



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

“FACTORES DE RIESGO PARA DISPLASIA BRONCOPULMONAR MÁS
FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS EN RECIÉN NACIDOS ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE”

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. CLARIBEL HERNÁNDEZ VÁZQUEZ

ASESORES DE TESIS:
DRA. MARÍA GUADALUPE PALACIOS CARRANCO
DR. FERNANDO EUTIMIO SIERRA PÉREZ
DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS

CIUDAD DE MÉXICO. MAYO 2020
RPI: 098.2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

“FACTORES DE RIESGO PARA DISPLASIA BRONCOPULMONAR MÁS
FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS EN RECIÉN NACIDOS ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE”

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. CLARIBEL HERNÁNDEZ VÁZQUEZ

ASESORES DE TESIS:
DRA. MARÍA GUADALUPE PALACIOS CARRANCO
DR. FERNANDO EUTIMIO SIERRA PÉREZ
DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO. MAYO 2020
RPI: 098.2020

APROBACIÓN DE TESIS

DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. IGNACIO JORGE ESQUIVEL LEDESMA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD

DRA. VICTORIA CERVANTES PARRA
PROFESOR ADJUNTO

DRA. MARÍA GUADALUPE PALACIOS CARRANCO
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por ser la luz que guía mi existencia, que con su amor y apoyo incondicional he logrado alcanzar todos mis sueños.

A mis hermanos, por ser mis mejores amigos y el motor de mi vida. Son el mejor regalo que Dios me ha otorgado.

A mi amor, por apoyarme en los momentos más difíciles de esta larga carrera y por brindarme todo el cariño del mundo.

A mis abuelos, que, aunque no se encuentran con nosotros, nunca olvidaré lo mucho que me consentían en vida.

Los amo eternamente.

A mis asesores de tesis, especialmente a la Dra. Lupita Palacios, por su tiempo y dedicación a este proyecto, que con apoyo del Dr. Montes lo logramos. Gracias.

A todos mis maestros, por sus enseñanzas y su amistad.

Y a mis amigos, quienes siempre estarán en mi corazón.

Sólo con el corazón se puede ver bien; lo esencial es invisible para los ojos.

Antoine de Saint-Exupéry,

El Principito.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	7
LISTAS DE FIGURAS Y CUADROS.....	8
RESUMEN.....	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

LISTA DE FIGURAS Y CUADROS

CUADRO 1. Criterios diagnósticos de la clasificación de la Displasia Broncopulmonar de acuerdo con el consenso NICHD/NHLBI/ORD.....	11
CUADRO 2. Clasificación radiográfica de la Displasia Broncopulmonar.....	20
GRÁFICA 1. Distribución de la severidad de la displasia broncopulmonar.....	26
GRÁFICA 2. Género de los recién nacidos con displasia broncopulmonar.....	27
GRÁFICA 3. Distribución de las semanas de gestación de los recién nacidos con displasia broncopulmonar.....	27
GRÁFICA 4. Frecuencia de las semanas de gestación de los recién nacidos con displasia broncopulmonar.....	28
GRÁFICA 5. Peso promedio en gramos de los recién nacidos con displasia broncopulmonar.....	28
GRÁFICA 6. Distribución de administración de surfactante posnatal en los recién nacidos con displasia broncopulmonar.....	29
GRÁFICA 7. Relación de los recién nacidos con displasia broncopulmonar y el antecedente de síndrome de dificultad respiratoria (SDR), conducto arterioso permeable y sepsis neonatal.....	29
GRÁFICA 8. Modalidad ventilatoria durante el tiempo de oxigenoterapia (por ≥ 28 días) en los recién nacidos con displasia broncopulmonar.....	30
GRÁFICA 9. Relación del tipo de ventilación y días de oxigenoterapia por ≥ 28 días en los recién nacidos con displasia broncopulmonar, así como la exposición media de oxígeno de cada uno.....	31
GRÁFICA 10. Frecuencia de la modalidad ventilatoria encontrada al momento del diagnóstico de displasia broncopulmonar en los expedientes analizados.....	31
GRÁFICA 11. Distribución de administración de esteroide materno.....	32
GRÁFICA 12. Relación de los recién nacidos con displasia broncopulmonar y el antecedente de ruptura de membranas.....	32
GRÁFICA 13. Frecuencia del tipo de infección materna en los recién nacidos con displasia broncopulmonar.....	33

“Factores de riesgo para displasia broncopulmonar más frecuentemente encontrados en recién nacidos atendidos en el Hospital Regional 1º de Octubre”.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La displasia broncopulmonar (DBP) tiene una elevada incidencia a nivel mundial, representando una de las principales complicaciones en los recién nacidos especialmente prematuros. Es un síndrome crónico que altera la morfología pulmonar. Los factores de riesgo conocidos son: la predisposición genética, edad gestacional, sexo masculino, infección neonatal, uso de esteroides prenatales, entre otros. A pesar del mejoramiento de las estrategias de manejo, la incidencia no disminuye.

OBJETIVO: Identificar cuáles son los factores de riesgo que más frecuentemente se manifiestan en la población atendida en esta unidad médica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se tomaron los expedientes de los recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Regional ‘1º de Octubre’ del 1 de abril del 2018 al 31 de marzo del 2019, e intencionadamente se revisaron los factores de riesgos de aquellos con DBP.

RESULTADOS: De 78 pacientes admitidos a la UCIN, 21 cumplieron con los criterios de inclusión, reportándose una prevalencia de 26.9%; el factor más importante fue la prematurez (100%), se encontró una edad promedio de 30 semanas y predominó el sexo femenino (57%). El 90.4% estuvo bajo ventilación mecánica. El síndrome de dificultad respiratoria (86%) y la infección neonatal (81%) se presentaron más frecuentemente. La predisposición genética no estuvo presente.

CONCLUSIONES: Se presentó la mayoría de los factores de riesgo asociados comúnmente a la DBP, destacando la prematurez, el uso de ventilación mecánica y comorbilidades asociadas.

PALABRAS CLAVE: Factores de riesgo, displasia broncopulmonar, recién nacidos, prematurez, oxigenoterapia.

“Risk factors for bronchopulmonary dysplasia more frequently found in newborns attended at Hospital Regional 1° de Octubre”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The bronchopulmonary dysplasia (BPD) has a high mundial incidence, representing one of the most important complication on newborns, especially on prematures. Is a chronic syndrome which alters de pulmonary morphology. The known risk factors are: genetic predisposition, gestational age, male sex, neonatal infection, prenatal steroids use, among others. In spite of improvement of treatment strategies, incidence has no lowered.

OBJETIVES: To identify which risk factors are the most frequently manifested in the population attended in this medical unit.

METHODS: Descriptive, observational and retrospective study. Newborns records from april 1 2018 to march 21 2019 which where attended on the neonatal intensive care unit (NICU) from Hospital Regional 1° de Octubre were taken, risk factors for bronchopulmonary dysplasia were intentionally revised.

RESULTS: Of 78 admitted patients to NICU, 21 met inclusion criteria, reporting a prevalence of 26.9%; the most important risk factor was prematurity (100%), a mean age of 30 weeks was found and female sex predominated (57%). 90.4% where under mechanical ventilation. The respiratory distress syndrome (86%) and neonatal infection (81%) occurred more frequently. Genetic predisposition was not present.

CONCLUSION: The most commonly risk factors associated to bronchopulmonary dysplasia were presented, highlighting prematurity, use of mechanical ventilation and associated comorbidities.

KEYWORDS: Risk factors, bronchopulmonary dysplasia, newborn, prematurity, oxygen therapy

INTRODUCCIÓN

Epidemiología de la Displasia Broncopulmonar (DBP)

La displasia broncopulmonar puede desarrollarse más frecuentemente en recién nacidos pretérmino que sobreviven a las múltiples entidades nosológicas y a las comorbilidades; manteniéndose relativamente sin variaciones significativas en cuanto a su prevalencia, siendo ésta aproximadamente del 40% en las últimas dos décadas. Esta enfermedad ocurre principalmente en recién nacidos pretérmino sometidos a ventilación mecánica y oxígeno suplementario como tratamiento para la dificultad respiratoria aguda, sin embargo puede desarrollarse en cualquier recién nacido que requiera de parámetros altos como apoyo ventilatorio.⁽¹⁾ En el año 2001 se definieron mediante un consenso de los Institutos Nacionales de Salud de América Latina, los criterios actuales para clasificar a la DBP, categorizándola según su requerimiento de oxígeno de acuerdo a la tabla siguiente⁽²⁾:

Edad gestacional al nacer	<32 semanas	Igual o >32 semanas
Edad al momento de la evaluación	36 SDG	Igual o >28 días o <56 días
Todas las DBP	Tratamiento con oxígeno	>21% al menos 28 días
DBP leve	Respirando aire ambiente a 36 SDG	Respirando aire ambiente a 56 días
DBP moderada	Necesidad de oxígeno <30% a las 36 SDG (cánula nasal)	Necesidad de oxígeno <30% a los 56 días (cánula nasal)
DBP severa	Necesidad de oxígeno igual o >30% y/o presión positiva (VPP o CPAP) a las 36 SDG	Necesidad de oxígeno igual o >30% y/o presión positiva (VPP o CPAP) a los 56 días

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de la clasificación de la Displasia Broncopulmonar de acuerdo con el consenso NICHD/NHLBI/ORD. Fuente: AM J Respir Crit Care Med, 2001; 163; 1723-29.

