



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**SEGUIMIENTO A LOS 4 AÑOS DE EDAD DE RECIÉN
NACIDOS
PRETÉRMINO CON DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA
BRONCOPULMONAR, COMORBILIDADES RESPIRATORIAS Y
SUS CONSECUENCIAS EN LA GANANCIA PONDERAL. SERIE
DE
CASOS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA
PRESENTA:**

DR. MIGUEL ANGEL MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA**

**DRA. GLORIA LOPEZ NAVARRETE
DIRECTOR DE TESIS**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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



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.

INDICE GENERAL

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVO PRINCIPAL.....	16
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS	
BIBLIOGRAFICAS.....	26
ANEXOS.....	28

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE LA TESIS

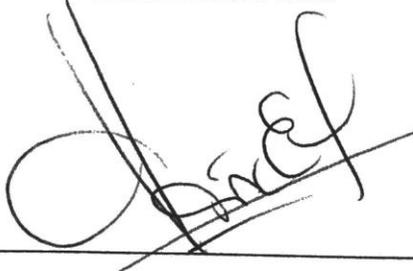
**SEGUIMIENTO A LOS 4 AÑOS DE EDAD DE RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CON DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA
BRONCOPULMONAR, COMORBILIDADES RESPIRATORIAS Y
SUS CONSECUENCIAS EN LA GANANCIA PONDERAL. SERIE DE
CASOS**



**DRA. VIRIDIANA GÓRBEA CHAVEZ
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD.**



**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
PROFESORA TITULAR EN EL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA.**



**DRA. GLORIA LOPEZ NAVARRETE
DIRECTORA DE TESIS.**

SEGUIMIENTO A LOS 4 AÑOS DE EDAD DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR, COMORBILIDADES RESPIRATORIAS Y SUS CONSECUENCIAS EN LA GANANCIA PONDERAL. SERIE DE CASOS

RESUMEN:

Introducción: La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable.

Esta enfermedad sigue constituyendo una de las secuelas más frecuentes de los prematuros, a pesar de que se emplean medidas para su prevención, en especial a los recién nacidos de muy bajo y de extremadamente bajo peso al nacimiento.

Material y Métodos: Madres de recién nacidos prematuros o de bajo peso hospitalizados en el servicio de neonatología hospitalizados en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPer) en el período comprendido entre 1º de diciembre del 2010 al 30 de noviembre del 2012, a los cuales se les realizó control en el área de seguimiento pediátrico hasta al menos los 6 años de vida. Se analizarán los datos mediante Excel 20016.

Resultados: Se hizo búsqueda de pacientes de base de datos de pacientes prematuros con antecedente de displasia broncopulmonar a los cuales se les llevó control en el INER (Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias), se le dio seguimiento en el área de seguimiento pediátrico, se buscó somatometría al nacimiento, así como medidas de peso, talla, perímetro cefálico.

La edad gestacional al nacimiento osciló entre las 26 SDG hasta las 33.1 SDG , con una media de 29.6 SDG , peso al nacimiento desde 665 grs hasta 1550 grs, con una media de 1150 grs, de los cuales 3 de los pacientes se encontraron dentro de la percentil 3--10 de peso en RNPT de muy bajo peso al nacimiento en las tablas de intergrowth, 3 dentro de la percentil 10--50 y uno por arriba de la p90.

Presentaron una talla al nacimiento desde 30 cm hasta los 39.5 cm, con una media de 36.2 cm. De los cuales, 4 se encontraron dentro de la percentil 3--10 , uno dentro de la percentil 10--50 y solo uno entre la percentil 50--90.

El perímetro cefálico al nacimiento abarcó desde los 22.7 cm hasta los 30 cm, con una media de 26.4 cm, 6 de los 7 se ubicaron en la percentil 10-50 y uno en la percentil 90-97.

Conclusiones:

La displasia broncopulmonar es una enfermedad de gran importancia en el recién nacido pretérmino y , si se además se agrega una pobre ganancia ponderal durante los primeros años de vida, las enfermedades respiratorias durante las primeras etapas de la vida pueden presentarse más frecuentemente en este tipo de pacientes.

SEGUIMIENTO A LOS 4 AÑOS DE EDAD DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR, COMORBILIDADES RESPIRATORIAS Y SUS CONSECUENCIAS EN LA GANANCIA PONDERAL. SERIE DE CASOS

1. Resumen

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable.

Esta enfermedad sigue constituyendo una de las secuelas más frecuentes de los prematuros, a pesar de que se emplean medidas para reducir la exposición a la inflamación del feto y del recién nacido prematuro, tales como el uso de concentraciones de oxígeno cada vez menores desde el nacimiento, hacer un manejo menos invasivo de la asistencia respiratoria y mejorar el estado nutricional de los recién nacidos más inmaduros, en especial los que nacen con peso inferior a 1.000 g.

Pero esta tendencia a disminuir su incidencia no se observa en todas las series, siendo una de las posibles explicaciones de este efecto el empleo de diferentes definiciones o la aplicación de distintos criterios de «normalidad» en la oxigenación.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico clínico es sencillo, manifestándose como un incremento del trabajo respiratorio y la necesidad de administrar oxígeno suplementario para mantener una adecuada oxigenación.

Sin embargo, esta expresión clínica no siempre es interpretada de forma uniforme y plantea dificultades a la hora de definir la presencia o no de alteraciones en la función pulmonar. Por ello, los términos empleados a lo largo de los últimos años han ido cambiando, intentando identificar mejor a los recién nacidos con DBP. Inicialmente, fue descrita por Northway et al. en 1967 como la secuela final del distrés respiratorio del recién nacido tratado con ventilación mecánica. Esta primera descripción hacía referencia a recién nacidos de 34 semanas de gestación y pesos de 2.200 g, con una mortalidad del 67%. A la vez que esta primera descripción, aparecieron otras que hacían referencia a la misma forma de evolución de los cuadros de insuficiencia respiratoria en prematuros. Las consecuencias de la inmadurez pulmonar se hacían más manifiestas al emplear altas concentraciones de oxígeno y presiones elevadas en los respiradores en

una época en la que el uso de esteroides antenatales y de surfactante exógeno posnatal no era todavía posible.

Objetivo: Conocer la frecuencia con que se presentan comorbilidades respiratorias en el recién nacido pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar en la etapa neonatal y hasta los 4 años de edad y su repercusión en la ganancia ponderal en pacientes del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPer).

Material y Métodos: Madres de recién nacidos prematuros o de bajo peso hospitalizados en el servicio de neonatología hospitalizados en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPer) en el período comprendido entre el 1º de diciembre del 2010 al 30 de noviembre del 2012, a los cuales se les realizó control en el área de seguimiento pediátrico hasta al menos los 6 años de vida. Se analizarán los datos mediante Excel 2016.

2. Introducción

El parto pretérmino es el principal problema obstétrico en la actualidad. Su diagnóstico y tratamiento oportuno son de importancia básica en el manejo de la prematuridad. La OMS, definió como prematuro al producto de edad gestacional menor de 37 semanas cumplidas (259 días) con peso al nacer menor de 2.500 g.

Cada año hay alrededor de 13 millones de partos pretérminos en el mundo.

La mayoría de estos nacimientos se presenta en países emergentes.

Se estima que la prematuridad afecta entre el 5 y 10 % de los nacimientos a nivel internacional, teniendo una mayor incidencia en los países subdesarrollados.

En México, el instituto nacional de perinatología reporta una incidencia de prematuridad de 19.7 %, que contribuye con 38.4 % de muertes neonatales, por lo que se ubica como la primera causa de mortalidad perinatal.

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable.

Esta enfermedad sigue constituyendo una de las secuelas más frecuentes de los prematuros, a pesar de que se emplean medidas para reducir la exposición a la inflamación del feto y del recién nacido prematuro, tales como el uso de concentraciones de oxígeno cada vez menores desde el nacimiento, hacer un manejo menos invasivo de la asistencia respiratoria y mejorar el estado nutricional de los recién nacidos más inmaduros, en especial los que nacen con peso inferior a 1.000 g.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico clínico es sencillo, manifestándose como un incremento del trabajo respiratorio y la necesidad de administrar oxígeno suplementario para mantener una adecuada oxigenación. Sin embargo, esta expresión clínica no siempre es interpretada de forma uniforme y plantea dificultades a la hora de definir la presencia o no de alteraciones en la función pulmonar.

