



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR  
POR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER  
EN MEDICINA**

**TÍTULO:**

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR EN TRES HOSPITALES DEL PERÚ**

**ALUMNO:**

**RAISA LUCERO ESCATE ZEVALLOS**

**ASESORES:**

**CECILIA HERBOZO NORY**

**ROGER HERNANDEZ DIAZ**

**2017**

## **Tabla de contenidos**

1.	Resumen.....	2
2.	Abstract.....	3
3.	Introducción.....	4
4.	Materiales y Métodos.....	7
5.	Resultados.....	8
6.	Discusión.....	10
7.	Referencias bibliográficas.....	17
8.	Tablas, gráficos y figuras.....	20

## **Resumen**

### **Características epidemiológicas de la displasia broncopulmonar en tres hospitales del Perú**

**Objetivos:** Describir características epidemiológicas de la displasia broncopulmonar (DBP) en una población de recién nacidos menores de 1500g en tres hospitales de Lima enrolados en el estudio NEOLACTO. Analizar características epidemiológicas de la DBP y su relación con las características antenatales, del recién nacido y su manejo.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo de dos series de casos y comparación de sus variables resultado. Primer grupo: recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) que requirieron oxígeno por 28 días o más. Segundo grupo: RNMBP que a los 28 días no requirieron oxígeno suplementario. Población: RNMBP del estudio NEOLACTO. Las variables de estudio se agruparon en características prenatales, características del RN, manejo del RN y comorbilidades del RN. **Resultados:** Se reclutó 52 pacientes para cada grupo. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en las características prenatales de ambos grupos. Se encontró asociación significativa ( $p < 0.05$ ) entre el uso de surfactante, uso de cafeína, transfusión de paquetes globulares, ventilación mecánica invasiva y no invasiva y todas las comorbilidades del RN. **Conclusiones:** En la población estudiada las características de la DBP son semejantes a las descritas en otras poblaciones; siendo la ventilación mecánica y la sepsis neonatal, los predictores más importantes.

**Palabras clave:** Displasia Broncopulmonar, Recién Nacido de Muy Bajo Peso, Prematuro, Epidemiología

## **Abstract**

### **Epidemiological characteristics of bronchopulmonary dysplasia in 3 Peruvian hospitals**

**Objectives:** To describe the epidemiological characteristics of BPD in a population of very low birth weight (VLBW) newborns (<1500g) enrolled for the NEOLACTO study in three hospitals in Lima. To analyze the epidemiological characteristics of BPD and their relation with the antenatal characteristics, characteristics of the newborn and their management. **Materials and Methods:** Descriptive study of two case series and comparison of their outcomes. First group: very low birth weight infants who required oxygen for more than 28 days. Second group: VLBW infants who at 28 days did not require supplemental oxygen. Population: VLBW infants of the NEOLACTO study. Variables were classified into antenatal characteristics, characteristics of the newborn, management of the newborn and comorbidities of the newborn. **Results:** 52 patients were recruited for each group. No statistical significance was found in the prenatal characteristics of both groups. Significant association ( $p<0.05$ ) was found between surfactant use, caffeine use, red blood cell transfusion, invasive and non-invasive mechanical ventilation, all newborn comorbidities and BPD. **Conclusions:** Amongst the population studied, the characteristics of BPD are similar to those described in other populations. Mechanical ventilation and neonatal sepsis are the most important predictors.

**Keywords:** Bronchopulmonary dysplasia, Very low birth weight newborn, Preterm baby, Epidemiology

## **Introducción**

En los últimos años, las mejoras en los cuidados prenatales y el manejo del recién nacido prematuro han logrado reducir la mortalidad en este grupo, sin embargo no se ha podido disminuir la morbilidad, ya que la prematuridad es causa de varias complicaciones en el recién nacido. Una complicación es la displasia broncopulmonar, la cual, pese a los avances en el manejo respiratorio del prematuro continúa siendo una causa seria de morbilidad en este grupo, ocasionando una mayor estancia hospitalaria y más discapacidad asociada. (1)

