretende utilizarlos para tomar decisiones terapéuticas que involucran medicamentos con potenciales complicaciones graves como los corticoides postnatales (21). De este modo, la utilidad de estos modelos en nuestro medio es limitada por la pobre calibración. Laughon et al. realizaron una validación externa de su modelo, pero no reportaron su calibración, por ende no tenemos datos para comparar nuestros resultados (26). Esto es frecuente en estudios de validación de instrumentos que priorizan la capacidad discriminatoria y no abordan la calibración, siendo inadecuada la extrapolación de sus resultados (24, 31).

Cabe resaltar que la razón O/E es la más básica de las medidas de calibración y la única a la cual pudimos acceder por nuestro limitado tamaño de muestra. Existen otras medidas de mayor precisión que permiten actualizar el modelo -pendiente, intercepto y curva de calibración- y que podrían aportar una mejor estimación de la calibración en futuros estudios; sin embargo, requieren la ocurrencia mínima de entre 100 y 250 eventos de interés por cada categoría (24, 31).

Finalmente, el mal desempeño de estos modelos en nuestro medio podría deberse a las diferencias entre las características de nuestros participantes con las de aquellos de la población de origen, y la variación en la distribución de las variables incluidas en los modelos (19, 39, 40). A comparación con las poblaciones de desarrollo (26, 27), quienes tuvieron como criterio de inclusión un peso máximo al nacer de 1250g, nosotros no excluimos pacientes en función a su peso. En cuanto a la edad gestacional, se emplearon los mismos rangos que en la población de Laughon et al. (23-30 semanas de edad gestacional), pero estos fueron más amplios que en el modelo de Greenberg et al. (23-28 semanas de edad gestacional). Además, nuestra población de estudio tuvo mayor frecuencia de eventos como PDA, NEC quirúrgica

y sepsis temprana y está totalmente constituida por pacientes hispanos. Sumado a esto, cabe notar la diferencia en el contexto en el que se encuentra nuestra población, un hospital público de un país en vías de desarrollo, con menor acceso a recursos y distintas prácticas clínicas; lo cual puede tener un gran impacto en el desempeño de los modelos sin estar cuantificado. A su vez, todas estas diferencias pueden llevar a una heterogeneidad en el efecto de las variables predictoras, lo que significa que un mismo predictor puede tener un valor pronóstico alto en la población de desarrollo del modelo, pero bajo en la de validación, o viceversa (19, 39, 40). A partir de esto, surge la posibilidad de que existan variables predictoras con mayor peso en nuestra población que no han sido incluidas en los modelos originales, por ejemplo sepsis temprana y tardía, PDA y NEC, variables que tuvieron significancia estadística en nuestro estudio; así como en el de Raisa Escate (5). Esto abre la puerta a futuras investigaciones que busquen actualizar los modelos originales mediante el ajuste o reestimación de los coeficientes de regresión de los predictores, o la selección de nuevas variables.

En resumen, nuestra investigación muestra que en la población de estudio ambos modelos no tienen un desempeño ideal por lo que no podemos recomendar su uso rutinario. El análisis de la capacidad discriminadora muestra que los modelos no son buenos discriminando los distintos grados de displasia broncopulmonar, sin embargo, son muy buenos al momento de discriminar a los pacientes sin DBP del resto. Lo que fue comprobado mediante el análisis secundario realizado al crear solo 2 categorías de evento de interés, y genera la posibilidad de aplicar ambos modelos, especialmente el de Laughon et al. El análisis de calibración en general, utilizando el O/E, muestra una mala calibración, sin embargo, debería ser

complementado con otras medidas más complejas que permitan tener un panorama más completo de la calibración. Finalmente, recomendamos repetir este estudio utilizando un mayor tamaño muestral para poder evaluar tanto la capacidad discriminatoria como la calibración de los modelos y siempre reportar las medidas de capacidad discriminatoria promedio (índice M o IPD) junto a sus componentes, ya que sin éstos la interpretación de su utilidad es incompleta y podría inducir a error.

La fortaleza de este estudio radica en ser un trabajo pionero en la validación externa de modelos predictivos de displasia broncopulmonar en población peruana. La misma que se hace reportando medidas de discriminación y calibración, este último elemento usualmente faltante en la mayoría de estudios de validación publicados a la actualidad. Asimismo, se incluyen dos medidas de discriminación (índice M e IPD) y sus componentes (estadísticos C por parejas e IPD específicos por categoría) para una correcta interpretación de los resultados.

Este estudio tiene diversas limitaciones. Una de ellas es que al trabajar con datos extraídos de historias clínicas, la información puede estar incompleta o mal registrada. Además, el acceso al archivo hospitalario fue limitado por la pérdida de 167 historias clínicas de potenciales participantes comprometiendo el tamaño muestral objetivo. A su vez, esta pérdida podría potencialmente afectar la representatividad de la muestra, ya que no se conocen las características de los pacientes que no participaron del estudio.

## **VI. CONCLUSIONES:**

- Los modelos de Laughon et al. (26) y Greenberg et al. (27), validados en el presente estudio, no tienen un buen desempeño en nuestra población, por lo que no se puede recomendar su uso en prematuros peruanos.
- En los participantes del estudio se encontró una incidencia de DBP de 35,9% con la definición de Jobe et al. (12); y 16%, con la de Jensen et al. (15).
- El modelo de Laughon et al. alcanza una aparente buena capacidad discriminatoria general, siendo esta superior a la del modelo de Greenberg et al.; sin embargo, el análisis por categorías resalta que ninguno de los modelos tiene una buena capacidad para discriminar entre los distintos grados de DBP, pero sí son muy buenos para diferenciar entre los pacientes sin DBP del resto.
- Ambos modelos evaluados están mal calibrados para esta población peruana, sin evidenciarse un mejor rendimiento de uno de ellos sobre el otro, mostrando ambos tendencias a sobreestimar algunas categorías y a subestimar otras.

## **RECOMENDACIONES**

- Uniformizar la definición de DBP, para que al manejar los mismos conceptos se facilite la investigación y la aplicación de herramientas relacionadas con la DBP.
- Crear y estandarizar los puntos de corte para la correcta interpretación del índice M, del IPD y de la razón O/E, de manera que se definan los valores mínimos que permitan utilizar un modelo en la población en la que se valida.
- Realizar estudios de validación externa multicéntricos en nuestro país, que aseguren un tamaño muestral adecuado para evaluar apropiadamente las medidas de discriminación y calibración, y garanticen la representatividad de la población peruana.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1) 1-54.
2. Gilfillan MA, Mejia MJ, Bhandari V. Prevalence, Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Res Rep Neonatol* 2024;14:1–33.
3. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(11):1721–1731.
4. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: Incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(1):15–20.
5. Escate R. Características epidemiológicas de la displasia broncopulmonar en tres hospitales del Perú.[tesis de licenciatura]. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
6. Toso A, Vaz Ferreira C, Herrera T, Villaroel L, Brusadin M, Escalante MJ, et al. Mortality in very low birth weight (VLBW) infants in the South American NEOCOSUR Neonatal Network: timing and causes. *Arch Argent Pediatr.* 2022 Oct 1;120(5):296–303.
7. Homan TD, Nayak RP. Short and long-term complications of bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care.* 2021 Sept 22;66(10):1618–1629.
8. van Katwyk S, Augustine S, Thébaud B, Thavorn K. Lifetime patient outcomes and healthcare utilization for Bronchopulmonary dysplasia (BPD) and extreme preterm infants: A microsimulation study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):2-10.

