

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
Departamento de Cirugía, Radiología y Medicina Física

FACTORES DE RIESGO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN EL RECIÉN NACIDO MUY PREMATURO

Oihana Muga Zuriarrain

TESIS DOCTORAL

Año 2015

AGRADECIMIENTOS

La realización y culminación de esta Tesis Doctoral no hubiese sido posible sin la colaboración y el apoyo de cada una de las personas citadas a continuación.

En primer lugar, mi gratitud y reconocimiento **a todos los pequeños pacientes**, que son quienes realmente le otorgan valor y sentido a todo esto. Va por y para vosotros.

Un emotivo recuerdo para el **Prof. Adolf Valls i Soler** (Barcelona, 09/09/1942 - Bilbao, 20/12/2013). Gran persona, entusiasta de su trabajo y colaborador en el inicio de este proyecto. La Medicina en general y la Neonatología en particular siempre estarán en deuda contigo. Muchas gracias.

Mi más sincero agradecimiento a la Directora de la Tesis, la **Dra. Elorza**, por su cercanía, ayuda y apoyo tanto en la realización de este proyecto de investigación como en mi trabajo diario. Ha sido un auténtico placer y honor trabajar a su lado. Por permitirme disfrutar de tu amistad y por hacerme sentir que puedo contar contigo, para mí siempre serás Lola.

Gracias a la **European Neonatal Network** y a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales colaboradoras por su iniciativa y la labor tan importante que desarrollan. Agradecimiento particular para **Águeda Azpeitia**, por facilitarme la vida con su cooperación desinteresada.

A mis compañeros de la **Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Donostia**, con los que comparto experiencias diarias y de los que recibo una palmadita en la espalda y apoyo moral cada vez que lo necesito. Gracias por todo el ánimo y por confiar en mí.

A mi familia y en especial a mis padres, **Rafael y María Luisa**, quienes a lo largo de toda mi vida han apoyado y motivado mi formación académica, sin dudar de mi capacidad y creyendo en mí en todo momento. Sois un gran espejo donde mirarse. Muchas gracias, porque sin vuestro esfuerzo no hubiera podido alcanzar mis sueños y metas.

A mi hermana **Ainara**, por el ánimo, el apoyo y la alegría que me transmite cuando más la necesito. Eskerrik asko.

En general, gracias a todas aquellas personas que de un modo u otro han vivido a mi lado la elaboración de esta Tesis Doctoral, por brindarme todo el apoyo, contribución y energía necesaria para llegar a la meta.

| Agradecimientos

Y por último, y de manera muy especial, quiero expresar mi agradecimiento a **Eneko**, por su compañía y apoyo incondicional, por su paciencia, por ser mi corrector de estilo, diseñador gráfico y técnico informático particular, por todos los cafés, y porque ver a un ingeniero leyendo medicina no tiene precio. Pero sobre todo por apostar por mí, tanto como para casarte conmigo durante la elaboración de esta Tesis. Maite zaitut.

Enekori.
Bihotz-bihotzez, eskerrik asko.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN: DISPLASIA BRONCOPULMONAR	1
1.1.	DEFINICIÓN. EVOLUCIÓN HISTÓRICA.....	7
1.2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	15
1.3.	PATOGENIA.....	16
1.3.1.	Desarrollo pulmonar fetal.....	17
1.3.2.	Regulación molecular del desarrollo pulmonar fetal.....	25
1.3.3.	Fisiopatología: mecanismos modificadores del desarrollo pulmonar	29
1.3.4.	Etiopatogenia	37
1.4.	EXPRESIÓN DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR	45
1.4.1.	Anatomo-patológica.....	46
1.4.2.	Clínica	48
1.4.3.	Imagen pulmonar	50
1.5.	ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN.....	52
1.5.1.	Prenatales.....	53
1.5.2.	Postnatales.....	56
1.6.	MEDIDAS TERAPÉUTICAS.....	73
1.6.1.	Oxigenoterapia.....	73
1.6.2.	Corticoides	73
1.6.3.	Broncodilatadores.....	74
1.6.4.	Diuréticos	74
1.6.5.	Tratamiento de la hipertensión pulmonar.....	75
1.7.	EVOLUCIÓN EN LA INFANCIA Y EN LA ADOLESCENCIA.....	76
1.7.1.	Morbilidad y pronóstico respiratorio.....	77
1.7.2.	Hipertensión pulmonar	79
1.7.3.	Neurodesarrollo	79
1.7.4.	Desarrollo ponderoestatural y nutricional.....	80
1.7.5.	Mortalidad.....	80
1.8.	EUROPEAN NEONATAL NETWORK	81
1.8.1.	Objetivos específicos.....	81
1.8.2.	Comité directivo	82
1.8.3.	Países participantes.....	82
1.8.4.	Recogida y análisis de los datos	83
2.	JUSTIFICACIÓN.....	85
3.	HIPÓTESIS.....	89
4.	OBJETIVOS.....	93

4.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	95
4.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	95
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	97
5.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	99
5.1.1.	Metodología	99
5.1.2.	Población de estudio	99
5.1.3.	Variables a estudio y definiciones operativas	103
5.2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	107
6.	RESULTADOS	111
6.1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES	113
6.1.1.	Características obstétricas y epidemiológicas	117
6.1.2.	Estabilización cardiopulmonar en sala de partos	122
6.1.3.	Estrategias de manejo respiratorio en la Unidad de Neonatología	123
6.1.4.	Morbilidad en el período neonatal	127
6.2.	FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR	133
6.2.1.	Análisis multivariante: factores obstétricos, epidemiológicos y puntuación de Apgar	134
6.2.2.	Análisis multivariante: factores obstétricos, epidemiológicos, relacionados con la estabilización cardiopulmonar, soporte ventilatorio y morbilidad asociada	135
6.2.3.	Modelo predictivo	139
6.3.	SUBPOBLACIÓN DE RECIÉN NACIDOS EXTREMADAMENTE PREMATUROS	141
6.3.1.	Características obstétricas y epidemiológicas de los recién nacidos extremadamente prematuros	143
6.3.2.	Estabilización cardiopulmonar en sala de partos en los recién nacidos extremadamente prematuros	145
6.3.3.	Estrategias de manejo respiratorio en la Unidad de Neonatología en los recién nacidos extremadamente prematuros	146
6.3.4.	Morbilidad en el período neonatal en los recién nacidos extremadamente prematuros	148
6.3.5.	Identificación de factores de riesgo en los recién nacidos extremadamente prematuros	151
6.4.	DIFERENCIAS EN LOS FACTORES DE RIESGO SEGÚN PAÍSES	157
7.	DISCUSIÓN	161
8.	CONCLUSIONES	189
9.	BIBLIOGRAFÍA	193
10.	ANEXOS	223
10.1.	ANEXO 1. UNIDADES PARTICIPANTES EN LA EUROPEAN NEONATAL NETWORK	225

10.2.	ANEXO 2. MALFORMACIONES CONGÉNITAS MAYORES	230
10.3.	ANEXO 3. POBLACIÓN INCLUIDA FRENTE A POBLACIÓN PERDIDA.....	231
10.3.1.	Análisis univariante	231
10.3.2.	Análisis multivariante.....	231