Inicialmente, fue descrita por Northway et al. en 1967 como la secuela final del distrés respiratorio del recién nacido tratado con ventilación mecánica. Esta primera descripción hacía referencia a recién nacidos de 34 semanas de gestación y pesos de 2.200 g, con una mortalidad del 67%.

Desde aquella época hasta los tiempos actuales, hemos asistido a un incremento impensable en la supervivencia de los recién nacidos más inmaduros, además de a una reducción notable en sus secuelas. Este hecho ha dado lugar a que presenciemos otra forma de enfermedad pulmonar, que probablemente tenga una fisiopatología diferente.

Empleando modelos experimentales en los que sí se emplean esteroides antenatales, surfactante posnatal, concentraciones bajas de oxígeno y una ventilación mecánica poco agresiva, se ha visto cómo ocurre un daño pulmonar caracterizado por una alteración en el desarrollo alveolocapilar que corresponde con lo que conocemos hoy como nueva DBP, cuya característica fundamental es la interrupción del crecimiento pulmonar distal que afecta tanto a la vía aérea como a los vasos sanguíneos, y que se manifiesta fisiológicamente como una reducción en la superficie de intercambio gaseoso con limitación funcional al ejercicio, hipertensión pulmonar y pobre tolerancia a las infecciones respiratorias. Esta nueva forma de expresión de esta enfermedad correlaciona con el hecho de que hasta 2 terceras parte de los recién nacidos que desarrollan DBP no han tenido una enfermedad pulmonar importante al nacer. El cambio de la expresividad clínica a lo largo de los últimos años ha motivado, en gran medida, que el diagnóstico clínico sea a veces complejo y ha contribuido a los cambios en las definiciones de la DBP.

La displasia broncopulmonar (DBP) se desarrolla por el nacimiento prematuro, interrumpiendo la embriología del parénquima pulmonar normal (etapa sacular) y como consecuencia, la detención del desarrollo alveolar y vascular, condición que ocasiona inmadurez pulmonar concomitante en el recién nacido prematuro (RNP), se presentará inmadurez metabólica que se expresa por la deficiencia de la síntesis del surfactante pulmonar, enzimas y moléculas antioxidantes, lo que predispone a mayor vulnerabilidad en las vías aéreas al uso terapéutico no controlado de oxigenoterapia, presión positiva durante la reanimación neonatal y/o volumen corriente "**bajos y altos**" durante la asistencia mecánica ventilatoria (AMV) e infección de la vía aérea baja por bacterias Gram negativas y vertical por micoplasma materno.

La presencia prematura del oxígeno en las vías aéreas facilitará la actividad oxidante de las especies reactivas del oxígeno (ERO), que se comportarán como vectores que causarán daño pulmonar en la "Nueva" DBP.

Existe una gran variabilidad en la incidencia de DBP en los diversos centros. Se estima que en los Estados Unidos se afectan de 5,000 a 10,000 lactantes cada año o alrededor de 2 a 3 por 1,000 nacidos vivos.

En los neonatos ventilados la incidencia de DBP es de 20%. El riesgo de DBP se incrementa al disminuir el peso al nacer y la edad gestacional. De acuerdo con el peso, la frecuencia DBP es mayor del 85% en los neonatos de 500 a 699 g, que disminuye hasta el 3% en aquéllos con peso al nacer mayor de 2,000 g.

Fenton et al,¹³ realizaron el seguimiento prospectivo de 1,346 RN, con menos de 32 semanas de gestación y peso entre 750 y 1,500 g durante un periodo de 12 meses;; 1,212 sobrevivieron (90%) a los 28 días de vida, de los cuales 232 (19%) requirieron O₂ y/o AMV en ese momento.

Se concluyó que la incidencia de DBP aumenta con la disminución del peso corporal al nacimiento, sobrepasando el 50% en RN menores de 750 g.

Hasta el momento no se ha identificado un factor de riesgo único que pueda causar la DBP, por lo tanto, consideraremos los más relevantes:

Algunos lactantes son más susceptibles que otros a desarrollar DBP, sobre todo aquellos que tienen antecedentes familiares de reactividad de las vías aéreas.

Se ha observado mayor riesgo de DBP en recién nacidos de raza blanca que en raza negra.

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 AMV.

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

La inflamación tiene un papel crucial en DBP donde, además, participan diversos factores como la ventilación mecánica, la oxigenoterapia con su toxicidad, el estrés oxidativo, los tejidos epiteliales y endoteliales que presentarán daño al activarse el proceso en la vía aérea y pulmonar.

En las investigaciones llevadas a cabo en RN con menos de 1,000 g de peso se aisló el germen ureaplasma en el 82% que posteriormente desarrollaron DBP, pero sólo se consiguió aislamiento en el 41% de los que no la manifestaron.

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 lactantes. Durante la reanimación se recomienda ofrecer al RN una fase de estabilización, lo más fisiológica posible, evitando maniobras agresivas durante la reanimación e intubación orotraqueal, evitando el uso de ventilación con picos altos de presión, fracción inspirada de oxígeno alta, y en los lactantes con SDR se recomienda el uso precoz de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI): presión positiva continua en la vía aérea con interfase binasal, desde los ochenta ha demostrado impacto en la reducción de desarrollo de DBP, la VMNI disminuye el espacio muerto con mejoría de la ventilación alveolar, capacidad residual funcional (FRC) y oxigenación

La EMH afecta especialmente al RNP 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.

La etiología, las alteraciones fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas en la EMH se presentarán con un amplio espectro de gravedad dependiente de la edad del niño y de los factores de riesgo que estén presentes.

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 en los prematuros, 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 asistida.

En 1979, Eduardo Bancalari y cols. propusieron criterios diagnósticos más precisos para DBP.²

Más tarde, se sugirieron otros criterios en cuanto al momento del diagnóstico. Finalmente, en 2001, el grupo de expertos reunidos por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH), coordinado

por Alan Jobe y Eduardo Bancalari, propusieron la definición actualmente vigente.

Definición

Se diagnostica DBP cuando el recién nacido persiste con necesidad de suplemento de oxígeno al menos 28 días después del nacimiento.⁴ Esta definición no incluye los signos clínicos y radiológicos. Incorpora en forma complementaria la categorización de la gravedad de la DBP, de acuerdo con el sostén respiratorio que requiere el recién nacido según la edad postconcepcional y la edad gestacional.

El momento de la evaluación depende de la edad gestacional al nacer

Edad gestacional al nacer	≤ 32 semanas	> 32 semanas
Momento de evaluación	36 semanas de edad posconcepcional o al alta, lo que ocurra primero	56 días de edad o al alta, lo que ocurra primero

Es importante determinar la gravedad, ya que ello permite anticipar las necesidades terapéuticas y el grado de vulnerabilidad de cada paciente. El desafío futuro es estandarizar los criterios para la indicación de oxigenoterapia basada en la oximetría de pulso. Hasta el presente, el criterio de "requerimiento de oxigenoterapia continúa vigente tanto en la práctica asistencial como en los estudios de investigación que incorporan a pacientes con DBP.

Su utilidad ha sido validada al comprobarse una mayor morbilidad en los pacientes con las formas graves que en aquellos con las formas leves o moderadas

Criterios para establecer severidad de DBP

Leve	Sin necesidad de O ₂ (aire ambiente)
Moderada	Necesidad de O ₂ (FiO ₂ <30%)
Grave	Necesidad de O ₂ (FiO ₂ ≥30%), AMV y/o CPAP

O₂: Oxígeno. FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

AMV: Asistencia mecánica ventilatoria.

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

Existe abundante información referente a los problemas que presentan los pacientes con DBP dentro de los primeros años de vida, y también se han descrito secuelas a largo plazo.

De manera general se puede decir que los lactantes con DBP presentan problemas en el aspecto neurológico y neurodesarrollo que se relacionan fundamentalmente con la presencia de los diferentes grados de prematuridad y de complicaciones en el período neonatal.

Desde el punto de vista del crecimiento y nutrición, se ha descrito compromiso pondoestatural que está en estrecha relación con el daño pulmonar, y que mejora al existir normalización de los síntomas respiratorios. Así también, se ha descrito una elevada incidencia de reflujo gastroesofágico en estos pacientes, secundario a factores como medicamentos, tos persistente, uso de sonda nasogástrica, alteraciones en la deglución, etc.