La definición de displasia broncopulmonar (DBP) comúnmente usada es la de requerimiento de oxígeno suplementario para mantener una adecuada saturación por más de 28 días en el recién nacido prematuro o cuando este aún requiere oxígeno al cumplir las 36 semanas de edad gestacional corregida. Se considera un indicador de daño del parénquima pulmonar (2). La DBP “clásica” descrita por Northway en 1967 era un síndrome de dificultad respiratoria grave en el recién nacido tratado con ventilación mecánica prolongada y oxígeno a altas concentraciones (más del 80%) el cual causaba toxicidad, produciendo cambios radiológicos, clínicos e histológicos en sus pulmones; que llevaba al paciente a una enfermedad pulmonar crónica. Fue descrita como la primera complicación del manejo ventilatorio en el periodo neonatal. (3)

Gracias a las nuevas terapias en el área neonatal y la mayor sobrevivencia de recién nacidos (RN) de extremo bajo peso al nacer durante las últimas dos décadas, existe una mayor incidencia de recién nacidos prematuros que inicialmente podrían no tener enfermedad pulmonar grave, y luego desarrollan DBP, la cual progresa a enfermedad pulmonar crónica, aumentando el requerimiento de oxígeno suplementario por periodos prolongados. Estudios sugieren que estos pulmones al ser más inmaduros, presentan

menor fibrosis, mayor inflamación y menor desarrollo alveolar y vascular, siendo esta la “nueva” DBP. (4)

Los estudios sobre la epidemiología de la DBP siguen mostrando que el peso al nacer y la edad gestacional son los mayores factores de riesgo de esta enfermedad, (5,6) incluso a pesar de las mejoras en la atención prenatal en los últimos años, la frecuencia de partos prematuros no ha disminuido considerablemente y por lo tanto la incidencia de DBP tampoco. También se ha estudiado factores perinatales que pueden tener impacto en la incidencia y evolución de la DBP (7); entre estos se ha descrito: parto pretérmino, no haber recibido corticoides antenatales para maduración pulmonar en caso de amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, infección nosocomial, coriamnionitis, desnutrición (sobre todo inadecuada ingesta de proteínas) aumentan la vulnerabilidad del RN de sufrir daño pulmonar (8-10). Otras comorbilidades como ductus arterioso persistente (11) o sepsis neonatal también aumentan el riesgo de desarrollar DBP. Por el contrario, la administración de corticoides antenatales está asociada a una menor incidencia de DBP dada la importancia que tienen estos fármacos en la prevención del desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria. (12,13)

El desarrollo de DBP causa gran morbilidad durante la infancia, aunque aún no haya datos sobre su evolución en la adultez; pues, dependiendo de la gravedad de la lesión pulmonar, niños que tuvieron esta condición tienen más tasas de reingreso hospitalario en el primer año y mayores comorbilidades que los niños que no la desarrollaron. El impacto de esta enfermedad no sólo se relaciona a altos costos de manejo intrahospitalario sino también a su naturaleza crónica y a una demanda permanente de cuidados los primeros años. (14)

En Sudamérica, el estudio más reciente sobre la incidencia y factores de riesgo para DBP es el del grupo NEOCOSUR, el cual estimó una incidencia de esta enfermedad de 24.4% en RN de muy bajo peso al nacer (<1500g) en hospitales de Argentina, Chile, Paraguay, Uruguay y Perú (15).

En Perú, al ser un país en vías desarrollo, nuestro sistema de salud aún no cuenta con un adecuado manejo prenatal, muchas gestantes acuden a los partos sin controles prenatales o llegan a los hospitales con patologías que requieren un término de gestación inmediato, también hay limitaciones en el manejo del RN y retrasos en el diagnóstico y manejo de las comorbilidades asociadas a la prematuridad. Pese a que la DBP es una complicación importante no existe ningún estudio que describa las características de los RN con esta patología en nuestro medio y por lo tanto encaminar acciones para prevenir el desarrollo de esta enfermedad de acuerdo a nuestra realidad.

La identificación de características maternas, del recién nacido y del manejo terapéutico, relacionadas con la DBP en nuestra población permitirá tener una mayor idea acerca de la epidemiología de esta enfermedad en nuestros hospitales y así implementar medidas con la finalidad de disminuir su incidencia en los RN prematuros de muy bajo peso y extremo bajo peso (<1000g), que son los más susceptibles de desarrollarla.

El objetivo principal de este trabajo fue identificar las características epidemiológicas de la displasia broncopulmonar en una población de recién nacidos menores de 1500g enrolados en el estudio NEOLACTO, de las unidades de cuidados intensivos neonatal en tres hospitales de Lima (Hospital Cayetano Heredia, Hospital Alberto saogal Sologuren y Hospital Guillermo Almenara Yrigoyen). Como objetivo específico se

planteó analizar las características epidemiológicas asociadas a la DBP y su relación con las características antenatales, del recién nacido y su manejo, en la misma población.

