



**UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN:
“EPIDEMIOLOGÍA HOSPITALARIA Y CLÍNICA”**

**DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN NEONATOS
PREMATUROS SEGÚN TIPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA**

**Tesis presentada para optar el Grado
Académico de Magíster en
“Epidemiología Hospitalaria y Clínica”**

MAESTRANTE: ABRAHAM SALOMON BADNER SAPIRSTEIN

La Paz – Bolivia

2023



**UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN:
“EPIDEMIOLOGÍA HOSPITALARIA Y CLÍNICA”**

**DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN NEONATOS
PREMATUROS SEGÚN TIPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA**

**Tesis presentada para optar el Grado
Académico de Magíster en
“Epidemiología Hospitalaria y Clínica”**

MAESTRANTE: ABRAHAM SALOMON BADNER SAPIRSTEIN

TUTOR: Dr. GROVER ALFREDO LINARES PADILLA, PhD

La Paz – Bolivia

2023

DEDICATORIA

Este trabajo de tesis va dedicado a todos aquellos pequeños neonatos prematuros, quienes no tuvieron la oportunidad de cumplir su gestación en forma normal, y a quienes deseo ayudar a tener una mejor calidad de vida con la utilización de los hallazgos del estudio

También dedicar este esfuerzo a todas las personas que durante mi formación y carrera profesional inculcaron en mi persona la necesidad de continuo estudio y superación, en primer lugar, a mis padres que desde el colegio y universidad me enseñaron la necesidad y utilidad del estudio y conocimiento. A mi esposa que con su amor y compañerismo me incentivo y acompañó a continuar formándome profesionalmente con la especialidad y subespecialidad médica, y especialmente a mis hijos que desde pequeños y como testigos del entusiasmo por el estudio siguieron la senda del conocimiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a todos los docentes de las distintas épocas de mi formación, cuyos conocimientos me sirvieron para llegar a realizar este estudio.

También agradecer a la Universidad Andina Simón Bolívar y al Hospital Materno Infantil, CNS de la Paz por la motivación, facilidades y apoyo en este trabajo.

RESUMEN

Introducción: La displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad pulmonar crónica del prematuro es una entidad cuya epidemiología, patogenia y tratamiento han cambiado desde la descripción original de Northway en 1967, se consideraba al déficit de surfactante, uso de presiones en la ventilación mecánica y altas concentraciones de oxígeno como factores responsables del daño pulmonar consistente en lesión del epitelio bronquial, hiperplasia muscular, fibrosis, atelectasia y cambios en la vasculatura pulmonar.

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, en neonatos con peso de nacimiento de ≤ 1500 gramos a 3600 msnm y la relación del tipo de ventilación con displasia broncopulmonar en el Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud de La Paz, 2012 a 2020

Metodología: Estudio con enfoque cuantitativo, de tipo observacional, transversal o de prevalencia, descriptivo con componente analítico. La población estudiada fueron los recién nacidos atendidos en la unidad de Neonatología del Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud, La Paz entre 2012 y 2020 que recibieron manejo con ventilación mecánica

Resultados: Se incluyeron 95 recién nacidos, se encontró una prevalencia de displasia broncopulmonar del 74,74%. Los factores de riesgo significativos de displasia broncopulmonar son: uso de ventilación mecánica invasiva (OR =3,06; IC95 % 0,98-9,45), peso de nacimiento ≤ 1200 g (OR = 3,25), y uso de surfactante (OR =5,19; IC95 % 1,79-14,91). No demostraron significación estadística en este estudio los siguientes factores de riesgo: tiempo de ventilación mecánica ≤ 10 días, sexo, edad gestacional < 32 semanas, Apgar menor a 7 al primer minuto, uso de corticoides prenatales y edad gestacional al alta.

Conclusiones. El uso de ventilación mecánica invasiva, peso al nacer de 1200 g o menos, y el uso de surfactante demostraron ser factores significativos de riesgo de displasia broncopulmonar en prematuros de ≤ 1500 g al nacer a 3600 msnm.

Palabras claves: Prematuro de 1500 g o menos, displasia broncopulmonar, Ventilación mecánica invasiva o no invasiva, Factores de riesgo

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bronchopulmonary dysplasia (DBP) or chronic pulmonary disease of premature is a Entity whose epidemiology, pathogenesis and treatment have changed since Northway's original description in 1967, the surfactant deficit, use of pressures in mechanical ventilation and high concentrations of oxygen were considered responsible factors for lung damage consisting of injury to the bronchial epithelium, muscle hyperplasia, fibrosis, atelectasis and changes in pulmonary vasculature.

The objective of this study is to determine the prevalence of invasive and non - invasive mechanical ventilation, in neonates with birth weight of ≤ 1500 grams at 3600 meters above sea and the relationship of the type of ventilation with bronchopulmonary dysplasia at Hospital Materno Infantil of the Caja Nacional de Salud, La Paz, 2012 to 2020

Methodology: Study with quantitative approach, observational, transverse or prevalence, descriptive with analytical component. The population studied were the newborns attended in the Neonatology Unit of the Hospital Materno Infantil of the Caja Nacional de Salud, La Paz between 2012 and 2020 that received management with mechanical ventilation

Results: 95 newborns were included, a prevalence of bronchopulmonary dysplasia of 74.74% was found. The significant risk factors of bronchopulmonary dysplasia were: Use of invasive mechanical ventilation (OR = 3.06; 95% CrI, 0.98-9.45), birth weight ≤ 1200 g (OR = 3, 25), and use of surfactant (OR= 5.19; 95% CrI, 1.79-14.91). The following risk factors did not demonstrate statistical significance in this study: Mechanical ventilation time ≤ 10 days, sex, gestational age < 32 weeks, first minute APGAR less than 7, use of prenatal corticosteroids, and gestational age at the discharge.

Conclusions. The use of invasive mechanical ventilation, birth weight of 1200 g or less, and the use of surfactant proved to be significant factors of risk of bronchopulmonary dysplasia in premature ≤ 1500 g at birth at 3600 meters above sea level.

Keywords: premature 1500 g or less, bronchopulmonary dysplasia, invasive or non-invasive mechanical ventilation, risk factors

ÍNDICE DE CONTENIDO

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes del tema de investigación	2
1.1.1 El Problema	2
1.1.2 Justificación y uso de los resultados	4
1.2 Objetivos.....	6
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL	7
2.1 Marco Teórico.....	8
2.1.1 Displasia Broncopulmonar	8
2.1.1.1 Definición.....	8
2.1.1.2 Incidencia	9
2.1.1.3 Patogenia de la "nueva" forma de la displasia broncopulmonar ^{28,29,30}	10
2.1.1.4 Factores de riesgo de Displasia Broncopulmonar.....	11
2.2 Hipótesis.....	21
2.3 Marco Contextual.....	21
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO.....	23
3.1 Enfoque, tipo y diseño de investigación	24
3.1.1 Enfoque de la investigación	24
3.1.2 Tipo y diseño de la investigación	24
3.2 Población y Muestra	24
3.2.1 Población.....	24
3.2.2 Muestra	25
3.3 Variables de Estudio.....	25
3.3.1 Identificación de variables.....	25
3.3.2 Diagrama de variables	26

3.4	Criterios de inclusión y exclusión	29
3.4.1	Criterios de inclusión	29
3.4.2	Criterios de exclusión	29
3.5	Procedimientos para la Recolección de la información	29
3.5.1	Fuente de recolección de la información.....	29
3.5.2	Instrumentos de recojo de información	29
3.5.3	Procedimientos y técnicas	30
3.6	Procesamiento y análisis de los datos	30
3.6.1	Componente descriptivo	30
3.6.2	Componente analítico.....	31
3.7	Delimitaciones de la investigación	32
3.7.1	Delimitación geográfica.....	32
3.7.2	Sujetos	32
3.7.3	Delimitación temporal	32
	CAPÍTULO IV RESULTADOS.....	33
4.1	Resultados descriptivos	34
4.1.1	Tablas de prevalencia.....	34
4.2	Resultados analíticos.....	38
4.2.1	Tablas de doble entrada	38
4.2.2	Tablas de contingencia	41
4.3	DISCUSIÓN.....	47
	CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
5.1	CONCLUSIONES	51
5.2	RECOMENDACIONES.....	52
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
	ANEXOS	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Prevalencia de displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	34
Tabla 2: Sexo en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	35
Tabla 3: Peso de nacimiento en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	35
Tabla 4: Edad gestacional en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	35
Tabla 5: Tipos de ventilación mecánica utilizadas en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	36
Tabla 6: Tiempo de ventilación mecánica en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020.....	36
Tabla 7: Puntuación de Apgar al 1er minuto en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020.....	36
Tabla 8: Uso de corticoides prenatales en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	37
Tabla 9: Uso de surfactante en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	37
Tabla 10: Pacientes según edad gestacional corregida al alta en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	37
Tabla 11: Prevalencia de displasia broncopulmonar según tipo de ventilación mecánica en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	38
Tabla 12: Prevalencia de displasia broncopulmonar según tiempo de ventilación mecánica en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	38

Tabla 13: Prevalencia de displasia broncopulmonar según sexo en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	39
Tabla 14: Prevalencia de displasia broncopulmonar según peso de nacimiento en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	39
Tabla 15: Prevalencia de displasia broncopulmonar según edad gestacional en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020 ..	39
Tabla 16: Prevalencia de displasia broncopulmonar según Apgar a 1 minuto en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020 ..	40
Tabla 17: Prevalencia de displasia broncopulmonar según uso de corticoides prenatales en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	40
Tabla 18: Prevalencia de displasia broncopulmonar según uso de surfactante en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020 ..	40
Tabla 19: Prevalencia de displasia broncopulmonar según edad gestacional al alta en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	41
Tabla 20: Asociación entre variables tipo de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	41
Tabla 21: Asociación entre variables tiempo de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	42
Tabla 22: Asociación entre variables sexo y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020 ..	42
Tabla 23: Asociación entre variables peso de nacimiento y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	43

Tabla 24: Asociación entre variables edad gestacional y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	43
Tabla 25: Asociación entre variables Apgar a 1 minuto y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	44
Tabla 26: Asociación entre variables uso de corticoides prenatales y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	44
Tabla 27: Asociación entre variables uso de surfactante y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	45
Tabla 28: Asociación entre variables edad gestacional al alta y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020	45
Tabla 29: Tabla resumen	46

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Hoja de registro de datos¡Error! Marcador no definido.

Anexo 2. Análisis bivariado. Resultados EPIDAT¡Error! Marcador no definido.

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes del tema de investigación

1.1.1 El Problema

a) Identificación

- Magnitud, frecuencia y distribución:

La displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad pulmonar crónica del prematuro es una entidad cuya epidemiología, patogenia y tratamiento han cambiado repetidamente desde la original descripción de Northway en 1967, las primeras teorías hacían referencia al déficit de surfactante, uso de presiones en la ventilación mecánica y altas concentraciones de oxígeno como factores responsables del daño pulmonar consistente en regiones de atelectasia, daño en el epitelio bronquial, hiperplasia muscular, fibrosis y cambios en la vasculatura pulmonar

La incidencia de esta patología tiene grandes variaciones relacionadas al rango de sobrevivencia que se consigue en RN prematuros, Siffel C¹ reporto en menores de 28 SEG(SEG), una incidencia global de 10-89%, con variaciones entre 10-73% en Europa, 18-89% en Norte América hasta 30-62% en Oceanía, sin encontrar información de Sud América. Van Marter L² menciona una tasa global de DBP entre 1997-2002 del 23%, con un máximo de 32% en recién nacidos con peso de nacimiento (PN) entre 501-750 g. A su vez Lee S³ analizando datos de Unidades de Cuidados intensivos Neonatales (UCIN) a diferentes altitudes en Canadá concluye que el riesgo de DBP es mayor por encima de los 400 metros sobre el nivel del mar (msnm), este hallazgo es repetido por diversos autores^{4,5,6}

- Causas probables del problema:

La patogenia de esta patología sigue siendo discutida considerándose un gran número de factores involucrados en la misma, Guo M⁷ estudia la asociación de diversos factores como posibles factores de riesgo de DBP encontrando a una menor edad gestacional ($27,04 \pm 2,07$ SEG vs. $28,70 \pm 1,70$ SEG, $p=0,001$), bajo peso al nacer ($981,44 \pm 244.54$ g vs. $1,199.63 \pm 165.39$ g, $p < 0.001$), uso de surfactante (91,7% vs. 63,00%, $p=0,002$) entre otros, Kesler M.⁸ enfoca su atención en el daño producido por la ventilación mecánica y el oxígeno a través de barotrauma, volutrauma, atelectrauma y biotrauma como mecanismos

causantes del daño pulmonar. Jobe A.⁹ menciona como componentes básicos para el daño al pulmón estructuralmente inmaduro, altas presiones y volúmenes en la ventilación mecánica, además de la utilización de oxígeno, todos estos aspectos condicionantes de la activación de vías inflamatorias que amplifican un daño potencialmente preexistente como la corioamnionitis u otras infecciones prenatales.