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Predicción de la evolución respiratoria a los 24 meses de edad según la necesidad de oxígeno.	10
Tabla 2. Clasificación de la displasia broncopulmonar.....	14
Tabla 3. Incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos menores de 1.000 g según la definición empleada.	15
Tabla 4. Estadios del desarrollo de la vía aérea pulmonar.....	17
Tabla 5. Principales factores moduladores del desarrollo pulmonar.	26
Tabla 6. Biomarcadores de lesión pulmonar presentes en los recién nacidos afectos de displasia broncopulmonar.....	35
Tabla 7. Lesión anatomo-patológica en la displasia broncopulmonar.....	47
Tabla 8. Características clínicas de la “clásica” y la “nueva” displasia broncopulmonar.	48
Tabla 9. Estadios radiológicos de la displasia broncopulmonar “clásica” (Northway).....	50
Tabla 10. Comité Directivo de la <i>European Neonatal Network</i>	82
Tabla 11. Registros anuales en la <i>European Neonatal Network</i>	84
Tabla 12. Listado de los países europeos participantes en la <i>European Neonatal Network</i>	103
Tabla 13. Variables obstétricas y epidemiológicas.....	104
Tabla 14. Variables relacionadas con la estabilización en sala de partos.	104
Tabla 15. Asistencia respiratoria en la Unidad de Neonatología.	105
Tabla 16. Variables relacionadas con la morbilidad neonatal.....	106
Tabla 17. Displasia broncopulmonar según la región europea de origen.....	116
Tabla 18. Displasia broncopulmonar según el país europeo de origen.	116
Tabla 19. Asociación de la edad gestacional y el peso al nacimiento con la displasia broncopulmonar.	120
Tabla 20. Malformaciones congénitas diagnosticadas en los recién nacidos muy prematuros.	122
Tabla 21. Microorganismos aislados en los recién nacidos muy prematuros diagnosticados de sepsis precoz.	129
Tabla 22. Microorganismos aislados en los recién nacidos muy prematuros diagnosticados de sepsis tardía.....	131
Tabla 23. Estancia hospitalaria, edad gestacional al alta y peso al alta.	132
Tabla 24. Modelo de regresión logística binaria para los datos obstétricos, epidemiológicos y la puntuación de Apgar.	134

Tabla 25. Modelo de regresión logística binaria (características obstétricas y epidemiológicas).	137
Tabla 26. Modelo de regresión logística binaria (estabilización en sala de partos).....	137
Tabla 27. Modelo de regresión logística binaria (manejo respiratorio).....	138
Tabla 28. Modelo de regresión logística binaria (morbilidad).	138
Tabla 29. Modelo de regresión logística binaria (morbilidad relacionada con el DAP).	139
Tabla 30. Coeficientes de riesgo para las variables significativas en la regresión logística.	140
Tabla 31. Displasia broncopulmonar en RNEPT según la región de origen.....	142
Tabla 32. Displasia broncopulmonar en los RNEPT según el país de origen.....	143
Tabla 33. Asociación de la edad gestacional y el peso al nacimiento con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.	144
Tabla 34. Estancia hospitalaria, edad gestacional al alta y peso al alta en los RNEPT.	151
Tabla 35. Modelo de regresión logística binaria para los datos obstétricos, epidemiológicos y la puntuación de Apgar en los RNEPT.	153
Tabla 36. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (características obstétricas y epidemiológicas).....	155
Tabla 37. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (estabilización en sala de partos).....	155
Tabla 38. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (manejo respiratorio).....	156
Tabla 39. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (morbilidad).	156
Tabla 40. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (morbilidad relacionada con el DAP). 156	
Tabla 41. Características obstétricas y epidemiológicas según el país de origen.	158
Tabla 42. Frecuencia real y estimada de displasia broncopulmonar según la región de origen.	159
Tabla 43. Regresión logística entre los países con mejor y peor resultado en las tasas estimadas de displasia broncopulmonar.	160
Tabla 44. Regresión logística entre los países con mejor y peor resultado en las tasas estimadas de displasia broncopulmonar (neonatos con displasia broncopulmonar).	160
Tabla 45. Unidades colaboradoras con la <i>European Neonatal Network</i>	225
Tabla 46. Listado de malformaciones congénitas mayores que actúan como criterio de exclusión..	230
Tabla 47. Análisis univariante comparando la población incluida con la población perdida.....	231
Tabla 48. Análisis multivariante: Pacientes incluidos <i>versus</i> perdidos.	232

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación del recién nacido según la edad gestacional.....	3
Figura 2. Supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso (1959-2009).	4
Figura 3. Mortalidad neonatal según edad gestacional en recién nacidos muy prematuros.....	5
Figura 4. Partos prematuros en Estados Unidos (1981-2004).	6
Figura 5. Nacimientos prematuros en el mundo (2010).	6
Figura 6. Variación de la incidencia de displasia broncopulmonar según la definición empleada.....	11
Figura 7. Definición de displasia broncopulmonar (Consenso de los Institutos Nacionales de Salud y Desarrollo Humano, 2001).	12
Figura 8. Estadios del desarrollo de la vía aérea pulmonar.	18
Figura 9. Formación del esbozo pulmonar.....	19
Figura 10. Formación traqueal.	19
Figura 11. Formación bronquial.	19
Figura 12. Desarrollo de los lóbulos pulmonares y bronquios.....	20
Figura 13. Morfogénesis por ramificación.	21
Figura 14. Desarrollo pulmonar en el estadio pseudoglandular.....	22
Figura 15. Desarrollo pulmonar en el estadio canalicular.	23
Figura 16. Desarrollo pulmonar en el estadio sacular.	24
Figura 17. Desarrollo pulmonar en el estadio alveolar.	24
Figura 18. Membranas del esbozo pulmonar primario.....	25
Figura 19. Interacciones moleculares en el crecimiento bronquial distal.	27
Figura 20. Interacciones moleculares en el crecimiento y bifurcación de la vía aérea distal.....	28
Figura 21. Patogénesis de la lesión pulmonar en el prematuro.	29
Figura 22. Secuencia de alteración de los biomarcadores en la lesión pulmonar.....	33
Figura 23. Factores implicados en la alteración del desarrollo pulmonar.	37
Figura 24. Desarrollo de displasia broncopulmonar.	46
Figura 25. Patrón radiográfico característico de la displasia broncopulmonar “clásica”.	51
Figura 26. Patrón radiográfico característico de la “nueva” displasia broncopulmonar.	51
Figura 27. Reguladores del tono vascular pulmonar.	75

Figura 28. Evolución de las hospitalizaciones por el virus respiratorio sincitial antes y después de la inmunización profiláctica de la población de riesgo.	78
Figura 29. Unidades participantes en la <i>European Neonatal Network</i> (2013).	83
Figura 30. Diagrama de reclutamiento de la población a estudio.	100
Figura 31. Diagrama de recuperación de casos perdidos.	102
Figura 32. Modelo matemático que estima la probabilidad de desarrollo de displasia broncopulmonar.	108
Figura 33. Distribución anual de recién nacidos incluidos.	113
Figura 34. Distribución de la población según la edad gestacional.	114
Figura 35. Distribución de la población por peso al nacimiento.	114
Figura 36. Mortalidad de los recién nacidos muy prematuros según edad gestacional.	115
Figura 37. Tasa anual de displasia broncopulmonar.	115
Figura 38. Administración de corticoterapia prenatal materna y su relación con la displasia broncopulmonar.	117
Figura 39. Tratamiento con esteroides prenatales. Variación interanual.	117
Figura 40. Variabilidad de la morbilidad asociada y el soporte respiratorio necesario según el empleo prenatal de esteroides.	118
Figura 41. Gestación múltiple y su asociación con la displasia broncopulmonar.	118
Figura 42. Gestaciones múltiples. Variación interanual.	119
Figura 43. Nacimiento por cesárea y su asociación con la displasia broncopulmonar.	119
Figura 44. Nacimientos por cesárea. Variación interanual.	119
Figura 45. Frecuencia de displasia broncopulmonar según edad gestacional.	120
Figura 46. Frecuencia de displasia broncopulmonar por peso de recién nacido.	121
Figura 47. Asociación del sexo del recién nacido y la presencia de malformaciones congénitas con la displasia broncopulmonar.	121
Figura 48. Puntuación de Apgar al minuto (izquierda) y a los 5 minutos de vida (derecha).	122
Figura 49. Medidas de estabilización respiratoria en sala de partos y su asociación con la displasia broncopulmonar.	123
Figura 50. Soporte respiratorio en la Unidad de Neonatología y su asociación con la displasia broncopulmonar.	124
Figura 51. Terapia con oxígeno suplementario y su asociación con la displasia broncopulmonar. ...	124
Figura 52. Oxigenoterapia en los recién nacidos muy prematuros sin displasia broncopulmonar.	125
Figura 53. Necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida según edad gestacional.	125