9. Álvarez-Fuente M, Arruza L, Muro M, Zozaya C, Avila A, López-Ortego P, et al. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr.* 2017;176(12):1587–1593.
10. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *N Engl J Med.* 1967;276(7):3573–68
11. 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(4):527–532.
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723–1729.
13. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *Pediatrics.* 2004;114(5):1305–1311.
14. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert T v., et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300–308.
15. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):751–759.
16. Eichenwald EC, Stark AR. Bronchopulmonary dysplasia (BPD): Clinical features and diagnosis. *Uptodate.* [Actualizado 23 septiembre 2023]; [acceso 10 febrero 2024. disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/bronchopulmonary-dysplasia-bpd-clinical-features-and-diagnosis?source=mostViewed\\_widget#H3](https://www.uptodate.com/contents/bronchopulmonary-dysplasia-bpd-clinical-features-and-diagnosis?source=mostViewed_widget#H3)

17. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(3):145–157.
18. Kwok TC, Batey N, Luu KL, Prayle A, Sharkey D. Bronchopulmonary dysplasia prediction models: a systematic review and meta-analysis with validation. *Pediatr Res.* 2023;94(1):43–54.
19. Ramspek CL, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C, van Diepen M. External validation of prognostic models: What, why, how, when and where? Vol. 14, *Clin Kidney J.* 2021.14(1):49-58
20. Álvarez-Fuente M, Moreno L, Mitchell JA, Reiss IK, Lopez P, Elorza D, et al. Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. *Pediatr Res.* 2019;85(4):432–441.
21. Cummings JJ, Pramanik AK; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Chronic Lung Disease Following Preterm Birth. *Pediatrics.* 2022;149(6):1-10
22. Peng HB, Zhan YL, Chen Y, Jin ZC, Liu F, Wang B, Yu ZB. Prediction Models for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2022;10:1-12
23. Romijn M, Dhiman P, Finken MJJ, van Kaam AH, Katz TA, Rotteveel J, et al. Prediction Models for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2023;258:1-35
24. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): Explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):1–73.

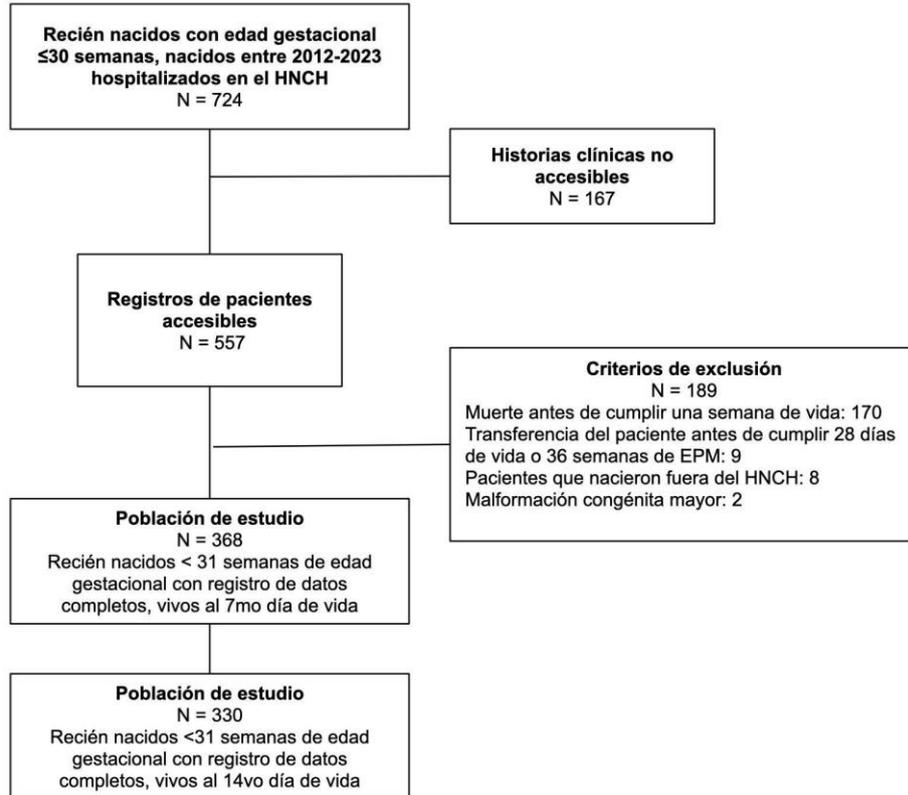
25. Staffa SJ, Zurakowski D. Statistical Development and Validation of Clinical Prediction Models. *Anesthesiology*. 2021;135(3):396–405.
26. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1715–1722.
27. Greenberg RG, McDonald SA, Laughon MM, Tanaka D, Jensen E, van Meurs K, et al. Online clinical tool to estimate risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(6):638–643.
28. Valenzuela-Stutman D, Marshall G, Tapia JL, Mariani G, Bancalari A, Gonzalez Á. Bronchopulmonary dysplasia: risk prediction models for very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2019;39(9):1275–1281.
29. Riley RD, Debray TPA, Collins GS, Archer L, Ensor J, van Smeden M, et al. Minimum sample size for external validation of a clinical prediction model with a binary outcome. *Stat Med*. 2021;40(19):4230–4251.
30. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 18*. College Station, TX: StataCorp LLC; 2023.
31. Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW, Bossuyt P, et al. Calibration: The Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med*. 2019;17(1):1-7.
32. Hand, D.J., Till, R.J. A Simple Generalisation of the Area Under the ROC Curve for Multiple Class Classification Problems. *Machine Learning* 2001; 45:171–186

33. Van Calster B, Van Belle V, Vergouwe Y, Timmerman D, van Huffel S, Steyerberg EW. Extending the c-statistic to nominal polytomous outcomes: The Polytomous Discrimination Index. *Stat Med*. 2012;31(23):2610–2626.
34. *Robin* 2011;12:77. DOI: 10.1186/1471-2105-12-77.
35. Dover DC, Islam S, Westerhout CM, Moore LE, Kaul P, Savu A. Computing the poly X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2021;40(16):3667–81.
36. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2024.
37. Carter J v., Pan J, Rai SN, Galandiuk S. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery (United States)*. 2016 Jun 1;159(6):1638–45.
38. Onland W, Debray TP, Laughon MM, Miedema M, Cools F, Askie LM, et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatrics*. 2013;13(207).
39. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Debray TPA, Altman DG, Moons KGM, et al. External validation of clinical prediction models using big datasets from e-health records or IPD meta-analysis: Opportunities and challenges. *The BMJ*. 2016;353.
40. Debray TPA, Vergouwe Y, Koffijberg H, Nieboer D, Steyerberg EW, Moons KGM. A new framework to enhance the interpretation of external validation

studies of clinical prediction models. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2015  
Mar 1;68(3):279–89.

## VIII. FIGURAS Y TABLAS

**Figura 1:** Flujograma de participantes del estudio



HNHC: Hospital Nacional Cayetano Heredia, EPM: edad postmenstrual

**Tabla 1:** Características clínicas y demográficas de la población según la definición de Jobe et al. (12)

	<b>No DBP</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Severa</b>	<b>Fallecidos</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
N <sup>+</sup>	140 (38%)	73 (19,8%)	12 (3,3%)	47 (12,8%)	96 (26,1%)	368 (100%)	
Peso al nacer (gramos)*	1401 (1282,5-1542,5)	1100 (1010-1260)	1045 (855,5-1260)	950 (805-1100)	850 (715-1029,5)	1130 (909,5-1392,5)	0,0001
Edad gestacional (semanas)*	30 (29-30)	28 (27-29)	28 (27-28,5)	27 (26-28)	26 (25-28)	26 (25-28)	0,0001
Sexo masculino <sup>+</sup>	77 (55,0%)	39 (53,4%)	6 (50,0%)	28 (59,6%)	51 (53,1%)	201 (54,6%)	0,951
Tipo de parto cesárea <sup>+</sup>	121 (86,4%)	63 (86,3%)	11 (91,7%)	36 (76,6%)	80 (83,3%)	311 (84,5%)	0,494
Apgar 1 min <sup>*</sup>	7 (6-8)	7 (5-7)	5,5 (4-6)	5 (4-7)	6 (3-7)	7 (5-8)	0,0001
Apgar 5 min <sup>*</sup>	9 (8-9)	8 (8-9)	8 (6,5-9)	8 (7-8)	8 (6-9)	7 (8-9)	0,0001
Intubación al nacer <sup>+</sup>	11 (7,9%)	23 (31,5%)	6 (50,0%)	24 (51,1%)	44 (45,8%)	108 (29,3%)	<0,001
RCIU <sup>+</sup>	8 (5,7%)	4 (5,5%)	0 (0,0%)	2 (4,3%)	5 (5,2%)	19 (5,2%)	0,934
RPM <sup>+</sup>	38 (27,1%)	16 (21,9%)	1 (8,3%)	12 (25,5%)	13 (13,5%)	80 (21,7%)	0,097
Corioamnionitis clínica <sup>+</sup>	15 (10,7%)	8 (11%)	3 (25,0%)	7 (14,9%)	11 (11,5%)	44 (12,0%)	0,623
Corticoides prenatales <sup>+</sup>	104 (74,3%)	55 (75,3%)	7 (58,3%)	30 (63,8%)	49 (51,0%)	245 (66,6%)	0,002
Ruptura alveolar <sup>+</sup>	2 (1,4%)	3 (4,1%)	0 (0%)	6 (12,8%)	19 (19,8%)	30 (8,2%)	<0,001
PDA <sup>+</sup>	30 (21,4%)	40 (54,8%)	9 (75%)	37 (78,7%)	80 (83,3%)	196 (53,3%)	<0,001
NEC quirúrgica <sup>+</sup>	2 (1,4%)	6 (8,2%)	2 (16,7%)	5 (10,6%)	16 (16,7%)	31 (8,4%)	<0,001
Sepsis precoz <sup>+</sup>	7 (5%)	6 (8,2%)	3 (25%)	1 (2,1%)	19 (19,8%)	36 (9,8%)	<0,001
Sepsis tardía <sup>+</sup>	16 (11,4%)	24 (32,9%)	3 (25%)	24 (51,1%)	45 (46,9%)	112 (30,4%)	<0,001
Uso de ventilación mecánica <sup>+</sup>	59 (42,1%)	64 (87,7%)	11 (91,7%)	46 (97,9%)	95 (99%)	275 (74,7%)	<0,001
Uso de surfactante <sup>+</sup>	91 (65%)	63 (86,3%)	11 (91,7%)	41 (87,2%)	92 (95,8%)	298 (81%)	<0,001
Cafeína <sup>+</sup>	134 (95,7%)	73 (100%)	11 (91,7%)	46 (97,9%)	74 (77,1%)	338 (91,8%)	<0,001