Las alteraciones cardiovasculares tales como hipertensión pulmonar y cor pulmonale pueden complicar la evolución de los pacientes con DBP grave, las complicaciones cardiovasculares incluyen hipertensión arterial, hipertrofia bi-ventricular, en especial de ventrículo derecho.

Desde el punto de vista respiratorio, las infecciones respiratorias agudas contribuyen en forma importante a las causas de ingreso al hospital durante los dos primeros años de vida. Posterior a esta edad, hasta un 25% de los pacientes con DBP en la adolescencia y la etapa de adulto joven pueden presentar sintomatología respiratoria que incluye episodios de sibilancias, neumonía y mayor uso de medicamentos antiinflamatorios. Al analizar la evolución de la función pulmonar en estos niños, se puede concluir que los volúmenes pulmonares aumentan con la edad, sin embargo, los flujos espiratorios mejoran más lentamente, en especial en los pacientes más severos, por lo que es frecuente observar curvas características de limitación obstructiva espiratoria en escolares, la que se supera en la mayoría de los casos en la adolescencia, edad en que las alteraciones se pesquisan a través de pruebas de provocación bronquial. La presencia de obstrucción bronquial con volúmenes pulmonares normales sugiere un crecimiento pulmonar disíntico o incoordinado, ya que implica un crecimiento normal del parénquima pulmonar, con una vía aérea retrasada en su desarrollo. La presencia de obstrucción bronquial, hiperinsuflación y aumento de la reactividad bronquial son habituales en el niño y adolescente. En el caso de la hiperinsuflación, ésta puede deberse a la obstrucción bronquial difusa o a una pérdida en las fibras de retracción elástica como consecuencia de un menor desarrollo alveolar que es seguido por remodelación de las diferentes estructuras de las vías aéreas.

Durante los primeros años de vida existe mayor morbilidad respiratoria en los niños de muy bajo peso o nacidos pretérmino, sobre todo si tienen DBP. Existe un mayor riesgo de sibilancias recurrentes así como una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias de las vías bajas, sobre todo víricas. La rehospitalización por enfermedad respiratoria es común entre los niños con DBP *menores de 2 años*. En el *primer año de vida*, según Smith et al, se hospitalizó al 49% de los niños con DBP frente al 23% de los pretérmino sin DBP y, después de analizar factores como la exposición al tabaco, la profilaxis frente al virus respiratorio sincitial (VRS), la lactancia materna y la calidad del aire ambiental, concluyeron que la DBP fue el principal factor de riesgo para la rehospitalización de niños prematuros en ese primer año de vida. Furman et al, en un seguimiento de 98 niños con DBP desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, comprobaron que el 50% reingresó durante el primer año de vida y el 37% durante el segundo año de vida. Los episodios de sibilancias, las neumonías y las infecciones por VRS fueron los causantes del 65% de los ingresos en el primer año y del 81% de los ingresos en el segundo año. La gravedad de la DBP estuvo asociada a la mayor estancia hospitalaria. Las cifras variaban según se considerara la DBP como necesidad de oxígeno a los 28 días o a las 36 semanas de edad gestacional;; esto último era lo más predictivo de la evolución respiratoria de estos niños.

Los factores ambientales y la exposición al tabaco pueden incrementar el riesgo de problemas respiratorios en estas edades.

En general, se estima que el 80% tendrá alguna infección de las vías respiratorias bajas en el primer año de vida y alrededor de un 50% requerirá ingreso hospitalario.

Recientemente se ha comprobado que los prematuros que tuvieron una infección sintomática de las vías respiratorias bajas por VRS o morbilidad respiratoria tras ésta tenían peor función respiratoria antes del alta de la unidad neonatal. La utilización de anticuerpos monoclonales (palivizumab) para la profilaxis del VRS ha supuesto un importante avance en el descenso de la infección por este virus.

A partir de los 3-4 años de vida, las hospitalizaciones por problemas respiratorios decrecen;; sin embargo, incluso a partir de los 4-5 años, los niños con DBP tienen algún síntoma de disfunción respiratoria. Es lógico pensar que el grado de gravedad de la DBP va a influir en la evolución de estos niños y, de hecho, así es en los primeros años de vida, aunque también influirá en la función pulmonar después de esos primeros años. De hecho, Greenough et al valoraron la morbilidad respiratoria y los

recursos sanitarios utilizados entre los 2 y los 4 años en una serie de 190 niños con DBP y encontraron que los niños que habían requerido oxigenoterapia domiciliaria tras el alta neonatal y, por tanto, la gravedad de su DBP era mayor, tuvieron más enfermedad respiratoria, hicieron más consultas al pediatra y al especialista y tuvieron más prescripciones de medicamentos que el grupo sin oxígeno domiciliario.

En niños mayores y adolescentes hay menos unanimidad en cuanto a la morbilidad respiratoria, sin embargo no es lo que nos concierne en este estudio, ya que el seguimiento se llevó a cabo en pacientes hasta los 7 años.

En general, hay una tendencia hacia la mejoría clínica a medida que pasan los años. Los síntomas respiratorios van disminuyendo progresivamente y la mayoría de los sujetos nacidos pretérmino pueden hacer, aparentemente, una vida normal. No obstante, la tos y las sibilancias serán algo más frecuentes que en la población general, así como los síntomas tras el ejercicio físico. A medida que los niños van creciendo, la relación entre los síntomas clínicos y la función pulmonar va desapareciendo, y se encuentran pacientes con escasos o nulos síntomas respiratorios que presentan alteraciones en la función pulmonar.

Como vemos, con el crecimiento parecen ir normalizándose los volúmenes pulmonares y, sin embargo, persisten ciertas anomalías en la función de las vías respiratorias, así como atrapamiento aéreo. Esto indica que el proceso de reparación del parénquima pulmonar no va paralelo al proceso de normalización de la vía aérea.

Teniendo en cuenta la alteración de la función pulmonar, es de suponer que los niños nacidos pretérmino puedan tener a largo plazo alguna limitación para realizar ejercicio físico intenso y, de hecho, en ocasiones es el único síntoma que refieren al llegar a la edad escolar y a la adolescencia.

Debido a los síntomas semejantes a los del asma, en muchas ocasiones estos niños se etiquetan de asmáticos y, en ocasiones, se insiste en tratar con glucocorticoides inhalados cuando no hay evidencia que apoye esta práctica.

Tras lo expuesto previamente, consideramos de gran valor el seguimiento a largo plazo de los niños prematuros porque pueden constituir un sustrato importante para el desarrollo de comorbilidades respiratorias en edades tardías, sobre todo si se asocian otros factores, como el tabaquismo.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Con que frecuencia se presentan comorbilidades respiratorias a largo plazo en los pacientes prematuros con displasia broncopulmonar ?

¿ Como es el crecimiento pondoestatural en recién nacidos pretérmino con DBP?

4. JUSTIFICACIÓN

Tras estudiar la función pulmonar tanto en los primeros años como más adelante, se ha ido observando que aunque los niños con DBP son los que tienen mayor afectación de la función pulmonar, los pretérmino “sanos”, o sea, sin enfermedad respiratoria neonatal, también muestran peor función pulmonar y mayor morbilidad respiratoria que los niños nacidos a término. Ante esto, se han realizado estudios en los primeros meses de vida para valorar la importancia que tiene la *prematuridad per se* en la alteración de la función pulmonar. Recordemos que la vía aérea está completamente formada a las 16–18 semanas de gestación durante la fase pseudoglandular, que los alvéolos no comienzan su desarrollo hasta después de la semana 28 durante la fase sacular y que sólo el 30% del número total de alvéolos del adulto está formado al llegar al término. Las vías respiratorias continúan creciendo después del parto, doblan su diámetro y triplican su longitud hasta la edad adulta, pero no aumentan en número;; sin embargo, los alvéolos siguen creciendo tanto en número como en tamaño, sobre todo en los 2 primeros años de vida.