Figura 54. Terapia con surfactante y su asociación con la displasia broncopulmonar.	126
Figura 55. Asociación entre la intubación en paritorio y la administración postnatal de surfactante.	126
Figura 56. Administración de corticoides postnatales y su asociación con la displasia broncopulmonar.	127
Figura 57. Morbilidad respiratoria y su asociación con la displasia broncopulmonar.....	127
Figura 58. Enfermedad de membrana hialina. Variabilidad interanual.....	128
Figura 59. Morbilidad digestiva mayor y su asociación con la displasia broncopulmonar.....	128
Figura 60. Morbilidad infecciosa y su asociación con la displasia broncopulmonar.	129
Figura 61. Necesidad de ventilación mecánica según edad gestacional y presencia de sepsis precoz.	130
Figura 62. Diagnóstico de sepsis tardía según edad gestacional.	130
Figura 63. Estrategia de cierre del ductus arterioso y su asociación con la displasia broncopulmonar.	131
Figura 64. Morbilidad neurológica mayor y su asociación con la displasia broncopulmonar.	132
Figura 65. Factores de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar (análisis univariante: <i>odds ratio</i> e intervalo de confianza).....	133
Figura 66. Área bajo la curva ROC para los datos obstétricos, epidemiológicos y la puntuación de Apgar en los recién nacidos muy prematuros.....	135
Figura 67. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de displasia broncopulmonar en el recién nacido muy prematuro (<i>odds ratio</i> e intervalo de confianza al 95%).....	136
Figura 68. Área bajo la curva ROC del modelo de análisis multivariante en los recién nacidos muy prematuros.....	139
Figura 69. Frecuencia de displasia broncopulmonar según la edad gestacional.....	142
Figura 70. Características obstétricas y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.	144
Figura 71. Asociación del sexo del recién nacido y la presencia de malformaciones congénitas con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.....	145
Figura 72. Apgar al minuto (izquierda) y a los 5 minutos de vida (derecha), y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.....	145
Figura 73. Medidas de estabilización cardiopulmonar en sala de partos y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.	146
Figura 74. Soporte respiratorio en la Unidad de Neonatología y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.	146
Figura 75. Terapia con oxígeno suplementario y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.	147

Figura 76. Terapia con surfactante y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.	147
Figura 77. Morbilidad respiratoria y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT..	148
Figura 78. Morbilidad digestiva mayor y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.	149
Figura 79. Morbilidad infecciosa y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT. ...	149
Figura 80. Estrategia de cierre del ductus arterioso y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.....	150
Figura 81. Morbilidad neurológica mayor y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.	150
Figura 82. Factores de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar en los RNEPT (análisis univariante: <i>odds ratio</i> e intervalo de confianza).	152
Figura 83. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de displasia broncopulmonar en los recién nacidos extremadamente prematuros (<i>odds ratio</i> e intervalo de confianza al 95%).	154
Figura 84. Área bajo la curva ROC del modelo de análisis multivariante en los recién nacidos extremadamente prematuros.....	157
Figura 85. Frecuencias estimadas y reales de displasia broncopulmonar según el país de origen. ...	159

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatría.
BLP	Péptido similar a la bombesina (por sus siglas en inglés, <i>Bombesine like peptide</i>).
BMP	Proteínas morfogénicas óseas (por sus siglas en inglés, <i>Bone morphogenic protein</i>).
DBP	Displasia broncopulmonar.
cols	Colaboradores.
CNAF	Cánulas nasales de alto flujo humidificadas y calientes.
CRF	Capacidad residual funcional.
CTGF	Factor de crecimiento del tejido conectivo (por sus siglas en inglés, <i>Connective tissue growth factor</i>).
CXCL	Ligando de quimiocina (por sus siglas en inglés, <i>Chemokine Ligand</i>).
DAP	Ductus arterioso persistente.
DE	Desviación estándar.
DG SANCO CE	Dirección General de Salud y Consumo de la Comisión Europea.
DNA	Ácido desoxirribonucleico (por sus siglas en inglés, <i>Deoxyribonucleic acid</i>).
DXM	Dexametasona.
ECN	Enterocolitis necrotizante.
EEUU	Estado Unidos de América.
EMH	Síndrome de dificultad respiratoria neonatal o enfermedad de membrana hialina.
EPM	Edad postmenstrual.
ESN	Sociedad Europea de Neonatología (por sus siglas en inglés, <i>European Society for Neonatology</i>).
ESPR	Sociedad Europea de Investigación Pediátrica (por sus siglas en inglés, <i>European Society for Paediatric Research</i>).
EuroNeoNet	Red Europea Neonatal (por sus siglas en inglés, <i>European Neonatal Network</i>).
FDA	Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (por sus siglas en inglés, <i>Food and Drug Administration</i>).
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos (por sus siglas en inglés, <i>Fibroblast growth factor</i>).
FiO₂	Fracción inspiratoria de oxígeno.
g	Gramos de peso.
G-CSF	Factor de crecimiento de granulocitos (por sus siglas en inglés, <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>).
GSH-Px	Glutation peroxidasa (por sus siglas en inglés, <i>Glutathione peroxidase</i>).
GSH	Glutation reducido (por sus siglas en inglés, <i>Glutathione</i>).

HIV	Hemorragia intraventricular.
Hox	Genes del homeodominio (por sus siglas en inglés, <i>Hox genes</i> de <i>homeotic genes</i>).
IC	Intervalo de confianza.
ICAM	Moléculas de adhesión intercelular (por sus siglas en inglés, <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>).
IL	Interleuquina.
INSURE	Administración de surfactante seguida de extubación inmediata (por sus siglas en inglés, <i>Intubation, surfactant, rapid extubation</i>).
IOT	Intubación endotraqueal.
LPV	Leucomalacia periventricular.
MCP	Proteína quimio atrayente de monocitos (por sus siglas en inglés, <i>Monocyte chemoattractant protein</i>).
MIP	Proteína inflamatoria de los monocitos (por sus siglas en inglés, <i>Monocyte inflammatory protein</i>).
MMP	Metaloproteasa de la matriz (por sus siglas en inglés, <i>Matrix metalloproteinases</i>).
MSC	Progenitores mesenquimales (por sus siglas en inglés, <i>Mesenchymal Stem Cells</i>).
nCPAP	Presión positiva continua nasal (por sus siglas en inglés, <i>Nasal continuous positive airway pressure</i>).
NF-κB	Factor de transcripción nuclear de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (por sus siglas en inglés, <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>).
NICHD	Instituto Nacional de la Salud y el Desarrollo Humano (por sus siglas en inglés, <i>National Institute of Child Health and Human Development</i>).
nIPPV	Ventilación con presión positiva intermitente nasal (por sus siglas en inglés, <i>Nasal intermittent positive pressure ventilation</i>).
O₂	Oxígeno.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ONi	Óxido nítrico inhalado.
OR	Riesgo relativo indirecto (por sus siglas en inglés, <i>Odds Ratio</i>).
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno (por sus siglas en inglés, <i>Plasminogen activator inhibitor</i>).
PaO₂	Presión arterial de oxígeno.
PCI	Parálisis cerebral infantil.
PEEP	Presión positiva al final de la espiración (por sus siglas en inglés, <i>Positive end-expiratory pressure</i>).
PTHrP	Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (por sus siglas en inglés, <i>Parathyroid hormone-related protein</i>).
RCI	Restricción del crecimiento intrauterino.