### **Materiales y métodos**

Este fue un estudio descriptivo de dos series de casos y comparación de sus variables resultado, basado en los datos recolectados en el ensayo clínico “Lactoferrina para prevención de sepsis neonatal (NEOLACTO)”<sup>1</sup>; el cual reclutó recién nacidos de muy bajo peso al nacer de tres unidades de cuidados intensivos neonatales de tres hospitales de Lima y fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Se planteó comprobar la hipótesis de si las características epidemiológicas asociadas a DBP en nuestra población de estudio, coinciden con las reportadas por estudios en poblaciones similares.

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio original se encuentran en la Tabla 1. No hubo criterios de exclusión adicionales a los del estudio original.

Se clasificaron en dos grupos o serie de casos; los sujetos del primer grupo fueron definidos como recién nacidos de muy bajo peso que requirieron suplemento de oxígeno por 28 días o más. Los pacientes del segundo grupo (grupo control) fueron los recién nacidos de muy bajo peso que a los 28 días de vida no requirieron oxígeno suplementario, este grupo debía provenir de la misma población de la cual fueron seleccionados los pacientes del primer grupo y tener similares características a ellos, las cuales fueron edad gestacional, género, peso del RN y hospital en el que fue atendido el paciente.

Del total de pacientes elegibles para el estudio original, se llegó a enrolar un total de 414, de los cuales 256 pacientes tuvieron un peso al nacer de <1500g. De estos, 52 cumplieron con el diagnóstico de DBP por lo que fueron escogidos para el primer



grupo. Se eligieron 52 pacientes con similares características pero sin diagnóstico de DBP, para el segundo grupo. (Flujograma 1)

Las variables del estudio se agruparon en características prenatales, características del recién nacido, manejo del recién nacido y comorbilidades del recién nacido (Tabla 2).

Una vez definidos e identificados los sujetos de ambos grupos, se realizó una tabla de frecuencias para cada una de las variables (Tabla 3), para las variables cuantitativas se utilizó la mediana en lugar de la media para evitar alteración por parte de los valores extremos. Con los datos recolectados se halló un Chi cuadrado y un Odds ratio exploratorio con estas variables (Tabla 4). Para el procesamiento de datos se utilizó el programa estadístico Stata versión 13.0.

## **Resultados**

Dentro de la población estudiada de recién nacidos menores de 1500g se registró una incidencia de DBP de 20.3%. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las características prenatales de ambos grupos (controles prenatales, preeclampsia, infección materna periparto, esteroides antenatales), inclusive con el uso de esteroides antenatales.

En cuanto a las características del recién nacido (corioamnionitis, edad gestacional, sexo, peso al nacer, adecuación gestacional, apgar), se clasificó a los prematuros en prematuros extremos (menores de 28 semanas) y no extremos (mayores de 28 semanas) obteniéndose un valor de  $p = 1.00$ , mostrando que tampoco hubo asociación entre ser prematuros extremos o no y riesgo de DBP. Tampoco se encontró relación entre peso al nacer y riesgo para DBP ( $p = 0.23$ , al comparar muy bajo peso con extremo bajo peso),

también se analizó los recién nacidos menores de 750g y los de más de 1000g obteniéndose un  $p = 0.46$  (no significativo).

No se encontró diferencia significativa con el resto de características del recién nacido, lo que demuestra que estas variables no están independientemente asociadas a DBP.

En cuanto al uso de surfactante, sí se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.01$ ) con el riesgo de desarrollar DBP con un OR= 2.6 (IC 95% 1.1-6.3), lo cual está en relación a la presencia de enfermedad de membrana hialina (EMH) y un mayor riesgo de DBP (OR= 21.4 IC 95% 6.9-69.2).

Se encontró que el uso de cafeína tuvo relación significativa con la DBP, con un OR de 4.36 (IC 95% 1.5-12.7) y un valor de  $p$  estadísticamente significativo ( $p = 0.001$ ). La media de paquetes globulares transfundidos (OR= 9.5 IC 95% 3.4-27.9) también demostró asociación con DBP. En las variables de ventilación mecánica se tomo como punto de corte 7 días, obteniéndose para ventilación mecánica invasiva un OR= 6.1 IC 95% 2.4-15.5 y para ventilación mecánica no invasiva un OR= 6.1 IC 95% 2.4-15.5, encontrándose que todos estos estaban asociados con un mayor riesgo de enfermedad.