Corticoides postnatales <sup>+</sup>	0 (0%)	5 (6,8%)	2 (16,7%)	12 (25,5%)	11 (11,5%)	30 (8,2%)	<0,001
Edad materna (años)*	27 (21-33)	30 (24-37)	23,5 (21,5-32)	29 (24-34)	27 (22-34,5)	28 (22-34)	0,0393
Número de controles prenatales*	3 (1-4)	2 (1-4)	2 (0-3)	0 (0-3)	3 (1-4)	2 (0,5-4)	0,0003
HTA materna <sup>+</sup>	32 (22,9%)	21 (28,8%)	6 (50%)	3 (6,4%)	15 (15,6%)	77 (20,9%)	0,002

\*: Mediana (Rango Intercuartílico), Prueba de Kruskal Wallis. <sup>+</sup>: N (%), Prueba de chi cuadrado

RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino, RPM: Ruptura prematura de membranas, PDA: Ductus arterioso persistente, NEC: Enterocolitis necrotizante, HTA: Hipertensión arterial, DBP: displasia broncopulmonar.

**Tabla 2:** Características clínicas y demográficas de la población según la definición de Jensen et al. (15)

	No DBP	Grado I	Grado II	Grado III	Fallecidos	Total	p
N <sup>+</sup>	213 (57,9%)	12 (3,3%)	28 (7,6%)	19 (5,2%)	96 (26,1%)	368 (100%)	
Peso al nacer (g)*	1310 (1130-1480)	1045 (855,5-1155)	912,5 (805-1057,5)	1001 (805-1160)	850 (715-1029,5)	1130 (909,5-1392,5)	0,0001
Edad gestacional (semanas)*	30 (28-30)	28 (27-28,5)	26,5 (26-29)	27 (26-28)	26 (25-28)	26 (25-28)	0,0001
Sexo masculino <sup>+</sup>	116 (54,5%)	6 (50%)	16 (57,1%)	12 (63,2%)	51 (53,1%)	201 (54,6%)	0,935
Tipo de parto cesárea <sup>+</sup>	184 (86,4%)	11 (91,7%)	21 (75,0%)	15 (78,9%)	80 (83,3%)	311 (84,5%)	0,474
Apgar 1 min*	7 (6-8)	5 (4-6,5)	7 (4,5-7)	4 (3-5)	6 (3-7)	7 (5-8)	0,0001
Apgar 5 min*	8 (8-9)	8 (6,5-9)	8 (7,5-8)	7 (5-8)	8 (6-9)	7 (8-9)	0,0001
Intubación al nacer <sup>+</sup>	34 (16%)	7 (58,3%)	11 (39,3%)	12 (63,2%)	44 (45,8%)	108 (29,3%)	<0,001
RCIU <sup>+</sup>	12 (5,6%)	0 (0%)	2 (7,1%)	0 (0%)	5 (5,2%)	19 (5,2%)	0,734
RPM <sup>+</sup>	54 (25,4%)	2 (16,7%)	10 (35,7%)	1 (5,3%)	13 (13,5%)	80 (21,7%)	0,018
Corioamnionitis clínica <sup>+</sup>	23 (10,8%)	3 (25%)	5 (17,9%)	2 (10,5%)	11 (11,5%)	44 (12%)	0,525

Corticoides prenatales <sup>+</sup>	159 (74,6%)	8 (66,7%)	20 (71,4%)	9 (47,4%)	49 (51,0%)	245 (66,6%)	<0,001
Ruptura alveolar <sup>+</sup>	5 (2,3%)	1 (8,3%)	2 (7,1%)	3 (15,8%)	19 (19,8%)	30 (8,2%)	<0,001
PDA <sup>+</sup>	70 (32,9%)	8 (66,7%)	23 (82,1%)	15 (78,9%)	80 (83,3%)	196 (53,3%)	<0,001
NEC quirúrgica <sup>+</sup>	8 (3,8%)	1 (8,3%)	2 (7,1%)	4 (21,1%)	16 (16,7%)	31 (8,4%)	0,001
Sepsis precoz <sup>+</sup>	13 (6,1%)	2 (16,7%)	2 (7,1%)	0 (0%)	19 (19,8%)	36 (9,8%)	0,002
Sepsis tardía <sup>+</sup>	40 (18,8%)	3 (25,0%)	11 (39,3%)	13 (68,4%)	45 (46,9%)	112 (30,4%)	<0,001
Uso de ventilación mecánica <sup>+</sup>	123 (57,7%)	11 (91,7%)	27 (96,4%)	19 (100%)	95 (99,0%)	275 (74,7%)	<0,001
Uso de surfactante <sup>+</sup>	154 (72,3%)	11 (91,7%)	23 (82,1%)	18 (94,7%)	92 (95,8%)	298 (81,0%)	<0,001
Cafeína <sup>+</sup>	207 (97,2%)	11 (91,7%)	28 (100%)	18 (94,7%)	74 (77,1%)	338 (91,8%)	<0,001
Corticoides postnatales <sup>+</sup>	5 (2,3%)	3 (25,0%)	4 (14,3%)	7 (36,8%)	11 (11,5%)	30 (8,2%)	<0,001
Edad materna (años) <sup>*</sup>	28 (22-34)	23,5 (21,5-27,5)	30 (26-35)	29 (22-32)	27 (22-34,5)	28 (22-34)	0,2682
Número de controles prenatales <sup>*</sup>	3 (1-4)	1 (0-2)	1 (0-3)	0 (0-2)	3 (1-4)	2 (0,5-4)	0,0006
HTA materna <sup>+</sup>	53 (24,9%)	4 (33,3%)	3 (10,7%)	2 (10,5%)	15 (15,6%)	77 (20,9%)	0,100

\*: Mediana (Rango Intercuartílico), Prueba de Kruskal Wallis. <sup>+</sup>: N (%), Prueba de chi cuadrado

RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino, RPM: Ruptura prematura de membranas, PDA: Ductus arterioso persistente, NEC: Enterocolitis necrotizante, HTA: Hipertensión arterial, DBP: displasia broncopulmonar.