RNEBP	Recién nacido de extremado bajo peso o de menos de 1.000 gramos al nacimiento.
RNEPT	Recién nacido extremadamente prematuro o inmaduro o de menos de 28 semanas de gestación al nacimiento.
RNMPT	Recién nacido muy prematuro o de menos de 32 semanas de gestación al nacimiento.
RNMBP	Recién nacido de muy bajo peso o de menos de 1.500 gramos al nacimiento.
ROP	Retinopatía de la prematuridad.
SatO₂	Saturación transcutánea de oxígeno.
SEN	Sociedad Española de Neonatología.
Shh	Vía de señalización de <i>Sonic Hedgehog</i> .
SOD	Superóxido dismutasa.
TC	Tomografía axial computarizada.
TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta (por sus siglas en inglés, <i>Transforming growth factor beta</i>).
TIMP	Metaloproteasa inhibidora de tejido (por sus siglas en inglés, <i>Tissue inhibitor of metalloproteinase</i>).
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa (por sus siglas en inglés, <i>Tumor necrosis factor alpha</i>).
TRH	Hormona liberadora de tirotropina (por sus siglas en inglés, <i>Thyrotropin-releasing hormone</i>).
TSH	Tirotropina u hormona estimulante del tiroides (por sus siglas en inglés, <i>Thyroid-stimulating hormone</i>).
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales.
VAFO	Ventilación de alta frecuencia oscilatoria.
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular (por sus siglas en inglés, <i>Vascular endothelial growth factor</i>).
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (por sus siglas en inglés, <i>Vascular endothelial growth factor receptor</i>).
VG	Volumen garantizado.
VM	Ventilación mecánica o ventilación invasiva.
VNI	Ventilación no invasiva.
VON	Red <i>Vermont Oxford</i> (por sus siglas en inglés, <i>Vermont Oxford Network</i>).
VPN	Valor predictivo negativo.
VPP	Valor predictivo positivo.
VRS	Virus respiratorio sincitial.



1. INTRODUCCIÓN: DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Los comienzos del cuidado del recién nacido prematuro datan de finales del siglo XIX, época en la que Pierre Budin redactó un libro acerca del prematuro, y de la primera mitad del siglo XX, cuando Julius Hess inició el desarrollo de las primeras unidades hospitalarias dirigidas al cuidado de estos recién nacidos.

Pero no fue hasta 1960 cuando el término Neonatología, que significa estudio o conocimiento (del griego -logía) del recién nacido (del griego néo-), es empleado por vez primera por Schaffer en su libro titulado “*Diseases of the Newborn*”.

Desde aquellos comienzos de la Neonatología clásica hasta la época actual, los pediatras especializados en el manejo del prematuro han sido testigos de avances en los conocimientos fisiopatológicos y en las posibilidades diagnósticas y terapéuticas en la patología del recién nacido, especialmente de los recién nacidos de edades gestacionales y pesos al nacimiento más extremos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como prematuro al recién nacido que nace antes de que se cumplan 37 semanas de gestación, clasificándose en (Figura 1) ^(1,2,3):

- Recién nacido prematuro moderado (32+0 a 36+6 semanas de gestación, 80%), que incluye al prematuro tardío (34+0 a 36+6 semanas de gestación)
- Recién nacido muy prematuro (< 32 semanas de gestación, siendo aquellos de entre 28 y 31 semanas el 15% de los prematuros)
- Recién nacido extremadamente prematuro (< 28 semanas de gestación, 5%)

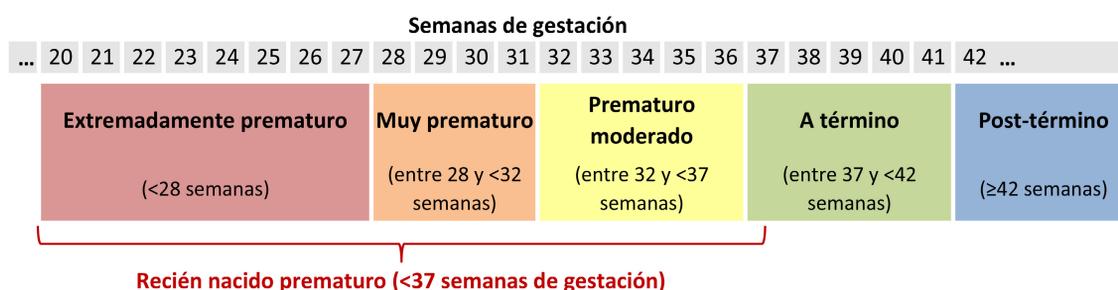


Figura 1. Clasificación del recién nacido según la edad gestacional.

Antes de la década de 1990, debido a las dificultades técnicas para el diagnóstico ecográfico de la edad gestacional, se ha empleado extensamente la clasificación en base al peso al nacimiento:

- Recién nacido de bajo peso (menores de 2.500 gramos, g)
- Recién nacido de muy bajo peso (menores de 1.500 g)

- Recién nacido de extremado bajo peso (menores de 1.000 g)

“Muchos niños, especialmente los nacidos prematuramente, mueren a causa de la imposibilidad de una adecuada expansión pulmonar tras el nacimiento. No tengo ninguna duda de que en muchos de esos casos, las vidas podrían salvarse iniciando la respiración artificial”

Alexander Graham Bell, 1889

En las últimas décadas se han dado múltiples avances en el cuidado respiratorio, en relación no solo a los conocimientos sobre el desarrollo pulmonar, sino también a nuevos avances técnicos, con el desarrollo de nuevos respiradores y nuevas estrategias respiratorias, y por la generalización de la administración prenatal de corticoides y la terapia con surfactante exógeno.

Todos estos avances y conocimientos adquiridos a lo largo del siglo XX y comienzos del siglo actual en la atención perinatal y neonatal, han propiciado un notable aumento en la supervivencia de los recién nacidos muy prematuros, de menos de 32 semanas de gestación (RNMP), y/o de muy bajo peso al nacimiento (RNMBP) ^(4,5,6,7), siendo este hecho aún más evidente en los recién nacidos de peso o edad gestacional más extremos ^(4,8,9), según lo reflejado en la *Figura 2* ⁽⁵⁾.

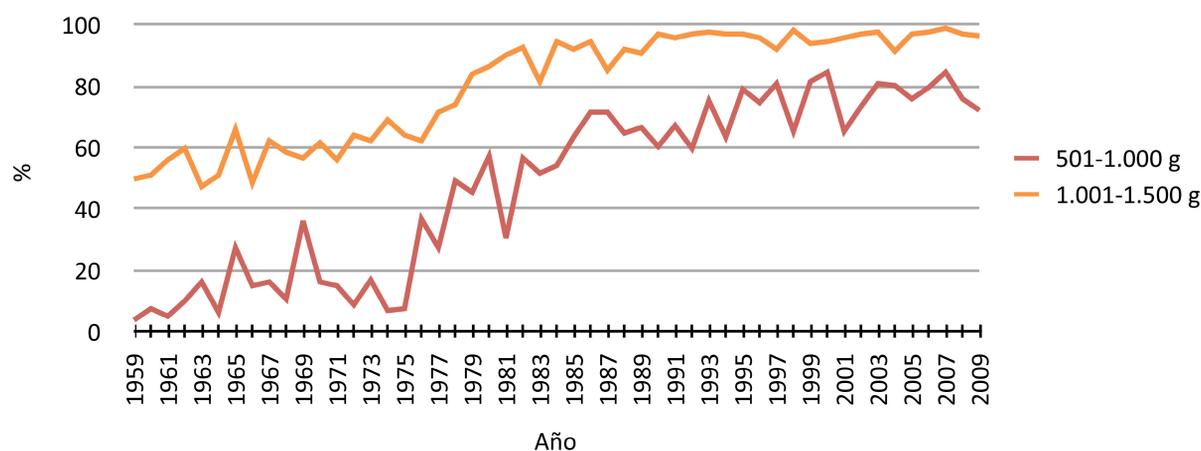


Figura 2. Supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso (1959-2009).