En relación a las comorbilidades del RN (enfermedad de membrana hialina, anemia, PCA, sepsis temprana, sepsis tardía, enterocolitis necrotizante) se encontró que todas estas estaban asociadas a un mayor riesgo de DBP. Sobre todo en el caso de sepsis temprana donde el OR fue 105 (IC 95% 20.3-958.5). La media de episodios de sepsis tardía fue mayor en los pacientes con DBP, lo cual se vio reflejado en el OR= 6 (IC 95% 2.2-16.7).

## **Discusión**

Algunos de los resultados obtenidos en este estudio fueron similares a los reportados en otras poblaciones; sin embargo, hubo variables reportadas previamente como factores de riesgo que no mostraron tener relación estadísticamente significativa con la DBP (como la prematuridad extrema, el uso de corticoides antenatales y la presencia de corioamnionitis). La incidencia de DBP en la población estudiada fue de 20.3% para recién nacidos menores de 1500g, la cual es semejante a las descritas en otras poblaciones de Latinoamérica: Red NEECOSUR (2006) 24.4%, Ministerio de Salud de Argentina (2011) 27%, Colombia (2012) 30%. (15, 16, 17)

Debemos considerar que nuestra población de estudio provenía de madres con escaso control prenatal (sólo un 25.8% de las gestantes tuvo más de 4 controles) y en su mayoría de un nivel socioeconómico bajo, por lo que es probable que hayan llegado a los hospitales en labor de parto pretérmino o con una patología muy avanzada que requiriera terminar la gestación de manera inmediata. Debido a esto, es probable que la mayoría de gestantes no recibieran corticoides antenatales para maduración pulmonar y aquellas que sí recibieron el corticoide antenatal, probablemente no lo hubieran recibido con el tiempo suficiente como para que éste fuera efectivo. (18)

En cuanto a la presencia de corioamnionitis tampoco se halló relación estadísticamente significativa pese a que las infecciones maternas al predisponer a sepsis neonatal, han sido reportadas previamente como factor de riesgo para la aparición de DBP. Esto podría deberse a las características peculiares de nuestra población y a que en nuestros hospitales, al ser un país en vías de desarrollo, haya más demora en el diagnóstico de esta patología, ya sea por falta de evaluación a la madre o por no enviar la placenta a evaluación por anatomía patológica. En el 2009 un estudio conducido por la Red

Neonatal de Canadá (19) no halló asociación estadísticamente significativa entre corioamnionitis y DBP (OR 0.84 IC 95% 0.57- 1.23); en el 2016 una cohorte de RNMBP tampoco reportó asociación (OR 1.18 IC 95% 0.66- 2.11). (20)

La preeclampsia demostró no estar asociada con DBP, así como se ha mencionado en trabajos anteriores (21, 22), sin embargo el estudio EPIPAGE-2 (23) menciona que la preeclampsia representaría un factor de riesgo de DBP, sólo si estuviera asociada a cambios placentarios que ocasionen daño fetal. Como se mencionó anteriormente, debido a que nuestra población de estudio provenía de gestantes con escaso control prenatal y que llegaban a emergencia en labor de parto, no fue posible determinar realmente la incidencia de preeclampsia ni realizar exámenes auxiliares para ver si esta tenía consecuencias sobre el feto.

El uso de esteroides antenatales ha estado asociado con una menor severidad en el síndrome de distrés respiratorio (SDR) del recién nacido, por lo que se creía que disminuía el riesgo de DBP. Sin embargo, varios estudios han reportado que no existe diferencia estadísticamente significativa entre recibir o no esteroides antenatales, lo cual también se aprecia en nuestro trabajo. Estos estudios concluyen que el uso de esteroides antenatales disminuiría la mortalidad entre los RNPT, permitiendo que sobrevivan prematuros mas extremos; y disminuyendo la severidad del síndrome de distrés respiratorio, más no el riesgo de desarrollar DBP. (15, 21, 24, 25)

Se ha demostrado que la edad gestacional es un importante factor de riesgo para el desarrollo de DBP y que a menor edad gestacional mayor es el riesgo de desarrollar DBP (14, 21, 22, 24), llegando a una incidencia de 67% en prematuros extremos (26) pero en el presente trabajo no se halló diferencia estadísticamente significativa cuando

se comparó al grupo de prematuros extremos (<28 semanas de edad gestacional) con los RN mayores de 28 semanas.