La introducción del uso de esteroides prenatales, uso de factor surfactante, nuevas estrategias ventilatorias y mejoría en el manejo de la nutrición, ha llevado a un pronóstico más favorable; a pesar de esto, la incidencia de la DBP no ha disminuido en la última década ⁽³⁾. Hay algunos factores que se han identificado frecuentemente en el desarrollo de la DBP, dentro de los que se encuentran: la edad gestacional, el sexo masculino, y la persistencia de conducto arterioso; por lo que esta investigación se encaminará en la identificación de factores de riesgo y así disminuir el número de complicaciones, la estancia en terapia intensiva neonatal, así como el índice de mortalidad por esta causa.

ANTECEDENTES

Historia

La displasia broncopulmonar sigue siendo la secuela más frecuente relacionada con los recién nacidos, especialmente en aquellos con muy bajo peso al nacer. ⁽⁴⁾ Pese a los avances en la prevención y los cuidados de la insuficiencia respiratoria asociada a la prematuridad, no ha ocurrido un descenso en su incidencia en esta población. ⁽⁵⁾ Esta enfermedad es la primera causa de morbilidad respiratoria en el producto de pretérmino que sobrevive más allá de los 28 días de vida. Esta entidad, descrita en 1967 por Northway, Rosan y Porter, la definieron en términos de una lesión pulmonar secundaria al manejo ventilatorio de los recién nacidos a concentraciones altas de oxígeno, especialmente entre los neonatos prematuros que sobreviven al SDR grave. ⁽⁷⁾ Estos investigadores la definieron como un síndrome caracterizado por la dificultad respiratoria con dependencia de oxígeno a los 28 días de vida y alteraciones radiológicas e histopatológicas. Sin embargo, fue hasta años más tarde, en 1988, que Shennan propuso incluir en su definición clínica la necesidad de recibir suplemento de oxígeno en la semana 36 en aquellos nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer. ^(8,9) Por otra parte, con la finalidad de unificar los criterios de diagnóstico de la DBP el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano (NICHD) de los EUA, en el año 2000 se discutieron los criterios de diagnóstico y fue así que se consideró necesario incluir en la definición la edad de gestación, la edad postnatal, la dependencia de oxígeno y/o necesidad de presión positiva de los bebés e incluyeron criterios de la severidad de la enfermedad. ⁽⁶⁾

Incidencia

La incidencia de DBP en recién nacidos con peso menor de 1,500 g al nacimiento es del 20 al 40% y en menores de 1,000 g es del 40 al 60% en el Instituto Nacional de Perinatología, en México. De los prematuros con peso muy bajo (menores a 1,500 g), 30 a 50% requieren oxígeno a los 28 días y a las 36 semanas de gestación corregidas la dependencia baja del 4 al 30%. De los que pesan entre 500 y 750 g, la incidencia de DBP es del 52% y va reduciéndose hasta ser del 7% en aquellos

con peso entre 1,250 y 1,500 g. Cuando requieren surfactante y ventilación mecánica, la incidencia sube al 60% y a las 36 semanas de gestación corregidas al 30%; en tanto que en los EUA se reporta una incidencia que varía entre 20 y 40% en los neonatos. ⁽¹⁰⁾

Definición

La definición anatomopatológica de DBP se caracteriza por el compromiso marcado de la morfología pulmonar, con fibrosis alveolar, atelectasias y áreas hiperinsufladas. La vía aérea pequeña presenta disminución de su calibre, metaplasia escamosa, hipertrofia muscular, edema y fibrosis. Además, se observa remodelación de las arterias pulmonares y disminución de la alveolarización. ^(4,5) La definición clínica es una enfermedad pulmonar crónica de inicio en edad neonatal, caracterizada por dependencia de oxígeno por un período mayor a 28 días, producida por exposición del pulmón a diversas noxas perinatales. ⁽¹²⁾

Fisiopatología

La DBP tiene un origen multifactorial. ⁽¹¹⁾ La prematurez por sí misma es un factor de riesgo decisivo, pero no el único, y la gravedad de la displasia en un recién nacido es determinada también por otros factores. Bhering y colaboradores estudiaron de manera prospectiva en 247 recién nacidos de peso muy bajo al nacer, los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de DBP, y encontraron que la edad gestacional menor a 30 semanas aumenta el riesgo hasta cuatro veces, la ventilación mecánica por más de dos días es tan importante que evitándola se reduce el riesgo de DBP en el 95%, la persistencia de conducto arterioso en la primera semana de vida aumenta 3.9 veces el riesgo de DBP y la pérdida de más del 15% del peso corporal a los siete días de vida aumenta el riesgo casi tres veces. ⁽¹⁴⁾ La propuesta de patogénesis desarrollada por Anita Bhandari y colaboradores es la más consistente hasta este momento. En ella, factores que activen un proceso inflamatorio como barotrauma, volutrauma, hiperoxia, edema pulmonar y sepsis aumentan la presencia de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El desbalance de estas últimas a favor de la inflamación llevará a lesión pulmonar que al ser reparada causa fibrosis y una vascularización y alveolización anormales. Esto,

aunado a una septación anormal en el desarrollo alveolar, conlleva a una menor superficie alveolar y una relación arterioalveolar alterada. La hipertensión arterial pulmonar causada por hipoxia crónica también contribuye a la DBP. En modelos animales se ha identificado proliferación de fibroblastos en la adventicia que proliferan hacia la capa muscular. Aun reduciendo todos los factores de riesgo al mínimo, hay bebés que desarrollan una DBP moderada o hasta severa, lo que sugiere que hay un factor genético que contribuye. Se ha encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), un potente inductor de inflamación, se encuentra aumentado en los bebés que después desarrollan displasia y se ha demostrado parcialmente que la inhibición de los alelos que contribuyen a su formación reducen el riesgo de DBP. ^(4,13)

Factores de riesgo

Predisposición genética o familiar

Los factores genéticos influyen en la susceptibilidad de los recién nacidos para desarrollar DBP. Si el primer gemelo presenta DBP la probabilidad de que el segundo gemelo presente también es del 65%, y cuando no se diagnostica en el primer gemelo, la probabilidad en el segundo gemelo es de 8%. Antecedentes familiares de hiperreactividad de las vías aéreas son más susceptibles. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias tales como IL-6, glicoproteína i30 en sangre de cordón umbilical y la expresión reducida de IL-1 en placenta se asocian a alto riesgo. Los genes asociados a apoproteínas del surfactante y genes proinflamatorios como el 6A6 de la proteína del surfactante A-I se han asociado a mayor incidencia. El factor de transcripción Nrf2 activa el sistema antioxidante enzimático pulmonar y es fundamental ante la exposición a oxígeno. Existen delecciones en el gen Nrf2 que altera la transcripción de factores protectores contra el estrés oxidativo. ⁽¹⁵⁾ En algunos estudios se reportan estimaciones de un componente heredable significativo para DBP en un 78%. ⁽¹⁶⁾

Sexo

En la mayoría de los estudios epidemiológicos de DBP se encontró predominio en el sexo masculino, lo cual se relaciona con una expresión de sistemas antioxidantes

deficientes en los niños al nacimiento. ^(17,18) Sin embargo, de acuerdo con el reporte de un estudio observacional realizado en la ciudad de Guadalajara, México en el 2016, concluye una mayor prevalencia en el género femenino en un 63%. ⁽¹⁹⁾

Edad gestacional

El nacimiento prematuro es el factor más importante en el desarrollo de DBP, además, coexiste la deficiencia de los sistemas enzimáticos y antioxidantes, lo que provoca mayor vulnerabilidad a la lesión secundaria atribuido al uso terapéutico de oxigenoterapia y ventilación mecánica. La frecuencia de DBP en niños menores de 28 semanas de gestación es del 60%, de 32 a 36 semanas del 15 a 20% y de 37 semanas o más el 5%. A pesar de los importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología y del tratamiento de DBP, este padecimiento continúa siendo una causa principal de mortalidad neonatal. ⁽²¹⁾

Bajo peso al nacer

La incidencia de DBP aumenta con la disminución de peso corporal al nacimiento, sobrepasando el 50% en recién nacidos menores de 750 g. ⁽¹⁷⁾