Modificado de: Battin MR, et al. J Paediatr Child Health. 2012; 48: 596-599 ⁽⁵⁾.

En la década de los años 60 la supervivencia de los recién nacidos con peso al nacer entre 501 y 1.000 g era del 10%, siendo superior al 60% a finales de la primera década de este siglo. Durante los mismos períodos la supervivencia de los recién nacidos con un peso al nacimiento entre 1.001 y 1.500 g aumenta de un 50% hasta más del 90% (*Figura 2*) ⁽⁵⁾.

La supervivencia de los RNMBP estratificada según el peso al nacimiento a finales del siglo pasado y a principios de este era de un 54-55% para aquellos recién nacidos de 501-750 g al nacimiento, 86-88% para aquellos de 751-1.000 g, 94% para los de 1.001-1.250 g y 96-97% para los de 1.251-1.500 g^(4,10).

En los últimos años la supervivencia global de los recién nacidos de muy bajo peso es de un 88%, destacando el mayor incremento de la supervivencia de los recién nacidos con menor peso al nacimiento, menor a 750 g, con un aumento de la misma de hasta el 63%⁽⁷⁾.

Desde el punto de vista de la edad gestacional también se observa un incremento de la supervivencia⁽²⁾, con una supervivencia global al alta en Europa de un 89,5% (rango: 74,8-93,2%) en los recién nacidos muy prematuros⁽¹¹⁾. La tasa de supervivencia al alta hospitalaria en los recién nacidos de 22-23 semanas de gestación es menor al 2%, 58,2% en los de 24-27 semanas de gestación y 92,4% en los de 28-31 semanas de gestación, según Draper y colaboradores (cols) (Figura 3)⁽¹¹⁾, obteniendo unos resultados similares en una cohorte nacional francesa de reciente publicación⁽⁹⁾.

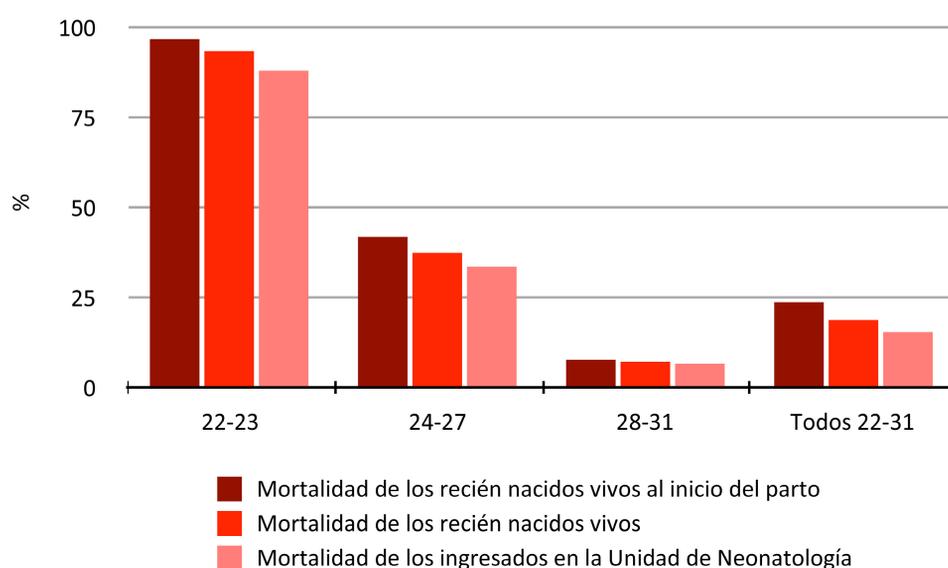


Figura 3. Mortalidad neonatal según edad gestacional en recién nacidos muy prematuros.

Modificado de: Draper ES, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2009; 94: F158-F163⁽¹¹⁾.

En un estudio del Instituto Nacional de la Salud y el Desarrollo Humano (NICHD) de América del Norte realizado entre los años 2003 y 2007 se describe una supervivencia del 72% en los recién nacidos extremadamente prematuros de menos de 28 semanas de gestación⁽¹²⁾.

Además de un aumento de la supervivencia de los prematuros se ha constatado un aumento considerable de la incidencia de la prematuridad en Europa⁽¹¹⁾, Estados Unidos (EEUU)^(3,4) y otros países (Figura 4)⁽²⁾.

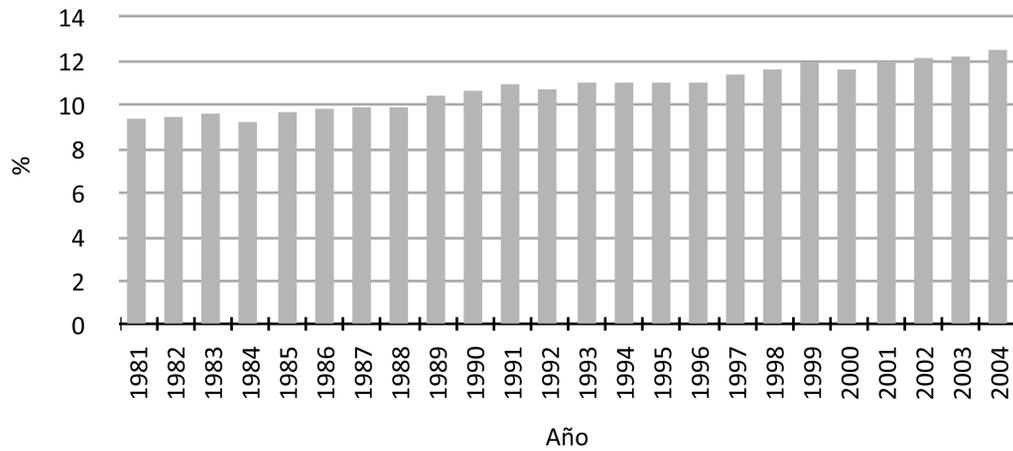


Figura 4. Partos prematuros en Estados Unidos (1981-2004).

Modificado de: Goldenberg RL, et al. Lancet. 2008; 371: 75-84⁽³⁾.

En la actualidad las tasas de prematuridad se sitúan en torno a un 5-9% en los países desarrollados, aunque en Estados Unidos se sitúan en torno a un 10%^(2,3) (Figura 5), siendo la tasa de recién nacidos muy prematuros (<32 semanas) del 0,9% respecto a todos los recién nacidos vivos⁽¹³⁾.