Hjalmarson y Sandberg midieron la función pulmonar de niños pretérmino “sanos” cuando llegaron al término y la compararon con la de niños nacidos a término. Los pretérmino tuvieron moderada reducción en la FRC y en la eficiencia de la mezcla de gases, probablemente por la afectación en el desarrollo de las unidades terminales respiratorias. Yuksel y Greenough encontraron un incremento de la resistencia de la vía aérea en prematuros sanos a los 6 y a los 20 meses de edad. Otros 2 estudios han evaluado los flujos espiratorios máximos en prematuros durante su primer año de vida. En uno de ellos no se encontró una reducción significativa en el V'_{max} FRC a las 2–3 semanas de nacer en prematuros sanos al compararlos con controles nacidos a término, pero sí se encontró una disminución significativa de este flujo cuando evaluaron a los niños al año de edad. Por el contrario, Friedrich et al, usando técnicas distintas, encontraron flujos espiratorios reducidos ya en el primer mes de vida en 62 niños menores de 37 semanas asintomáticos, e indicaron que incluso sin enfermedad

respiratoria neonatal ni daño por soporte ventilatorio los niños pretérmino tienen una reducción innata en los flujos máximos espiratorios, lo que reforzó la hipótesis de que la prematuridad per se desempeña un papel importante en el desarrollo de la obstrucción de la vía aérea. De forma interesante, estos mismos autores⁵¹ encontraron que a los 2 años persistían reducidos los flujos y la FVC era normal;; el incremento de los parámetros de función pulmonar fue proporcional al crecimiento somático y similar entre prematuros y los niños a término, lo que indica que el “*catch--up*” en la función pulmonar no tiene lugar en los primeros 2 años de vida, como sería lógico pensar teniendo en cuenta el rápido crecimiento del pulmón en esos 2 años. Gappa et al presentaron datos de prematuros con y sin DBP de 3 países europeos (Inglaterra, Alemania y Holanda) en los que existía función pulmonar reducida al año de edad, independientemente del modo de ventilación durante el período neonatal. Estos autores coinciden con Jobe en que posiblemente el pulmón de estos niños va creciendo a un ritmo distinto al de sus vías aéreas, y cada vez parece más evidente que la reducción de la función pulmonar que sigue tras el parto pretérmino está relacionada con anomalías en el desarrollo, independientemente de la gravedad de la enfermedad inicial y de los efectos del tratamiento ventilatorio empleado, y condiciona un riesgo incrementado de enfermedad respiratoria en los primeros años de vida en estos niños. Aunque todavía hay muchas lagunas en la comprensión del crecimiento y el desarrollo pulmonar y de la respuesta del sistema respiratorio a insultos precoces, todo lo expuesto anteriormente nos reafirma que los cuidados prenatales y la prevención de la prematuridad serán tan importantes para la salud respiratoria a largo plazo como las nuevas mejoras en la ventiloterapia durante el período neonatal.

5. OBJETIVO PRINCIPAL

-- Conocer las comorbilidades respiratorias más frecuentes en aquellos pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar atendidos en el servicio de neonatología del instituto nacional de perinatología.

6. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la curva de crecimiento en los pacientes con displasia broncopulmonar
- Describir la importancia de la displasia broncopulmonar y su repercusión en las pruebas de función pulmonar

7. Clasificación de la Investigación.

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

8. Material y Métodos.

Población objetivo: Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacimiento con diagnóstico de displasia broncopulmonar

Población elegible: Recién nacidos prematuros o de bajo peso hospitalizados en el servicio de neonatología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPer), en las cuales se llevó control en el área de seguimiento pediátrico, en los cuales se llevaron a cabo pruebas de función pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)

Criterios de inclusión:

Grupo de prematurez y bajo peso

- Recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacimiento hospitalizados en las unidades de cuidados neonatales del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPer), en el periodo comprendido del 1o de Diciembre de 2010 al 30 de Noviembre de 2011
- Correlación entre la displasia broncopulmonar y alteraciones en las pruebas de función pulmonar.

Criterios de exclusión:

- Aquellos pacientes en los que se realizó su seguimiento postnatal en hospitales diferentes al Instituto Nacional de Perinatología.
- Pacientes en los cuales no se llevó a cabo un control integral en el área de seguimiento pediátrico.
- No se encontró el expediente físico y/o electrónico.

8.1 Ubicación del estudio

Instituto Nacional de Perinatología e Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

8.2 Variables de estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
PREMATUREZ (DEPENDIENTE)	<p>Recién nacido menor de 37 semanas de gestación</p> <p>Prematuro extremo <27.6 semanas</p> <p>Prematuro a 28 a 33.6 semanas</p> <p>Prematuro tardío 34 a 36.6 semanas</p> <p>De término 37 a 41.6 semanas</p> <p>57</p>	<p>Se registrará la edad gestacional de acuerdo al método más disponible en cada caso, apegados al siguiente orden:</p> <p>1. Fecha de última menstruación. Cuando sea segura y la madre tenga ritmo regular</p> <p>2. Columna torácica. Cuando el recién nacido tenga una radiografía de tórax en las primeras 72 horas de vida, se seguirá este método descrito por Valencia (ref)</p> <p>3. Capurro. Cuando se haya realizado una valoración en la escala de Capurro A (datos de física) en las primeras 72 horas de vida. No se utilizará en menores de 30</p> <p>4. Ballard. Se utilizará en neonatos con edad gestacional probable menor de 30 semanas</p> <p>5. Ultrasonido obstétrico. Se utilizará el que se haya realizado entre la semana 16 y 20 de gestación y de ahí se contarán</p>	Ordinal

		los días de la fecha hasta el momento del nacimiento.	
BAJO PESO AL NACER (DEPENDIENTE)	Peso al nacer de menos de 2,500gramos 58	Se clasificará con bajo, peso o peso para edad de acuerdo de a tablas de Lubchenko	Ordinal
EDAD		Años de vida sin consideración los meses cumplidos de	Numérica continua

DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR	recién nacido persiste con necesidad de suplemento de oxígeno al menos 28 días después del nacimiento	<table border="1"> <tr> <td>Edad gestacional al nacer</td> <td>≤ 32 semanas</td> <td>> 32 semanas</td> </tr> <tr> <td>Momento de evaluación</td> <td>36 semanas de edad posconcepcional o al alta, lo que ocurra primero</td> <td>56 días de edad o al alta, lo que ocurra primero</td> </tr> <tr> <td>Leve</td> <td colspan="2">Sin necesidad de O₂ (aire ambiente)</td> </tr> <tr> <td>Moderada</td> <td colspan="2">Necesidad de O₂ (FiO₂ <30%)</td> </tr> <tr> <td>Grave</td> <td colspan="2">Necesidad de O₂ (FiO₂ ≥30%), AMV y/o CPAP</td> </tr> </table> <p>O₂: Oxígeno. FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno. AMV: Asistencia mecánica ventilatoria. CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.</p>	Edad gestacional al nacer	≤ 32 semanas	> 32 semanas	Momento de evaluación	36 semanas de edad posconcepcional o al alta, lo que ocurra primero	56 días de edad o al alta, lo que ocurra primero	Leve	Sin necesidad de O ₂ (aire ambiente)		Moderada	Necesidad de O ₂ (FiO ₂ <30%)		Grave	Necesidad de O ₂ (FiO ₂ ≥30%), AMV y/o CPAP		ordinal
Edad gestacional al nacer	≤ 32 semanas	> 32 semanas																
Momento de evaluación	36 semanas de edad posconcepcional o al alta, lo que ocurra primero	56 días de edad o al alta, lo que ocurra primero																
Leve	Sin necesidad de O ₂ (aire ambiente)																	
Moderada	Necesidad de O ₂ (FiO ₂ <30%)																	
Grave	Necesidad de O ₂ (FiO ₂ ≥30%), AMV y/o CPAP																	

8.3 Descripción del estudio

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo.

8.7.1 Análisis estadístico

Se realizó seguimiento de la curva pondoestatural en los pacientes obteniéndose percentilas y Z score de peso, talla y perímetro cefálico calculadas de acuerdo a intergrowth.

Se buscaron las diversas pruebas de función pulmonar utilizadas en la edad pediátrica.

Se describen las características de cada uno de los casos en particular.

10. Factibilidad

Se considera factible por la cantidad de pacientes que ingresan con este diagnóstico a nuestra institución.

12. Recursos

En la institución se cuenta con los recursos humanos y materiales para la factibilidad del proyecto, con el apoyo del servicio de neonatología, estadística e informática. Consideramos además un tiempo adecuado para la captación de paciente.