**Tabla 3:** Índice M y estadísticos C por pareja de categorías

<b>Modelo de Laughon et al. (26)</b>		<b>Modelo de Greenberg et al. (27)</b>			
	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>		<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>
<b>Índice-M</b>	0,722	0,722	<b>Índice-M</b>	0,663	0,682
<b>IC 95%</b>	0,702- 0,745	0,701- 0,743	<b>IC 95%</b>	0,644- 0,682	0,651- 0,712
<b>Estadístico C por parejas de categorías</b>					
Fallecido vs Leve	0,719	0,674	Fallecido vs Grado I	0,513	0,555
Fallecido vs Moderada	0,581	0,552	Fallecido vs Grado II	0,524	0,542
Fallecido vs Severa	0,536	0,520	Fallecido vs Grado III	0,502	0,521
Fallecido vs No DBP	0,954	0,948	Fallecido vs No DPB	0,896	0,883
Leve vs Moderada	0,520	0,554	Grado I vs Grado II	0,504	0,528
Leve vs Severa	0,637	0,616	Grado I vs Grado III	0,507	0,544
Leve vs No DBP	0,885	0,919	Grado I vs No DBP	0,843	0,869
Moderada vs Severa	0,477	0,494	Grado II vs Grado III	0,497	0,523
Moderada vs No DBP	0,953	0,967	Grado II vs No DBP	0,911	0,923
Severa vs No DBP	0,961	0,982	Grado III vs No DBP	0,932	0,936

DBP: displasia broncopulmonar, IC: intervalo de confianza

**Tabla 4:** Índice Politómico de Discriminación

<b>Modelo Laughon et al.(26)</b>		<b>Modelo de Greenberg et al.(27)</b>			
	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>		<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>
<b>IPD</b>	0,42	0,43	<b>IPD</b>	0,35	0,38
(IC 95%)	(0,38-0,45)	(0,39-0,47)	(IC 95%)	(0,32-0,38)	(0,32-0,43)
<b>IPD específico por categoría</b>					
<b>No DBP</b>	0,82	0,87	<b>No DBP</b>	0,73	0,76
(IC 95%)	(0,75-0,88)	(0,82-0,92)	(IC 95%)	(0,65-0,82)	(0,67-0,85)
<b>DBP leve</b>	0,23	0,26	<b>DBP grado</b>	0,12	0,17
(IC 95%)	(0,12-0,33)	(0,17-0,36)	<b>I (IC 95%)</b>	(0,00-0,26)	(0,01-0,33)
<b>DBP moderada</b>	0,15	0,19	<b>DBP grado</b>	0,29	0,32
(IC 95%)	(0,03-0,26)	(0,04-0,34)	<b>II (IC 95%)</b>	(0,17-0,42)	(0,19-0,44)
<b>DBP severa</b>	0,34	0,36	<b>DBP grado</b>	0,15	0,24
(IC 95%)	(0,23-0,44)	(0,24-0,48)	<b>III (IC 95%)</b>	(0,05-0,25)	(0,10-0,38)

<b>Fallecido</b>	0,56	0,46	<b>Fallecido</b>	0,45	0,39
(IC 95%)	(0,47-0,65)	(0,35-0,58)	(IC 95%)	(0,34-0,56)	(0,26-0,52)

IPD: Índice Politémico de Discriminación, DBP: displasia broncopulmonar, IC: intervalo de confianza

**Tabla 5:** Razón entre lo Observado y lo estimado (O/E)

	<b>Modelo de Laughon et al. (26)</b>		<b>Modelo de Greenberg et al. (27)</b>	
	<b>O/E Día 7</b>	<b>O/E Día 14</b>		
<b>No DBP</b>	0,78	0,66	<b>No DBP</b>	0,90
<b>DBP Leve</b>	1,03	1,20	<b>DBP grado I</b>	0,15
<b>DBP Moderada</b>	0,21	0,26	<b>DBP grado II</b>	0,72
<b>DBP Severa</b>	1,19	1,49	<b>DBP grado III</b>	2,04
<b>Fallecidos</b>	4,38	3,96	<b>Fallecidos</b>	15,77

O/E: razón entre lo observado y lo estimado

DBP: displasia broncopulmonar

## ANEXOS

### Anexo 1: Definiciones de displasia broncopulmonar a lo largo del tiempo.

Autor	Año de publicación	Definición de DBP
Northway et al. (10)	1967	No se utiliza el término DBP pero se hace la descripción de un nuevo síndrome pulmonar crónico asociado con el uso intermitente de ventiladores a presión positiva y oxígeno a alta concentración por más de 6 días en pacientes con síndrome de distrés respiratorio neonatal severo.
Shennan et al. (11)	1988	Describieron DBP como el requerimiento de oxígeno suplementario a las 36 semanas de EPM, en base a un valor predictivo positivo del 63% para resultados pulmonares anormales a los 2 años de edad.
Jobe et al. (NHLBI) (12)	2001	Se precisa el momento de la medición según edad gestacional siendo para los menores de 32 semanas a las 36 semanas de EPM o al alta y para los mayores de 32 semanas después de los 28 pero antes de los 56 días de vida o al alta. Definen DBP como tratamiento con oxígeno > 21% por al menos 28 días y definen grados de severidad: -DBP leve: respirando aire ambiental -DBP moderada: necesidad de oxígeno <30% -DBP severa: <b>necesidad de oxígeno ≥30% y/o presión positiva (NCPAP/PPV)</b>
Walsh et al. (13)	2004	Añaden una definición fisiológica de DBP que se aplicaba entre las semanas 35 y 37 de EPM: a. Para pacientes con soporte oxigenatorio > 30%, CPAP o ventilación mecánica con SatO2 entre 90 y 96% se les diagnosticaba DBP sin pruebas adicionales b. <b>En infantes con soporte oxigenatorio &lt; 30% en reposo con SatO2 entre 90 y 95% o con soporte oxigenatorio ≥30% con SatO2 &gt;96%, se les probaba reducir el soporte hasta aire ambiental y recibían el diagnóstico según:</b> -No DBP: SatO2 en aire ambiental >90%. -DBP: SatO2 entre 80-89% por 5 minutos consecutivos o < 80% por 15 segundos.
Higgins et	2018	Definen DBP como un infante con enfermedad del

al.  
(NICHHD)  
(14)

parénquima pulmonar persistente con evidencia radiográfica y que a las 36 semanas de EPM requiere uno de los siguientes FiO<sub>2</sub> por 3 o más días consecutivos para mantener una SatO<sub>2</sub> entre 90 y 95%:

- Grado I: 21%, con NCPAP, NIPPV o cánula nasal  $\geq 3$  L/min; 22 a 29%, con casco cefálico o cánula nasal entre 1 a 3 L/min; o 22 a 70% con cánula nasal  $< 1$  L/min.

- Grado II: 21% con IPPV invasiva; 22 a 29% con NCPAP, NIPPV o cánula nasal  $\geq 3$  L/min;  $\geq 30\%$  con casco cefálico o cánula nasal entre 1 a 3 L/min;  $\geq$  a 70% con cánula nasal  $< 1$  L/min.

- Grado III:  $> 21\%$  con IPP invasiva;  $\geq 30\%$  con NCPAP, NIPPV o cánula nasal  $\geq 3$  L/min.

- Grado III (A): muerte temprana entre los días 14 y las 36 semanas EPM por enfermedad pulmonar parenquimal persistente y falla respiratoria que no puede atribuirse a otra causa.

Jensen et  
al. (15)

2019

Ya no toma en cuenta la terapia oxigenatoria, solo considera el soporte respiratorio a las 36 semanas EPM:

-No DBP: no soporte respiratorio

-DBP grado 1: cánula nasal menor igual a 2 L/min

-DBP grado 2: cánula nasal  $> 2$  L/min o NIPPV

-DBP grado 3: ventilación mecánica invasiva

---

Definición de abreviaturas: DBP: Displasia Broncopulmonar, EPM: Edad Postmenstrual, NCPAP: presión positiva continua en la vía aérea vía nasal, PPV: ventilación a presión positiva, SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno, FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno, NIPPV: Ventilación con presión positiva no invasiva, IPPV invasivo: ventilación con presión positiva invasiva intermitente