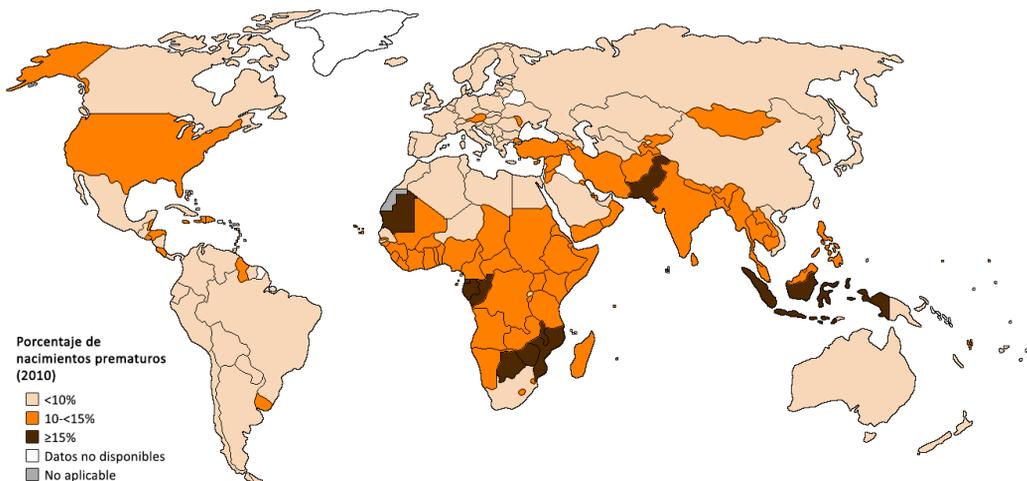


Figura 5. Nacimientos prematuros en el mundo (2010).

Modificado de: Blencowe H, et al. Lancet. 2012; 379: 2162-2172⁽¹⁴⁾.

El aumento al mismo tiempo de la prematuridad y de la supervivencia puede ir acompañado de un aumento de la morbilidad, no solo en el periodo neonatal sino también a largo plazo y con impacto en la calidad de vida posterior. La displasia broncopulmonar, como morbilidad respiratoria más prevalente^(6,7,12), es una de las patologías con mayor impacto durante la edad pediátrica e incluso en la vida adulta.

Del manejo precoz, desde las primeras horas de vida, incluso del manejo prenatal, depende no sólo

la supervivencia de los recién nacidos prematuros sino también la prevención de complicaciones a largo plazo como la displasia broncopulmonar.

1.1. DEFINICIÓN. EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria neonatal (EMH) durante la primera mitad del siglo XX recibían tratamiento con concentraciones elevadas de oxígeno suplementario. En 1953 Donald y Lord⁽¹⁵⁾ fueron los pioneros en emplear la ventilación mecánica (VM) en el manejo de los recién nacidos con EMH, describiéndose a finales de esta década el déficit de surfactante como el factor etiológico de la misma⁽¹⁶⁾.

En aquella época, Wilson y Mikity⁽¹⁷⁾ fueron los primeros en detectar y describir la presencia de una enfermedad respiratoria crónica. Lo hicieron en una serie de pacientes con edades gestacionales de entre 30 y 32 semanas, la mayoría de menos de 1.500 g al nacimiento, que a pesar de no haber presentado dificultad respiratoria inicial, presentaron posteriormente insuficiencia respiratoria progresiva con necesidad de oxígeno suplementario por tiempo prolongado, asociada a cambios radiológicos característicos consistentes en opacidades pulmonares difusas y presencia de lesiones quísticas pulmonares. La prematuridad y la inmadurez pulmonar asociada a la misma, fueron el factor patogénico fundamental de esta patología específica del prematuro. A esta enfermedad pulmonar crónica se le denominó síndrome de Wilson-Mikity.

Con el empleo de la VM en el tratamiento de los recién nacidos con EMH severa aumentó la supervivencia de los prematuros. Los primeros respiradores empleados en el tratamiento del prematuro con EMH severa eran respiradores de adultos. Empleaban presiones elevadas, no disponían de presión positiva al final de la espiración (PEEP) y se administraban elevadas fracciones inspiratorias de oxígeno (FiO_2), lo cual provocó en esta época la aparición de una lesión pulmonar crónica no identificada con anterioridad, y que fue definida por vez primera en 1967 como displasia broncopulmonar (DBP) por Norhtway⁽¹⁸⁾. Se identificó en recién nacidos con una edad gestacional media de 34 semanas y un peso medio al nacimiento de 2.200 g, con un cuadro grave de EMH de elevada mortalidad, precisando ventilación mecánica y oxigenoterapia de forma prolongada. Los supervivientes presentaban dificultad respiratoria persistente y anomalías en la radiografía de tórax durante las cuatro semanas posteriores al nacimiento. El término displasia broncopulmonar, aplicado en un primer momento en este contexto, se explicaba por la existencia de inmadurez pulmonar, lesión pulmonar aguda, y una reparación inadecuada del daño pulmonar precoz. Esta definición, conocida en la actualidad como DBP “clásica”, hace referencia a la secuela pulmonar final de la EMH

tratada con ventilación mecánica y oxigenoterapia. En este contexto, en los años 70 del siglo pasado se sugieren como criterios necesarios para el diagnóstico de DBP la presencia de enfermedad aguda al nacimiento asociada a VM precoz, la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida y la presencia de cambios radiológicos al mes de vida^(19,20).

“...un nuevo síndrome pulmonar crónico que está asociado con el uso de respiradores de presión positiva intermitente y elevadas concentraciones de oxígeno...”

Northway, 1967⁽¹⁸⁾

A pesar del debate originado debido al incremento observado en el desarrollo de displasia broncopulmonar, en relación al aumento de la supervivencia de los prematuros gracias al empleo del soporte respiratorio con ventilación mecánica, en una conferencia organizada en París en el año 1969⁽²¹⁾ para evaluar la ventilación asistida se consensuó seguir impulsando su empleo e investigación. Se continuó avanzando en las diferentes modalidades de la ventilación asistida, desarrollándose a partir de 1970 la presión positiva continua para evitar el colapso alveolar⁽²²⁾, y después, en la década de los 90, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia y el uso de respiradores más sofisticados⁽²³⁾.

Simultáneamente a la definición de Northway aparecieron otros términos que hacen referencia a la patología pulmonar del recién nacido, como el de insuficiencia pulmonar crónica de la prematuridad descrita en 1975 por Krauss⁽²⁴⁾, refiriéndose a un síndrome de dificultad respiratoria de aparición más tardía que la EMH y que ocurre en los prematuros, por lo general de menos de 1.250 g al nacer. A diferencia de la EMH, este síndrome se manifiesta entre los 4 y 7 días de vida en un niño previamente sano y persiste de dos a cuatro semanas, con una mortalidad del 10% al 20%. En este período los recién nacidos manifiestan pausas de apnea y requerimiento de oxígeno suplementario, pero carecen de los hallazgos radiográficos de la EMH o DBP. La recuperación suele ser completa a los 60 días de vida.

En dicho momento histórico en el que se empieza a definir la patología respiratoria del prematuro, se celebró en 1978 una conferencia de consenso del NICHD en la que se debatió sobre la utilización de los términos enfermedad pulmonar crónica y displasia broncopulmonar⁽²⁵⁾. Se recomendaba el empleo de este último, ya que hace referencia de forma más precisa a la etiología de la enfermedad en niños nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria que posteriormente desarrollan enfermedad crónica, estableciéndose su etiología multifactorial.

En 1979 Bancalari y cols⁽¹⁹⁾ definen la displasia broncopulmonar como el cuadro de insuficiencia

respiratoria prolongada en un neonato que habiendo necesitado VM y aporte de oxígeno suplementario durante un mínimo de tres días durante la primera semana de vida, presenta signos clínicos de compromiso respiratorio y necesidad de oxígeno suplementario para mantener una presión arterial de oxígeno (PaO₂) por encima de 50 mmHg más allá de los 28 días de edad, y que desarrolla las características alteraciones radiológicas originalmente descritas por Northway. Esta definición fue posteriormente avalada por Tooley y cols⁽²⁰⁾, y ha sido empleada de forma generalizada en las dos últimas décadas del siglo XX, siendo la base para utilizar el concepto de necesidad de oxígeno a los 28 días de vida, como criterio diagnóstico de DBP en algunas revisiones^(26,27,28,29,30).

De forma paralela a la aparición de las diversas definiciones que hacen referencia a la DBP, se continuó investigando en estrategias para incrementar la supervivencia del prematuro, pero con el menor número posible de secuelas.