Infección neonatal

Una revisión sistemática sobre asociación entre corioamnionitis y desarrollo de DBP (59 estudios con aproximadamente 15,000 recién nacidos pretérmino) comprueba la asociación aun controlado por varios factores como edad de gestación, peso al nacer y otros. También se correlacionan con la presencia de DBP los niveles elevados de Interleucina (IL) 1 β en muestras obtenidas de lavados de tráquea de neonatos y la presencia en el líquido amniótico de mediadores inflamatorios 5 días antes del parto (IL-6, 1 β u 8 y factor de necrosis tumoral). Finalmente, los niveles elevados de citoquinas en sangre fetal y neonatal se asocian con más DBP. ⁽¹⁵⁾ En las investigaciones llevadas a cabo en RN con menos de 1,000 g de peso se aisló el germen Ureoplasma en el 82% que posteriormente desarrollaron DBP. Otros grupos encontraron relaciones entre la colonización de las vías aéreas por bacterias Gram negativas y micoplasmas en el desarrollo de DBP. Está claro que la infección favorece los procesos inflamatorios en el pulmón. Es controversial si se deberá emprender medidas terapéuticas para erradicar la colonización en los pacientes. La

corioamnionitis y la posible inflamación del pulmón fetal se consideran causantes de las formas no clásicas de DBP. Algunos gérmenes Gram negativos están asociados a las formas más graves de la enfermedad. ^(22,23,24) En una revisión sistemática de 3587 estudios fueron identificados, de los cuales 59 estudios (15 295 pacientes) fueron incluidos, donde la probabilidad muestra que la corioamnionitis estuvo significativamente asociada con el desarrollo de la DBP (OR 1.89, 95%). Esta asociación también se encuentra controlada por varios factores. ⁽²⁵⁾

Enfermedad pulmonar grave

La importancia de esta asociación entre la enfermedad de membrana hialina y DBP permanece aún bajo controversia. La EMH afecta especialmente al RN pretérmino por déficit del surfactante pulmonar. Se presenta como un cuadro de dificultad respiratoria de comienzo inmediato al nacimiento. El déficit de material tensioactivo aumentará la tensión superficial de la interfase aire líquido alveolar; asimismo, condicionará alteraciones debidas a la inmadurez de los sistemas enzimáticos reguladores de la síntesis de surfactante en los neumocitos tipo II a través de inhibición de su liberación a la luz alveolar una vez ya sintetizado. ⁽²⁶⁾ En un estudio epidemiológico sobre DBP, el 90% de ellos tuvieron síndrome de dificultad respiratoria. ⁽¹⁹⁾

Conducto arterioso permeable

La restricción de líquidos en las primeras semanas se asocia con una menor incidencia de DBP a los 28 días de edad. Pero el exceso de fluidos intravenosos, durante los primeros días de vida, puede producir edema pulmonar y complicar la patología subyacente, deteriorar la función pulmonar y predisponer el aumento en los parámetros durante la ventilación mecánica. ^(27,28) La asociación de una cardiopatía tal como el conducto arterioso permeable, predispone al desarrollo de la displasia pulmonar. ^(13,29,30,31,32,33) En estudios observacionales la incidencia general de displasia broncopulmonar fue de 37%, la cual fue mayor en los pacientes con conducto arterial persistente (57,9%) que en los no expuestos (28,2%). ⁽³⁴⁾

Toxicidad por oxígeno

El aire enriquecido con O₂ es beneficioso para mejorar la oxigenación sistémica, pero también puede ser potencialmente perjudicial, ya que favorece la producción de radicales libres como el peróxido de hidrógeno, anión superóxido, radical hidroxilo y especies reactivas de oxígeno. Las especies reactivas de oxígeno pueden modificar el ácido dextrorribonucleico, afectan enzimas y dañan las membranas celulares. En los adultos hay un equilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes. Sin embargo, en los recién nacidos, estos mecanismos aún no están completamente expresados y la presencia de oxígeno y especies reactivas de oxígeno resultan en un estrés oxidativo, el cual se define como el desbalance entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes a favor de un daño tisular. ⁽³⁵⁾

Ventilación mecánica y volutrauma

La ventilación mecánica con volúmenes bajos y/o altos podría sobredistender, tanto a los alvéolos sanos como los enfermos, produciendo un daño pulmonar directo al provocar una disrupción de las células epiteliales y endoteliales. Esta lesión de la barrera alveolocapilar generaría un aumento de la permeabilidad a grandes solutos, con el consiguiente edema pulmonar con alto contenido de proteínas y aumento del flujo linfático. El desarrollo de volutrauma por sí solo condiciona lesión pulmonar ultraestructural representada por los cambios morfológicos y fisiológicos relacionados con la VM. ⁽³⁶⁾ Hay reportes de que al menos en el 95% de los pacientes dependientes de oxígeno estuvo bajo IC 95% con apoyo de ventilación mecánica [OR 20; (2.42-165.28)]. ^(19,20)

Terapia glucocorticoide antenatal

No se observó beneficio en la prevención de DBP severa. Se habla de un efecto dosis dependiente, con mejor resultado después de un tratamiento completo con dos dosis. Incluso se han publicado investigaciones que demuestran un incremento del riesgo de DBP, sobre todo en pacientes que reciben más de un ciclo de corticoides prenatales, en probable relación a la modificación del desarrollo pulmonar normal y al efecto inflamatorio a medio plazo observado como efecto

rebote del efecto antiinflamatorio a corto plazo. Otra posible explicación a la no asociación con el descenso de las tasas de DBP podría ser el incremento de la supervivencia observado en los prematuros tras el tratamiento con corticoides prenatales, así como la dificultad para detectar interacción en los estudios debido a que la mayoría de los pacientes de riesgo elevado son sometidos a tratamiento con corticoides. ^(7,20)

Entre otros factores de riesgo a considerar se encuentra la presencia de infección materna y ruptura prematura de membranas. ⁽³⁷⁾

Cuadro clínico

La enfermedad ocurre en los neonatos, con mayor frecuencia en los pacientes con peso menor de 2,000 g y cuando la edad de gestación es menor a 34 semanas; sin embargo, en los neonatos con peso de 1,200 g y de 32 semanas de edad gestacional tienen una enfermedad pulmonar aguda grave, como síndrome de distrés respiratorio o neumonía, por lo que han recibido ventilación con concentraciones elevadas de oxígeno. El no poder destetar al bebé del ventilador mecánico, entre los 5-10 días de vida, después de un periodo corto de aparente recuperación suele aparecer la enfermedad pulmonar base. El aumento de los requerimientos de oxígeno o de presión en el ventilador con un periodo prolongado de dependencia de oxígeno y retención de CO₂, en ocasiones complicado por PCA o síndromes de escape de aire pulmonar como un neumotórax. El espectro clínico de la DBP es variable en la gravedad relativa de los problemas clínicos que acompañan a esta enfermedad pulmonar, la cual puede ser leve, moderada o grave. ^(29, 30, 31) Las sibilancias, estertores y taquipnea con retracciones son comunes y debido a que hay una alteración en la relación ventilación-perfusión y un incremento en el espacio muerto, suele haber hipoxemia e hipercapnia. Estas características se ven exacerbadas cuando hay edema pulmonar, infecciones o insuficiencia cardiaca derecha. ⁽¹³⁾ La radiografía es muy variable y depende de la etapa en curso y de la severidad. En fases iniciales puede existir leve opacidad difusa y uniforme en ambos campos pulmonares. En etapas más tardías puede haber hiperexpansión y hasta lesiones compatibles con fibrosis y quistes pulmonares que expresan ausencia de

parénquima pulmonar. Sin embargo, no es buena la correlación entre la radiografía de tórax y el estado clínico del recién nacido pretérmino. ⁽¹⁵⁾ La clasificación radiográfica actual de la displasia broncopulmonar se divide en 6 grados que se describen en el cuadro 2.

Grado	Descripción
1	Opacidades tenues no bien definidas que dan al pulmón apariencia de bruma
2	Opacidades definidas, reticulolineales y localizadas centralmente
3	Extensas opacidades reticulolineales, extendidas hacia la periferia del pulmón con tendencia a coalescer en el centro
4	Cambios quísticos definidos pero muy pequeños, además de los cambios del grado 3
5	Áreas opacas, quísticas de igual volumen y quistes mayores que en el grado 4
6	Mayor presencia de áreas quísticas que de áreas opacas. Pulmón con apariencia de bulla

Cuadro 2. Clasificación radiográfica de la Displasia Broncopulmonar. Fuente: Lule-Morales MS. Y Cols. (Julio-Septiembre 2008) La “Nueva” displasia broncopulmonar. Parte I. Rev Inst Nal Enf Resp Mex, 21, 221-234. De Medigraphic base de datos.