La evidencia del daño pulmonar por el uso de ventilación mecánica ha obligado a que paulatinamente la ventilación mecánica invasiva (IMV), caracterizada por la intubación traqueal del paciente, sea reemplazada por la ventilación mecánica no invasiva (VNI), administrada con dispositivos externos no necesitando la intubación del paciente, inicialmente con el uso de equipos de Presión Positiva Continua en las vías respiratorias (CPAP) en el tratamiento de la dificultad respiratoria en prematuros e introduciéndose posteriormente otras estrategias de VNI.¹⁰

- **Soluciones posibles:**

La búsqueda de una mejor estrategia de ventilación ha motivado el empleo de distintas estrategias ventilatorias tendientes a prevenir la aparición de displasia broncopulmonar, Kirpalani H.¹¹ comparó la Ventilación con Presión Positiva Intermitente Nasal (NIPPV) con la Presión Positiva Continua en Vía Aérea nasal (CPAP nasal) en menores de 1000g. sin encontrar diferencias en la incidencia de displasia broncopulmonar o muerte (OR 1,09 IC95% 0,83-1,43, P=0,56), catalogando a estas estrategias no invasivas como indiferentes. Isayama T.¹² tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas comparando el uso de CPAP nasal vs. la administración precoz de surfactante mediante técnica INSURE (**I**ntubación-**S**urfactante-**E**xtubación), en la reducción de displasia broncopulmonar (RR 0,88 IC95% 0,76-1,02) siendo evidencia calificada como de moderada calidad por el autor. En tanto Schmöltzer G.¹³ encontró un resultado significativo en favor del uso de CPAP nasal comparado a la intubación traqueal en relación con el desarrollo de displasia broncopulmonar (RR 0,91 IC95% 0,82-1,01) en menores de 32 SEG. Ramaswamy V.¹⁴ reportó que NIPPV se asoció a menor incidencia de displasia broncopulmonar comparada con CPAP (0,74

CI95% 0,52-0,98) concluyendo que esta sería la mejor modalidad de manejo para los neonatos con síndrome de dificultad respiratoria y Oñcel M.¹⁵ encontró en neonatos entre 26 y 32 SEG que la NIPPV redujo la tasa de displasia broncopulmonar moderada a severa en comparación con el CPAP nasal, (7% vs 16% IC95% 0,001-0,18, P=0,046).

- Preguntas sin respuesta

La evidencia científica actual refleja la existencia de diferentes enfoques para el manejo ventilatorio del RN <1500 g en el afán de reducir la complicación de displasia broncopulmonar, al momento ninguno de ellos ha demostrado una evidencia concluyente en este objetivo.

Ha sido descrito el efecto de la altura sobre el nivel del mar como responsable de un progresivo incremento en la incidencia de displasia broncopulmonar por Lee³ y Alshehri⁴, aspecto que no ha sido estudiado en la ciudad de La Paz, situada a 3600 msnm. Esta falta de información genera la duda sobre la incidencia de displasia broncopulmonar en esta ciudad, y sobre la validez de los criterios diagnósticos utilizados en el entendido que la saturación de la sangre dada la diferente presión barométrica es diferente al nivel del mar o altitudes mayores, y este valor es determinante en el diagnóstico de la displasia broncopulmonar

b) Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de DPB, en recién nacidos con peso al nacer de 1500 gramos o menos, a 3600 msnm y su relación con el tipo de ventilación mecánica recibida en el Hospital Materno Infantil (HMI) de la Caja Nacional de Salud de La Paz?

1.1.2 Justificación y uso de los resultados

- Oportunidad para tratar el problema

El HMI, hospital de tercer nivel, situado a 3600 msnm, en su unidad de Neonatología realiza la atención desde el nacimiento de neonatos que pueden ser desde extremadamente prematuros hasta de término e incluso post término.

Entre los prematuros internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) están los menores de 1500 g o 32 SEG en los que se utilizan diversas estrategias ventilatorias y al igual que muchas unidades neonatales, no tiene normatizado o definido el uso de una única estrategia ventilatoria en su atención.

Se plantea la realización de este trabajo de investigación con el objetivo de conocer el resultado de la atención de estos neonatos dependiendo el tipo de manejo ventilatorio a esta altitud en relación con el desarrollo de displasia broncopulmonar.

- Población a la que beneficia la investigación

El resultado de esta investigación beneficiará a los recién nacidos prematuros menores de 1500 g de nacimiento en altura que deben ser sometidos a ventilación mecánica, ya que, una vez conocidos los resultados de la investigación, se podrá normatizar la utilización de la terapia ventilatoria menos nociva.

- Utilización e Impacto esperado de los resultados

Los resultados producto de la investigación, si se logra identificar alguna relación entre el desarrollo de displasia broncopulmonar y el tipo de ventilación mecánica recibido o la presencia de otros cofactores que serán estudiados, podrán ser utilizados para modificar procedimientos, guías y normas de tratamiento de la patología respiratoria en los prematuros menores de 1500 g en quienes se esperaba que las modificaciones contribuyan a disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar

- Factibilidad y Viabilidad del estudio

La realización del presente estudio es factible y viable por tratarse de un estudio retrospectivo de prevalencia en los neonatos prematuros menores de 1500g de nacimiento, nacidos y tratados en el HMI, mediante la revisión de los expedientes clínicos respectivos archivados en la unidad de Estadística del mencionado centro de salud

1.2 Objetivos

a) General

Determinar la prevalencia de DBP, en neonatos con peso de nacimiento ≤ 1500 gramos a 3600 msnm y su relación con el tipo de ventilación mecánica recibida con displasia broncopulmonar en el Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud de La Paz. 2012 a 2020

b) Específicos

- i. Describir algunas de las características de los pacientes estudiados como son el sexo, peso de nacimiento y edad gestacional
- ii. Estimar la prevalencia de DBP en los RN del estudio
- iii. Determinar la frecuencia de uso de ventilación mecánica invasiva o no invasiva y el tiempo de su aplicación en menores de 1500 gramos al nacer
- iv. Describir el uso de corticoides prenatales, APGAR al nacimiento y uso de surfactante
- v. Identificar la edad gestacional al momento del alta
- vi. Determinar la asociación entre sexo, puntaje de Apgar al minuto, peso al nacer, uso de VM en cuanto a tipo y tiempo, uso de corticoides prenatales, uso de surfactante y edad gestacional al alta como factores de riesgo de displasia broncopulmonar

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL

2.1 Marco Teórico

2.1.1 Displasia Broncopulmonar

De las diversas entidades mórbidas crónicas secundarias a la prematuridad, la displasia broncopulmonar es la de mayor prevalencia y una de las secuelas más importantes afectando aproximadamente al 25% de los nacidos con peso <1500 g, con clara tendencia de una incidencia en aumento a menor edad gestacional o peso al nacer^{16,17,18}

Pese a la alta frecuencia de displasia broncopulmonar y la gran cantidad de publicaciones, todos los conceptos como definición, enfoque clínico, patogenia, tratamiento, etc., sigue cambiando frecuentemente

2.1.1.1 Definición

La definición de la displasia broncopulmonar ha cambiado buscando precisar adecuadamente la gravedad del compromiso pulmonar y predecir el resultado a largo plazo¹⁹. La definición original conocida como “definición tradicional” de Northway²⁰ descrita en recién nacidos prematuros menores de 34 SEG con déficit de surfactante o Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), más conocida como Enfermedad de Membrana Hialina (Enfermedad de Membrana Hialina), consistía en la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida junto a imágenes de cambios crónicos en la radiografía pulmonar. Posteriormente Shennan²¹ propone como definición la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual. El 2000, el National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network propuso una definición conocida como “definición basada en la severidad^{22,23,24} clasificando la entidad según el requerimiento de oxígeno en: displasia broncopulmonar leve ante necesidad de oxígeno suplementario por 28 o más días pero no a las 36 SEGo al alta; displasia broncopulmonar moderada ante necesidad de oxígeno por 28 o más días y además tratamiento con oxígeno a fracciones inspiradas (FiO₂) menores a 0.3 a las 36 SEG y displasia broncopulmonar grave ante necesidad de oxígeno por 28 o más días, además de tratamiento con oxígeno con FiO₂ mayor a 0.3 y/o necesidad de ventilación a presión positiva a las 36 SEG²⁵. Finalmente Jensen¹⁹ en 2019 presenta una definición de displasia broncopulmonar de acuerdo al

soporte respiratorio requerido a las 36 SEG independientemente del uso de oxígeno, siendo la definición que mejor predeciría la morbilidad de los pacientes, clasificándola en Grado 1 si requiere oxígeno por cánula nasal ≤ 2 L/min, Grado 2 si requiere oxígeno por cánula nasal >2 L/min, o CPAP o NIPPV, y Grado 3 si requiere ventilación mecánica invasiva; esta clasificación es considerada al momento como la de mejor utilidad para el seguimiento de los pacientes

2.1.1.2 Incidencia

La incidencia reportada de esta patología se modificó con el paso de los años; la introducción de esteroides prenatales y de surfactante intratraqueal en la atención de los prematuros disminuyó significativamente la morbilidad y mortalidad del SDR y aparentemente la displasia broncopulmonar en los prematuros, observándose el desplazamiento de esta patología a prematuros más tempranos (<29 SEG). Posiblemente estos pacientes de edad gestacional extremadamente baja no tengan deficiencia de surfactante, sino que tienen tempranamente necesidad de oxígeno y soporte ventilatorio por la presencia de varios factores que generan inestabilidad respiratoria: inmadurez del centro respiratorio con hipopneas o apneas, alteración en la distensibilidad pulmonar, Ductus Arterioso Persistente (DAP) con aumento de edema pulmonar, infecciones pulmonares, lesión pulmonar por oxígeno o ventilador, etc.²⁶

Van Marter L² menciona una tasa global de displasia broncopulmonar entre 1997-2002 del 23%, presentándose en 32% en recién nacidos con PN entre 501-750 g, en 14% en RN con PN entre 1001-1250 g y en 6% en RN con PN entre 1251-1500 g, recalcando este autor la gran variabilidad existente entre países y centros asistenciales. También con datos de 2003 informa de una incidencia de displasia broncopulmonar entre 10.55% a 21.55% en RN nacidos con 24 a 31 SEG considerando como diagnóstico el requerimiento de O₂ a las 36 SEG corregidas.

Stoll B.¹⁶ reportó que el diagnóstico de displasia broncopulmonar pasó de 32% el año 1993 a 45% el año 2000, y a 50% el año 2008; analizando por grupo de edad gestacional, a las 26 SEG observó el aumento de 50% a 55% ($p < 0.01$) y a las 27 SEG un aumento de 33% a 40% ($p = 0.007$). Las tasas de displasia

broncopulmonar aumentaron entre 2009 y 2012 para todas las EG excepto para los neonatos de 28 SEG.

La altura sobre el nivel del mar también mereció ser estudiada en el entendido que la diferencia en la presión barométrica afectaría el requerimiento de oxígeno, aspecto este último como criterio determinante para la clasificación de la patología. Lee³ analizando datos de UCIN a diferentes altitudes en Canadá encuentra un mayor riesgo de displasia broncopulmonar por encima de los 400 msnm, este hallazgo es compartido por otros autores como Rojas⁵ que en Colombia encuentra mayor displasia broncopulmonar en Bogotá que se encuentra a 2600. msnm, y Fernández⁶ publicando datos del SIBEN refiriendo que, a mayor altitud sobre el nivel del mar, se encontró una mayor proporción de displasia broncopulmonar en las ciudades cercanas al nivel del mar, tanto a los 28 días de vida (OR 12.7; CI95% 8.2–19.8), como a las 36 SEG corregida (OR 2.08; IC95% 1.38–3.13).

Britton J²⁷ analizando el efecto de la altura que por su menor presión barométrica condiciona un estado de hipoxia que requiere mayor requerimiento de oxígeno, realiza un ajuste por altura en varias ciudades de los Estados Unidos a distintas alturas sobre el nivel del mar, inclusive en una cabina de avión a 8000 pies (2438 msnm) calculando la FiO₂ necesaria para compensar la altura sobre el nivel del mar y cuestionando los criterios diagnósticos utilizados para displasia broncopulmonar por su relación a la dependencia de oxígeno a diversas altitudes.

2.1.1.3 Patogenia de la "nueva" forma de la displasia broncopulmonar^{28,29,30}

La etapa crónica de la displasia broncopulmonar originalmente descrita por Northway en 1967, observaba en el pulmón fibrosis alveolar extensa, anomalías de la vía respiratoria y remodelación de la vasculatura pulmonar.