El uso de surfactante también se identificó como una característica importante en la población con DBP, pero realmente puede deberse a que esta población tuvo una mayor incidencia de EMH y por ello requirieron más surfactante. Por lo tanto se podría tomar al uso del surfactante como un factor confusor, siendo realmente el factor de riesgo la EMH, el cual también demostró tener una asociación significativa con el desarrollo de DBP.

Hay estudios que han mostrado que el inicio temprano de cafeína, dentro de los 3 primeros días de vida, para la prevención del apnea de la prematuridad reduce la frecuencia de DBP (27), disminuyendo los días de ventilación; como el estudio de Schmidt et al en el que la ventilación mecánica fue retirada una semana antes en el grupo de los pacientes con cafeína. Los resultados del presente trabajo, por el contrario, muestran que el uso de cafeína, en lugar de ser un factor protector, estaría asociado al desarrollo de DBP; esto podría explicarse pues ninguno de los RN de ambos grupos recibió cafeína tempranamente como prevención en los 3 primeros días de vida, sino que lo hicieron como tratamiento del apnea ya establecida días más tarde (aproximadamente a los 15 días de vida).

Se observó que la transfusión de paquetes globulares representó un factor de riesgo para el desarrollo de DBP. Si consideramos que los pacientes con asistencia respiratoria y/o DBP con anemia requieren niveles más altos de hematocrito para el transporte de oxígeno y por lo tanto más transfusiones; el hecho de haber recibido mayor número de transfusiones podría ser tomado como un factor confusor. Sin embargo, revisando la literatura se encontró que la transfusión de paquetes globulares en si es un factor de

riesgo para DBP debido a todos los mediadores inflamatorios liberados durante la transfusión (hierro libre, interleukinas, factor de necrosis tumoral) y también podría deberse a la entidad conocida como injuria pulmonar aguda relacionada a transfusión (TRALI), ampliamente descrita en población adulta y pediátrica. (28, 29, 30)

La necesidad de oxígeno suplementario, tanto en la forma de CPAP como de ventilación mecánica invasiva y el tiempo en ventilación mecánica han sido desde el comienzo las exposiciones más frecuentemente relacionadas con la aparición de DBP, al interferir o inhibir el desarrollo alveolar y vascular del pulmón inmaduro del prematuro; esto se ve reflejado en nuestros resultados. Debemos tener en cuenta que no sólo la ventilación mecánica invasiva está relacionada con la aparición de DBP, sino que incluso pacientes tratados desde el inicio en soporte ventilatorio no invasivo desarrollan DBP. En el estudio de Morley et al (31) se comparó el uso temprano de CPAP versus intubación y ventilación mecánica en 610 prematuros entre 25 y 28 semanas de edad gestacional, demostrándose que no había diferencia significativa entre intubación y CPAP en cuanto a reducción de la tasa de DBP (muerte o DBP a las 36 semanas de EG corregida OR 0.80 IC95% 0.58-1.12, y muerte o DBP a los 28 días de vida OR 0.63 IC95% 0.46-0.88). Este estudio mostró que la VMNI puede utilizarse como una estrategia de ventilación inicial en prematuros extremos, sin embargo no disminuye la incidencia de DBP. El estudio del Support Study Group (Finer et al) (32) mostró resultados similares: se aleatorizaron 1316 pacientes de 24 a 27+6 semanas de edad gestacional con soporte respiratorio con CPAP versus intubación y surfactante; viéndose también que la ventilación mecánica no invasiva es una posibilidad adecuada como soporte inicial en prematuros extremos, sin embargo no hubo diferencia en la incidencia de DBP (OR 0.94 IC 95% 0.82- 1.06). Disminuir los días de VMI y VMNI ha demostrado reducir la incidencia de muerte y DBP en RN menores de 30 semanas, pues se expondría a estos

pacientes a menores complicaciones relacionadas al uso de soporte ventilatorio como el volutrauma, barotrauma, entre otros (33, 34).