Diagnóstico

En los recién nacidos pretérmino con menos de 32 semanas de edad gestacional al nacer, el diagnóstico se hace cuando aún presentan la necesidad de suplemento de oxígeno, o sea a las 36 semanas de edad de la gestación. En los mayores de 32 semanas al nacer, con dependencia de oxígeno por más de 28 días, se ajusta el tiempo de evolución a 56 días de edad postnatal. La DBP puede ser leve, moderada, o severa y es clasificada de acuerdo con la edad gestacional al nacer, su edad postnatal y la necesidad de suplemento de oxígeno o presión positiva, como se describe en el cuadro 1. ^(6,7)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la BDP es manejar los síntomas que la caracterizan, mejorando la función pulmonar, reduciendo el daño y la inflamación, manteniendo una adecuada oxigenación y facilitando el crecimiento pulmonar. Muchas de las estrategias y medicamentos que se usan tienen efectos deletéreos en otros aspectos del paciente. ^(38,39)

Nutricional

Asegurar un aporte nutricional 140-180 cal/Kgdía. Mantener un aumento ponderal entre 15 a 30 gr/día. En caso de no ser posible administrar alimentación vía oral debe usarse sonda nasogástrica por periodos cortos o gastrostomía para periodos de mayor duración. En cada control debe objetivarse antropometría. Vitaminas y elementos traza: ACD, hierro, ácido fólico y sulfato de zinc. Calcio en presencia de enfermedad metabólica ósea. ⁽¹²⁾

Oxigenación

Mantener la saturación de oxígeno entre 88-92% en los menores de 44 semanas o con retina inmadura. En los mayores de 44 semanas o con retina madura se utiliza 93- 95%. ⁽⁴⁰⁾

Diuréticos

El uso de furosemida, hidroclorotiazida y espironolactona han demostrado mejorar oxigenación y mecánica pulmonar, sin embargo, este efecto es de corta duración, y su uso se han asociado a complicaciones como nefrocalcinosis e hipercalciuria. Su uso a largo plazo se ha restringido debido al poco efecto demostrado en supervivencia, duración de la asistencia respiratoria o duración de la administración de oxígeno en pacientes con DBP establecida. La furosemida se utiliza en pacientes con evidencia de congestión pulmonar. ⁽⁴¹⁾

Broncodilatadores

Usar solo en caso de necesidad y si se obtiene una buena respuesta clínica. Recomendado en pacientes con demostrado broncoespasmo. El uso de teofilinas

tiene efecto broncodilatador, diurético y efecto en la musculatura diafragmática; pero para obtener respuesta máxima son necesarios niveles cercanos a los niveles de toxicidad. En cuanto el uso de cafeína, los pacientes que presentan apneas muestran menos efectos colaterales que teofilina. ⁽⁴²⁾

Kinesioterapia

Indicada en pacientes hipersecretores o con atelectasias persistentes. ⁽¹²⁾

Corticoides inhalatorios

Recomendado en pacientes que presentan sibilancias recurrentes, que responden a broncodilatadores y con historia familiar de asma y alergia, se utiliza a dosis bajas. ^(38,39,42)

Complicaciones ^(12,38)

Hipoxemia

Los momentos en los que presentan mayor riesgo de hipoxemia son durante el sueño, especialmente sueño REM, y durante la alimentación. Saturaciones de oxígeno $\geq 93\%$ con oxígeno suplementario demuestran mejor crecimiento, menos eventos asociados a hipoxemia, reducción de la presión de arteria pulmonar y resistencia de la vía aérea y menor incidencia de muerte súbita, hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

Retraso del crecimiento

En pacientes con DBP puede deberse a ingesta inadecuada ya sea por dificultad respiratoria, restricción de volumen, trastorno de deglución, esofagitis por reflujo gastroesofágico, hipoxemia, gasto energético aumentado por aumento del trabajo respiratorio o por uso de medicamentos; obstrucción vía aérea periférica puede presentar episodios recurrentes de sibilancia que requieran uso de broncodilatadores en forma habitual y en casos seleccionados corticoides inhalados.

Obstrucción vía aérea central

Traqueomalacia, broncomalacia, estenosis y granulomas traqueales secundarios a intubación.

Daño post intubación

Estos pueden ser: estenosis subglótica, quistes laríngeos o lesiones de cuerdas vocales. El riesgo de alteraciones del desarrollo neurológico, déficit visual y auditivo, retraso desarrollo psicomotor, parálisis cerebral es inversamente proporcional a la edad gestacional.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Identificar los factores de riesgo para displasia broncopulmonar más frecuentemente encontrados en recién nacidos atendidos en el Hospital Regional 1º de Octubre.

Objetivos específicos

- Reportar la prevalencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos en el servicio de Terapia Intensiva Neonatal en el período comprendido del 1 de Abril de 2018 y 31 de Marzo de 2019.
- Describir las características demográficas, comorbilidad y tratamiento recibido del recién nacido con displasia broncopulmonar tratados en el Hospital Regional 1º de Octubre en el período comprendido del 1 de Abril de 2018 y 31 de Marzo de 2019.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con previa aprobación por parte del Comité de Ética y de Investigación se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se tomaron como material de estudio los expedientes de los pacientes recién nacidos en el área de Obstetricia del Hospital Regional '1° de Octubre', durante el período comprendido del 1 de abril del 2018 al 31 de marzo del 2019, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Fueron tomados todos aquellos expedientes de quienes hayan sido diagnosticados con Displasia Broncopulmonar y sin distinción de sexo.

Se consideraron como criterios de exclusión: Expedientes clínicos de recién nacidos con las siguientes características: neumonía asociada a los cuidados de la salud o cardiopatía congénita como única causa de insuficiencia respiratoria, neumopatía intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis quística y los nacidos en otra unidad hospitalaria diferente del Hospital Regional 1° de Octubre. Se consideraron criterios de eliminación a los expedientes clínicos incompletos o mal conformados.

El tipo de muestreo no probabilístico fue por conveniencia, en donde se enlistaron a todos los expedientes clínicos de los recién nacidos con diagnóstico de displasia broncopulmonar atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional 1° de Octubre entre 1 de abril de 2018 y el 31 de marzo de 2019. Se revisó intencionadamente cuáles de los factores de riesgos descritos en la literatura se encontraban en el expediente, los cuales se registraron en una hoja de recolección de datos, que incluyeron los factores predisponentes tanto maternos como del recién nacido. El tratamiento de los registros resultantes se realizó mediante medidas de frecuencia, porcentaje, media y desviación estándar.

RESULTADOS

El análisis de esta investigación se realizó en base a resultados de estadística descriptiva, para lo cual se revisaron un total de 78 expedientes de pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional 1o. de Octubre del ISSSTE en el período comprendido del 1 de abril del 2018 al 31 de marzo de 2019, de los cuales solo el 26.9% (21 expedientes) cumplen con los criterios de inclusión descritos para displasia broncopulmonar. De los 21 expedientes registrados y con diagnóstico de displasia broncopulmonar se encontraron diversos grados de severidad de acuerdo con la clasificación, a saber: 16 con displasia broncopulmonar leve lo que representa el 76%, 3 pacientes correspondiente al 14% con afección moderada y únicamente 2 pacientes correspondientes al 10% con afección severa. Gráfico 1.

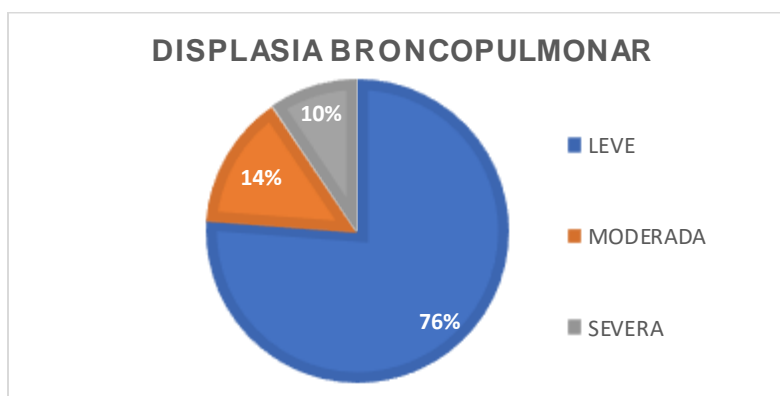


Gráfico 1. Distribución de la severidad de la displasia broncopulmonar.

Respecto al sexo, observamos que la displasia broncopulmonar afecta predominantemente al sexo femenino un 57% (12 pacientes), mientras que al sexo masculino 43% (9 pacientes). Gráfico 2.

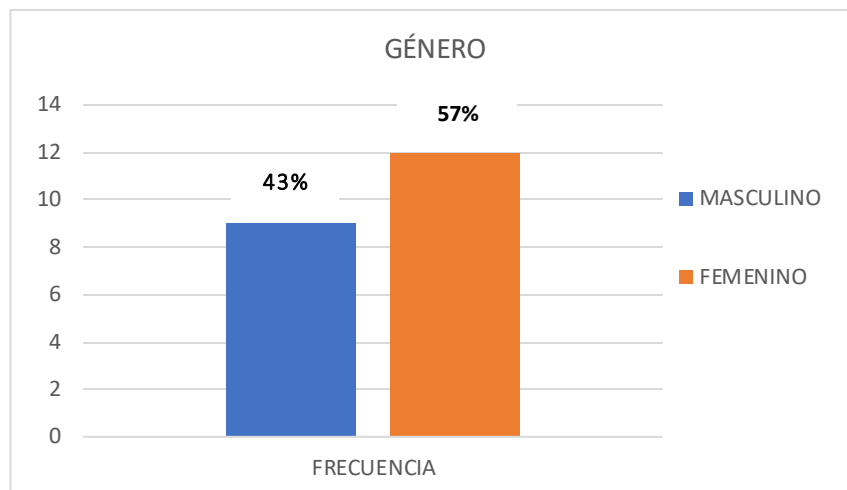


GRÁFICO 2. Género de los recién nacidos con displasia broncopulmonar.