La nueva displasia broncopulmonar describe las lesiones con hiperinflación pulmonar uniforme, lesión mínima de la vía respiratoria y fibrosis menos prominente. Los hallazgos en bebés fallecidos con displasia broncopulmonar son

hipoplasia alveolar y menor tabicación junto a crecimiento microvascular desregulado.

En prematuros extremos se han observado pulmones con desarrollo en etapa canalicular tardía o sacular temprana al momento del nacimiento y un desarrollo pulmonar detenido en la etapa sacular en autopsias de bebés con ventilación prolongada, a pesar de la proliferación de células endoteliales en curso.

Muchos factores interfieren en la alveolo-génesis posnatal y contribuyen al desarrollo pulmonar desordenado que se observa en estos prematuros³¹

2.1.1.4 Factores de riesgo de Displasia Broncopulmonar

2.1.1.4.1 Prematuridad

El nacimiento prematuro, aquel que tiene lugar antes de las 37 SEG representa cada vez un mayor desafío para la neonatología; los avances en el campo obstétrico permiten el nacimiento de bebés de menor peso y edad gestacional, situación que ha exigido el desarrollo de manejos innovadores en la atención de neonatos prematuros o extremadamente prematuros que constituyen el grupo que más contribuye a las altas tasas de morbilidad y mortalidad neonatal precoz, también las secuelas generadas durante la atención en periodo neonatal contribuyen a las altas tasas de morbimortalidad neonatal tardía e inclusive pediátrica.

Con el fin de lograr el cumplimiento del objetivo 4 de las metas del milenio de la OMS de “reducir la mortalidad infantil”, la prevención de la prematuridad ha merecido muchos esfuerzos y sigue enfocada a disminuir las mencionadas altas tasas de mortalidad. En los últimos 15 años también se ha enfocado al tratamiento del prematuro como una política de salud en varios países especialmente los de mediano y bajo ingreso económico, es así que se han implementado intervenciones médicas para el manejo de estos pacientes que permiten observar una disminución en la mortalidad neonatal: corticoides prenatales, reanimación neonatal apropiada, uso de CPAP precoz en sala de partos, cuidado mediante técnica canguro, administración precoz de surfactante, ventilación mecánica gentil, etc.³².

Según la OMS anualmente se contabilizan aproximadamente 15 millones de nacimientos prematuros aproximadamente 1 de cada 10 embarazos¹⁸, Blencowe H.³³ describe para Latino América sobre un total de 10'200.000 nacimientos, un promedio de 852.800 nacimientos prematuros (entre 695.500 a 1'164.000), representando aproximadamente el 8.4% (6.8 a 11.4%). En este concepto Mendoza Tascón³⁴ reporta en Bolivia un 9.0% de nacimientos prematuros

La prematuridad y sus complicaciones causan en el mundo anualmente cerca de 1 millón de muertes siendo la primera causa de muerte neonatal precoz; según datos de UNICEF³⁵ en la región de Latino América y el Caribe la mortalidad neonatal el año 2000 representaba del 15.1 al 16.8% de todos los nacidos vivos, cifra que en 2019 bajó a 8.4 al 10%; en Bolivia en el mismo periodo descendió de entre 25.4 - 32.4% al 10.5 -19.6%. Lagrava L.³⁶ ya había reportado en Bolivia un descenso en la mortalidad neonatal entre los años 1994 y 2008 del 54.7% al 46.0%

Aunque está demostrada la tendencia a la disminución de la mortalidad neonatal en prematuros, lastimosamente la morbilidad en esta población va en aumento, Manuck³⁷ reporta en RN menores de 37 SEG un 1.4% de muerte, pero con 7.9% de sobrevivientes con secuelas clasificadas como morbilidad mayor: hemorragia intra ventricular (HIV) grado III-IV, displasia broncopulmonar o hipertensión pulmonar persistente (HPP), y 37,6% de sobrevivientes con morbilidad menor: HIV grado I-II, Enterocolitis Necrosante (ECN) grado I, hiperbilirrubinemia que requirió tratamiento, y 53.1% del grupo que sobrevivieron sin morbilidad. Glass³¹ encontró que los RN extremadamente prematuros (< 28 SEG o PN < 1000 g) actualmente presentan un riesgo de muerte o discapacidad de 30 a 50%, y los sobrevivientes tienen entre 20 y 50% de riesgo de morbilidad.

El uso de corticoides prenatales, la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), aplicación de ventilación mecánica y uso precoz de surfactante exógeno habrían permitido el aumento en la sobrevida del neonato prematuro. Horbar³⁸ encontró que la mortalidad entre 2000 y 2009 en RN de 501 a 1500 g. de peso descendió de 14.3% a 12.4% (diferencia 21.9%; IC 95% 21.5-

22-3%), la morbilidad en los sobrevivientes disminuyó de 46.4% a 41.4% (diferencia 24.9%; IC 95% 24.2-25.6%).

2.1.1.4.2 Toxicidad por oxígeno y estrés oxidativo

En los informes iniciales de DPB por Northway estaba claro que la exposición a altas concentraciones de oxígeno inspirado era un factor en el desarrollo de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que incluso períodos cortos de exposición a niveles altos de oxígeno suplementario durante la reanimación aumentan el riesgo de DBP^{39,40}

El daño pulmonar causado por la toxicidad del oxígeno parece estar mediado por especies reactivas de oxígeno que se producen durante la reducción univalente de oxígeno molecular: anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo. La evidencia sugiere la presencia de un desequilibrio oxidante-antioxidante en los pulmones que están en riesgo de displasia broncopulmonar.

Vento (2009) y Kapadia (2013) encontraron que la exposición breve a hiperoxia durante la reanimación del recién nacido aumentaba los marcadores de estrés oxidativo e inflamación de los recién nacidos prematuros. Los prematuros extremos también tenían aumentados los marcadores sistémicos de inflamación (FNT α e IL-8). En los prematuros las defensas antioxidantes están disminuidas y los nutrientes neutralizantes como el ácido retinoico, que suprime el anión superóxido y la formación de peróxido de hidrógeno, son muy deficientes.

Wang J⁴⁰ revisando la relación entre hiperoxia, stress oxidativo por la exposición al oxígeno e injuria pulmonar, refiere que la presencia de radicales libres de oxígeno definidos como cualquier componente químico que contiene uno o más electrones no apareados libres, producen daño tisular a nivel alveolar pulmonar, al igual que en el desarrollo vascular, producen inflamación pudiendo llegar a la apoptosis celular.

2.1.1.4.3 Ventilación mecánica y Volutrauma⁴¹

La asociación entre sobre distensión pulmonar del prematuro y el desarrollo de displasia broncopulmonar está bien establecida. El volumen inspirado excesivo produce daño del endotelio capilar, del epitelio y de la membrana basal. Esta

lesión mecánica provoca una fuga de líquido hacia los espacios alveolares, añadiendo una respuesta inflamatoria adicional y la liberación de citoquinas proinflamatorias adicionales. La contribución relativa de la alta presión inspiratoria máxima (PIM) o barotrauma, versus la sobre distensión del pulmón o volutrauma a la lesión pulmonar es controversial. Estudios en animales sugieren que los prematuros con pulmones relativamente sanos y paredes torácicas más laxas pueden experimentar una lesión pulmonar significativa incluso al ventilar con presiones aparentemente bajas. La evidencia de que la exposición a altos volúmenes corrientes en prematuros contribuye al desarrollo de displasia broncopulmonar proviene de varias fuentes: existe asociación entre hipocapnia y una mayor incidencia de displasia broncopulmonar, al igual que la asociación conocida entre sobre distensión pulmonar y aparición de neumotórax y enfisema intersticial pulmonar.

Se han ensayado múltiples estrategias ventilatorias mejoradas como intento de disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar. Una de estas estrategias analizadas es la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) como modo primario de ventilación, pero ninguno de los estudios con VAFO encontró diferencias clínicamente relevantes en los resultados. Un meta análisis de la Colaboración Cochrane del 2015 de ensayos clínicos aleatorizados de VAFO versus ventilación convencional encontró un efecto modesto de VAFO sobre la incidencia de displasia broncopulmonar (riesgo relativo [RR] 0,86; IC 95%: 0,78-0,96). Sin embargo, los resultados del estudio fueron muy heterogéneos, no explicables por la variación en las estrategias de ventilación utilizadas, no logrando demostrar la eficacia de la estrategia de reclutamiento pulmonar de la VAFO con menor necesidad de oxígeno suplementario, con el agravante del aumento de fugas de aire con VAFO⁴².

Los mayores avances se han dado con la administración de ventilación sincronizada en recién nacidos, permitiendo la introducción de ventilación dirigida por volumen⁴³ En contraste con la ventilación limitada por presión, la ventilación dirigida por volumen puede limitar la administración de volúmenes corrientes excesivos en prematuros extremos. Los episodios de hipocapnia también disminuyeron significativamente con la ventilación dirigida por volumen.

Evaluando el uso de CPAP nasal inmediatamente después del nacimiento, Avery en 1987 publicó una revisión descriptiva de las diferencias en la incidencia de displasia broncopulmonar. El uso de CPAP nasal se asoció con una incidencia mucho menor de displasia broncopulmonar en un centro en comparación con la incidencia en otros centros. Posteriormente, Van Marter et al.² comparando prácticas y resultados de unidades neonatales en Boston y en la Universidad de Columbia, encontró que la incidencia de displasia broncopulmonar, el uso de ventilación mecánica, administración de surfactante, tratamiento con indometacina y sedación, era menor a medida que el uso de CPAP nasal fue mayor

La necesidad de ventilación invasiva temprana distingue a los neonatos menos maduros y más enfermos; reportes recientes entre prematuros extremos que recibieron ventilación mecánica a pesar de haberse iniciado el soporte ventilatorio con CPAP nasal, que fueron intubados ya que estaban más deprimidos al nacer, con puntaje de Apgar más bajo, tenían menor EG y PN, SDR más severo y la oxigenación más comprometida, tenían más probabilidades de presentar neumotórax, hemorragia intracraneal grave y displasia broncopulmonar. Stevens⁴⁴ demostró que los neonatos SDR que son intubados y extubados rápidamente después de la aplicación de surfactante exógeno ante falla del CPAP nasal y con una FiO_2 inspirado ≤ 0.45 , tienen menos probabilidades de tener displasia broncopulmonar (evaluado a los 28 días), en comparación con los bebés que están intubados sin haber recibido previamente una prueba de CPAP

La ventilación con presión positiva intermitente nasal tampoco ofrece una ventaja sobre el CPAP nasal para la prevención de la displasia broncopulmonar después de la extubación o como modo principal de apoyo¹¹.

Las estrategias de aplicación temprana de CPAP nasal en comparación con intubación temprana y administración de surfactante, para prevenir la displasia broncopulmonar se estudiaron en los ensayos COIN⁴⁵ (Continuous Positive Airway Pressure or Intubation at Birth) y SUPPORT⁴⁴ (Surfactant, Positive Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial). En ambos estudios los

pacientes entre 24 y 27 SEGse asignaron al azar para que recibieran CPAP nasal o ventilación mecánica. Los neonatos bebés elegibles para el estudio COIN tenían que respirar espontáneamente a los 5 minutos de edad sin intubación previa, mientras que los neonatos en el estudio SUPPORT fueron tratados desde el nacimiento de acuerdo con la asignación previa de tratamiento. No hubo una disminución significativa en la necesidad de oxígeno suplementario a 36 SEG corregida en ninguno de estos estudios, un alto número de asignados a CPAP tuvieron que ser intubados: 46% en el estudio COIN y 83% en el estudio SUPPORT. En ambos estudios, hubo menos días de ventilación mecánica en el grupo de CPAP, una tasa más alta de neumotórax en el grupo CPAP en el estudio COIN y sin diferencias en fuga de aire en el SUPPORT.