La asociación entre la PCA y la DBP ha sido documentada previamente y ha sido ampliamente estudiada. Cuando estamos frente a un ductus permeable hemodinámicamente significativo, se crea un shunt de izquierda a derecha, es decir un flujo de sangre de la aorta a la arteria pulmonar. Esto conlleva a una sobrecirculación pulmonar y podría llevar a edema pulmonar, hemorragia pulmonar, mayor necesidad de ventilación mecánica o necesidad de usar mayores parámetros de ventilación mecánica. Debido a estos factores, los pacientes con PCA con repercusión hemodinámica podrían tener más riesgo de desarrollar DBP (11, 35, 36). Lo mismo se observó en nuestros resultados pues la presencia de PCA se relacionó a un mayor riesgo de desarrollo de DBP.

La inflamación cumple un rol central en la patogénesis de la DBP, como ha sido establecido anteriormente. La sepsis neonatal, tanto temprana como tardía, es una de las principales complicaciones del RN prematuro (4-6 casos por cada 1000 RMPT), provocando una respuesta inflamatoria sistémica que afecta el desarrollo de los órganos. En los pulmones especialmente, resulta en la producción de citokinas proinflamatorias, cambios en la permeabilidad vascular y aumento de polimorfonucleares, impidiendo el desarrollo pulmonar (37, 38). Por esta razón, se plantea que la prevención y control de infecciones en el período neonatal sería una medida importante para la disminución de DBP, debido a que éstas conllevan a la prolongación de la necesidad de VM y una mayor estancia hospitalaria.

Una de las limitantes más importantes de nuestro estudio es que la información de nuestra población, así como los factores de riesgo estudiados, fue obtenida a partir de

una base de datos utilizada para el estudio de “Lactoferrina para prevención de sepsis neonatal”. Como consecuencia no se cuenta con información sobre algunos otros factores que probablemente estén relacionados con la aparición de DBP, tales como aporte calórico/proteico de cada paciente. Se sabe que la nutrición tiene un rol importante en el desarrollo y maduración de los pulmones de los pacientes prematuros (39), además, los pacientes con DBP tienen una pobre maduración pulmonar, por lo que diversos estudios han demostrado que un adecuado aporte proteico y calórico durante las primeras semanas de vida (3.5-4.0 g/kg/d de proteína y 130-150 kcal/kg/d) (40) serían de suma importancia en un RN prematuro con DBP.

Otra limitación del trabajo es, que al haberse hecho a partir de los datos recolectados para un estudio previo, algunos pacientes que pudieron ser potencialmente elegibles para nuestro trabajo, no fueron incluidos por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión del estudio NEOLACTO.

Por otro lado al ser un estudio descriptivo no se podría establecer realmente una relación de causa y efecto en las características estudiadas por lo que los resultados solo serán aplicables a nuestra población de estudio.

Sin embargo se realizó a partir de los datos recopilados de una de las cohortes más específicas de recién nacidos de muy bajo peso en Lima, la cual tenía información detallada de las características y manejo de cada sujeto, lográndose una serie de casos detallada sobre las características de los recién nacidos con DBP. Además, al no existir trabajos previos sobre los factores de riesgo para DBP en nuestra población se considera un estudio pionero que puede dar pie a más estudios.

Concluimos que en la población estudiada las características epidemiológicas de la DBP son semejantes a las descritas en otras poblaciones; la ventilación mecánica y la sepsis



neonatal son los predictores más importantes de esta enfermedad. Sin embargo, la cafeína iniciada después del tercer día de vida podría estar asociada al desarrollo de DBP, mientras que según la literatura, si se inicia antes de las 72 horas sería un factor protector.

Como recomendación, se deben realizar más estudios para saber realmente la incidencia de DBP en el Perú mediante estudios observacionales analíticos y descriptivos que permitan una mejor estimación de los factores de riesgo de esta enfermedad.

Este trabajo se realizó con la finalidad de apoyar a las distintas UCI neonatales de Lima en la toma de decisiones del manejo del RNPT en riesgo de desarrollar DBP, respondiendo algunas interrogantes sobre la epidemiología, características y manejo del paciente con DBP, y teniendo en cuenta las características propias de esta población. También se espera que estos datos sean de utilidad para implementar medidas con el fin de disminuir la frecuencia de partos prematuros, entre estas: mejorar la atención prenatal, el manejo obstétrico y la captación de gestantes en riesgo, así como plantear mejoras en el manejo del recién nacido y la identificación precoz de patologías asociadas a la prematuridad; para de esta manera poder disminuir la incidencia de DBP y por lo tanto la discapacidad asociada.

### **Conflictos de interés**

Los que realizaron el presente trabajo niegan tener conflicto de interés alguno.