En cuanto a la edad gestacional, de los pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar se observó que el 100% de los pacientes se encontraban en el rango de recién nacido pretérmino con predominio del grupo de edad entre 28 a 32 semanas de gestación; representando 66.6% de los pacientes (14 pacientes). Gráfico 3. La edad gestacional promedio fue de 30 semanas con una desviación estándar de 2.77 semanas de gestación. Gráfico 4.

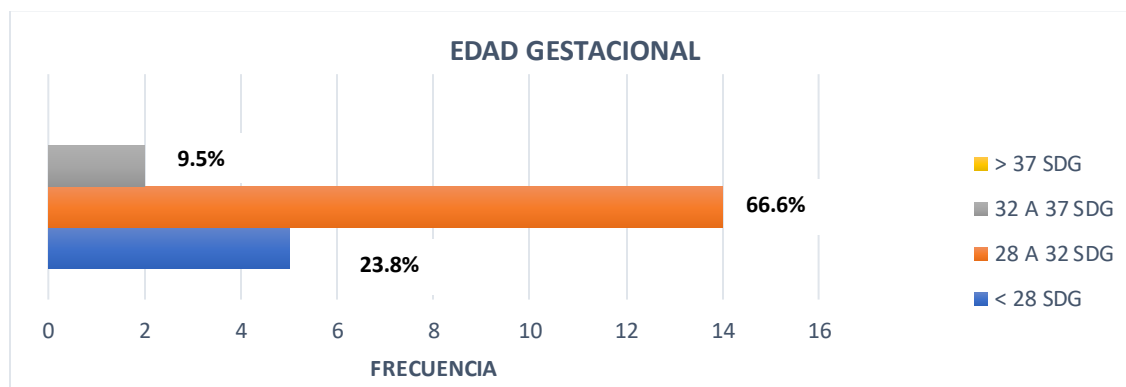


GRÁFICO 3. Distribución de las semanas de gestación de los recién nacidos con displasia broncopulmonar.

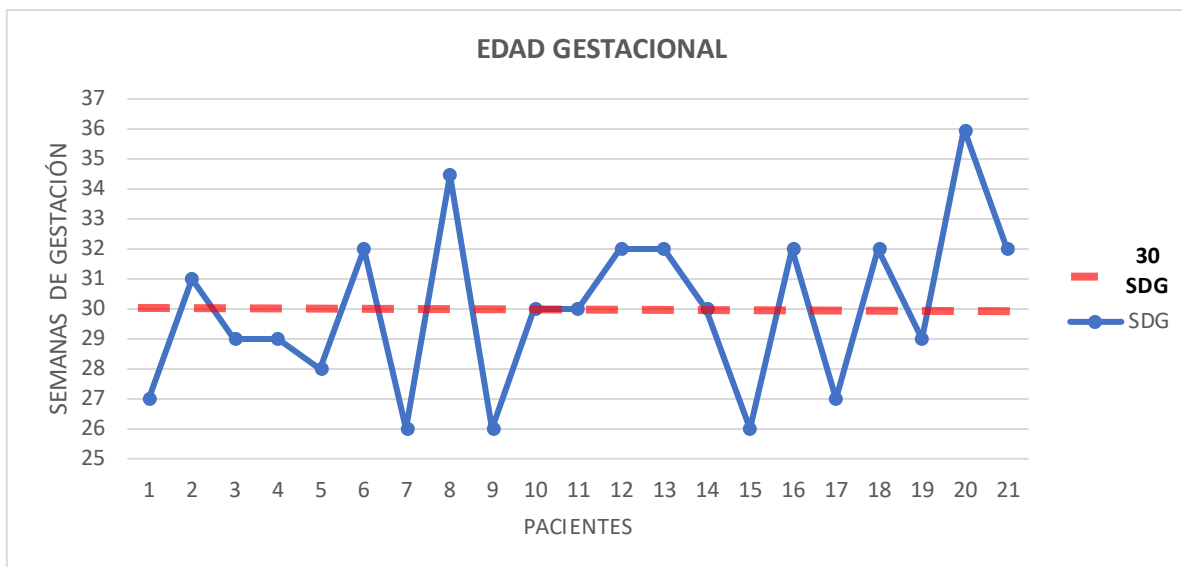


GRÁFICO 4. Frecuencia de las semanas de gestación de los recién nacidos con displasia broncopulmonar.

De acuerdo con los factores de riesgo que analizamos en los pacientes, se encontró que la displasia broncopulmonar afecta en su mayoría a quienes nacieron con peso de entre 1001 a 1500 gramos en un 52.3% (11 pacientes), 23.8% (5 pacientes) con peso menor a 1000 gramos y 23.8% (5 pacientes) con peso mayor a 1500 gramos. Encontrando un peso promedio de 1394 gramos en este grupo de pacientes analizados con una desviación estándar de 591.09 gramos. Gráfico 5.

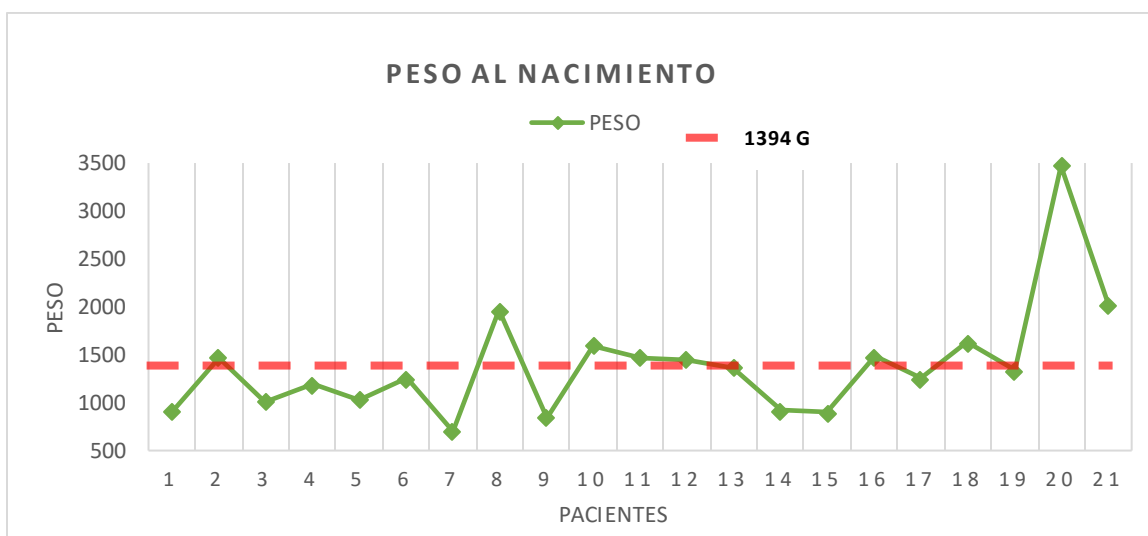


GRÁFICO 5. Peso promedio en gramos de los recién nacidos con displasia broncopulmonar.

En cuanto a la administración de surfactante en el período inmediato posnatal, observamos que 18 pacientes que representan el 86% del total con displasia broncopulmonar, contaba con este antecedente. Gráfico 6.

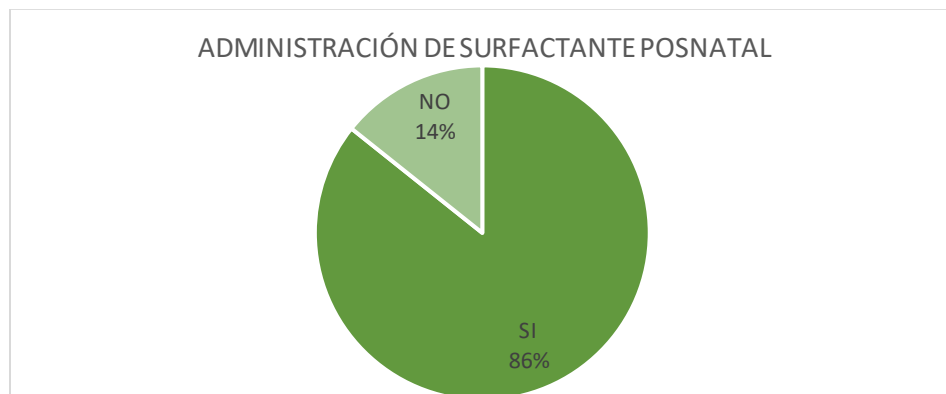


GRÁFICO 6. Distribución de administración de surfactante posnatal en los recién nacidos con displasia broncopulmonar.

Dentro de las patologías asociadas observamos que la enfermedad pulmonar grave correspondiente al Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) representó el 86% (18 pacientes). El conducto arterioso permeable representó el 43% (9 pacientes). Con referencia a la infección neonatal observamos que 81% (17 pacientes) de los recién nacidos con displasia broncopulmonar cursaron con sepsis neonatal. Gráfico 7.