La aplicación de presión positiva en recién nacidos prematuros es fundamental, ya que la pérdida de la capacidad residual funcional (CRF) con aparición de atelectasias generalizadas también puede contribuir de manera importante al desarrollo de displasia broncopulmonar. En pacientes que están siendo ventilados por debajo de su CRF normal, se produce una apertura y cierre repetidos de los alvéolos pulmonares con una mala distribución de aire, lo que conduce a áreas de sobre distensión significativa. Existe evidencia en recién nacidos que el uso óptimo de PEEP se asocia con un menor riesgo de displasia broncopulmonar. En los pacientes que requieren intubación a pesar del uso precoz de CPAP, el enfoque que más probablemente contribuya a la prevención de la displasia broncopulmonar es el uso de PEEP óptima para lograr una CRF normal, combinada con ventilación sincronizada de bajo volumen corriente y extubación temprana a CPAP nasal o a presión positiva intermitente (NIPPV)

Varios estudios analizando modos de soporte respiratorio no invasivo comparados entre sí, resumidos en meta análisis de Ramaswamy reportan que la NIPPV tiene mejor resultado en disminuir los requerimientos de VM que el CPAP (RR 0.60 IC95% 0.44-0.77), y que las cánulas de alto flujo (RR 0.66 IC95% 0.43-.97), y que la NIPPV generó menor incidencia de displasia broncopulmonar y muerte que CPAP (0.74 IC95% 0.01-0.60), concluyendo que “El modo primario más efectivo de soporte respiratorio no invasivo en prematuros con SDR fue el NIPPV”¹⁴

En relación al tiempo de ventilación mecánica Dassios ⁴⁶,T, estudiando a 11806 prematuros menores de 1000 g al nacer, refiere que una ventilación mecánica de más de 8 días predice el desarrollo de displasia broncopulmonar con un 71% de sensibilidad y 71% de especificidad, y si esta terapia se mantiene por más de 10 días predice la necesidad de oxígeno domiciliario con una sensibilidad de 66% y especificidad de 65% igualmente los reportes del Spanish Bronchopulmonary Dysplasia Research Network considera que la duración de la ventilación mecánica es el factor de riesgo más importante asociado a las formas severa de displasia broncopulmonar⁴⁷

2.1.1.4.4 Déficit o disfunción del surfactante

El surfactante, un complejo molecular sintetizado en los neumocitos tipo II alveolares, constituido principalmente por fosfatidil colina, es encontrado desde el final de la fase canalicular del desarrollo embrionario del pulmón, alrededor de las 24 semanas de gestación, sin embargo, su concentración recién alcanza niveles adecuados alrededor de las 34-35 semanas de gestación, siendo deficitario en menores de 34 SEG. Esta situación observada con mayor frecuencia a menor edad gestacional y especialmente en neonatos que permanecen intubados más allá de la primera semana de vida sumado a los frecuentes episodios de infecciones especialmente los asociados a ventilación mecánica, el requerimiento de alta concentración de oxígeno inspirado, o la elevada presión media de las vías respiratorias en ventilación mecánica también se han asociado con un aumento del riesgo de displasia broncopulmonar.

Sin embargo, Beam⁴⁸ tras la revisión sistemática de estudios clínicos controlados randomizados, concluye que el surfactante no tiene evidencia significativa en prevención de displasia broncopulmonar ya que 50% de los estudios revisados no apoyan este beneficio, mencionando al surfactante como una de las “drogas que no reducen displasia broncopulmonar

Meritano⁴⁹ también informa el desarrollo de displasia broncopulmonar ante un mayor uso de surfactante (90% vs. 62%; OR 7.5; IC95% 2.25-25.07; p<0.001). Jo H.⁵⁰ inclusive menciona al surfactante como factor de riesgo de displasia broncopulmonar con OR 2.05 (1.55-2,70) y P <0,001

2.1.1.4.5 Uso de corticoides prenatales

A pesar evidencia que indica un efecto beneficioso de los corticosteroides prenatales sobre la maduración del pulmón fetal y las recomendaciones generalizadas para usar este tratamiento en mujeres en riesgo de parto prematuro, cierta incertidumbre sobre su efectividad, particularmente con respecto a su uso en diferentes edades gestacionales y entornos de recursos bajos⁵¹

El uso de corticoides prenatales está validado como tratamiento preventivo de Enfermedad de Membrana Hialina (EMH), Olaloko⁵² reporta que estos fármacos administrados prenatalmente tienen poco o ningún efecto en la tasa de incidencia de displasia broncopulmonar posterior. Un metaanálisis realizado por Blankenship⁵³ analizando el efecto de los corticosteroides antenatales y la morbilidad y mortalidad en prematuros, concluyo que no había diferencia significativa en la presencia de BPD (8 estudios: OR 1.11 [IC 95% 0.88–1.41]).

Tampoco Brener³⁰, pese a una alta tasa de uso de corticoides prenatales, no encontró una asociación con la DBP como variable de resultado primaria.

2.1.1.4.6 Susceptibilidad y predisposición genética

Aunque el factor más importante para el desarrollo de la displasia broncopulmonar es la prematuridad, los lactantes con restricción del crecimiento intrauterino tienen un mayor riesgo. Se conoce que los bebés que nacen en algunas familias tienen más probabilidades de tener SDR en cualquier EG que los que nacen en otras familias. Bhandari el año 2006 publicó estudios en gemelos que demostraron la susceptibilidad genética significativa para displasia broncopulmonar en prematuros gemelares monocigóticos y dicigóticos ($p < 0.0001$)⁵⁴.

Varios estudios han descrito la asociación de displasia broncopulmonar con alteración en genes implicados en la respuesta inflamatoria, inmunidad innata, angiogénesis, interleucinas, colectinas o proteínas asociadas a tensioactivos y proteasas.⁵⁵

2.1.1.4.7 Inflamación

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Derivada del Feto (SRIDF) juega un papel importante en la ocurrencia de parto prematuro y el desarrollo de displasia broncopulmonar. Esta respuesta fetal puede generarse por invasión bacteriana de la cavidad amniótica o corioamnionitis, esta inflamación predispone al pulmón prematuro ante lesiones causadas por agresiones inflamatorias neonatales como ser exposición a oxígeno suplementario y ventilación con volutrauma.

Las respuestas inflamatorias fetales y neonatales han sido documentadas y se asocian con resultados neonatales adversos. La respuesta inflamatoria fetal produce elevaciones de citoquinas y quimioquinas en el líquido amniótico y la sangre del cordón. Se observó elevación de interleucina IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y otras quimioquinas, aumento de neutrófilos en aspirados traqueales y aunque los macrófagos alveolares intervienen en el reconocimiento, ingestión y eliminación de patógenos pulmonares, también producen factores de crecimiento de células fibroblásticas, epiteliales y endoteliales, responsables de la reparación del tejido pulmonar que también pueden generar efectos nocivos mediante la liberación de radicales de oxígeno, fibronectina, factor de crecimiento transformante (TGF)- β , que estimula el crecimiento de células mesenquimales e inhibe la proliferación de células epiteliales²⁵

Thomas W⁵⁵ realiza la revisión de literatura con alto valor de evidencia concluyendo que la corioamnionitis genera respuestas inflamatorias a nivel pulmonar del feto, reduciendo la efectividad del surfactante al nacimiento, asociándose con sepsis precoz en el prematuro e incrementando el riesgo de displasia broncopulmonar

A su vez Hartling L⁵⁶, con estudios que totalizan 15295 pacientes, encuentra una asociación significativa entre corioamnionitis y displasia broncopulmonar (OR 1.89, IC 95%1.56-2.3), aunque menciona la posible sobreestimación de esta asociación por sesgo de la publicación, no pudiendo considerar inequívocamente a la corioamnionitis como factor de riesgo de displasia broncopulmonar

2.1.1.4.8 Infección neonatal

La colonización bacteriana de las vías respiratorias se ha asociado con el diagnóstico de corioamnionitis clínica, evidencia de inflamación pulmonar y mayor riesgo de displasia broncopulmonar. Organismos gramnegativos o fúngicos también se han asociado con un mayor riesgo de displasia broncopulmonar, aunque esta relación no es consistente en todos los estudios³⁹

En la nueva displasia broncopulmonar en el paciente extremadamente prematuro que es un síndrome de desarrollo pulmonar detenido, la exposición a microorganismos y la respuesta inflamatoria resultante agravada por exposición a ventilación mecánica, contribuyen a la detención de la alveolización normal y al crecimiento microvascular.

Pammi y col.⁵⁷ a través de una revisión sistemática analizando el microbioma de la vía respiratoria mencionan aumento en *Proteobacterias* y *Firmicutes* además de disminución en lactobacilos relacionados con la progresión de la displasia broncopulmonar, concluyendo que la disbiosis bacteriana de la vía aérea puede estar asociada con la progresión y severidad de la displasia broncopulmonar

Lowe J⁵⁸ buscando la asociación entre dependencia a oxígeno a las 36 SEG y colonización pulmonar por *Ureaplasma* realiza una revisión sistemática y metaanálisis encontrando una asociación significativa entre *Ureaplasma* y desarrollo de displasia broncopulmonar a 36 SEG con OR 2.22 (IC 95 1.42-3.47) y displasia broncopulmonar a 28 días de vida con OR 3.04 (IC95% 2.41-3.83)

2.1.1.4.9 Equilibrio de líquidos, edema pulmonar y ductus arterioso persistente

Un metaanálisis reciente de estudios de equilibrio hídrico liberal versus estricto para la prevención de la displasia broncopulmonar, el resultado del uso de un equilibrio hídrico estricto no fue significativo⁵⁹. El ductus arterioso persistente (DAP) involucrado como factor de riesgo de displasia broncopulmonar, se redujo en su diagnóstico con la restricción de líquidos, aspecto que indirectamente disminuyó el riesgo de presencia de displasia broncopulmonar aspecto que también es mencionado por Oh que encontró que el mayor aporte de líquidos y por tanto una menor pérdida de peso, se asocian significativamente con mayor riesgo de displasia broncopulmonar ($p < 0.001$) o muerte ($p < 0.006$)⁶⁰.

2.1.1.4.10 Anomalías vasculares pulmonares

Keller³⁹ sobre estudios de Mirza, Mourani y Mistan evaluando hallazgos ecocardiográficos tempranos en prematuros extremos menciona que se demostraron que los cambios ecocardiográficos entre los días 7 y 14 de vida compatibles con hipertensión arterial pulmonar, se asociaron con el desarrollo posterior de displasia broncopulmonar. Igualmente, que la elevación de la presión en cavidades derechas también se asoció con una mayor necesidad de ventilación mecánica. Estudios de ecocardiografía fetal demostraron que, entre los recién prematuros extremos, aquellos con retardo de crecimiento intrauterino tenían más probabilidades de tener un diagnóstico clínico de hipertensión pulmonar y displasia broncopulmonar más grave

2.2 Hipótesis

En prematuros nacidos con peso de 1500g a menos, a 3600 msnm, y sometidos a ventilación mecánica no invasiva (VNI) la prevalencia de displasia broncopulmonar es menor comparada a los tratados con ventilación mecánica invasiva (VMI),

2.3 Marco Contextual

La investigación se realizará en el Hospital Materno Infantil (HMI) de la Caja Nacional de Salud (CNS), La Paz, Bolivia

El HMI es un hospital de tercer nivel que se encuentra localizado en la ciudad de La Paz, a 3600 metros sobre el nivel del mar

Cuenta con servicios de internación, consulta externa y emergencias en las especialidades de pediatría, ginecología, obstetricia, neonatología, además de tres unidades de terapia intensiva para pacientes adultos, niños y neonatos.

En el área perinatal en los últimos 8 años se atendieron entre 4450 y 7800 nacimientos por año, de este total de nacimientos se internaron en la Unidad de Neonatología entre 670 y 810 neonatos por año, totalizando 6466 neonatos internados por diversas patologías propias del periodo neonatal (ictericia, problemas de lactancia, patología respiratoria, sepsis), 1173 pacientes ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por requerir alguna

forma de manejo especializado por su estado crítico de salud (insuficiencia respiratoria, falla hemodinámica, prematuridad extrema), de este número 797 fueron prematuros menores de 37 SEG de los cuales 332 tuvieron peso de nacimiento menor a 1500 g.

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque, tipo y diseño de investigación

3.1.1 Enfoque de la investigación

La investigación se desarrolló con el empleo de técnicas cuantitativas para el análisis de variables buscando asociación entre la displasia broncopulmonar como resultado de la atención y las variables independientes como factores de riesgo para el desenlace.

Se realizó el análisis de las variables estudiadas en la búsqueda de presencia o ausencia de asociación entre las mismas de forma de validar o rechazar la hipótesis planteada.