**Anexo 2:** Comparación de los modelos predictivos a revisar

	<b>Laughon et al. (26)</b>	<b>Greenberg et al. (27)</b>
<b>Año de publicación</b>	2011	2022
<b>País</b>	EEUU	EEUU
<b>Periodo de recolección de información</b>	2000-2004	2011-2017
<b>Diseño de estudio</b>	Participantes de un ensayo aleatorizado, multicéntrico (N:17)	Análisis retrospectivo de cohorte prospectiva, multicéntrico (N:38)
<b>Criterios de inclusión</b>	Edad gestacional 23-30 semanas, peso al nacer 401-1250 gramos	Edad gestacional 23 0/7 - 28 6/7 semanas, Peso al nacer 501-1250 gramos
<b>Criterios de exclusión</b>	No lo reportan	Muerte en las primeras 12 horas de vida, anomalía congénita mayor, transferido antes de las 36ss EPM, información faltante para determinar diagnóstico de DBP.
<b>Número de participantes elegibles/ analizados</b>	3636/3629	9843/9181 (-*662 eliminados por información faltante)
<b>Número de eventos (%)</b>	2411	BPD grado 1: 2 795 (30%), grado 2: 1 526 (17%); grado 3: 551 (6%), muerte: 1052 (11%)
<b>Momento de la evaluación del modelo</b>	Día 1, 3, 7, 14, 21 y 28 de vida	Día 1, 3, 7, 14 y 28 de vida
<b>Evento estudiado</b>	Muerte, o DBP leve/moderada/severa	DBP grado 1, DBP grado 2, DBP grado 3 o muerte
<b>Definición de DBP</b>	<b>No DBP:</b> no recibió oxígeno suplementario por 28 días o más antes de las 36 semanas EPM	Según soporte respiratorio a las 36 semanas EPM o al alta: <b>No DBP:</b> respira aire ambiental

	<p><b>DBP Leve:</b> recibió oxígeno por 28 o más días, pero no a las 36 semanas</p> <p><b>DBP moderado:</b> recibió oxígeno por 28 o más días, y tratamiento a las 36 semanas EPM con oxígeno &lt;30%</p> <p><b>DBP Severo:</b> recibió oxígeno por 28 o más días, y tratamiento a las 36 semanas EPM con oxígeno ≥30% o presión positiva</p>	<p><b>DBP Leve:</b> cánula binasal ≤2 L/min o oxígeno por casco cefálico</p> <p><b>DBP moderado:</b> cánula binasal &gt;2 L/min, ventilación nasal con presión positiva continua (CPAP) o intermitente</p> <p><b>DBP Severo:</b> ventilación mecánica invasiva</p>
<b>Manejo de información faltante</b>	No lo reportan	Se excluyeron del estudio pacientes con información faltante
<b>Análisis univariado</b>	Sí	Sí
<b>Método de modelamiento</b>	Regresión logística	Regresión logística
<b>Presentación del modelo</b>	Calculadora en línea: <a href="https://neonatal.rti.org/index.cfm">https://neonatal.rti.org/index.cfm</a>	Calculadora en línea: <a href="https://neonatal.rti.org/index.cfm">https://neonatal.rti.org/index.cfm</a>
<b>Predictores</b>	Edad gestacional Peso al nacer Raza y etnia Sexo Soporte respiratorio FiO2	Edad gestacional Peso al nacer Sexo Soporte respiratorio FiO2 Corticoides prenatales (Día 1) NEC quirúrgico (Día 14 y 28)
<b>Discriminación: estadístico - C</b>	Día 1: 0,793 Día 3: 0,807 Día 7: 0,818 Día 14: 0,827 Día 21: 0,836 Día 28: 0,854	Día 1: 0,674 Día 3: 0,686 Día 7: 0,692 Día 14: 0,702 Día 28: 0,741
<b>Calibración</b>	No reportado	No reportado
<b>Validación interna</b>	Validación en muestra partida	Método bootstrap

<b>Validación externa</b>	Sí, en dos cohortes de pacientes americanos.	No se realizó
---------------------------	--	---------------

Definición de abreviaturas: EEUU: Estados Unidos, N: número de centros incluidos, DBP: Displasia Broncopulmonar, EPM: Edad Postmenstrual, NCPAP: presión positiva continua en la vía aérea vía nasal, PPV: ventilación a presión positiva, FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno, NEC: enterocolitis necrotizante, HTar: hipertensión materna durante la gestación, SDR: síndrome de distrés respiratorio neonatal, DAP: ductus arterioso persistente, RCIU: restricción de crecimiento intrauterino

### Anexo 3: Fórmulas de los modelos predictivos

#### A. Greenberg et al. (27):

#### Ecuaciones de regresión

##### Día 7

$$\text{Muerte} = 4.967 - 0.3966(\text{BW}) - 0.2435(\text{EG}) + 0.9298(\text{FiO}_2) + 0.6094(\text{Masc}) + 2.4941(\text{HFV}) + 1.7026(\text{CV}) + 0.7729(\text{NIPPV}) + 0.4705(\text{CPAP}) - 0.0608(\text{CB}) + 0.6065(\text{Casco}) + 0(\text{No soporte})$$

$$\text{DBP Grado 3} = -1.6145 - 0.3433(\text{BW}) - 0.0885(\text{EG}) + 0.7834(\text{FiO}_2) + 0.6661(\text{Masc}) + 5.0163(\text{HFV}) + 4.3176(\text{CV}) + 2.8708(\text{NIPPV}) + 2.7186(\text{CPAP}) + 2.4215(\text{CB}) + 1.7167(\text{Casco}) + 0(\text{No soporte})$$

$$\text{DBP Grado 2} = -1.2235 - 0.3321(\text{BW}) - 0.0226(\text{EG}) + 0.5762(\text{FiO}_2) + 0.7067(\text{Masc}) + 4.3533(\text{HFV}) + 3.4638(\text{CV}) + 2.4279(\text{NIPPV}) + 2.1694(\text{CPAP}) + 1.4526(\text{CB}) + 0.2076(\text{Casco}) + 0(\text{No soporte})$$

$$\text{DBP Grado 1} = 1.144 - 0.1866(\text{BW}) - 0.0912(\text{EG}) + 0.4595(\text{FiO}_2) + 0.3321(\text{Masc}) + 3.0036(\text{HFV}) + 2.5416(\text{CV}) + 2.0242(\text{NIPPV}) + 1.823(\text{CPAP}) + 1.5886(\text{CB}) + 0.8681(\text{Casco}) + 0(\text{No soporte})$$

##### Día 14

$$\text{Muerte} = -0.8084 - 0.3862(\text{BW}) - 0.055(\text{EG}) + 0.8792(\text{FiO}_2) + 0.5066(\text{Masc}) + 0.3749(\text{NECQ}) + 3.0699(\text{HFV}) + 2.3286(\text{CV}) + 1.4692(\text{NIPPV}) + 0.9357(\text{CPAP}) - 0.3158(\text{CB}) + 0.6584(\text{Casco}) + 0(\text{No soporte})$$

$$\text{DBP Grado 3} = -7.8023 - 0.3191(\text{BW}) + 0.152(\text{EG}) + 0.8571(\text{FiO}_2) + 0.6327(\text{Masc}) + 1.1442(\text{NECQ}) + 4.7797(\text{HFV}) + 4.1855(\text{CV}) + 2.1917(\text{NIPPV}) + 1.8422(\text{CPAP}) + 1.1852(\text{CB}) - 9.8714(\text{Casco}) + 0(\text{No soporte})$$

$$\text{DBP Grado 2} = -7.4441 - 0.3211(\text{BW}) + 0.1794(\text{EG}) + 0.6591(\text{FiO}_2) + 0.6909(\text{Masc}) - 0.3794(\text{NECQ}) + 5.2531(\text{HFV}) + 4.4611(\text{CV}) + 3.0693(\text{NIPPV}) + 2.8811(\text{CPAP}) + 1.5264(\text{CB}) + 0.1524(\text{Casco}) + 0(\text{No soporte})$$

$$\text{DBP Grado 1} = -2.5703 - 0.1762(\text{BW}) + 0.035(\text{EG}) + 0.5619(\text{FiO}_2) + 0.3118(\text{Masc}) - 0.2117(\text{NECQ}) + 3.1652(\text{HFV}) + 2.9005(\text{CV}) + 2.2808(\text{NIPPV}) + 1.974(\text{CPAP}) + 1.4227(\text{CB}) + 0.7885(\text{Casco}) + 0(\text{No soporte})$$

BW: Peso al nacer (gramos/100), EG: edad gestacional (semanas completadas), FIO2: Fracción inspirada de oxígeno (valor decimal\*5), Masc: Sexo masculino (1=sí, 0=No, 0.5= desconocido), NECQ: Enterocolitis necrotizante de manejo quirúrgico (1=sí, 0=No, 0.5= desconocido), HFV: Ventilación de alto flujo (1=sí, 0=No), CV: Ventilación convencional (1=sí, 0=No), NIPPV: Ventilación con presión positiva no invasiva (1=sí, 0=No), CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea (1=sí, 0=No), CB: cánula binasal (1=sí, 0=No), Casco: casco cefálico (1=sí, 0=No), No soporte (1=sí, 0=No).