A pesar de la identificación precoz del surfactante por Pattle y Clements, no se describió el déficit de surfactante como causa de EMH hasta 1959⁽¹⁶⁾, y no fue hasta 1980 cuando Fujiwara⁽³¹⁾, en Japón, publicó la primera experiencia clínica exitosa con surfactante exógeno natural bovino (Surfacten™). Este hecho marcó el inicio de una nueva etapa que continuaría con la aprobación por la *Food and Drug Administration* en 1991 de los primeros productos comerciales de surfactante exógeno (Exosurf™, Survanta™) y su posterior expansión a lo largo de la década de 1990 (Infasurf™, Curosurf™, Alveofact™, CLSE™) hasta la actualidad (Surfaxin™)^(32,33).

El descubrimiento del papel de los glucocorticoides en la maduración pulmonar fue un hallazgo casual realizado por Liggins y Howie en la década de los años 70⁽³⁴⁾, a través de un estudio diseñado para estudiar el impacto del corticoide prenatal en la gestante a la hora de acelerar el parto. En 1972 publicaron los resultados del primer estudio en humanos donde se confirmó el efecto de maduración a nivel pulmonar⁽³⁴⁾. Sin embargo, su administración prenatal ha tardado mucho tiempo en diseminarse, hasta la recomendación sobre el uso de esteroides prenatales publicada en 1994 tras el consenso del NICHD⁽³⁵⁾, que supuso otro importante hito en la supervivencia y evolución postnatal de los prematuros⁽³⁶⁾.

Estos cambios ocurridos a lo largo de las cinco décadas que han transcurrido desde la descripción original de la DBP, han desembocado en otra forma de enfermedad pulmonar, conocida como “nueva” DBP, quizás menos grave, y que probablemente tenga una fisiopatología diferente en relación a una menor agresividad en el manejo de la insuficiencia respiratoria de la prematuridad,

desarrollándose en recién nacidos que pueden no precisar VM, pero sí oxígeno de forma prolongada (37).

La sensación de que la definición clásica de DBP estaba etiquetando de DBP a pacientes con una anomalía funcional transitoria, sin un resultado funcional anormal a largo plazo, provocó que se tratara de encontrar una característica de detección que permitiera distinguir entre los pacientes que a largo plazo evolucionaran favorablemente y los que no lo hicieran. Shennan y cols (38) diseñaron en 1988 un estudio con el objetivo de comparar la capacidad predictiva de la evolución respiratoria utilizando dos definiciones para referirse a la DBP: la necesidad de tratamiento continuo con oxígeno a los 28 días de vida o la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM). Concluyeron que el requisito de oxígeno suplementario a las 36 semanas de EPM predecía mejor una función pulmonar anormal durante los primeros años de la vida, incrementando el valor predictivo positivo de evolución pulmonar anómala en los dos primeros años del 38% hasta el 63% (Tabla 1). Fueron los primeros en hacer referencia a la importancia de la necesidad de oxígeno en la semana 36 de EPM.

Tabla 1. Predicción de la evolución respiratoria a los 24 meses de edad según la necesidad de oxígeno.

Evaluación (Necesidad de oxígeno)	VPP	VPN
28 días de vida	38%	93%
31 semanas de EPM	36%	85%
32 semanas de EPM	38%	88%
33 semanas de EPM	40%	89%
34 semanas de EPM	48%	90%
35 semanas de EPM	55%	90%
36 semanas de EPM	63%	90%
37 semanas de EPM	71%	89%
38 semanas de EPM	77%	87%

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; EPM: edad postmenstrual

Modificado de: Shennan AT, et al. Pediatrics. 1988; 82: 527-532 (38).

Este diagnóstico en un período postnatal relativamente tardío se basa en la presunción de que los prematuros pueden necesitar oxígeno suplementario por un período de tiempo prolongado debido a su inmadurez, y no necesariamente debido a un proceso pulmonar crónico. Sin embargo, el tiempo necesario a transcurrir hasta alcanzar la semana 36 de EPM es dependiente de la edad gestacional del recién nacido, pudiendo ser penalizados con el empleo de esta definición los RNMP con una

edad gestacional mayor al nacimiento (Figura 6) ⁽³⁹⁾.

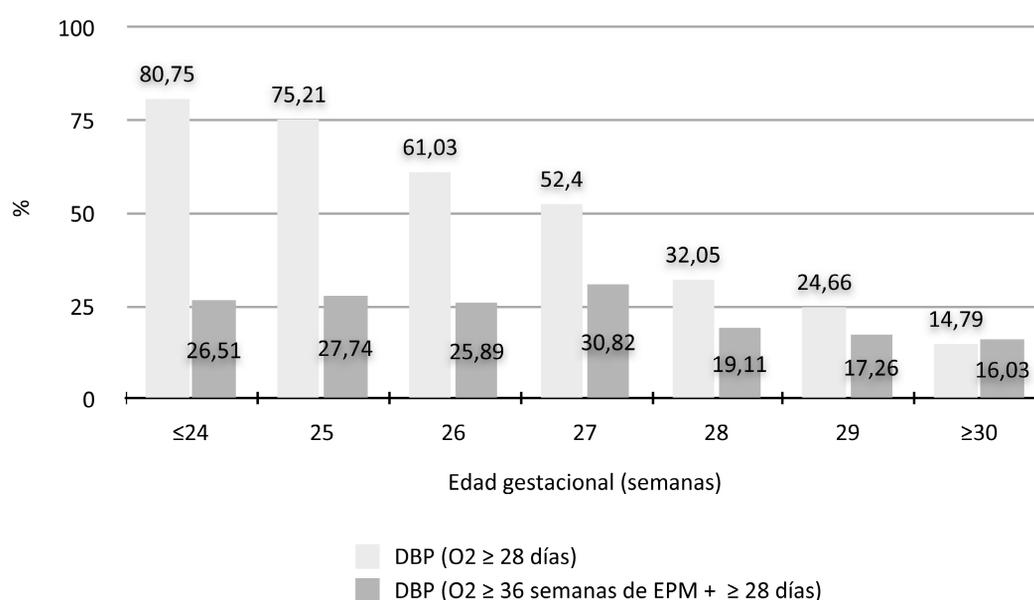
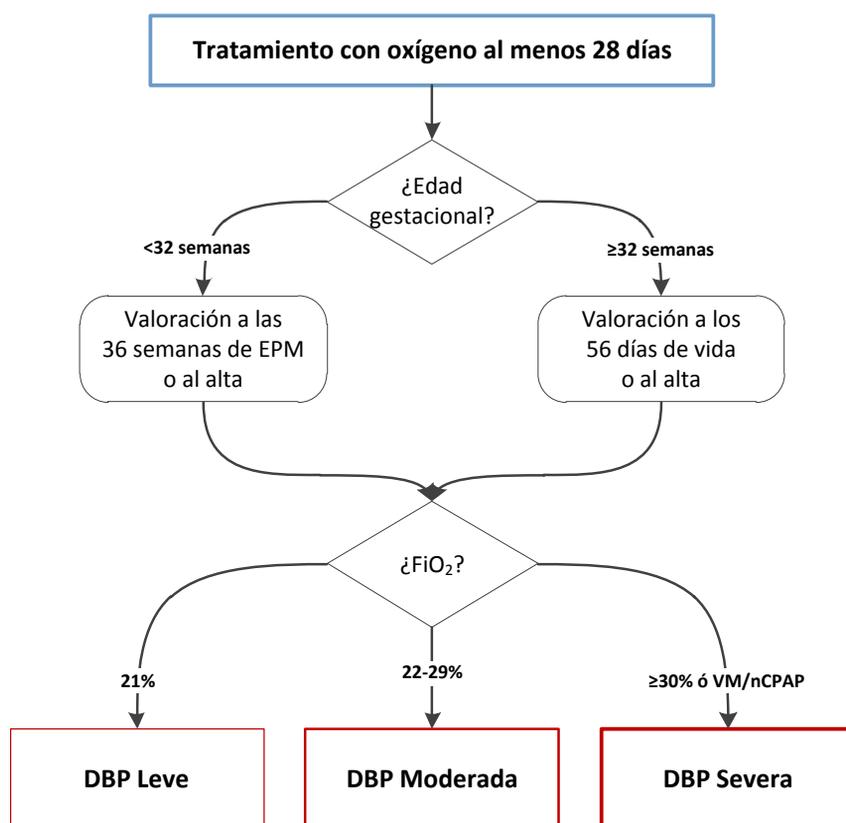


Figura 6. Variación de la incidencia de displasia broncopulmonar según la definición empleada.