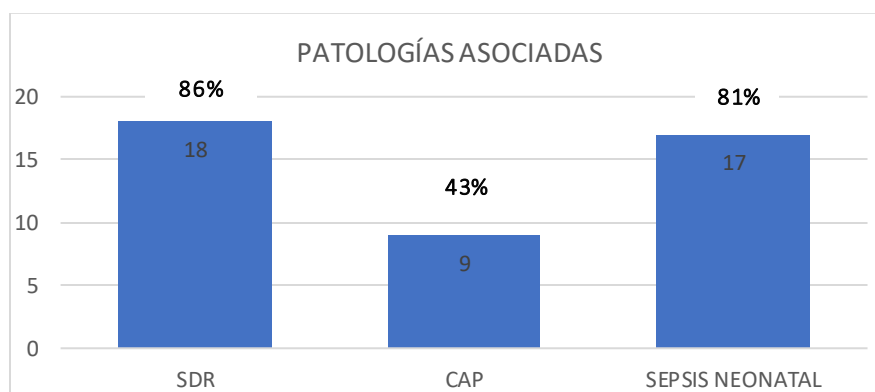


GRÁFICO 7. Relación de los recién nacidos con displasia broncopulmonar y el antecedente de síndrome de dificultad respiratoria (SDR), conducto arterioso permeable y sepsis neonatal.

En relación a las fases de ventilación utilizadas durante el tiempo de oxigenoterapia ≥ 28 días en los expedientes analizados de pacientes que desarrollaron displasia broncopulmonar, observamos un predominio del uso de fase I de la ventilación a través de puntas nasales en el 100% de los pacientes (21 pacientes) con una exposición media de oxígeno de 12.8 días; oxígeno indirecto en el 100% (21 pacientes) con una exposición media de 11 días; casco cefálico en 80.9% (17 pacientes) con una exposición media de 3.6 días; respecto a la fase II de la ventilación a través del uso de CPAP nasal fue de 85.7% (18 pacientes) con una exposición media de 2.8 días y la fase III se utilizó en un 90.4% (19 pacientes) todos ellos con uso de ventilación mecánica convencional, con una exposición media de 11.3 días, y no se requirió del uso de ventilación de alta frecuencia (VAFO). Gráfico 8 y 9. Al momento del diagnóstico, el 23.8% (5 pacientes) se encontraba sin necesidad de oxígeno, el 38% (8 pacientes) con oxígeno indirecto, solo el 9.5% (2 pacientes) con casco cefálico, el 23.8% (5 pacientes) con puntas nasales, ninguno en CPAP nasal y únicamente el 4.7% (1 paciente) se encontraba con intubación endotraqueal. Gráfico 10.

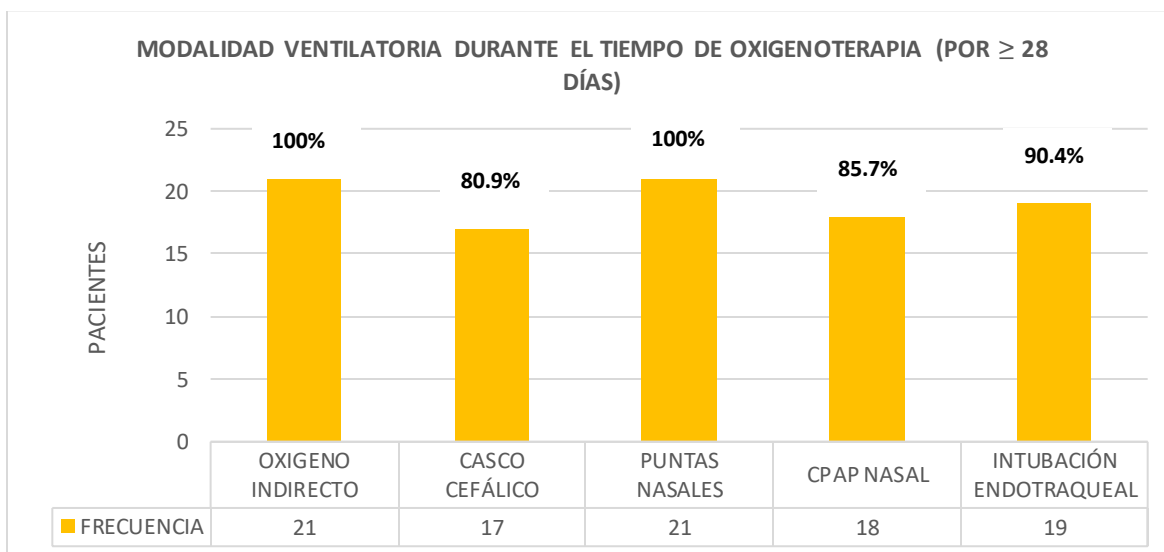
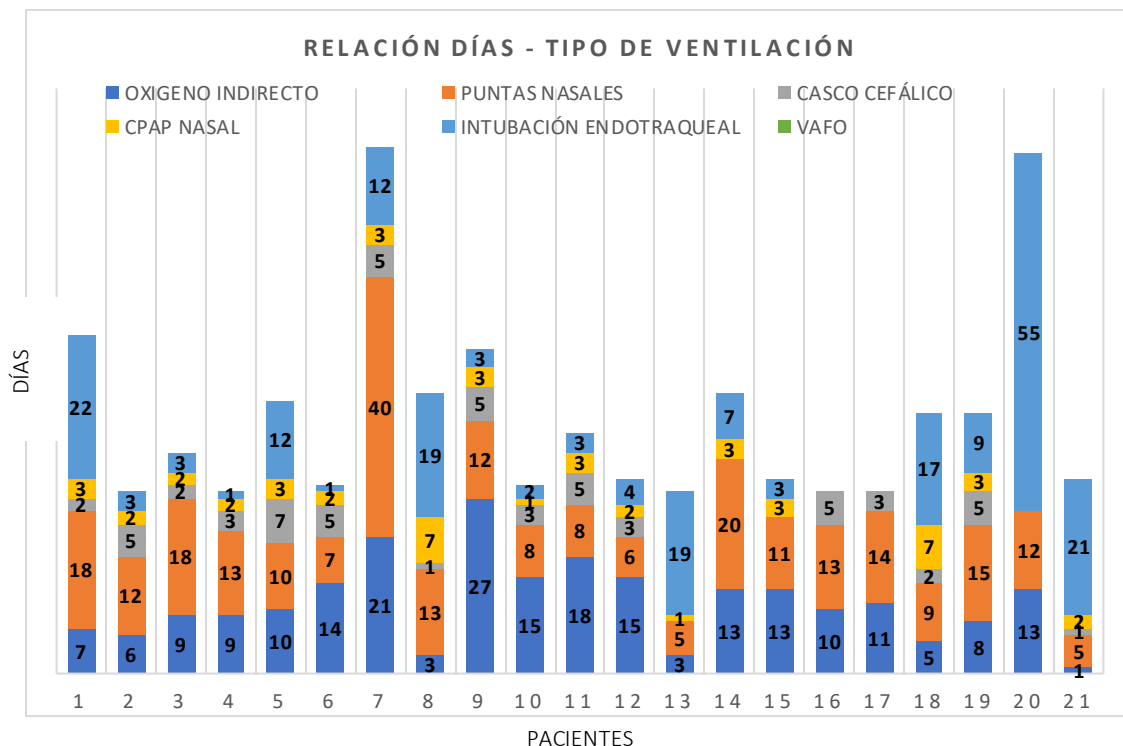


GRÁFICO 8. Modalidad ventilatoria durante el tiempo de oxigenoterapia (por ≥ 28 días) en los recién nacidos con displasia broncopulmonar.



GRÁFICA 9. Relación del tipo de ventilación y días de oxigenoterapia por ≥ 28 días en los recién nacidos con displasia broncopulmonar, así como la exposición media de oxígeno de cada uno.

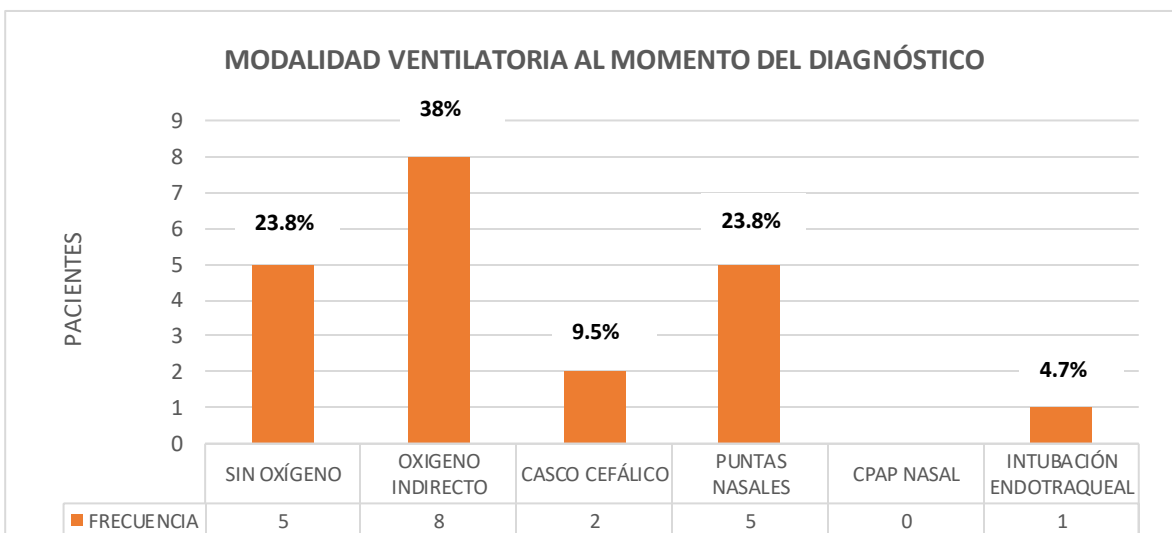


GRÁFICO 10. Frecuencia de la modalidad ventilatoria encontrada al momento del diagnóstico de displasia broncopulmonar en los expedientes analizados.