### Fórmulas para estimar probabilidades

Probabilidad	Fórmula
Probabilidad de DBP grado 1	$\text{Prob}(\text{DBP grado 1}) = \text{Prob}(\text{no DBP}) * e^{\beta 1}$
Probabilidad de DBP grado 2	$\text{Prob}(\text{DBP grado 2}) = \text{Prob}(\text{no DBP}) * e^{\beta 2}$
Probabilidad de DBP grado 3	$\text{Prob}(\text{DBP grado 3}) = \text{Prob}(\text{no DBP}) * e^{\beta 3}$
Probabilidad de muerte	$\text{Prob}(\text{Muerte}) = \text{Prob}(\text{no DBP}) * e^{\beta D}$
Probabilidad de no DBP	$\text{Prob}(\text{No DBP}) = \frac{1}{1+(e^{\beta 1}+e^{\beta 2}+e^{\beta 3}+e^{\beta D})}$

$\beta 1$ : el resultado de la ecuación de regresión para DBP Grado 1,  $\beta 2$ : el resultado de la ecuación de regresión para DBP Grado 2,  $\beta 3$ : el resultado de la ecuación de regresión para DBP Grado 3 y  $\beta D$ : el resultado de la ecuación de regresión para muerte

### B. Laughon et al. (26):

Fórmulas para calcular betas para las fórmulas de probabilidad, los coeficientes se aplican según la tabla presentada más adelante.

### Fórmulas para calcular Betas

---

**Beta de muerte** =  $\text{alfa\_muerte} + \text{peso al nacer\_muerte} * (12,5 - \text{peso al nacer} / 100) + \text{EG\_muerte} + \text{varon} * \text{varón\_muerte} + \text{FiO2} * \text{FiO2\_muerte} / 100 + \text{raza\_muerte} + \text{SV\_muerte}$

**Beta de DBP severa** =  $\text{alfa\_severa} + \text{peso al nacer\_severa} * (12,5 - \text{peso al nacer} / 100) + \text{EG\_severa} + \text{varón} * \text{varón\_severa} + \text{FiO2} * \text{FiO2\_severa} / 100 + \text{raza\_severa} + \text{SV\_severa}$

**Beta de DBP moderada** =  $\text{alfa\_moderada} + \text{peso al nacer\_moderada} * (12,5 - \text{peso al nacer} / 100) + \text{EG\_moderada} + \text{varón} * \text{varón\_moderada} + \text{FiO2} * \text{FiO2\_moderada} / 100 + \text{raza\_moderada} + \text{SV\_moderada}$

**Beta de DBP leve** =  $\text{alfa\_leve} + \text{peso al nacer\_leve} * (12,5 - \text{peso al nacer} / 100) + \text{EG\_leve} + \text{varón} * \text{varón\_leve} + \text{FiO2} * \text{FiO2\_leve} / 100 + \text{raza\_leve} + \text{SV\_leve}$

---

Fórmulas para calcular la probabilidad de muerte, DBP severa, moderada, leve y no

DBP:

### Fórmulas para probabilidades

Probabilidad	Fórmula
Probabilidad de DBP grado 1	$\text{Prob}(\text{DBPLeve}) = e^{\beta S} / (1 + e^{\beta L} + e^{\beta M} + e^{\beta S} + e^{\beta D})$
Probabilidad de DBP grado 2	$\text{Prob}(\text{DBPMod}) = e^{\beta M} / (1 + e^{\beta L} + e^{\beta M} + e^{\beta S} + e^{\beta D})$
Probabilidad de DBP grado 3	$\text{Prob}(\text{DBPSev}) = e^{\beta S} / (1 + e^{\beta L} + e^{\beta M} + e^{\beta S} + e^{\beta D})$
Probabilidad de muerte	$\text{Prob}(\text{Muerte}) = e^{\beta D} / (1 + e^{\beta L} + e^{\beta M} + e^{\beta S} + e^{\beta D})$
Probabilidad de no DBP	$\text{Prob}(\text{No DBP}) = 1 - \text{Prob}(\text{muerte}) - \text{Prob}(\text{DBPSev}) - \text{Prob}(\text{DBPMod}) - \text{Prob}(\text{DBPLeve})$

$\beta L$ : Beta de DBP Leve,  $\beta M$ : Beta de DBP moderada,  $\beta S$ : Beta de DBP severa y  $\beta D$ : Beta de muerte.

Tabla de coeficientes para las fórmulas según día de vida:

### Coeficientes para fórmulas día 7 de vida

Categoría	Tipo	Muerte	DBP severa	DBP moderada	DBP leve
alfa		-6,4113	-8,1136	-5,4896	-5,1324

<b>peso al nacer</b>		0,5162	0,4024	0,3208	0,1349
<b>varón</b>		0,5142	0,5901	0,4169	0,1879
<b>FiO2</b>		3,9040	1,7850	1,7910	1,5020
<b>EG</b>	23	2,5009	2,7719	1,1062	2,9084
<b>EG</b>	24	2,9655	3,3588	2,2808	3,3007
<b>EG</b>	25	1,7556	2,8099	1,7001	3,1510
<b>EG</b>	26	1,4394	2,5028	1,4990	2,7204
<b>EG</b>	27	0,7238	2,0221	1,1839	2,4243
<b>EG</b>	28	0,6416	1,6129	0,7075	1,8426
<b>EG</b>	29	-0,3155	1,2358	0,1677	0,8915
<b>raza</b>	1	-0,2291	0,4746	0,5125	0,3074
<b>raza</b>	2	-0,2161	0,3420	0,0927	0,3175
<b>raza</b>	3	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
<b>SV</b>	1	4,6416	6,5942	5,7942	4,4829
<b>SV</b>	2	2,3123	4,6923	3,8831	3,1801
<b>SV</b>	3	0,3877	2,5799	2,0447	1,7525
<b>SV</b>	4	-1,3203	1,7661	1,0828	1,0472
<b>SV</b>	5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

FiO2: fracción inspirada de oxígeno, EG: edad gestacional, Raza (1: blanco, 2: hispano, 3: negro), SV: soporte ventilatorio (1: ventilación a alta frecuencia, 2: ventilación mecánica convencional, 3: presión positiva continua en la vía aérea, 4: cánula binasal o casco cefálico, 5: no soporte)

#### Coeficientes para fórmulas día 14 de vida

Categoría	Tipo	Muerte	DBP severa	DBP moderada	DBP leve
alfa		-6,2008	-7,2845	-6,0532	-5,5412

<b>peso al nacer</b>		0,4912	0,3773	0,3107	0,1149
<b>varón</b>		0,4535	0,6008	0,4778	0,1726
<b>FiO2</b>		3,6300	3,1580	2,5700	1,5830
<b>EG</b>	23	1,1462	1,6534	0,2864	2,4811
<b>EG</b>	24	1,6861	2,3389	1,4622	2,9655
<b>EG</b>	25	0,6440	1,7114	0,8133	2,6435
<b>EG</b>	26	0,4981	1,6233	0,7811	2,2551
<b>EG</b>	27	-0,3351	1,3034	0,4809	1,9228
<b>EG</b>	28	0,2270	1,1786	0,2672	1,4619
<b>EG</b>	29	-1,7947	0,9593	-0,1636	0,7455
<b>raza</b>	1	-0,3505	0,5362	0,5516	0,3231
<b>raza</b>	2	-0,3636	0,2773	0,0694	0,1903
<b>raza</b>	3	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
<b>SV</b>	1	4,7323	5,3491	5,9296	4,2630
<b>SV</b>	2	2,9269	4,2390	4,7888	3,9811
<b>SV</b>	3	0,9951	2,6066	3,3710	2,9443
<b>SV</b>	4	-0,0007	0,1235	2,2384	2,3204
<b>SV</b>	5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

---

FiO2: fracción inspirada de oxígeno, EG: edad gestacional, Raza (1=blanco, 2=hispano, 3=negro), SV: soporte ventilatorio (1=ventilación a alta frecuencia, 2=ventilación mecánica convencional, 3=presión positiva continua en la vía aérea, 4=cánula binasal o casco cefálico, 5=no soporte)