### **Agradecimientos**

Al grupo NEOLACTO, en especial a la Dra Theresa Ochoa Woodell por proporcionar la información necesaria para la realización de este trabajo.

## Referencias bibliográficas

1. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet*. 2006. 367: 1421-1431.
2. Jobe AH, Bancalari DE. Bronchopulmonary dysplasia. *Amer J Resp and CritCare Med*. 2001. 163(7): 1723-1729.
3. Northway WH Jr, Rosan RD, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967. 276(7):357-368.
4. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011. 23(2): 167-172.
5. Palta M, Gabber D, et al. Multivariate assessment of traditional risk factors of chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatrics*. 1991. 119(2): 285-292.
6. Hongshan Z, Jianpei F, et al. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at <1500 g. *Pediatrics Int*. 2011. 53: 915-920.
7. Jobe AH. What is BPD in 2012 and what will BPD become? *Early Human Development*. 2012. 88(2): 27-28.
8. Bancalari DE, Claire N, Gonzales A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate*. 2005. 88(3): 192-201.
9. Hernandez- Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, et al. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *Arch Med Res*. 2001. 35(6): 549-553.
10. Rojas MA, Gonzales A, bancalari DE, et al. Changing trends in epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatrics*. 1995. 126(4): 605-610.
11. Schena F, Francescato G, et al. Association between hemodynamically significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatrics*. 2015. 166(6): 1488-1492.
12. Van Marter LJ, Leviton A, Kuban KC, et al. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1990. 86(3): 331-336.
13. Jobe AH. Glucocorticoids, inflammation and the perinatal lung. *Semin neonatal* 2001. 6(4): 331-342.
14. Shima Y, Kumasaka S, Migita M. Perinatal risk factors for adverse long-term pulmonary outcome in premature infants: Comparison of different definitions of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Peds International*. 2013. 55: 578-581.
15. Tapia JL, Agost D, Alegria A, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South-American very low birth weight infants. *Jornal de pediatria*. 2006. 82(1):15-20.
16. Giubergia V, Renteria F, et al. Seguimiento neumológico de los niños con broncodisplasia pulmonar al alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2013. 111(2): 165-172.
17. Rojas MX, Rojas MA, Lozano JM, et al. Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors. *ISRN pediatrics*. 2012.
18. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial?. *Obstet Gynecol*. 2003. 102(2): 352.

19. Soraisham A, Singhal N, McMillan D, Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Ostet Gynecol.* 2009. 200(4):372-e1.
20. Ballard A, Mallett L, Pruszynski J, Cantey J. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a 25-year cohort. *J Perinatol.* 2016. 36(12):1045-1048.
21. Klinger G, Sokolover N, Israel Neonatal Network. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *AJOG.* 2013. 208(2):115.
22. Durrmeyer X, Kayem G, Sinico M, et al. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age infants: a pregnancy disorder-based approach. *J Pediatrics.* 2012.160(4):578-583.
23. Torchin H, Ancel PY, Goffinet F, et al. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatrics.* 2016. 137(3): 1-10.
24. Trembath A, Laughon M. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *ClinPerinatol.* 2012. 39(3): 585-601.
25. Kennedy K, Cotten C, Watterberg K, Carlo W. Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: Lessons learned from the neonatal research network. *Sem Perinatol* . 2016. 40(6): 348- 355.
26. Bancalari E, Claure N, Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Sem in Neonatol.* 2003. 8:63-71.
27. Schmidt B, Roberts R, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med.* 2006. 354(20): 2112-2121.
28. Duan J, Kong X, Li Q, et al. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Scientific Reports.* 2016;6.
29. Zhang Z, Huang X, Lu H. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Scientific reports.* 2014;4.
30. Lieberman L, Petraszko T, Yi QL, et al. Transfusion-related lung injury in children: a case series and review of the literature. *Transfusion.* 2014. 54(1): 57-64.
31. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008. 358(7):700-708.
32. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010 362(21): 1970-1979.
33. Fischer HS, Bühler C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2013.132(5):1351-1360.
34. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *Journal of tropical pediatrics.* 2005. 51(6):334-340.
35. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, et al. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatrics.* 2009.154(6):873-876.
36. Clyman R. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *SemPerinatol.* 2013. 37(2): 102-107.
37. Ohlin A, Björkman L, Serenius F, et al. Sepsis as a risk factor for neonatal morbidity in extremely preterm infants. *ActaPaediatr.* 2015.104(11):1070-1076.

38. Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies?. *Pediatrics*. 2011.128(1):111-126.
39. Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012. 25(3):37-40.
40. Poindexter BB, Martin CR. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics Perinatol*. 2015. 42(4):797-806.

## Tablas, gráficos y figuras

**Tabla 1 - Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neonatos con un peso al nacer entre 500- 2000g: sin embargo para nuestro estudio serán recién nacidos de 500-1500g porque son aquellos con más potencial de desarrollar DBP.</li> <li>- Nacidos en el Hospital Cayetano Heredia, Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen y Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, o referidos a estos centros en las primeras 72 horas de vida que fueron reclutados para el estudio “Lactoferrina para prevención de sepsis neonatal”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neonatos con problemas gastrointestinales subyacentes que impidan la vía oral.</li> <li>- Neonatos con condiciones que afecte profundamente su crecimiento y desarrollo (anormalidades cromosomales, anomalías estructurales del cerebro, anormalidades congénitas severas).</li> <li>- Neonatos que tienen una historia familiar de alergia a la leche de vaca.</li> <li>- Cualquier neonato que de acuerdo a los criterios del investigador no tiene posibilidad de completar las visitas de seguimiento del estudio (paciente que antes de los dos meses de edad regrese a provincia).</li> <li>- Neonatos cuyos padres no quieran participar.</li> </ul>

**Tabla 2 - Variables de estudio**

Características prenatales	Controles prenatales, preeclampsia, infección materna periparto, esteroides antenatales
Características del recién nacido	Corioamnionitis, edad gestacional, sexo, peso al nacer, Adecuación gestacional, Apgar
Manejo del recién nacido	Uso de surfactante, transfusión de paquetes globulares, uso de cafeína, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva
Comorbilidades	Enfermedad de membrana hialina, anemia, PCA, sepsis temprana, sepsis tardía, enterocolitis necrotizante

**Tabla 3 - Características de la población de estudio**

Variables	Con DBP (n= 52)	Sin DBP (n= 52)	Total (n= 104)	P
CPN >4	12 (23.7%)	15 (28.8%)	27 (25.9%)	0.257
Pre eclampsia	5 (9.6%)	10 (19.2%)	15 (14.4%)	0.162
Infección materna periparto	17 (32%)	12 (23%)	29 (27.8%)	0.209
Esteroides antenatales	Completo 24	21	43	0.497
	Incompleto 11	14	25	0.345
Corioamnionitis	18 (34.6%)	17 (32.7%)	35 (17.3%)	0.993

Prematuridad extrema	25 (48% <sup>9</sup>	25 (48%)	50 (48%)	1.000
Peso al nacer	960	1015	990	
Apgar<3 al 1 minuto	48 (92.3%)	44 (84.6%)	92 (88.4%)	0.219
Apgar<3 a los 5 minutos	0	0	0	
Uso de surfactante	36(69.2%)	24(46.2%)	60(57.7%)	0.010
PG transfundidos	4	1	2	
Uso de cafeína	44 (84.6%)	29 (55.7%)	73 (70.1%)	0.001
Días en VMNI	13	2	6.5	
Días en VMI	15.5	2	8.5	
Enfermedad de membrana hialina	45 (86.5%)	12 (23%)	57 (54.8%)	0.000
Anemia	52 (100%)	36 (69.2%)	89 (85.5%)	0.000
PCA	31 (59.6%)	15 (28.8%)	46 (44.2%)	0.001
Sepsis temprana	50 (96.1%)	10 (19.2%)	60 (57.6%)	0.000
Episodios sepsis tardía	1	0	1	
Enterocolitis necrotizante	11 (21.1%)	4 (7.6%)	15 (14.4%)	0.050

**Tabla 4 - OR (95% IC para DBP en la población de estudio)**

<b>Factores de riesgo</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
Uso de surfactante	2.6	1.1	6.3
Uso de cafeína	4.3	1.5	12.7
Paquetes globulares >2	9.5	3.4	27.9
VMNI >7 días	6.1	2.4	15.5
VMI >7 días	6.1	2.4	15.5
Enfermedad de membrana hialina	21.4	6.9	69.2
Anemia	26.5	3.7	1124.1
PCA	3.6	1.5	8.9
Sepsis temprana	105	20.3	958.5
Sepsis tardía	6	2.2	16.7
Enterocolitis necrotizante	3.2	0.8	14.7

### Flujograma 1 – Proceso de selección de muestra