En cuanto a la predisposición genética, en ningún recién nacido estuvo presente.

Otras de las variables fue la administración de esteroide durante el período prenatal observamos que el 86% correspondiente a un total de 18 pacientes, contaban con el antecedente. Gráfico 11.

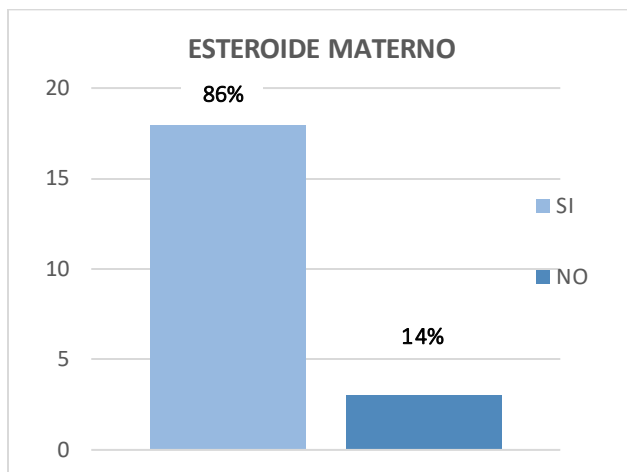


GRÁFICO 11. Distribución de administración de esteroide materno.

Otro factor de riesgo analizado es la ruptura de membranas, que se presentó en un 29% (6 pacientes), con un tiempo medio de 21.1 horas y desviación estándar de 4.79 horas. Gráfico 12.

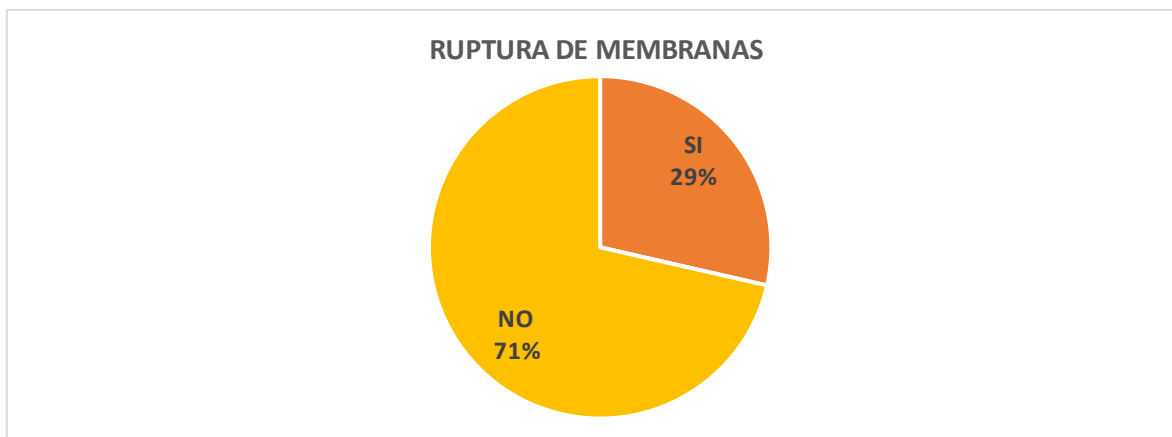


GRÁFICO 12. Relación de los recién nacidos con displasia broncopulmonar y el antecedente de ruptura de membranas.

El antecedente materno de infección catalogado como otro factor de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar, fue observado en los expedientes que la infección de vías urinarias se presentó con mayor frecuencia con un porcentaje total de 42.8% (15 pacientes), la cervicovaginitis en un 4.7% (7 pacientes) y una infección mixta, es decir infección de vías urinarias y cervicovaginitis en un 28.5% (6 pacientes) y tan solo el 14.2% (3 pacientes) no presentó alguna infección. Gráfico 13.

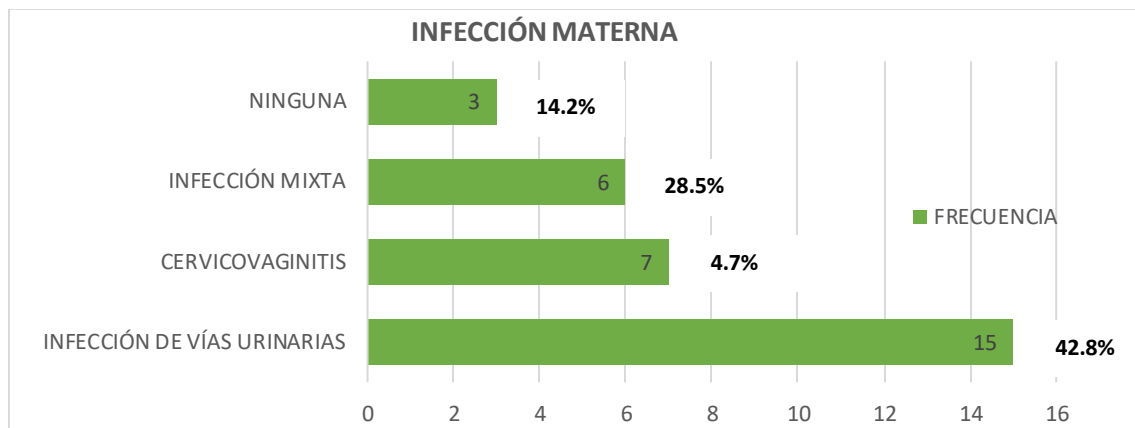


GRÁFICO 13. Frecuencia del tipo de infección materna en los recién nacidos con displasia broncopulmonar.

DISCUSIÓN

En el presente estudio realizado en el Hospital Regional 1o. de Octubre del ISSSTE, se encontraron 78 pacientes admitidos a la UCIN, de éstos 21 cumplieron con los criterios diagnósticos de Displasia Broncopulmonar que definió el consenso de las Instituciones Nacionales de Salud de América Latina en el 2001, ⁽²⁾ reportándose una prevalencia de 26.9%.

Predominó la presentación leve en 76% (16 pacientes) y Farstad T. y colaboradores ⁽¹⁸⁾ reportan el 81.8% como moderada-severa, así como una mayor frecuencia del sexo masculino en 63.3%, a diferencia de nuestro estudio donde predominó el femenino en 57% (12 pacientes). El 100% fueron prematuros, más frecuente entre 28-32 semanas de gestación (66.6%) y una edad promedio de 30 semanas, sin embargo, Lule M. y colaboradores ⁽³⁵⁾ observaron que el 60% fueron <28 semanas; el 52.3% (11 pacientes) nacieron de 1001-1500 gramos, con peso promedio de 1394 gramos \pm 591.09 gramos, mientras que Hernández L. y colaboradores ⁽¹⁰⁾ reportan que el 60% fueron <1000 gramos; estas diferencias probablemente se deban a que la mayoría de nuestros pacientes fueron >28 semanas, o bien, no llegaron a los 28 días de vida.

La administración de surfactante fue de 86% (18 pacientes) mientras que Farstad T. y colaboradores ⁽¹⁸⁾ reportan un 45%. El SDR se presentó en 86% (18 pacientes) y García E. y colaboradores ⁽¹⁹⁾ reportan el 90%. El conducto arterioso permeable se observó en 43% (9 pacientes), concordando con múltiples revisiones ^(13,29,30,31,32,33) como la de Tamayo M. y colaboradores ⁽³⁴⁾ que reportan un 57.9%. La infección neonatal se encontró en 81% (17 pacientes), coincidiendo con la literatura internacional ^(15, 22,23,24,25).

Con relación a la fase I de la ventilación, el uso de oxígeno indirecto fue de 100% así como de las puntas nasales, con una exposición media de oxígeno de 11 y 12.8 días respectivamente; la fase II (CPAP nasal) fue de 85.7% (18 pacientes) con una media de 2.8 días y la fase III fue de 90.4% (19 pacientes) con una media de 11.3 días, todos con ventilación mecánica convencional y ninguno ameritó VAFO. Coincidimos con García E. y colaboradores ⁽¹⁹⁾ que el 100% tuvieron dependencia

de oxígeno y que al menos el 95% estuvo bajo ventilación mecánica; al momento del diagnóstico, el 38% (8 pacientes) estaban apoyados con oxígeno indirecto. No se encontraron estudios que evalúen el tiempo de exposición media al oxígeno en las modalidades ventilatorias ni cual estuvo presente al diagnóstico.