#### **Anexo 4: Cálculo de tamaño muestral**

##### **A. Tamaño muestral requerido para la calibración (Observados/esperados)**

Para el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula (29):

$$N = \frac{(1 - \phi)}{\phi (SE(\ln(O/E)))^2}$$

N: tamaño muestral,  $\phi$ : proporción del evento, SE: error estándar

**Cálculo inicial de tamaño muestral según O/E**

<b>Categoría de Severidad</b>	<b>Proporción del evento estimada</b>	<b>Muestra</b>	<b>SE(Ln (O/E))</b>	<b>Ancho del IC</b>	<b>Error absoluto</b>
Leve	0,23	498	0,082	0,32	0,036
Moderado	0,092	501	0,142	0,55	0,025
Severa	0,068	500	0,177	0,69	0,023

**Cálculos tamaño muestral según O/E - modelo de Laughon et al.(26)**

<b>Categoría de Severidad</b>	<b>Proporción del evento estimada</b>	<b>Muestra</b>	<b>SE(Ln (O/E))</b>	<b>Ancho del IC</b>	<b>Diferencia absoluta</b>
Leve	0,198	368	0,105	0,411	0,041
Moderado	0,032	368	0,287	1,124	0,018
Severa	0,127	368	0,137	0,535	0,034

SE: error estándar del (Ln(O/E), IC: intervalo de confianza

**Cálculos tamaño muestral según O/E - modelo de Greenberg et al.(27)**

Categoría de Severidad	Proporción del evento estimada	Muestra	SE(Ln (O/E))	Ancho del IC	Diferencia absoluta
Grado I	0,033	368	0,284	1,113	0,018
Grado II	0,076	368	0,182	0,712	0,027
Grado III	0,052	368	0,223	0,876	0,023

SE: error estándar del (Ln(O/E), IC: intervalo de confianza

### B. Tamaño muestral requerido para la discriminación (estadístico-C)

Para el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula (29):

$$SE(C) \approx \sqrt{\frac{C(1-C) \left( 1 + \left( \frac{N}{2} - 1 \right) \left( \frac{1-C}{2-C} \right) + \frac{\left( \frac{N}{2} - 1 \right) C}{1+C} \right)}{N^2 \phi(1-\phi)}}$$

SE: error estándar, C: estadístico C, N: tamaño muestra,  $\phi$ : proporción del evento

### Cálculo tamaño muestral según estadístico-C - Laughon día 7

Categoría	Proporción del evento	Estadístico C	Muestra	SE del estadístico C
Leve	0,23	0,818	500	0,022
Moderado	0,09	0,818	500	0,033
Severo	0,06	0,818	500	0,039

**Cálculo tamaño muestral según estadístico-C - Laughon día 14**

<b>Categoría</b>	<b>Proporción del evento</b>	<b>Estadístico C</b>	<b>Muestra</b>	<b>SE del estadístico C</b>
Leve	0,23	0,827	500	0,022
Moderado	0,09	0,827	500	0,032
Severo	0,06	0,827	500	0,039

**Cálculo tamaño muestral según estadístico-C - Greenberg día 7**

<b>Categoría</b>	<b>Proporción del evento</b>	<b>Estadístico C</b>	<b>Muestra</b>	<b>SE del estadístico C</b>
Leve	0,23	0,692	500	0,027
Moderado	0,09	0,692	500	0,040
Severo	0,06	0,692	500	0,049

**Cálculo tamaño muestral según estadístico-C - Greenberg día 14**

<b>Categoría</b>	<b>Proporción del evento</b>	<b>Estadístico C</b>	<b>Muestra</b>	<b>SE del estadístico C</b>
Leve	0,23	0,702	500	0,027
Moderado	0,09	0,702	500	0,040
Severo	0,06	0,702	500	0,048

SE: error estándar

**Cálculo tamaño muestral según estadístico-C - Laughon et al. día 7 (26)**

<b>Categoría de DBP</b>	<b>Proporción del evento</b>	<b>Estadístico C</b>	<b>Muestra</b>	<b>SE del estadístico C</b>
Leve	0,198	0,818	368	0,028

Moderado	0,032	0,818	368	0,063
Severo	0,127	0,818	368	0,033

DBP: displasia broncopulmonar, SE: error estándar

**Cálculo tamaño muestral según estadístico-C - Laughon et al. día 14 (26)**

<b>Categoría de DBP</b>	<b>Proporción del evento</b>	<b>Estadístico C</b>	<b>Muestra</b>	<b>SE del estadístico C</b>
Leve	0,198	0,827	368	0,027
Moderado	0,032	0,827	368	0,061
Severo	0,127	0,827	368	0,032

DBP: displasia broncopulmonar, SE: error estándar

**Cálculo tamaño muestral según estadístico-C - Greenberg et al. día 7 (27)**

<b>Categoría de DBP</b>	<b>Proporción del evento</b>	<b>Estadístico C</b>	<b>Muestra</b>	<b>SE del estadístico C</b>
Grado I	0,033	0,692	368	0,077
Grado II	0,076	0,692	368	0,052
Grado III	0,052	0,692	368	0,062

DBP: displasia broncopulmonar, SE: error estándar

**Cálculo tamaño muestral según estadístico-C-Greenberg et al. día 14 (27)**

<b>Categoría de DBP</b>	<b>Proporción del evento</b>	<b>Estadístico C</b>	<b>Muestra</b>	<b>SE del estadístico C</b>
Grado I	0,033	0,702	368	0,076

---

Grado II	0,076	0,702	368	0,051
Grado III	0,052	0,702	368	0,061

---

DBP: displasia broncopulmonar, SE: error estándar

**Anexo 5:** Diccionario de variables

Nombre	Tipo	Escala de medición	Definición operacional	Definición conceptual	Instrumento	Indicadores
Displasia broncopulmonar (según Jobe et al.)	Cualitativa	Ordinal Dicotómica	Pacientes que al ser evaluados a las 36 semanas EPM o al alta (lo que pase primero) cumplen con haber requerido tratamiento con oxígeno, a un FiO <sub>2</sub> >21%, por 28 días o más	Cambios anatomopatológicos compatibles con simplificación alveolar y de vía aérea asociados con un arresto del desarrollo vascular y alveolar.	Historia clínica	No DBP Sí DBP
Displasia broncopulmonar (según Jensen et al.)	Cualitativa	Ordinal Dicotómica	Paciente que a las 36 semanas de EPM requiere algún tipo de soporte respiratorio	Cambios anatomopatológicos compatibles con simplificación alveolar y de vía aérea asociados con un arresto del desarrollo vascular y alveolar.	Historia clínica	No DBP Sí DBP
Severidad de displasia broncopulmonar (según Jobe et al.)	Cualitativa	Politémica	<b>No DBP:</b> no recibió oxígeno suplementario por lo menos 28 días, antes de las 36 semanas EPM <b>DBP leve:</b> recibió soporte oxigenatorio por 28 días o más, pero no a las 36 semanas EPM <b>DBP moderada:</b> recibió soporte con oxígeno por 28 días o más, y a	Cambios anatomopatológicos compatibles con simplificación alveolar y de vía aérea asociados con un arresto del desarrollo vascular y alveolar.	Historia clínica	No DBP DBP leve DBP moderada DBP severa

las 36 semanas de EPM con una  $FiO_2 < 30\%$

**DBP severa:** recibió soporte con oxígeno por 28 días o más, y a las 36 semanas de EPM con  $FiO_2 \geq 30\%$  o con presión positiva

Grado de displasia broncopulmonar (según Jensen et al.)

Cualitativa

Politémica

**No DBP:** Respira aire ambiental a las 36 semanas EPM

**DBP grado I:** requiere a las 36 semanas de EPM o al alta cánula binasal  $\leq 2$  L/min o oxígeno por casco cefálico

**DBP grado II:** a las 36 semanas de EPM o al alta requiere soporte oxigenatorio con cánula binasal  $> 2$  L/min, ventilación nasal con presión positiva continua (CPAP) o intermitente

**DBP grado III:** a las 36 semanas de EPM o al alta requiere ventilación mecánica invasiva

Cambios anatomopatológicos compatibles con simplificación alveolar y de vía aérea asociados con un arresto del desarrollo vascular y alveolar.