12.1.1 Investigadores intramuros

Dra. Gloria Elena López Navarrete

Médico Pediatra. Maestra en Ciencias Médicas, Posgraduada en Atención Integral al Niño Maltratado, Instituto Nacional de Pediatría. Jefa del departamento de Seguimiento Pediátrico del Instituto Nacional de Perinatología.

Investigador responsable del proyecto

Elaboración de protocolo, búsqueda de información y revisión de la literatura, elaboración de base de datos general y específica para cada centro, supervisión de la ejecución del protocolo, adiestramiento y revisión del vaciamiento de los datos en cada centro, análisis estadístico de la información, discusión de resultados y elaboración del escrito.

Dr. Miguel Ángel Martínez Hernández

Médico Pediatra. Alumno del Curso de Especialización en Neonatología Instituto Nacional de Perinatología

RESULTADOS

Se hizo la revisión de 7 expedientes clínicos impresos y electrónicos de pacientes recién nacido pretérminos con diagnóstico de displasia broncopulmonar, a los cuales se les dió consulta subsecuente en el área de seguimiento pediátrico y vigilancia de la función pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias (INER).

De los 7 expedientes, 7 correspondieron a pacientes del sexo masculino (100 %).

La edad gestacional al nacimiento osciló entre las 26 SDG hasta las 33.1 SDG , con una media de 29.6 SDG , peso al nacimiento desde 665 grs hasta 1550 grs, con una media de 1150 grs, de los cuales 3 de los pacientes se encontraron dentro de la percentil 3--10 de peso en RNPT de muy bajo peso al nacimiento en las tablas de intergrowth, 3 dentro de la percentil 10--50 y uno por arriba de la p90.

Presentaron una talla al nacimiento desde 30 cm hasta los 39.5 cm, con una media de 36.2 cm. De los cuales, 4 se encontraron dentro de la percentil 3--10 , uno dentro de la percentil 10--50 y solo uno entre la percentil 50--90.

El perímetro cefálico al nacimiento abarcó desde los 22.7 cm hasta los 30 cm, con una media de 26.4 cm, 6 de los 7 se ubicaron en la percentil 10--50 y uno en la percentil 90--97.

Todos los pacientes fueron alimentados con Leche humana y complementados con fórmula especial para prematuro y fórmula maternizada, excepto en un solo caso, que fue alimentado con leche humana y complementado con fórmula especial para prematuro exclusivamente.

La curva de recuperación pondoestatural avanzó lentamente en cada caso en particular, inclusive algunos sin lograr una recuperación adecuada, hasta aproximadamente los 2 años de vida postnatal.

El diagnóstico de displasia broncopulmonar se realizó en todos los pacientes, con diferentes grados de severidad, desde una grado I (un paciente), 3

con grado 2 y 3 pacientes con grado 3 respectivamente. Se observó que la presencia de enfermedades respiratorias en la etapa postnatal, tales como sibilancias, bronquitis, sinusitis, asma, neumonías, rinitis alérgica, otitis, alergias y bronquiolitis, observándose de manera más frecuente en nuestro grupo de estudio.

DISCUSIÓN.

El parto pretérmino es el principal problema obstétrico en la actualidad. Cada año hay alrededor de 13 millones de partos pretérminos en el mundo. Se estima que la prematuridad afecta entre el 5 y 10 % de los nacimientos a nivel internacional, teniendo una mayor incidencia en los países subdesarrollados.

En México, el instituto nacional de perinatología reporta una incidencia de prematuridad de 19.7 %, que contribuye con 38.4 % de muertes neonatales, por lo que se ubica como la primera causa de mortalidad perinatal.

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable.

Esta enfermedad sigue constituyendo una de las secuelas más frecuentes de los prematuros, a pesar de que se emplean medidas para reducir la exposición a la inflamación del feto y del recién nacido prematuro, tales como el uso de concentraciones de oxígeno cada vez menores desde el nacimiento, hacer un manejo menos invasivo de la asistencia respiratoria y mejorar el estado nutricional de los recién nacidos más inmaduros, en especial los que nacen con peso inferior a 1.000 g.

Existen varios estudios realizados en recién nacidos pretérmino y diagnóstico de displasia broncopulmonar. Se ha ido observando que aunque los niños con DBP son los que tienen mayor afectación de la función pulmonar, los pretérmino "sanos", o sea, sin enfermedad respiratoria neonatal, también muestran peor función pulmonar y mayor morbilidad respiratoria que los niños nacidos a término.

Hjalmarson y Sandberg midieron la función pulmonar de niños pretérmino "sanos" cuando llegaron al término y la compararon con la de niños nacidos a término. Los pretérmino tuvieron moderada reducción en la FRC y en la eficiencia de la mezcla de gases, probablemente por la afectación en el desarrollo de las unidades terminales respiratorias. Yuksel y Greenough encontraron un incremento de la resistencia de la vía aérea en prematuros sanos a los 6 y a los 20 meses de edad. Otros 2 estudios han evaluado los flujos espiratorios máximos en prematuros durante su primer año de vida. En uno de ellos no se encontró una reducción significativa en el V'_{\max} FRC a las 2-3 semanas de nacer en prematuros sanos al compararlos con controles nacidos a término, pero sí se encontró una disminución significativa de este flujo cuando evaluaron a los niños al año de edad. Por el contrario, Friedrich et al, usando técnicas distintas, encontraron flujos espiratorios reducidos ya en el primer mes de vida en 62 niños menores de 37 semanas asintomáticos, e indicaron que incluso sin enfermedad respiratoria neonatal ni daño por soporte ventilatorio los niños pretérmino

tienen una reducción innata en los flujos máximos espiratorios, lo que reforzó la hipótesis de que la prematuridad per se desempeña un papel importante en el desarrollo de la obstrucción de la vía aérea.

De forma interesante, estos mismos autores encontraron que a los 2 años persistían reducidos los flujos y la FVC era normal;; el incremento de los parámetros de función pulmonar fue proporcional al crecimiento somático y similar entre prematuros y los niños a término, lo que indica que el “*catch--up*” en la función pulmonar no tiene lugar en los primeros 2 años de vida, como sería lógico pensar teniendo en cuenta el rápido crecimiento del pulmón en esos 2 años.

En nuestro estudio, de manera similar se evaluó el crecimiento ponderoestatural en el paciente prematuro, siendo difícil la recuperación del peso en los 2 primeros años de vida, incrementándose el riesgo a su vez de presentar comorbilidades respiratorias y alteraciones en la función pulmonar.

Conclusiones.

Hay que vigilar de manera más estrecha el crecimiento ponderal en pacientes pretérmino con displasia broncopulmonar, ya que si realizamos intervenciones de manera temprana, podríamos tener beneficios a corto y largo plazo y con esto a su vez, disminuiríamos el riesgo de rehospitalizaciones por comorbilidades respiratorias.

BIBLIOGRAFÍA

Northway W. H. , Rosan R. C. , Porter D. Y. , Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease, *N Engl J Med*, 276 (1967), pp. 357--368.

Doyle, L. W. Olinsky A, Fber, B, Callanan C. Adverse effects of smoking on respiratory function in young adults born weighing less than 1000 grams, *Pediatrics*, 112 (2003), pp. 565--569

Robin B, Y.J. Kim Y. K. , Huth J . , Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia, *Pediatr Pulmonol*, 37 (2004), pp. 236--242 <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10424>

Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol* 2004;; 37 : 43-9.

Greenough A. , Limb A., Martson L. , Marlow N. , Calvert S. , Peacock J. Risk factors for respiratory morbidity in infancy after premature birth *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 90 (2005), pp. F320--F323

Dombkowski K. J. , Leung S. W. , Gurney J. G. , Prematurity as a predictor of childhood asthma among low--income children, *Ann Epidemiol*, 18 (2008), pp. 290-297

Gilbert R, Spatz C, Browne K, et al. Burden and consequences of child maltreatment in high income countries *Lancet* 2009;; 373: 68--8

Wright, Avroy A. Fanaroff, Lisa A. Wrage and Kenneth Poole Richard A. Ehrenkranz, Michele C. Walsh, Betty R. Vohr, Alan H. Jobe, Linda L. Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia *Pediatrics* 2005;;116;;1353.

Sanchez Luna, M et. Al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación , *An Pediatr (Barc)*. 2013;;79(4):262.e1-----262.e6

Fischer Hendrik S, Bühler Christoph, Avoiding Endotracheal Ventilation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. , Department of Neonatology, Charité University Medical Center, Berlin, Germany *Pediatrics* 2013;;132:e1351– e1360.