Se plantea demostrar la validez de la hipótesis planteada

3.1.2 Tipo y diseño de la investigación

El tipo de investigación realizada es de **corte transversal** al haberse recolectado la información de variables dependiente e independientes en una población y periodo de tiempo bien definidos

De acuerdo con la intervención del investigador es una investigación **observacional** o no experimental al no haber manipulación por parte de observador de las variables

De acuerdo con el tipo de análisis es una investigación **descriptiva con componente analítico** el describirse el comportamiento de cada una de las variables para posteriormente analizar estos datos en la búsqueda de asociación entre la variable dependiente y cada una de las variables independientes

3.2 Población y Muestra

3.2.1 Población

La población estudiada está compuesta por los neonatos con peso de nacimiento de 1500 g o menos, atendidos en la UCIN de la Unidad de Neonatología del Hospital Materno Infantil de la CNS, La Paz, entre 2012-2020 que hubieron sido sometidos a manejo respiratorio con ventilación mecánica u oxigenoterapia oír lo que ingresaron a UCIN haciendo un total de 321 pacientes

3.2.2 Muestra

No se realizó cálculo de tamaño muestral porque se planificó revisar los expedientes del 100% de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

3.3 Variables de Estudio

3.3.1 Identificación de variables

- Variable dependiente: displasia broncopulmonar
- Variables independientes: sexo, peso de nacimiento, edad gestacional, uso de ventilación mecánica, técnica de ventilación aplicada, tiempo de ventilación, Apgar al nacimiento, uso de surfactante, uso de corticoides prenatales, edad gestacional corregida al alta

3.3.2 Diagrama de variables

OBJETIVO ESPECÍFICO	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS	INSTRUMENTACIÓN E INDICADORES
Determinar la prevalencia de displasia broncopulmonar en relación con el tipo de ventilación mecánica recibida	Prevalencia de displasia broncopulmonar	Relación del número de neonatos con displasia broncopulmonar en relación al total de neonatos ventilados, según el tipo de ventilación recibida	Presencia de displasia broncopulmonar de acuerdo los criterios de la clasificación "basada en la severidad" del National Institutes of Health ²²	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Si - No	Hoja de registro
Describir algunas de las características de los pacientes estudiado	Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Según el sexo del paciente registrado en el expediente clínico	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Masculino - Femenino	Hoja de registro
	Peso de nacimiento	Peso de un bebé inmediatamente después de su nacimiento.	Según el peso expresado en gramos	Cuantitativa Continua	- ≤ 1200 g. - > 1200 g.	Hoja de registro
	Edad Gestacional al nacimiento	Tiempo transcurrido desde la concepción hasta el	Según las semanas de gestación completas al momento de	Cuantitativa Continua	- < 32 sem. - ≥ 32 sem.	Hoja de registro

		nacimiento del RN en semanas.	nacimiento, calculado por el método de Capurro			
Determinar el tipo de ventilación mecánica y el tiempo de su aplicación a los pacientes estudiados	Tipo de ventilación administrada	Administración de ventilación mecánica con o sin uso de tubo traqueal	Según el uso de tubo traqueal para administrar ventilación mecánica	Cualitativa Nominal Politómica	- Invasiva (VNI) - No invasiva (VMI)	Hoja de registro
	Tiempo de ventilación mecánica	Días de uso de ventilación mecánica en cualquier modalidad	Según el número de días de ventilación mecánica	Cuantitativa Discreta	- ≤ 8 días - >10 días	Hoja de registro
Describir características de los pacientes estudiados	Uso de corticoides prenatales	Administración de corticoides durante embarazos con riesgo de prematuridad para acelerar la maduración pulmonar y reducir la incidencia de SDR.	Según la administración de dexametasona o betametasona entre las 24 y 35 semanas de gestación	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Si - No	Hoja de registro
	Apgar al nacimiento	Prueba de evaluación de adaptación y vitalidad del RN, se realiza al minuto 1 y 5	Valor al minuto 1, utilizando los 5 parámetros de la escala propuesta por la Dra. Virginia Apgar en 1952	Cuantitativa Continua	- < 7 - ≥ 7	Hoja de registro

		posterior al nacimiento				
	Administración de surfactante exógeno	Administración de surfactante exógeno en caso de prematuridad y presencia de dificultad respiratoria	Según la administración de surfactante por cualquier técnica	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Si - No	Hoja de registro
Determinar edad gestacional al alta	Edad gestacional corregida	Tiempo transcurrido desde el comienzo del embarazo hasta el momento del alta en semanas	Según las semanas de gestación completas desde concepción hasta el alta en semanas completas	Cuantitativa Continua	- < 36 sem. - ≥36 sem.	Hoja de registro

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1 Criterios de inclusión

- a) Todos los pacientes nacidos en el HMI entre 2012 y 2020, con peso de nacimiento menor de 1500 g,
- b) Pacientes que hubieron ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales donde fueron sometidos a terapia respiratoria con oxígeno y/o ventilación mecánica

3.4.2 Criterios de exclusión

- a) Pacientes con criterios de inclusión cuyos expedientes clínicos no pudieron ser recuperados de la unidad de estadística
- b) Pacientes en cuyos expedientes no se encontró la información de todas las variables estudiadas
- c) Pacientes fallecidos antes de los 28 días de vida

3.5 Procedimientos para la Recolección de la información

3.5.1 Fuente de recolección de la información

Se recolectó la información de los expedientes clínicos encontrados en la Unidad de Estadística del HMI, de los pacientes egresados de la Unidad de Neonatología del HMI cuyo peso de nacimiento fue menor de 1500g, y que cumplían los criterios de inclusión, siendo posteriormente eliminados según los criterios de exclusión una cantidad de ellas.

3.5.2 Instrumentos de recojo de información

La información de cada paciente fue recogida en una hoja de registro de datos en formato EXCEL (ANEXO 1), en la que se consignaron todas las variables mencionadas

Posteriormente se transcribió la información al formato digital de la misma plantilla en EXCEL 2010

3.5.3 Procedimientos y técnicas

- a) No se requirió la aprobación por Comité de Ética del Hospital Materno Infantil ni el uso de consentimientos informados al ser un trabajo retrospectivo de revisión de expedientes clínicos
- b) Se realizó la búsqueda en la base de datos de la Unidad de Neonatología, de los pacientes nacidos entre los años 2012 y 2020, con peso de nacimiento igual a menor de 1500 g. para la identificación del número de historias clínicas
- c) Se solicitó a la Unidad de Estadística la búsqueda de las historias clínicas seleccionadas, sin embargo, dicha Unidad por particularidades de su sistema de trabajo y archivo, solo entregó las historias clínicas que pudieron encontrarse de los pacientes egresados de la Unidad de Neonatología entre los años 2012 y 2020
- d) En primera instancia se procedió a la selección manual de historias clínicas de los pacientes con peso de nacimiento de 1500 g. o menos
- e) Luego revisando dichas historias, se seleccionó las que cumplían el resto de los criterios de inclusión:
 - Estar internados en la UCIN
 - Haber recibido tratamiento con ventilación mecánica
 - No haber fallecido antes de los 28 días de vida
- f) De las historias seleccionadas, se recuperó toda la información de las variables elegidas en la planilla de recolección de datos confeccionada para esta investigación
- g) Se transcribió la información a la hoja de registro de datos, en programa EXCEL
- h) Una vez tabulada toda la información se realizó el procesamiento y análisis de los datos obtenidos

3.6 Procesamiento y análisis de los datos

3.6.1 Componente descriptivo

- a) La información recopilada en la hoja de registro y transcrita en base EXCEL 2010, de los pacientes se dividió en dos categorías:

- **Displásicos o enfermos:** Pacientes sometidos a ventilación mecánica que desarrollaron displasia broncopulmonar según la clasificación del National Institutes of Health²²
 - **Sanos:** Pacientes sometidos a ventilación mecánica que no desarrollaron displasia broncopulmonar
- b) En ambos grupos, se detalló la exposición a las variables independientes estudiadas consideradas como factor de riesgo, dividiéndose según las categorías operativas de cada una

3.6.2 Componente analítico

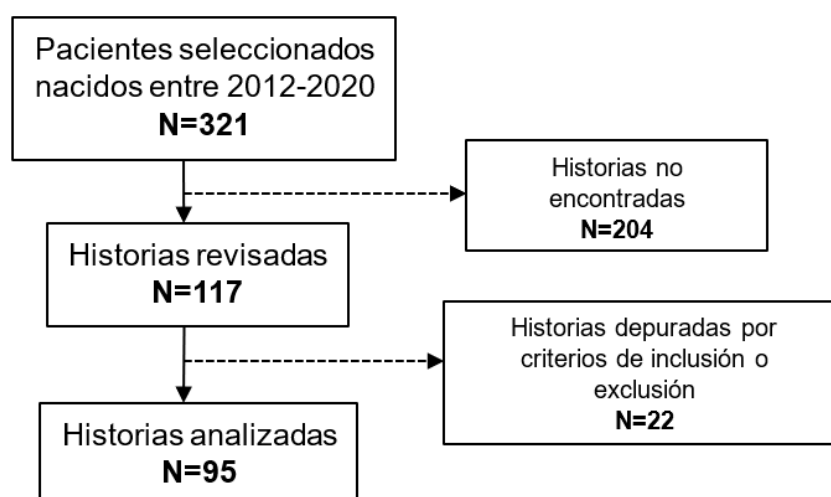
- a) El análisis de los datos encontrados se realizó en primer lugar mediante determinación de porcentajes de cada uno de los resultados de las variables
- b) Luego se analizó el impacto de las variables independientes como factores de riesgo mediante tablas de doble entrada de acuerdo con las categorías establecidas, para determinar aquella categoría que mayor riesgo represento en el desarrollo de displasia broncopulmonar.
- c) Posteriormente se sometió la información a análisis estadístico para determinar presencia de asociación y significación estadística por medio de tablas 2 X 2, buscando la relación entre los factores de riesgo y la presencia de displasia broncopulmonar
- d) Se utilizó el odds ratio (OR) como medida de la fuerza de la asociación de los datos clasificándose el resultado de la siguiente manera:
- Menor de 1 = factor protector
 - Valor 0 = factor indiferente
 - Mayor de 1 = factor de riesgo, las veces que este valor aumente sobre 1 se incrementará en ese valor el número de veces el riesgo de presentar displasia broncopulmonar
- e) En todos los análisis se utilizó como valor de significancia estadística de 0,05, calculándose los intervalos de confianza sobre esta cifra.
- f) Para determinar la fuerza de asociación se utilizaron las prueba de chi-cuadrado (χ^2) considerándose como asociación el valor mayor de 3.84, y el Test de Fisher en valores pequeños, estableciendo el grado de asociación entre los factores de riesgo y el daño pulmonar crónico o DBP

CAPÍTULO IV RESULTADOS

4.1 Resultados descriptivos

En el HMI entre los años 2012 y 2020 nacieron 70232 neonatos, con un promedio de 7793,2 neonatos/año, en este periodo nacieron 438 pacientes con 1500 g o menos de peso de nacimiento, de los cuales 321 fueron ingresados a la UCIN para manejo ventilatorio.

La unidad de estadística solo pudo proporcionar 117 historias clínicas para realizar el análisis de las cuales 22 fueron excluidas: 9 por fallecer antes de los 28 días y 13 por no contar con toda la información requerida para la investigación, quedando solo 95 pacientes como población en estudio.



4.1.1 Tablas de prevalencia

Tabla 1: Prevalencia de displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

DISPLASIA BRONCOPULMONAR	N	%
Presente	71	74,74
Ausente	24	25,26
TOTAL	95	100,00

De los 95 pacientes estudiados, el 74,74% presentó displasia broncopulmonar, valor que sobrepasa lo reportado en la literatura que en neonatos de 1500 g o menos de peso de nacimiento reportan hasta un 50% de displasia broncopulmonar.

Tabla 2: Sexo en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

SEXO	N	%
Femenino	47	49,47
Masculino	48	50,53
TOTAL	95	100,00

De los 95 pacientes estudiados, la mitad son de sexo femenino y la otra mitad masculino, similar al valor que se presenta en pesos mayores en el HMI

Tabla 3: Peso de nacimiento en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

PESO (g.)	N	%
710-800	4	4,21
810-900	3	3,16
910-1000	7	7,37
1001-1100	11	11,58
1101-1200	7	7,37
1201-1300	15	15,79
1301-1400	25	26,32
1401-1500	23	24,21
TOTAL	95	100,00

Siendo todos los pacientes de 1500g o menos al nacer, el 66,32% tuvo un peso de más de 1200 g, aspecto que repite la distribución habitual de la prematuridad donde no son frecuentes los recién nacidos de extremo bajo peso o menores de 1000 g.

Tabla 4: Edad gestacional en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	N	%
27	3	3,16
28	6	6,32
29	10	10,53
30	9	9,47
31	12	12,63
32	28	29,47
33	14	14,74
34	10	10,53
35	3	3,16
TOTAL	95	100,00

El 57,89% nacieron con 32 semanas o más, aspecto esperado, al ser habitual una menor proporción de nacimientos a edades gestacionales menores

Tabla 5: Tipos de ventilación mecánica utilizadas en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

TIPO VENTILACIÓN MECÁNICA	N	%
Invasiva	31	32,35
No Invasiva	64	67,65
TOTAL	95	100,00

En el grupo estudiado el 67,65% de los pacientes recibió ventilación no invasiva, estrategia preferida por ser menos agresiva por lo que genera menos complicaciones agudas en los pacientes en que se utiliza:

Tabla 6: Tiempo de ventilación mecánica en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA	N	%
≤ 10 días	81	85,26
> 10 días	14	14,74
TOTAL	95	100,00

La mayor parte de los pacientes estudiados fue sometido a ventilación por un periodo de diez o menos días, tiempo usualmente recomendado en la bibliografía.