Historia clínica

No DBP  
DBP grado I  
DBP grado II  
DBP grado III

Peso al nacer	Cuantitativa	Continua De razón	Primer peso registrado en la historia clínica	Masa expresada en gramos determinada al nacer	Historia clínica	Peso en gramos
Edad gestacional	Cuantitativa	Continua De razón	La mejor estimación según fecha de última menstruación, ecografía del primer trimestre o examen neonatal (Ballard modificado) según lo descrito en la historia clínica	Al momento del parto, número de semanas de vida intrauterina cumplidas por el recién nacido	Historia clínica	Semanas, días
Sexo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sexo registrado en la historia clínica	Características fenotípicas atribuibles al sexo biológico en hombres y mujeres	Historia clínica	Masculino, Femenino
Tipo de soporte ventilatorio	Cualitativa	Politómico Ordinal	Mayor grado de soporte respiratorio utilizado por el recién nacido en el día que se aplica el modelo predictivo	Dispositivo que brinda apoyo a la función respiratoria del recién nacido	Historia clínica	Ventilación alta frecuencia Ventilación convencional Ventilación presión positiva no invasiva CPAP Cánula binasal Casco Sin soporte

Fracción inspirada de oxígeno	Cuantitativa	Discreta De razón	Máxima fracción inspiratoria de oxígeno utilizado por el recién nacido en el día que se aplica el modelo predictivo	Porcentaje de oxígeno disuelto en el aire inspirado	Historia clínica	21-100%
Raza y etnia	Cualitativa	Politómico nominal	Toda la población se considerará hispana	La Oficina de Administración y Presupuesto define al hispano o latino como "persona de cultura u origen cubano, mexicano, dominicano, puertorriqueño, colombiano, sudamericano, centroamericano o cualquier otra cultura u origen de raíz española independientemente de la raza"	Historia clínica	Blanco Hispano Negro
Corticoides prenatales	Cualitativa	Dicotómica nominal	Administración de corticoides antes del parto para maduración fetal según lo descrito en la historia clínica	Corticoides administrados durante el embarazo en mujeres con amenaza de parto pretérmino para conseguir la maduración pulmonar fetal	Historia clínica	Sí No
Enterocolitis necrotizante quirúrgica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Se describe en la historia clínica el diagnóstico de enterocolitis necrotizante que recibió manejo quirúrgico según criterio del médico tratante	Desorden caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa intestinal asociada a inflamación severa, invasión de organismos entéricos formadores de gas y disección	Historia clínica	Sí No

				de gas en la pared intestinal y el sistema venoso portal que requiere manejo quirúrgico		
Apgar al minuto 1 de vida	Cuantitativa	Discreta De intervalo	Valor de puntuación en la escala de Apgar al minuto de nacimiento registrada en la historia clínica	Medida de adaptación a la vida extrauterina que valora la frecuencia cardíaca, el tono, el color, el esfuerzo respiratorio y la reactividad refleja, según Virginia Apgar	Historia clínica	1-10
Apgar al minuto 5 de vida	Cuantitativa	Discreta De intervalo	Valor de puntuación en la escala de Apgar a los cinco minutos del nacimiento registrada en la historia clínica	Medida de adaptación a la vida extrauterina que valora la frecuencia cardíaca, el tono, el color, el esfuerzo respiratorio y la reactividad refleja, según Virginia Apgar	Historia clínica	1-10
Intubación al nacer	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Paciente que requirió intubación al momento del nacimiento según lo descrito en la historia clínica	Paciente que requirió intubación endotraqueal como parte de las medidas de reanimación neonatal al nacer	Historia clínica	Sí No
Síndrome de distrés respiratorio neonatal	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si presenta quejido, retracción, aleteo nasal, respiración paradójica, cianosis o requerimiento de oxígeno en las primeras 24 horas de vida	Cuadro de dificultad respiratoria causado principalmente por la deficiencia de surfactante pulmonar en el bebé prematuro,	Historia clínica	Sí No

				que se manifiesta en las primeras horas de vida.		
Uso de ventilación mecánica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Uso de ventilación mecánica según lo descrito en la historia clínica	Sistema mecánico externo que introduce gas en la vía aérea del paciente para suplir o complementar artificialmente su respiración.	Historia clínica	Sí No
Hipertensión materna durante el embarazo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presencia de hipertensión crónica, desorden hipertensivo del embarazo, preeclampsia o eclampsia, durante la gestación según lo descrito en la historia clínica	Presión arterial elevada que se da durante el embarazo, puede ser crónica si se da antes de las 20 semanas o inducida por el embarazo si se da posterior a las 20 semanas	Historia clínica	Sí No
Ruptura alveolar	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presencia de neumotórax, neumomediastino o enfisema intersticial según lo descrito en la historia clínica.	Patología caracterizada por la presencia de aire extraalveolar producido por un aumento de la presión intraalveolar que causa una ruptura de los alvéolos.	Historia clínica	Sí No
Ductus arterioso persistente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Evidencia clínica o ecográfica de la comunicación entre la aorta y la arteria pulmonar a través del ductus	Comunicación vascular entre la arteria pulmonar y la aorta durante la vida fetal, que persiste de manera patológica tras el nacimiento	Historia clínica	Sí No

Restricción de crecimiento intrauterino	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Según lo descrito en la historia clínica	Condición por la cual un feto no expresa su potencial genético de crecimiento.	Historia clínica	Sí No
Sepsis precoz	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Paciente cuenta con hemocultivo positivo en las primeras 72 horas de vida	Infección sistémica bacteriana que se manifiesta en las primeras 72 horas de vida, usualmente por transmisión vertical	Historia clínica	Sí No
Sepsis tardía	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Paciente cuenta con 1 hemocultivo positivo después de las primeras 72 horas de vida y recibió antibiótico por más de 5 días o menos si fallece	Infección sistémica bacteriana que se manifiesta después de las primeras 72 horas de vida, usualmente por transmisión horizontal	Historia clínica	Sí No
Uso de surfactante	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Se describe en la historia clínica la administración de surfactante exógeno en algún momento de la vida del paciente.	Fármaco natural o sintético compuesto por diferentes fosfolípidos, neutrolípidos y proteínas, esencial para la función pulmonar normal, que se utiliza para el manejo de neonatos con SDR.	Historia clínica	Sí No
Tipo de	Cualitativa	Nominal	Según lo descrito en la historia	Vía por la que sale el bebé del	Historia	Vaginal

parto	va	Dicotómica	clínica	útero materno y se produce el nacimiento	clínica	Cesárea
Edad materna	Cuantitativa	Discreta de razón	Edad de la madre en años según lo descrito en la historia clínica	Edad de vida de la madre del infante al momento del nacimiento expresada en años	Historia clínica	Edad en años
Nivel de educación de la madre	Cualitativa	Ordinal Politémica	Nivel educativo de la madre según lo descrito en la historia clínica	Máximo nivel educativo completado por la madre del neonato	Historia clínica	Superior Secundaria Primaria Analfabeta
Control prenatal	Cuantitativa	Discreta De razón	Número de controles prenatales que tuvo la madre durante la gestación, según se describe en la historia clínica	Actividades y procedimientos que se ofrece a la gestante con el objetivo de prevenir, diagnosticar y tratar factores que puedan afectar el curso normal del embarazo y la salud del recién nacido	Historia clínica	Número de controles prenatales
Ruptura prematura de membranas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Ruptura prematura de membrana según descrito en la historia clínica	Ruptura de membranas fetales antes del inicio de la labor de parto	Historia clínica	Sí No
Corioamnionitis	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Diagnóstico de corioamnionitis dado por un ginecólogo y descrito	Infección del corion, amnios o ambos	Historia clínica	Sí No

Clínica

en la historia clínica

Malformaciones congénitas mayores	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Malformación congénita mayor incompatible con la vida o que condicione la necesidad de soporte ventilatorio prolongado según historia clínica	Anomalías estructurales que ocurren durante la vida intrauterina, que pueden detectarse en el periodo prenatal o posterior al nacimiento, y tienen un efecto significativo en la función o aceptación social.	Historia clínica	Sí No
Uso de corticoides postnatales	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Administración de corticoides postnatales como manejo respiratorio según la historia clínica	Administración de corticoides después del nacimiento como manejo respiratorio	Historia clínica	Sí No
Administración de cafeína	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Administración de cafeína como manejo del apnea según se menciona en la historia clínica	Metilxantina utilizada como tratamiento de primera línea para el apnea de la prematuridad	Historia clínica	Sí No
Muerte	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Condición de alta clasificado como muerte o fallecimiento en la historia clínica	Término de la vida	Historia clínica	Sí No

---

EPM: edad postmenstrual, FiO2: fracción inspirada de oxígeno, DBP: displasia broncopulmonar, CPAP: ventilación nasal con presión positiva continua