Vento, M.;; Moro, M.;; Escrig, R.;; Arruza, L.;; Villar, G.;; Izquierdo, I.;; Roberts, L.J.;; Arduini, A.;; Escobar, J.J.;; Sastre, J.;; et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics* 2009, 124, e439–e449.

An, H.S.;; Bae, E.J.;; Kim, G.B.;; Kwon, B.S.;; Beak, J.S.;; Kim, E.K.;; Kim, H.S.;; Choi, J.H.;; Noh, C.I.;; Yun, Y.S. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ. J.* 2010, 40, 131–136.

Landry J. Chann T. , Lands L. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function *Can Respir J*. 2011 Sep--Oct;; 18(5): 265–270.

Kim, D.H, Kim, H.S, Choi, C.W, Kim, E.K, Kim, B.I, Choi, J.H. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2012, 101, 40–46.

Poindexter, B.B, Feng, R, Schmidt, B, Aschner, J.L, Ballard, R.A, Hamvas, A, Reynolds, A.M.;; Shaw, P.A, Jobe, A.H. Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015, 12, 1822–1830.

Poindexter, B.B.;; Martin, C.R. Impact of nutrition on bronchopulmonary dysplasia. *Clin. Perinat.* 2015, 42, 797–806.

Lauren M. Davidson and Sara K. Berkelhamer *, Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long--Term Pulmonary Outcomes. *J. Clin. Med.* 2017, 6, 4.

Eriksson, L.;; Haglund, B.;; Odling, V.;; Altman, M.;; Ewald, U.;; Kieler, H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2015, 104, 259–263.

Baraldi, E.;; Filippone, M. Chronic lung disease after premature birth. *New Engl. J. Med.* 2007, 357, 1946–1955.

Stoll, B.J.;; Hansen, N.I.;; Bell, E.F.;; Walsh, M.C.;; Carlo, W.A.;; Shankaran, S.;; Laptook, A.R.;; Sanchez, P.J.;; Van Meurs, K.P.;; Wyckoff, M.;; et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993--2012. *JAMA* 2015, 314, 1039–1051.

Kennedy, K.A.;; Cotten, C.M.;; Watterberg, K.L.;; Carlo, W.A. Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: Lessons learned from the neonatal research network. *Semin. Perinatol.* 2016, 40, 348–355.

Wheeler, K.;; Klingenberg, C.;; McCallion, N.;; Morley, C.J.;; Davis, P.G. Volume-targeted versus pressure--limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010.

Baud, O.;; Maury, L.;; Lebaill, F.;; Ramful, D.;; El Moussawi, F.;; Nicaise, C.;; Zupan-Simunek, V.;; Coursol, A.;; Beuchee, A.;; Bolot, P.;; et al. Effect of early low--dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (premiloc): A double--blind, placebo--controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016, 387, 1827–1836.

Vom Hove, M.;; Prenzel, F.;; Uhlig, H.H.;; Robel--Tillig, E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: A case--control follow--up at school age. *J. Paediatr.* 2014, 164, 40–45.

Kotecha, S.J.;; Edwards, M.O.;; Watkins, W.J.;; Henderson, A.J.;; Paranjothy, S.;; Dunstan, F.D.;; Kotecha, S. Effect of preterm birth on later FEV1 : A systematic review and meta--analysis. *Thorax* 2013, 68, 760–766.

Sanchez--Solis, M.;; Perez--Fernandez, V.;; Bosch--Gimenez, V.;; Quesada, J.J.;; Garcia--Marcos, L. Lung function gain in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2016, 51, 936–942.

Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC et al. Postnatal

growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow--up Study of the

INTERGROWTH-21stProject . *Lancet Glob Health* 2015, 3(11):e681-e691.

Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, Lambert A, Ohuma EO, Purwar M et al. The

likeness of fetal growth and newborn size across non--isolated populations in the INTERGROWTH--21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn

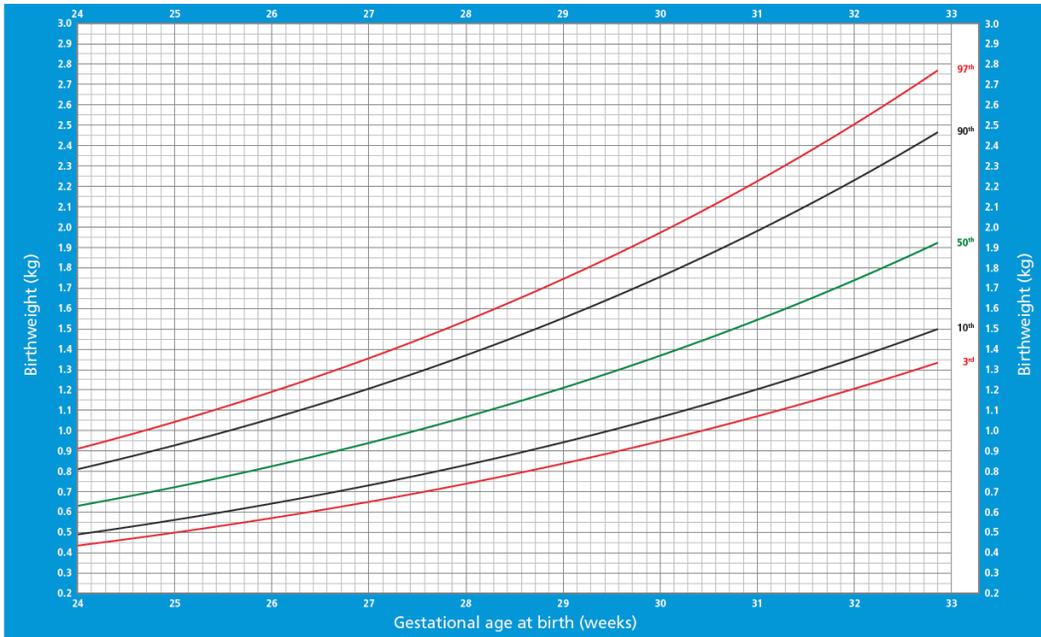
Cross--Sectional Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014, 2(10):781-92.

Villar J, Puglia F, Fenton T, Cheikh Ismail L, Staines--Urias E, Giuliani F et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the Newborn Body Composition Study of the INTERGROWTH--21st Project [Pediatr Res.](#) 2017 Aug;;82(2):305--316.

ANEXOS



International Newborn Size Reference Charts
for Very Preterm Infants
Weight (Boys)

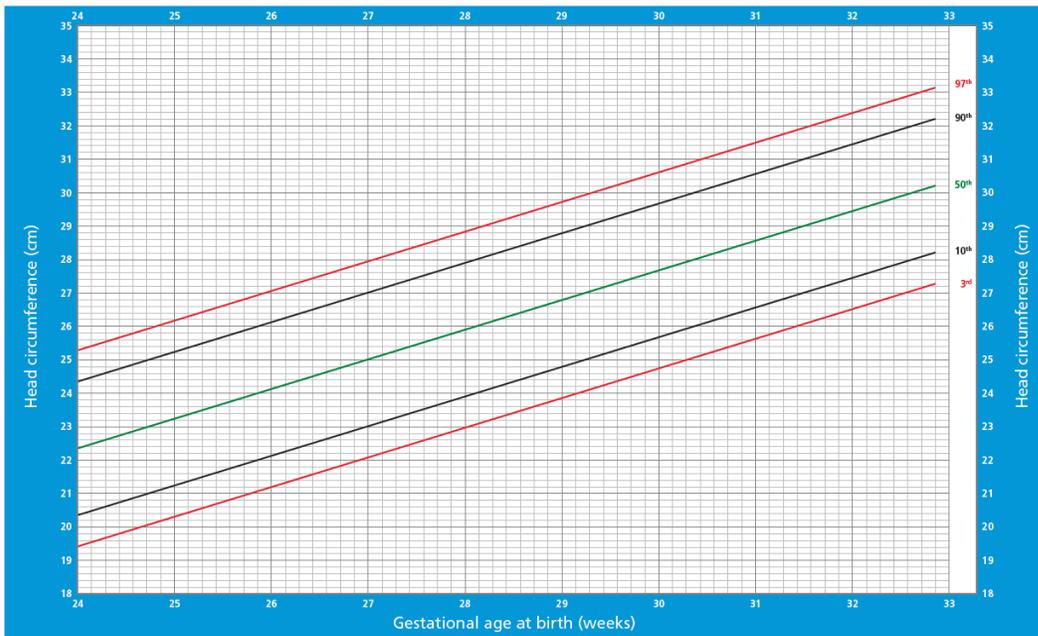


© University of Oxford

Villar et al. *Lancet* 2016;387:844-5



International Newborn Size Reference Charts
for Very Preterm Infants
Head Circumference (Boys)