Levoie P. y colaboradores ⁽¹⁶⁾ demostraron la susceptibilidad genética, sin embargo, no lo encontramos en ningún paciente.

Rutkowsja M. y colaboradores ⁽²⁰⁾, reportan que el 80% de las madres recibieron esteroide prenatal y en nuestro estudio fue de 87.7% (18 pacientes). La ruptura de membranas se presentó en 29% (6 pacientes) con un tiempo promedio de 21.1 horas \pm 2.79 horas; semejante a Maya J. y colaboradores ⁽³⁷⁾ en 28.9%.

Respecto a la infección materna, Tamayo M. y colaboradores ⁽³⁴⁾ reporta la de vías urinarias en 44.9%, siendo la más frecuente como en nuestro estudio en 42.8% (15 pacientes).

CONCLUSIONES

La displasia broncopulmonar es una entidad que afecta principalmente a los recién nacidos que ingresan a unidades de cuidados intensivos neonatales, y la prevalencia en nuestro estudio de 26.9% se relaciona de manera similar a la reportada en la literatura internacional. Concluimos que nuestra población presentó la mayoría de los factores de riesgo asociados comúnmente a la displasia broncopulmonar, entre ellos destacando la prematurez y las comorbilidades asociadas. Aunque se ha descrito la predisposición genética como factor de riesgo, no fue posible la asociación en este trabajo.

La asistencia ventilatoria y no solo la ventilación mecánica, sino también el apoyo de una fase I de la ventilación, es una intervención que incrementa el riesgo de daño pulmonar y fue utilizada frecuentemente en nuestra población estudiada. Estas técnicas ventilatorias, así como la administración de esteroide prenatal y surfactante posnatal, a pesar de que han mejorado la sobrevivencia de los prematuros también han incrementado proporcionalmente el desarrollo de esta entidad nosológica.

Se deberán considerar varios de los factores de riesgo ya que son potencialmente modificables y así realizar las intervenciones oportunas en las unidades de cuidados intensivos neonatales para impactar en los índices de sobrevivencia y en la calidad de atención a los recién nacidos del servicio de neonatología del hospital. Se sugiere la realización de un estudio con mayor número de pacientes para que exista mayor confiabilidad en los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kinsella, J, Greenough A, Abman S. Bronchopulmonary Dysplasia. *Lancet*, 2006;367:1421-31.
- (2) Jobe A, Bancalari E, Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal Of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001;163:1723-29.
- (3) Gien J, Kinsella J. Pathogenesis and treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Current Opinion in Pediatrics*, 2011;23:305-13.
- (4) Corpus R, Pérez C, García S, Gutiérrez I, Serna F, Góngora J. La displasia broncopulmonar y su tratamiento nutricional. *Rev Inst Enf Resp Mex*, 2009;21:235-40.
- (5) Sánchez M, Moreno J, Botet F, Fernandez J, Herranz G, Rite S y Cols. Displasia Broncopulmonar: definiciones y clasificación. *Asociación Española de Pediatría*, 2013;79;205-74.
- (6) Gasque J. Displasia Broncopulmonar. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2010;77:27-37.
- (7) Northway W, Rosan R, Porter D, Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England Journal Of Medicine*, 1967;276:357-68.
- (8) Shennan A, Dunn M, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins E. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*, 1988;82:527-32.
- (9) Van Marter L, Pagano M, Allred E, Leviton A, Kuban K. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *Journal Pediatrics*, 1992;120:938-46.
- (10) Hernandez L, Téllez J, Salinas V, Zapata J. Factores de riesgo para desarrollo de displasia broncopulmonar neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2002;59:461-69.
- (11) Jensen E, Schmidt B, Epidemiology of Bronchopulmonar Dysplasia. *Birth Defects Research (Part A)*, 2014;100:145–57.
- (12) Pizarro E, Oyarzún M. Actualización en displasia broncopulmonar. *Neumología pediátrica*. 2016;11:76-80.

- (13) Duck E, Cullen P, Salgado E, Guzmán B. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión bibliográfica. Asociación Médica Centro ABC. 2012;57:223-31.
- (14) Bhering C, Mochdece C, Moreira M, Rocco J, Sant'Anna G. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day old infants. *Jornal de Pediatria*. 2007;83:163-70.
- (15) Sola A, Fariña D, Mir R, Golombek S, y Miembros de Consenso Clínica de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN). Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. *Neoreviews*. 2018;19:712-34.
- (16) Lavoie P, Pham C, Jang K. Potencial hereditario de displasia broncopulmonar definida por la declaración de consenso del Instituto Nacional de Salud.
- (17) Morcillo F, Izquierdo I, López J. Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. Cobos N y Pérez Yarza E editores. *Tratado de Neumología*. 2da. Edición. Madrid: Ergon;315-42.
- (18) Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T. Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Bronchopulmonary dysplasia- prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Pediátrica*. 2011;100:53-8.
- (19) García-Morales E, García-Camarena H, Angulo E, Reyes V, Barrera J, Hernández L y cols. Perfil epidemiológico de prematuros con displasia broncopulmonar en tercer nivel de atención. *Rev Med MD*. 2017;8:171-76.
- (20) Rutkowska, M, Hożejowski R, Helwich E, Borszewska-Kornacka M, Gadzinowski J. Severe bronchopulmonary dysplasia – incidence and predictive factors in a prospective, multicenter study in very preterm infants with respiratory distress syndrome. *The Journal of Maternal- Fetal y Neonatal Medicine*. 2018;32:1958-1964.
- (21) Bhandari V, Gruen J. The Genomics of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neoreviews*. 2007;8:336-44.
- (22) Kotecha S. Cytokines in chronic lung disease of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1996;155(suppl 2):s14-17.

- (23) Watterberg K, Demers L, Scott S, Murphy S. Chorioamnionitis and Early Lung Inflammation in Infants in Whom Bronchopulmonary Dysplasia Develops. *Pediatrics*. 1996;97:210-15.
- (24) Yoon B, Romero R, Jun J, Park K, Park J, Ghezzi F et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:825-30.
- (25) Hartling L, Liang Y, Lazane-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012;97:F8-17.
- (26) Sehdev H, Abbasi S, Robertson P, Fisher L, Marchiano D, Gerdes J, et al. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1409-13.
- (27) Kresch M, Clive J. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol*. 1998;18:276-83.
- (28) Bell E, Warburton D, Stonestreet B, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med*. 1980;302:598-604.
- (29) Davies J, Rosenfeld W. Chronic lung disease. MacDonald M, Mullett M, Seshia M, editores. *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005;578-99.
- (30) Tapia J, Sola A. Enfermedad Pulmonar Crónica. Sola A y Urman J editores. *Cuidados Intensivos Neonatales*. 4a edición. Científica Interamericana. 2002;1170-88.
- (31) Parad R. Bronchopulmonary Dysplasia. Cloherty J, Eichenwald E, y Stark A. *Manual Of Neonatal Care*. 6th ed. 2008;373-82.
- (32) Jobe A, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. NICHD/ NHLB/ORD Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-29.

- (33) American Thoracic Society Documents Statement On The Care Of The Child With Chronic Lung Disease Of Infancy And Childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168: 356-96.
- (34) Tamayo M, Maya I, Betancourt M, Salinas A. Conducto arterial persistente y desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con muy bajo peso al nacer. *Pediatría.* 2012;45:23-35.
- (35) Lule M, Guzmán A, Sierra M, Torres J. La “Nueva” displasia broncopulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2008;21:221-34.
- (36) Adam E, Harrison M, Counsell S, Allsop J, Kennea N, Hajnal J, et al. Increased lung water and tissue damage in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2004;145:503-07.
- (37) Maya-Barrios J, Perdigón J, Torres P, Hernández L, Jiménez I. Frecuencia de Factores de Riesgo en Pacientes con Displasia Broncopulmonar. *Revista Mexicana de Pediatría.* 2015;82:192-96.
- (38) Palomino M, Morgues M, Martinez F. Management Of Infants With Chronic Lung Disease Of Prematurity In Chile. *Early Human Development.* 2005;85:143-49.
- (39) Vaucher Y. Bronchopulmonary Dysplasia: An Enduring Challenge. *Peds In Rev.* 2002;23:349-58.
- (40) Saugstad O, Aune D. Optimal Oxygenation Of Extremely Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis And Systematic Review Of The Oxygen Saturation Target Studies. *Neonatology.* 2014;105:55–63.
- (41) Stewart A, Brion L, Ambrosio I. Diuretics Acting On The Distal Renal Tubule For Preterm Infants With (Or Developing) Chronic Lung Disease. *Cochrane Database Of Systematic Reviews.* 2011; Issue 1.
- (42) Ng G, Da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators For The Prevention And Treatment Of Chronic Lung Disease In Preterm Infants. *Cochrane Database Of Systematic Reviews.* 2012; issue 2.