Tabla 7: Puntuación de Apgar al 1er minuto en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

PUNTUACIÓN DE APGAR 1er minuto	N	%
2	3	3,16
3	1	1,05
4	6	6,32
5	13	13,68
6	21	22,11
7	44	46,32
8	7	7,37
TOTAL	95	100,00

El 53,69% de los pacientes tuvo un puntaje de Apgar al 1er minuto de 7 o más, valor considerado normal y que no refleja depresión al nacimiento

Tabla 8: Uso de corticoides prenatales en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

USO DE CORTICOIDES PRENATALES	N	%
No	22	23,16
Si	73	76,84
TOTAL	95	100,00

El 76,84% recibió durante el embarazo corticoides, tratamiento profiláctico de enfermedad de membrana hialina factor relacionado al desarrollo de la displasia broncopulmonar

Tabla 9: Uso de surfactante en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

USO DE SURFACTANTE	N	%
No	49	51,58
Si	46	48,42
TOTAL	95	100,00

En la población estudiada el uso de surfactante se dio solo en el 48,42% de los casos, pese a la existencia de protocolos y guías de atención que recomiendan su uso en todo neonato de 34 semanas o menos de edad gestacional

Tabla 10: Pacientes según edad gestacional corregida al alta en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

EDAD GESTACIONAL AL ALTA	N	%
< 36 sem.	9	9,47
≥36 sem.	86	90,53
TOTAL	95	100,00

El 90,53% de la población estudiada fue dada de alta con 36 o más semanas, aspecto hecho es habitual en el manejo de estos pacientes por la misma prematuridad que quiere a los pacientes alcanzar un peso adecuado alrededor de los 2000 g. y otros logros como succión antes del alta.

4.2 Resultados analíticos

4.2.1 Tablas de doble entrada

Tabla 11: Prevalencia de displasia broncopulmonar según tipo de ventilación mecánica en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Tipo de ventilación mecánica	Displasia broncopulmonar			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
Invasiva	27	38,03	4	16,67
No invasiva	44	61,97	20	83,33
Total	71	100,00	24	100,00

En el grupo que presento DBP el 38% recibió ventilación invasiva, en tanto en los RN sin DBP únicamente el 17% recibió este tipo de ventilación, por lo que los RN tratados con ventilación invasiva serían más vulnerables a la DBP

Tabla 12: Prevalencia de displasia broncopulmonar según tiempo de ventilación mecánica en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Tiempo de ventilación mecánica	Displasia broncopulmonar			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
≤ 10 días	59	83,10	22	91,67
> 10 días	12	16,90	2	8,33
Total	71	100,00	24	100,00

El grupo de pacientes con DBP recibió ventilación mecánica >10 días en el 17% de los casos, en tanto que los que no presentaron DBP solo el 8.3% fue sometido a ventilación mecánica, por lo que los RN ventilados por >10 días tendrían mayor vulnerabilidad a la DBP

Tabla 13: Prevalencia de displasia broncopulmonar según sexo en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Sexo	Displasia broncopulmonar			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
Femenino	38	53,52	9	37,50
Masculino	33	46,48	15	62,50
Total	71	100,00	24	100,00

En el grupo de los RN que presentaron DBP, 53,52% eran de sexo femenino, en cambio en el grupo de RN que no presento DBP solo el 37,5% eran de sexo femenino, por lo que el sexo femenino sería más vulnerable a la DBP.

Tabla 14: Prevalencia de displasia broncopulmonar según peso de nacimiento en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Peso de nacimiento	Displasia broncopulmonar			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
≤1200g	28	39,44	4	16,65
>1200 g	43	60,56	20	83,33
Total	71	100,00	24	100,00

En el grupo de neonatos que presentaron DBP los ≤1200g representan el 39%, por el contrario, en los que no presentaron DBP solo el 17% eran ≤1200g, por lo que los neonatos con peso de ≤1200 gr al nacer serían más vulnerables a DBP

Tabla 15: Prevalencia de displasia broncopulmonar según edad gestacional en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Edad gestacional	Displasia broncopulmonar			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
<32 sem.	31	43,66	9	37,50
≥32 sem	40	56,34	15	62,50
Total	71	100,00	24	100,00

En los neonatos con DBP el 44% nacieron con <32 sem. de edad gestacional, en cambio los que no presentaron DBP el 37,5% era de <32 sem., por lo que nacer con menos de 32 sem. de edad gestacional sería un factor de vulnerabilidad a la DBP

Tabla 16: Prevalencia de displasia broncopulmonar según Apgar a 1 minuto en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Apgar 1'	Displasia broncopulmonar			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
< 7	36	50,70	8	33,33
≥7	35	49,30	16	66,67
Total	71	100,00	24	100,00

EL 51% de los RN con DBP presento un puntaje de Apgar <7 al minuto del nacimiento, en cambio solo el 33% de los neonatos sin DBP tuvo un Apgar <7, por lo que aquellos RN con puntaje <7 serían más vulnerables a la DBP

Tabla 17: Prevalencia de displasia broncopulmonar según uso de corticoides prenatales en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Corticoides prenatales	Displasia broncopulmonar			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
No	17	23.9	5	20.8
Si	54	76.1	19	79.2
Total	71	100,0	24	100.0

En el grupo de RN que presentaron DBP 24% no recibieron corticoides, en cambio en los RN sin DBP solo un 21% no lo recibieron, por lo que los RN que NO recibieron corticoides serían más vulnerables.

Tabla 18: Prevalencia de displasia broncopulmonar según uso de surfactante en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Uso de surfactante	Displasia broncopulmonar			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
Si	41	57,75	5	20,83
No	30	42,25	19	79,10
Total	71	100,00	24	100,00

En los RN con DBP el 58% recibió surfactante, en cambio solo el 21% de los RN sin DBP recibieron este tratamiento, por lo que los RN que recibieron surfactante serían más vulnerables a la DBP

Tabla 19: Prevalencia de displasia broncopulmonar según edad gestacional al alta en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Edad gestacional al alta	Displasia broncopulmonar			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
≥36 sem.	66	92,96	20	83,33
< 36 sem.	5	7,04	4	16,67
Total	71	100.00	24	100.00

En el grupo de RN con DBP el 93% fue dado de alta con ≥36 sem. de edad gestacional corregida, en cambio en el grupo sin DBP el 84% fue dado de alta con ≥36 sem. de edad gestacional corregida, por lo que el alta con ≥36 sem. de edad gestacional corregida representaría una mayor vulnerabilidad a DBP

4.2.2 Tablas de contingencia

Tabla 20: Asociación entre variables tipo de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Tipo de ventilación mecánica	Displasia broncopulmonar		Total
	Presente	Ausente	
Invasiva	27	4	31
No invasiva	44	20	64
Total	71	24	95

OR	Prueba de Fisher	P-valor
3,06 IC95: 0,98 – 9,45		0,04

La probabilidad de presentar DBP fue de 3,06 mayor en los RN sometidos a ventilación mecánica invasiva en comparación con los que recibieron ventilación no invasiva, por tanto, el recibir ventilación invasiva es un factor de riesgo, valor significativo para DBP, el IC95% del OR prácticamente parte de la unidad y el P-valor del Test de Fisher, utilizado por el número bajo de datos, es menor a 0,05

Tabla 21: Asociación entre variables tiempo de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Tiempo de ventilación mecánica	Displasia broncopulmonar		Total
	Presente	Ausente	
> 10 días	12	2	81
≤ 10 días	59	22	14
Total	71	24	95

OR	Prueba de Fisher	P-valor
2,23 IC95: 0.46-10,8		0,25

La probabilidad de presentar DBP mas del doble si se recibe ventilación mecánica por más de 10 días en comparación a ser ventilado por un tiempo menor, por tanto, un tiempo de ventilación >10 días es un factor de riesgo, aunque no significativo ya que el IC% del OR incluye la unidad y el P-valor del Test de Fisher, utilizado por el numero bajo de datos, es mayor a 0,05

Tabla 22: Asociación entre variables sexo y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Sexo	Displasia broncopulmonar		Total
	Presente	Ausente	
Femenino	38	9	47
Masculino	33	15	48
Total	71	24	95

OR	X ²	P-valor
1,92 IC95: 0,75 – 4,87	1,25	0,26

La probabilidad de presentar DBP fue de 1.92 veces más en los RN femeninos en comparación con los masculinos, por tanto, el ser de sexo femenino es un factor de riesgo, aunque no significativo para DBP, dado que el IC incluye la unidad y el P- valor de la prueba de chi² es mayor a 0.05

Tabla 23: Asociación entre variables peso de nacimiento y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Peso de nacimiento	Displasia broncopulmonar		Total
	Presente	Ausente	
≤1200g	28	4	32
>1200 g	43	20	63
Total	71	24	95

OR	Prueba de Fisher	P-valor
3,25 IC95: 1,04 – 10,02		0,03

La probabilidad de presentar DBP fue 3,25 veces mayor en los RN con peso ≤1200g en comparación a los con peso >1200g, por tanto, nacer con peso ≤1200g. es un factor de riesgo significativo para DBP, dado que el IC95% no incluye la unidad y el valor-P del test de Fisher es menor de 0.05

Tabla 24: Asociación entre variables edad gestacional y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Edad gestacional	Displasia broncopulmonar		Total
	Presente	Ausente	
<32 sem.	31	9	40
≥32 sem	40	15	55
Total	71	24	95

OR	X ²	P-valor
1,29 IC95: 0,50-3,27	0,08	0,77

La probabilidad de presentar DBP fue 1,3 veces mayor en los RN nacidos con <32 sem. en comparación con los nacidos ≥32 sem, por tanto, nacer con <32 sem. es un factor de riesgo para DBP, aunque no significativo ya que el IC 95% incluye la unidad y el P-valor de χ^2 es mayor a 0,05

Tabla 25: Asociación entre variables Apgar a 1 minuto y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Apgar 1'	Displasia broncopulmonar		Total
	Presente	Ausente	
< 7	36	8	44
≥7	35	16	51
Total	71	24	95

OR	X ²	P-valor
2,05 IC95: 0,79 – 5,30	1,53	0,21

La probabilidad de presentar DBP fue el doble en los RN con puntaje de Apgar <7 al minuto en comparación a los que tuvieron un Apgar ≥7, por tanto, el tener un Apgar <7 es un factor de riesgo, aunque no significativo para DBP, dado que el IC incluye la unidad y el P- valor de la prueba de chi² es mayor a 0,05

Tabla 26: Asociación entre variables uso de corticoides prenatales y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Uso de corticoides prenatales	Displasia broncopulmonar		Total
	Presente	Ausente	
NO	17	5	22
SI	54	19	73
Total	71	24	95

OR	X ²	P-valor
1,19 IC95: 0,39 – 3,54	0,00	0,97

La probabilidad de presentar DBP fue aproximadamente la misma en los RN que recibieron corticoides prenatales que en los RN que no lo recibieron, con OR prácticamente indiferente y no significativo para DBP, dado que el IC95% incluye la unidad y el P- valor de la prueba de chi² es mayor a 0,05

Tabla 27: Asociación entre variables uso de surfactante y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Uso de surfactante	Displasia broncopulmonar		Total
	Presente	Ausente	
Si	41	5	46
No	30	19	49
Total	71	24	95

OR	X ²	P-valor
5,19 IC95: 1,79 – 14,9	8,36	0,004

La probabilidad de presentar DBP fue de 5,19 veces mayor en los RN que recibieron surfactante en comparación con los que no recibieron este tratamiento, por tanto, el recibir surfactantes es un factor de riesgo significativo para DBP, dado que el IC NO incluye la unidad y el P- valor de la prueba de χ^2 es menor a 0,05 aunque el IC95% del OR es muy amplio dado el pequeño número de algunas frecuencias

Tabla 28: Asociación entre variables edad gestacional al alta y displasia broncopulmonar en neonatos de 1500 g o menos al nacer, Hospital Materno Infantil. 2012-2020

Edad gestacional al alta	Displasia broncopulmonar		Total
	Presente	Ausente	
≥36 sem.	66	20	86
< 36 sem.	5	4	9
Total	71	24	95

OR	Prueba de Fisher	P-valor
2,64 IC95: 0,69 – 10,06		0,16

La probabilidad de presentar DBP fue de 2,64 veces en los RN dados de alta con ≥36 sem de edad gestacional corregida, en comparación con los RN dados de alta con <36sem. EGC, por tanto, el ser dado de alta con ≥36 sem. EGC es un

factor de riesgo, aunque no significativo para DBP, dado que el IC incluye la unidad y el P- valor de la prueba de Fisher es mayor a 0,05

Tabla 29: Tabla resumen

Variable	Prevalencia en expuestos y no expuestos (%)	OR	IC 95%	P-Valor
Tipo de VM Invasiva No invasiva	87,09 68,75	3,06	0,98-9,45	Fisher 0,04
Tiempo de VM >10 días ≤10 días	85,71 % 72,83 %	2,23	0,46-10,8	Fisher 0,25
Sexo Femenino Masculino	80,85 % 68,75 %	1,92	0,75-4,87	x² 0,26
Peso de nacimiento ≤1200g >1200 g	87,50 % 68,25 %	3,25	1,04-10,01	Fisher 0,03
Edad gestacional < 32 sem. ≥32 sem.	77,50 % 72,72 %	1,29	0,50-3,27	x² 0,77
Apgar a 1' <7 ≥7	0,81 % 0,68 %	2,05	0,79-5,30	x² 0,21
Uso de corticoides prenatales No Si	77,27 % 73,97 %	1,19	0,39-3,54	x² 0,97
Uso de surfactante Si No	89,13 % 61,22 %	5,19	1,79-14,91	x² 0,004
Edad gestacional al alta ≥36 sem. <36 sem.	76,74 % 55,55 %	2,64	0,69-10,06	Fisher 0,16

4.3 DISCUSIÓN

La displasia broncopulmonar es considerada una de las principales patologías crónicas secundarias al manejo en terapia intensiva del neonato prematuro, esta entidad es causa de prolongada morbilidad en estos pacientes, y condiciona mayor tiempo de internación y elevación de costos asociados a la atención de los afectados^(2,25). Existen pocos estudios sobre la importancia de esta patología en alturas como la ciudad de La Paz a 3600 msnm, pero su incidencia es mayor a medida que la altura es mayor^(3,4,5,6)

Esta investigación encontró una prevalencia de DBP del 74,74% en la población estudiada de neonatos de 1500 g o menos de peso al nacer a 3600 m.s.n.m., este valor puede interpretarse como la suma de los efectos de prematuridad, ventilación mecánica y altura sobre el nivel del mar en la aparición de DBP, aspectos estos ya analizados por varios autores^(3,5,6,26,27,28,48,49).