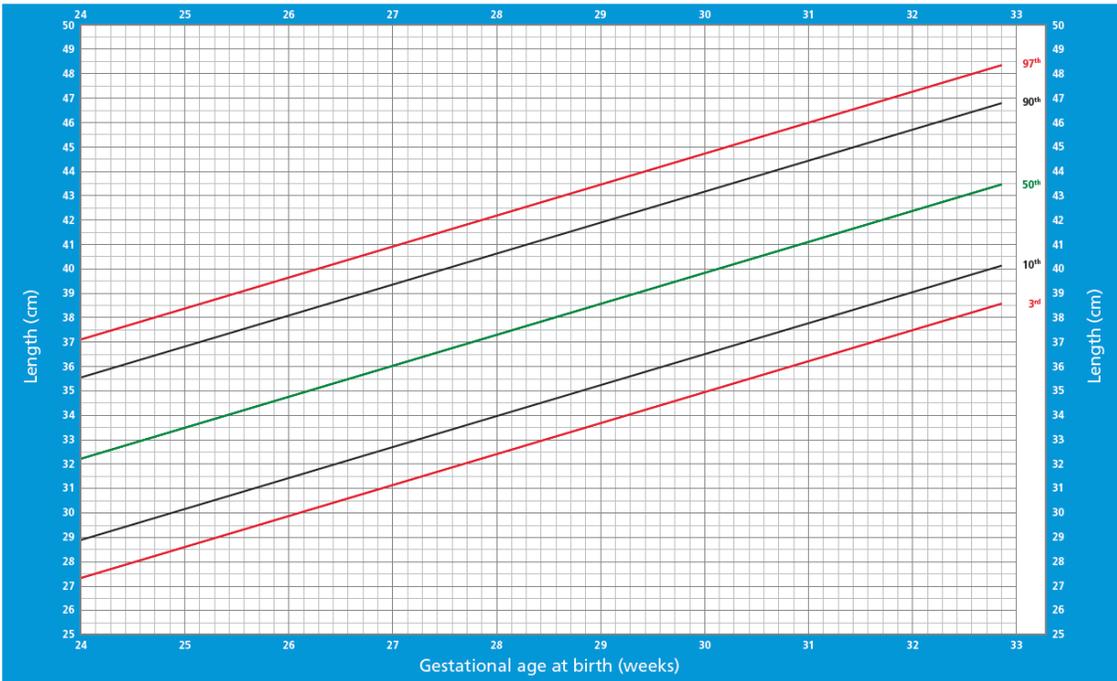


© University of Oxford

Villar et al. *Lancet* 2016;387:844-5



International Newborn Size Reference Charts for Very Preterm Infants Length (Boys)

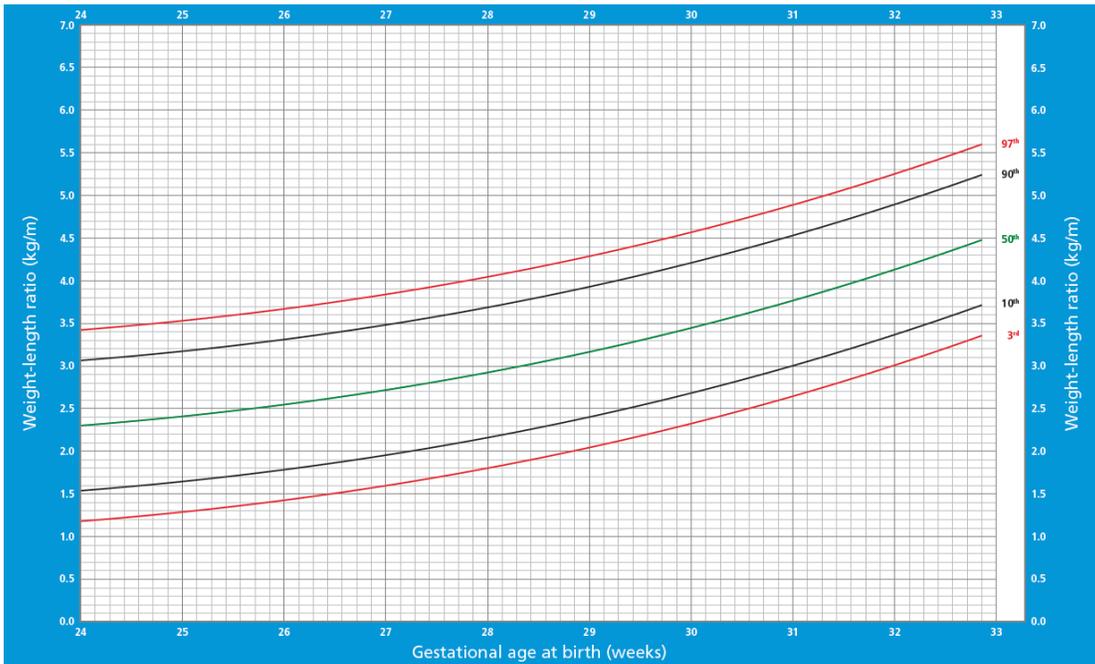


© University of Oxford

Villar et al. Lancet 2016;387:844-5



International Newborn Size Reference Charts for Very Preterm Infants Weight-Length Ratio (Boys)

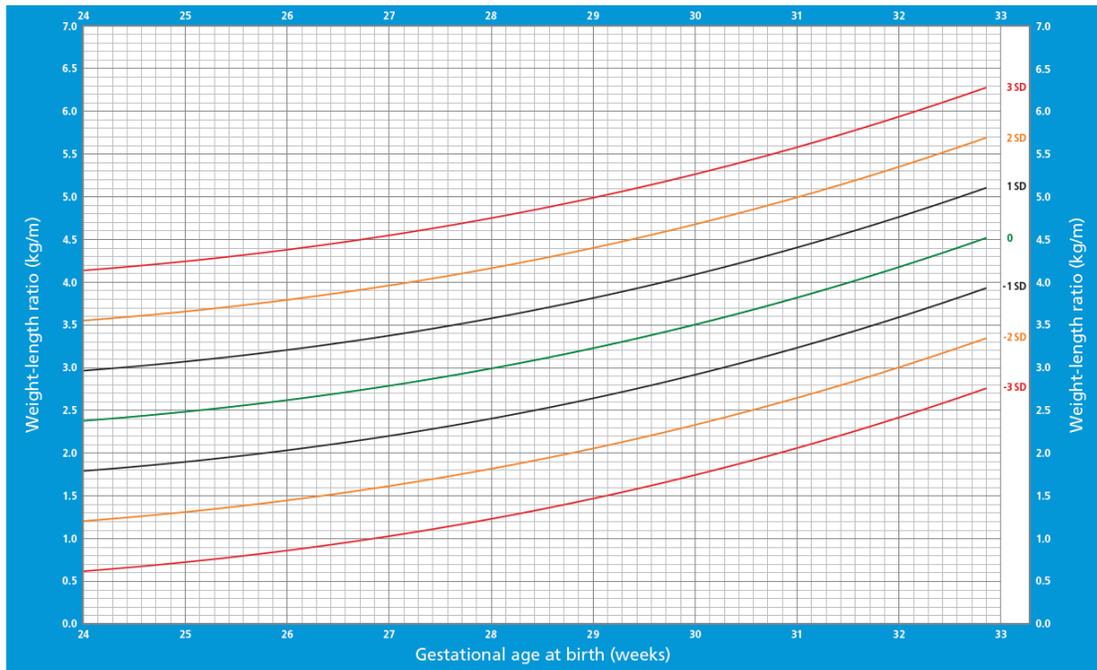


© University of Oxford

Villar et al. Pediatr Res 2017



International Newborn Size Reference Charts for Very Preterm Infants Weight-Length Ratio (Boys)