La altura sobre el nivel del mar en forma independiente condiciona un estado de hipoxemia requiriendo mayores fracciones de oxígeno en el tratamiento de los neonatos, y al ser el uso del oxígeno uno de los criterios para diagnosticar la displasia broncopulmonar, este concepto permitiría explicar la alta prevalencia encontrada en el estudio, apoyando la pertinencia de cuestionar los actuales criterios diagnósticos de displasia broncopulmonar en relación a la dependencia de oxígeno a diversas altitudes como planteó Britton⁽³⁷⁾

El sexo de los pacientes ha sido mencionado en la literatura como una variable biológica importante en el riesgo de desarrollar DBP por Van Marter⁽²⁾ y Maya-Barrios⁽⁶²⁾. En este estudio el sexo femenino se presentó como un factor de riesgo de DBP con un valor de OR 1,92, casi el doble sobre los nacidos masculinos, aunque no fue significativo.

La importancia del peso de nacimiento en el desarrollo de DBP, publicada por Van Marter⁽²⁾, Horbar⁽²⁴⁾ con énfasis en los menores de 1500g, así como otros autores^(26, 27, 28) señalando el menor peso como factor de riesgo de displasia broncopulmonar se ratifica en este estudio en el que los nacidos con $\leq 1200g$ tuvieron 3,25 veces mayor riesgo de DBP, valor significativo con P-valor de 0,03. Este parámetro antropométrico sería más útil como factor predictivo de presentar

DBP en prematuros ventilados que la edad gestacional, aspecto mencionado por autores como Rojas ⁽⁶⁾ y Stoll ⁽²⁶⁾, ya que en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre nacidos con <32 SEG que presentaron un riesgo mayor en 1,3 veces de presentar DBP y sin significación estadística

El tipo de ventilación mecánica a administrar a los neonatos ha sido motivo de múltiples estudios y metaanálisis ^(2,11,12,13,14,15,49,50,51,52), en ellos se evidencia que la ventilación más temprana, con modalidad no invasiva, sincronizada, con bajos volúmenes corrientes, todos componentes del concepto de “ventilación gentil” se acompaña de menor daño pulmonar por volutrauma o barotrauma, disminuyendo el riesgo de presentar displasia broncopulmonar. En este estudio el 32,35% de los pacientes se ventiló de forma invasiva, grupo que comparado con los ventilados en forma no invasiva mostraron un riesgo 3 veces mayor a desarrollar DBP con valores estadísticamente prácticamente significativos que de ser mayor el universo darían más fuerza a esta asociación de pacientes en la altura. El tiempo de uso de ventilación mecánica como factor de riesgo también ha sido estudiado, Dassios ⁽⁴⁶⁾ reportó que un tiempo de 8 días o más predeciría el desarrollo de DBP, en este estudio encontramos que un tiempo de ventilación mecánica >10 días genera un riesgo 2,2 veces mayor en relación a tiempos de ventilación más cortos, sin embargo, este valor no resultó significativo

El uso de corticoides prenatales como tratamiento preventivo de EMH se consideraba podían ejercer un efecto protector contra DBP dadas su acción en la maduración de órganos fetales y su efecto antiinflamatorio, pero ya se ha reportado la ineffectividad de este fármaco en reducir la DBP ^(30,52,53), este estudio no encontró una diferencia significativa en el riesgo de presentar DBP entre el grupo de pacientes que recibió este fármaco antes del nacimiento y quienes no lo recibieron, habiendo encontrado un OR de 1,19 prácticamente indiferente entre ambos grupos.

El puntaje de Apgar al nacimiento también es considerado como factor de riesgo para DBP por Van Marter ⁽²⁾ y Maya-Barrios ⁽⁶²⁾ quien menciona que por cada punto menos de la escala de Apgar al minuto de vida se incrementa el riesgo de DBP y Jo ⁽⁵⁰⁾ que reporta que un Apgar <7 a 5 minutos representa un factor de

riesgo de DBP. Este estudio encontró que un Apgar <7 al minuto de nacer aumenta en 2,05 veces el riesgo de presentar DBP, aunque no se encontró significancia estadística de este factor

El uso de surfactante, medicamento utilizado para el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina en el prematuro es considerado como factor de prevención de displasia broncopulmonar por Van Marter ⁽²⁾, Stevens⁽⁵¹⁾ u otros. En este estudio encontramos que los pacientes que recibieron surfactante tuvieron 5,2 veces mayor riesgo de presentar DBP, siendo este valor estadísticamente significativo. Este hecho ya fue detallado por algunos autores como Beam ⁽⁵⁷⁾ que revisando la base Cochrane cataloga al surfactante como “droga que no reduce displasia broncopulmonar”, Meritano ⁽⁵⁸⁾ que encuentra más displasia broncopulmonar ante mayor uso de surfactante, Jo⁽⁵⁹⁾ quien cataloga al surfactante como factor de riesgo de displasia broncopulmonar, planteando como explicación que su uso al mejorar la sobrevida de prematuros extremos, quienes fallecían por Enfermedad de Membrana Hialina, generaría el incremento de la prevalencia de DBP en los sobrevivientes, o Izquierdo Macian⁶¹ que no encontró una disminución en DBP tras la administración de surfactante terapéutico en casos de Enfermedad de Membrana Hialina

El momento del alta de los pacientes es un aspecto que merece especial atención, según la clasificación de National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network ⁽²²⁾ se define como DBP severa aquella que tiene necesidad de oxígeno suplementario a las 36 SEG corregida, por lo que los casos más severos de esta patología requieren mayor tiempo de oxigenoterapia, situación que en nuestro contexto socioeconómico no permite dar alta con oxígeno a domicilio por el costo que esta opción significa para la familia, condicionando una mayor estancia hospitalaria, un mayor costo en la atención y el alta a una mayor edad gestacional corregida. En el estudio encontramos que el alta con ≥ 36 SEG demuestra un 2,64 veces mayor riesgo de DBP aunque este valor no mostro ser significativo.

CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- Este estudio encontró una prevalencia de displasia broncopulmonar en neonatos de 1500g o menos a 3600 m.s.n.m. del 74,74 %, mayor a lo reportado y generalmente referida al nivel del mar por lo que se requieren más estudios en la altura y probablemente una diferente definición de DBP para la altura.
- La ventilación mecánica invasiva se constituye en un factor significativo de DBP, OR 3,06 (IC95% 0,98-9,45; P-valor 0,0433) en tanto que el tiempo de uso de ventilación se constituyó en un factor débil de riesgo no significativo, OR 2,23 (IC95% 0,46-10,08; P-valor 0,25)
- No se encontró diferencia significativa en el riesgo de DBP relacionada el sexo de los pacientes estudiados, OR 1,92 (IC95% 0,75-4,87: P-valor 0,26).
- El nacer con peso ≤ 1200 g en la altura de La Paz es un factor de riesgo significativo de DBP, OR 3,25 (IC95%, 1,04-10,02; P-valor de 0,03)
- La edad gestacional al nacer de < 32 SEG no mostro ser un factor de riesgo significativo para DBP, OR 1,3 (IC95% 0,50-3,27; P-valor 0,77)
- El Apgar al minuto < 7 igualmente se encontró como factor de riesgo no significativo con OR 2,05 (IC95% 0,79-5,30; P-valor 0,21)
- El uso de corticoides prenatales para prevención de EMH, no demostró una diferencia entre los que lo recibieron o no con un OR prácticamente indiferente de 1,19 (IC95% 0,39-3,54; P-valor 0,21)
- El uso de surfactante demostró ser un factor de riesgo de DBP, debido a que los neonatos que lo recibieron presentaron una probabilidad estadísticamente significativa de presentar DBP con OR 5,19 (IC95% 1,79-14,9; P-valor 0,00)
- La edad al alta de ≥ 36 sem. se mostró como un factor no significativo de riesgo de DBP con OR 2,64 (IC95% 0,69-10,06; P-valor 0,16)

5.2 RECOMENDACIONES

Este estudio permitió demostrar que varios factores representan un riesgo significativo de presentar DBP en neonatos nacidos con peso menor de 1500g a 3600 m.s.n.m., es así que a fin de reducir en estos pacientes la alta prevalencia de esta patología crónica se recomienda

- Priorizar la ventilación mecánica no invasiva en el manejo en UCIN de los pacientes menores de 1500 g de peso al nacer y por el menor tiempo posible, capacitando al personal que atiende este tipo de pacientes en esta modalidad ventilatoria, sus características y sus beneficios
- Fortalecer la realización de un adecuado control prenatal para evitar nacimientos prematuros, especialmente de neonatos de 1200 g. o menos al nacer, grupo con una prevalencia de DBP más alta, agravada por el factor altura sobre el nivel del mar
- Hacer uso racional y de acuerdo con protocolos del surfactante, ante la evidencia cada vez mayor ser un factor asociado a la DBP
- Realizar estudios similares, preferentemente multicéntricos en altura, a fin de obtener un mayor número de pacientes que pudieran validar los hallazgos de este estudio

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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* [Internet]. 2021;34(11):1721–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1646240>
2. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2009;14(6):358–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2009.08.007>
3. Lee SK, Ye XY, Singhal N, De La Rue S, Lodha A, Shah PS, et al. Higher altitude and risk of bronchopulmonary dysplasia among preterm infants. *Am J Perinatol* [Internet]. 2013;30(7):601–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1329690>
4. Alshehri MA. Are preterm infants at high altitude at greater risk for the development of bronchopulmonary dysplasia? *J Trop Pediatr* [Internet]. 2014;60(1):68–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmt079>
5. Rojas MX, Rojas MA, Lozano JM, Rondón MA, Charry LP. Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors. *ISRN Pediatr* [Internet]. 2012;2012:685151. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/685151>
6. Fernández CLA, Fajardo CA, Favareto MV, Hoyos A, Jijón-Letort FX, Carrera MS, et al. Oxygen dependency as equivalent to bronchopulmonary dysplasia at different altitudes in newborns \leq 1500 g at birth from the SIBEN network. *J Perinatol* [Internet]. 2014;34(7):538–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.46>
7. Guo MM-H, Chung C-H, Chen F-S, Chen C-C, Huang H-C, Chung M-Y. Severe bronchopulmonary dysplasia is associated with higher fluid intake in very low-birth-weight infants: a retrospective study. *Am J Perinatol* [Internet]. 2015;30(2):155–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1376393>
8. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical ventilation and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* [Internet]. 2015;42(4):781–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.006>
9. Jobe A. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol* [Internet]. 2016;33(11):1076–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586107>
10. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer K-P, Ehrhardt H, Waitz M. Non-invasive ventilation in neonatology. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2019;116(11):177–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2019.0177>
11. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med*