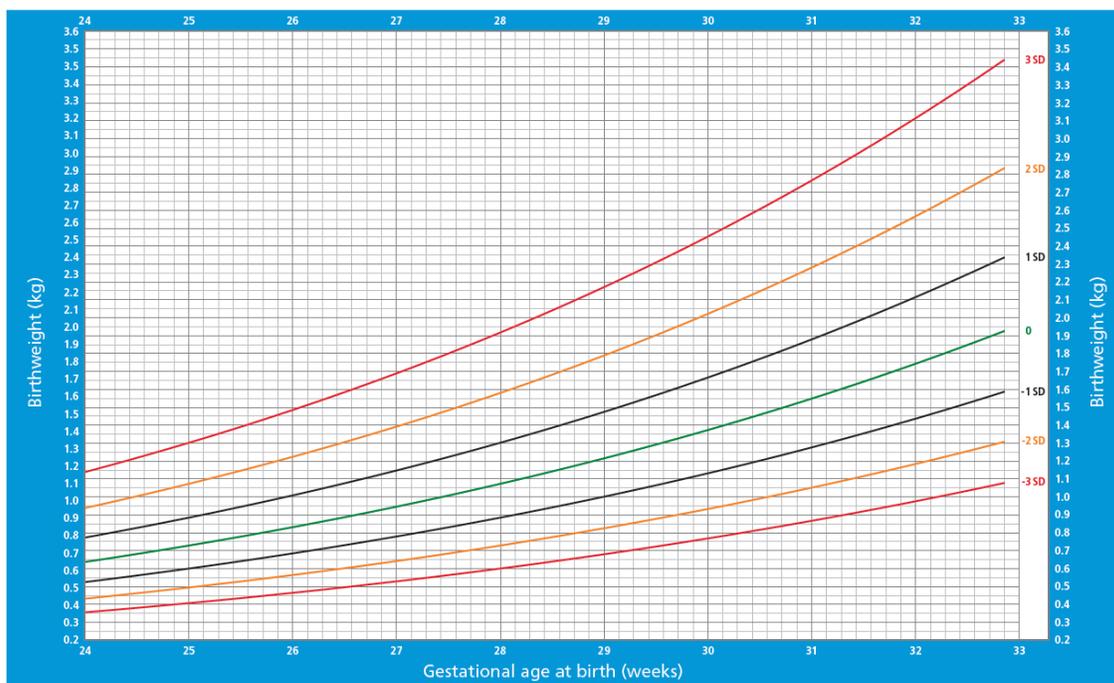


© University of Oxford

Villar et al. *Pediatr Res* 2017



International Newborn Size Reference Charts for Very Preterm Infants Weight (Boys)

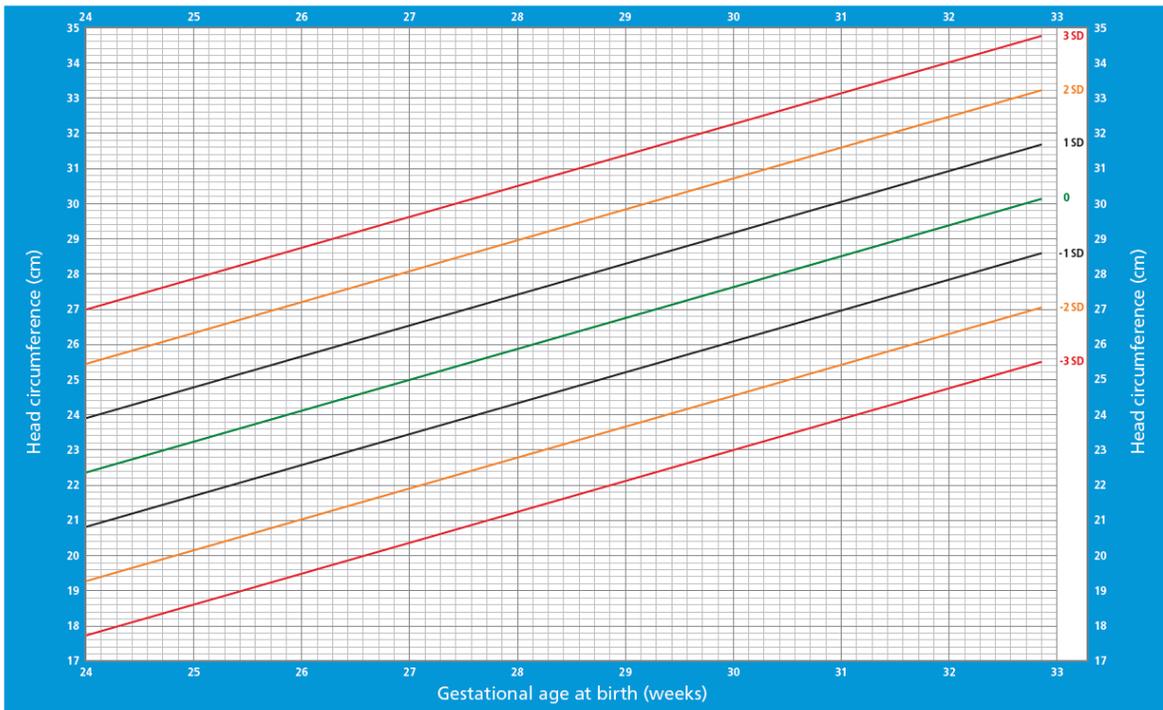


© University of Oxford

Villar et al. *Lancet* 2016;387:844-5



International Newborn Size Reference Charts for Very Preterm Infants Head Circumference (Boys)

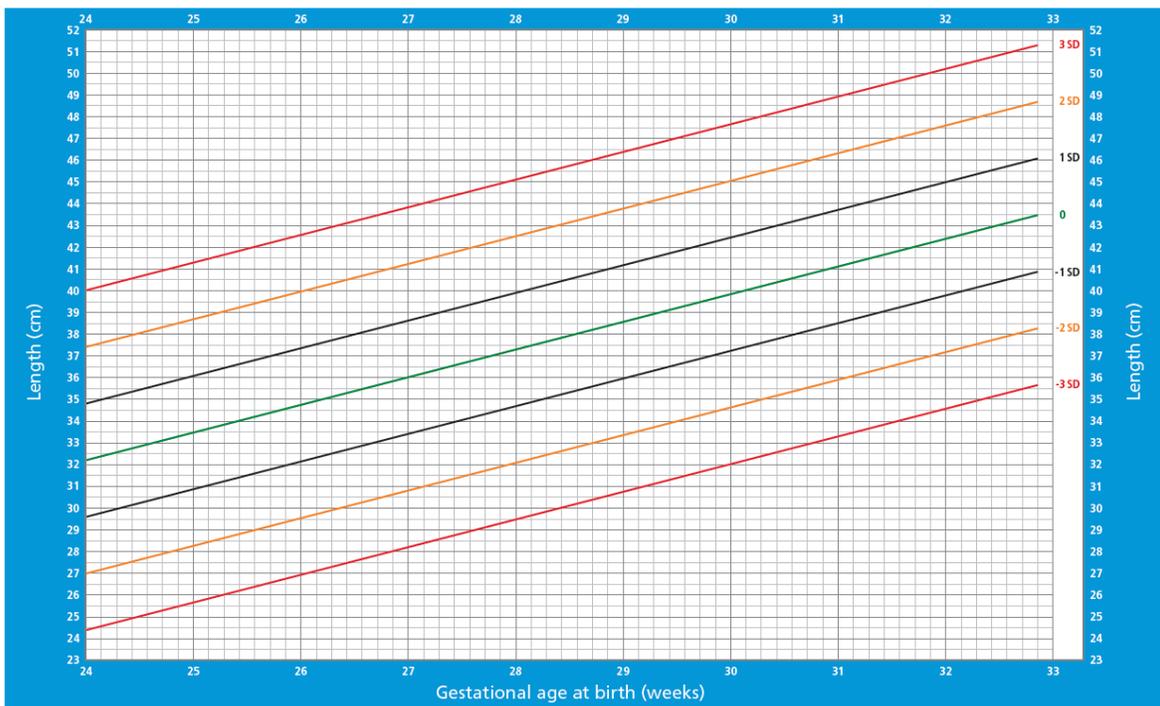


© University of Oxford

Villar et al. *Lancet* 2016;387:844-5



International Newborn Size Reference Charts for Very Preterm Infants Length (Boys)



© University of Oxford

Villar et al. *Lancet* 2016;387:844-5