- [Internet]. 2013;369(7):611–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214533>
12. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015;169(8):731–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0510>
 13. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2013;347(oct17 3):f5980. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5980>
 14. Ramaswamy VV, More K, Roehr CC, Bandiya P, Nangia S. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020;55(11):2940–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.25011>
 15. Oncel MY, Arayici S, Uras N, Alyamac-Dizdar E, Sari FN, Karahan S, et al. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2016;101(4):F323-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-308204>
 16. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* [Internet]. 2015;314(10):1039. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
 17. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary dysplasia: 50 years after the original description. *Neonatology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 8];115(4):384–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30974430/>
 18. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet]. 2010;126(3):443–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
 19. 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* [Internet]. 2019;200(6):751–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201812-2348OC>
 20. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia: *N Engl J Med* [Internet]. 1967;276(7):357–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>

21. 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.
22. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* [Internet]. 2005;116(6):1353–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0249>
23. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* [Internet]. 2003;23(6):451–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7210963>
24. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary dysplasia: Executive summary of a workshop. *J Pediatr* [Internet]. 2018;197:300–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>
25. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001;163(7):1723–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
26. Voynow JA. “New” bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2017;24:17–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2017.06.006>
27. Britton JR. Altitude, oxygen and the definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* [Internet]. 2012;32(11):880–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2012.6>
28. Hwang JS, Rehan VK. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology, prevention, and treatment. *Lung* [Internet]. 2018;196(2):129–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-018-0084-z>
29. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med* [Internet]. 2017;132:170–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.014>
30. Brener D, Niño Gualdron YM, Galleti MF. Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2017;115(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.476>
31. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* [Internet]. 2015;120(6):1337–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705>
32. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE, Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health* [Internet]. 2013;10 Suppl 1(S1):S1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S1>

33. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9832):2162–72. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
34. Mendoza Tascón LA, Claros Benítez DI, Mendoza Tascón LI, Arias Guatibonza MD, Peñaranda Ospina CB. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2016;81(4):330–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262016000400012>
35. Neonatal mortality data [Internet]. UNICEF DATA. 2017 [cited 2023 Jun 7]. Disponible en: <https://data.unicef.org/resources/dataset/neonatal-mortality-data/>
36. Cepal.org. [cited 2023 Jun 7]. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/41961/1/03_Lagrava_104A.pdf
37. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(1):103.e1-103.e14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.004>
38. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* [Internet]. 2012;129(6):1019–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-3028>
39. KELLER R, BALLARD R, Bronchopulmonary Dysplasia. En Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. (2018) Tenth Edition. Philadelphia. Elsevier 678-694
40. Wang J, Dong W. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Gene* [Internet]. 2018;678:177–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.031>
41. BANCALARI E, CLAURE N, JAIN F. Neonatal Respiratory Therapy. En Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. Tenth Edition. Philadelphia. Elsevier; 2018. P 632-52
42. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Libr* [Internet]. 2015; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000104.pub4>
43. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database*

- Syst Rev [Internet]. 2017;10(10):CD003666. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003666.pub4>
44. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, et al. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *J Pediatr* [Internet]. 2014;165(2):240-249.e4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.02.054>
 45. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358(7):700–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa072788>
 46. Dassios T, Williams EE, Hickey A, Greenough A. Duration of mechanical ventilation and prediction of bronchopulmonary dysplasia and home oxygen in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* [Internet]. 2021;110(7):2052–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.15801>
 47. Ramos-Navarro C, Maderuelo-Rodríguez E, Concheiro-Guisán A, Pérez-Tarazona S, Rueda-Esteban S, Sánchez-Torres A, et al. Risk factors and bronchopulmonary dysplasia severity: data from the Spanish Bronchopulmonary Dysplasia Research Network. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2022;181(2):789–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-04248-z>
 48. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld SK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *J Perinatol* [Internet]. 2014;34(9):705–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.126>
 49. Meritano J, Espelt I, Vargas J, Cimbaro Canella R, et al. Evolución Respiratoria de los Recién Nacidos Menores a 1500 g y 32 Semanas En el Hospital Materno Infantil Ramón Sarda 2015- 2019. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2020;3(5), 196-212.
 50. Jo HS, Cho KH, Cho S-I, Song ES, Kim BI. Recent changes in the incidence of bronchopulmonary dysplasia among very-low-birth-weight infants in Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2015;30 (Suppl 1):S81-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.S1.S81>
 51. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020;12(2):CD004454. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>
 52. Olaloko O, Mohammed R, Ojha U. Evaluating the use of corticosteroids in preventing and treating bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Int J Gen Med* [Internet]. 2018;11:265–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s158184>
 53. Blankenship SA, Brown KE, Simon LE, Stout MJ, Tuuli MG. Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic

- review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020;2(4):100215. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100215>
54. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* [Internet]. 2006;117(6):1901–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-1414>
55. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia--the case in favour. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2014;15(1):49–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2013.09.004>
56. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2012;97(1):F8–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.210187>
57. Pammi M, Lal CV, Wagner BD, Mourani PM, Lohmann P, Luna RA, et al. Airway microbiome and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review. *J Pediatr* [Internet]. 2019;204:126-133.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.042>
58. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, Spiller OB, Jacqz-Aigrain E, Kotecha SJ, et al. Association between pulmonary Ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: Updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2014;33(7):697–702. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000000239>
59. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(12):CD000503. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000503.pub3>
60. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* [Internet]. 2005;147(6):786–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.039>
61. Izquierdo Macián Ma, López Andreu J, Morcillo Sopena F. (2008). Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Capítulo 33, 316-334
62. Maya-Barrios JA, Perdigón-Lagunes J, Torres-Narváez P, et al. Frecuencia de factores de riesgo en pacientes con displasia broncopulmonar. *Rev Mex Pediatr*. 2015;82(6):192-96

Anexo 2: ANÁLISIS BIVARIADO

RESULTADOS EPIDAT

1. Asociación entre tipo de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar

Tabla

	Enfermos	Sanos	Total
Invasiva	27	4	31
No invasiva	44	20	64
Total	71	24	95

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
En expuestos	0,870968	-	-
En no expuestos	0,687500	-	-
Razón de prevalencias	1,266862	1,023169	1,568597 (Katz)

Prevalencia de exposición	Estimación	IC(95,0%)	
En enfermos	0,380282	-	-
En no enfermos	0,166667	-	-
Razón de prevalencias	2,281690	0,888987	5,856230 (Katz)

OR	IC(95,0%)		
3,068182	0,946951	9,941109	(Woolf)
	0,983450	9,452524	(Cornfield)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	3,7232	0,0537
Corrección de Yates	2,8149	0,0934

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,0431
Bilateral	0,0772

2. Asociación entre tiempo de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar

Tabla

	Enfermos	Sanos	Total
>10 días	12	2	14
≤10 días	59	22	81
Total	71	24	95

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
En expuestos	0,857143	-	-
En no expuestos	0,728395	-	-
Razón de prevalencias	,176755	0,914787	1,513744 (Katz)

Prevalencia de exposición	Estimación	IC(95,0%)	
En enfermos	0,169014	-	-
En no enfermos	0,083333	-	-
Razón de prevalencias	2,028169	0,488467	8,421183 (Katz)

OR	IC(95,0%)		
2,237288	0,463143	10,807580	(Woolf)
	0,511566	-	(Cornfield)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	1,0480	0,3060
Corrección de Yates	0,4770	0,4898

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,2529
Bilateral	0,5064

3. Asociación entre sexo y displasia broncopulmonar

Tabla

	Enfermos	Sanos	Total
FEMENINO	38	9	47
MASCULINO	33	15	48
Total	71	24	95

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
En expuestos	0,808511	-	-
En no expuestos	0,687500	-	-
Razón de prevalencias	1,176015	0,928717	1,489165 (Katz)

Prevalencia de exposición	Estimación	IC(95,0%)	
En enfermos	0,535211	-	-
En no enfermos	0,375000	-	-
Razón de prevalencias	1,427230	0,815135	2,498956 (Katz)

OR	IC(95,0%)		
1,919192	0,743042	4,957053	(Woolf)
	0,754278	4,869415	(Cornfield)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	1,8418	0,1747
Corrección de Yates	1,2566	0,2623

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,1310
Bilateral	0,2383

4. Asociación peso de nacimiento y displasia broncopulmonar

Tabla

	Enfermos	Sanos	Total
≤1200g	28	4	32
>1200g	43	20	63
Total	71	24	95

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
En expuestos	0,875000	-	-
En no expuestos	0,682540	-	-
Razón de prevalencias	1,281977	1,035695	1,586823 (Katz)

Prevalencia de exposición	Estimación	IC(95,0%)	
En enfermos	0,394366	-	-
En no enfermos	0,166667	-	-
Razón de prevalencias	2,366197	0,924404	6,056757 (Katz)

OR	IC(95,0%)		
3,255814	1,006166	10,535362	(Woolf)
	1,044893	10,019037	(Cornfield)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	4,1632	0,0413
Corrección de Yates	3,2063	0,0734

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,0333
Bilateral	0,0481

5. Asociación entre edad gestacional y displasia broncopulmonar

Tabla

	Enfermos	Sanos	Total
<32 sem.	31	9	40
≥32 sem.	40	15	55
Total	71	24	95

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
En expuestos	0,775000	-	-
En no expuestos	0,727273	-	-
Razón de prevalencias	1,065625	0,844530	1,344602 (Katz)

Prevalencia de exposición	Estimación	IC(95,0%)	
En enfermos	0,436620	-	-
En no enfermos	0,375000	-	-
Razón de prevalencias	1,164319	0,651799	2,079843 (Katz)

OR	IC(95,0%)		
1,291667	0,499440	3,340544	(Woolf)
	0,506941	3,279484	(Cornfield)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	0,2794	0,5971
Corrección de Yates	0,0838	0,7722

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,3886
Bilateral	0,6401

6. Asociación entre Apgar a 1 minuto y displasia broncopulmonar

Tabla

	Enfermos	Sanos	Total
<7	36	8	44
≥7	35	16	51
Total	71	24	95

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
En expuestos	0,818182	-	-
En no expuestos	0,686275	-	-
Razón de prevalencias	1,192208	0,945335	1,503551 (Katz)

Prevalencia de exposición		Estimación	IC(95,0%)	
En enfermos	0,507042	-	-	
En no enfermos	0,333333	-	-	
Razón de prevalencias		1,521127	0,826083	2,800960 (Katz)

OR	IC(95,0%)		
2,057143	0,781505	5,414983	(Woolf)
	0,794407	5,304277	(Cornfield)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	2,1768	0,1401
Corrección de Yates	1,5342	0,2155

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,1072
Bilateral	0,1617

7. Asociación entre uso de corticoides y displasia broncopulmonar

Tabla

	Enfermos	Sanos	Total
No uso	17	5	22
Si uso	54	19	73
Total	71	24	95

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
En expuestos	0,772727	-	-
En no expuestos	0,739726	-	-
Razón de prevalencias	1,044613	0,801968	1,360672 (Katz)

Prevalencia de exposición	Estimación	IC(95,0%)	
En enfermos	0,239437	-	-
En no enfermos	0,208333	-	-
Razón de prevalencias	1,149296	0,475171	2,779799 (Katz)

OR	IC(95,0%)		
1,196296	0,388043	3,688054	(Woolf)
	0,399475	3,541490	(Cornfield)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	0,0975	0,7548
Corrección de Yates	0,0011	0,9741

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,4973
Bilateral	1,0000

8. Asociación entre uso de surfactante y displasia broncopulmonar

Tabla

	Enfermos	Sanos	Total
Si uso	41	5	46
No uso	30	19	49
Total	71	24	95

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC (95,0%)	
En expuestos	0,891304	-	-
En no expuestos	0,612245	-	-
Razón de prevalencias	1,455797	1,139900	1,859238 (Katz)

Prevalencia de exposición	Estimación	IC(95,0%)	
En enfermos	0,577465	-	-
En no enfermos	0,208333	-	-
Razón de prevalencias	2,771831	1,239410	6,198956 (Katz)

OR	IC (95,0%)		
5,193333	1,742793	15,475567	(Woolf)
	1,791146	14,916056	(Cornfield)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	9,7859	0,0018
Corrección de Yates	8,3637	0,0038

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,0016
Bilateral	0,0021

9. Asociación entre edad gestacional al alta y displasia broncopulmonar

Tabla

	Enfermos	Sanos	Total
≥36 sem.	66	20	86
<36 sem.	5	4	9
Total	71	24	95

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC (95,0%)	
En expuestos	0,767442	-	-
En no expuestos	0,555556	-	-
Razón de prevalencias	1,381395	0,761303	2,506561 (Katz)

Prevalencia de exposición	Estimación	IC (95,0%)	
En enfermos	0,929577	-	-
En no enfermos	0,833333	-	-
Razón de prevalencias	1,115493	0,922440	1,348949 (Katz)

OR	IC (95,0%)		
2,640000	0,646639	10,778189	(Woolf)
	0,697646	10,068174	(Cornfield)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	1,9373	0,1640
Corrección de Yates	0,9776	0,3228

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,1602
Bilateral	0,2236