Modificado de: Bancalari E, et al. Semin Neonatol. 2003; 8: 63-71 ⁽³⁹⁾.

A pesar del aparente consenso en la definición de la DBP según el criterio de necesidad de oxígeno en la semana 36 de EPM, aún existía la preocupación de que algunos recién nacidos que pudiesen experimentar una lesión pulmonar residual con expresión a largo plazo, no fueran incluidos en esta definición. Este hecho está relacionado con que la disfunción pulmonar no es un concepto de sí o no, sino un continuo, aumentando la severidad de la disfunción pulmonar según empeora la histopatología. Para abordar el problema de una definición que trata la DBP como un diagnóstico dicotómico, el NICHD planteó en el año 2001 un taller con la participación de neonatólogos expertos en DBP ⁽⁴⁰⁾. En dicho taller se establecieron nuevas recomendaciones para el diagnóstico de DBP (Figura 7), asignándose una graduación según severidad y valorando también la edad gestacional, según sea menor o mayor de 32 semanas. En esta nueva definición el primer punto de corte es la necesidad de oxígeno durante más de 28 días, que no es igual al punto de corte de oxígeno a los 28 días de vida empleado en algunos estudios, siendo el principal factor predictivo de la necesidad de oxígeno en la semana 36 de EPM.

Esta definición identifica de forma independiente a grupos de pacientes con enfermedad pulmonar más grave, especialmente con menor edad gestacional, que ha demostrado ser el mejor factor de mal pronóstico respiratorio a largo plazo ⁽⁴¹⁾.



Un día de tratamiento con una concentración de oxígeno mayor al 21%, equivale a que el niño recibe ese tipo de oxigenoterapia durante más de 12 horas ese día.

El tratamiento con oxígeno al 21%, presión positiva o ambos a las 36 semanas de edad postmenstrual, a los 56 días de vida o en el momento del alta, no refleja un evento "agudo", sino la terapia diaria habitual del niño en relación a enfermedad pulmonar parenquimatosa durante los días previos y posteriores a las 36 semanas de edad postmenstrual, los 56 días de vida o al alta.

Figura 7. Definición de displasia broncopulmonar (Consenso de los Institutos Nacionales de Salud y Desarrollo Humano, 2001).

Modificado de: Jobe A, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1723-1729⁽⁴⁰⁾.

Con esta definición de DBP respecto a la definición basada sólo en la necesidad de oxígeno en la semana 36 de EPM, se incluyen los pacientes con necesidad de oxígeno durante 28 días, pero sin necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de EPM, entendiendo que también presentan un mayor riesgo de lesión pulmonar, y se determina la severidad de la DBP en el recién nacido muy prematuro en base a la necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM, clasificándose en leve, moderada o severa. La potencial ventaja de este enfoque radica en la identificación de pacientes con mayor riesgo de morbilidad pulmonar a largo plazo.

En el año 2005, Ehrenkranz y cols⁽⁴¹⁾ evaluaron la validez de la definición de DBP consensuada por el

NICHHD en el año 2001. Realizaron un seguimiento clínico a los 18-22 meses de edad corregida a una población de recién nacidos de extremado bajo peso (RNEBP) y de menos de 32 semanas de gestación. Detectaron que, en base a la definición de consenso del año 2001, la tasa global de DBP aumentaba del 44% al 77% respecto a la definición basada en la necesidad de oxígeno en la semana 36 de EPM. Concluyeron que la definición es útil para predecir un mayor espectro de riesgo en cuanto a la evolución pulmonar y del neurodesarrollo a largo plazo. También concluyeron que la presencia de alteraciones radiográficas, incluidas en definiciones previas, no aumenta la sensibilidad o la especificidad en el diagnóstico, debido a que muchos de los pacientes con la “nueva” DBP no presentan cambios significativos en la radiografía pulmonar.

En este contexto clínico surgió la duda sobre si algunos de los pacientes catalogados como afectados de DBP debido a la dependencia de oxígeno suplementario en la semana 36 de EPM, podrían mantener una saturación de oxígeno mayor al 90% respirando aire ambiente, sobreestimando este hecho la prevalencia de DBP. Para resolver esta incógnita los miembros del taller del NICHHD comenzaron a trabajar sobre una definición fisiológica de la DBP, y en el año 2003 se definió el test de reducción de oxígeno en la semana 36 de EPM. El test consiste en la reducción gradual de oxígeno suplementario o del flujo administrado mediante cánulas nasales hasta llegar a FiO_2 de 0,21 o aire ambiente, según la técnica descrita por Walsh ⁽⁴²⁾. Este test se aplicó en la población diagnosticada de DBP que precisa una FiO_2 menor a 0,30 para mantener una saturación transcutánea de oxígeno ($SatO_2$) mayor al 90% y en recién nacidos que precisan una FiO_2 mayor a 0,30 para mantener una $SatO_2$ mayor al 96%. El diagnóstico de DBP se establece siempre que falla el test de reducción de oxígeno al no poder mantener una $SatO_2$ mayor al 90% respirando aire ambiente. En un estudio llevado a cabo por la propia Walsh ⁽⁴⁰⁾ en el año 2004, se identificó un descenso en la prevalencia de DBP del 35% al 25% mediante el empleo del test de reducción de oxígeno, identificándose la definición fisiológica como un buen predictor de evolución pulmonar anómala.

La definición fisiológica de DBP se centra en la posibilidad de sobreutilización de oxígeno suplementario. Se ha prestado menos atención a la situación opuesta, es decir, pueden existir niños en algunas Unidades de Neonatología que no estén recibiendo oxígeno en situaciones en las que deberían recibirlo, y exista por tanto un menor diagnóstico de DBP. Walsh ⁽⁴³⁾ también señala este hecho, exigiendo que la $SatO_2$ en aire ambiente debe ser mayor o igual al 90% para tener un diagnóstico de no DBP. El punto de corte del 90% se basó en una encuesta de los miembros del NICHHD, dado que existen pocos datos rigurosos como para determinar la saturación más baja óptima a esta edad. Existe aún en la actualidad una preocupación persistente a la hora de consensuar la definición de hipoxemia que requiere tratamiento con oxígeno suplementario, sin existir una

indicación uniforme en todas las instituciones ^(44,45).

Recientemente la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN) ha publicado una editorial sugiriendo la posibilidad de emplear en la definición de la DBP no sólo la gravedad según la definición de consenso del NICHD del año 2001, sino también la definición fisiológica, mediante la aplicación del test de reducción fisiológica de oxígeno ⁽²⁵⁾ (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la displasia broncopulmonar.

GRADO / GRAVEDAD
<ul style="list-style-type: none"> • 1/Leve: Necesidad de oxígeno (O₂) suplementario durante ≥ 28 días pero respirando aire ambiente a las 36 semanas de EPM o al alta, lo que ocurra antes, en los <32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥32 semanas de edad gestacional. • 2/Moderada: Necesidad de O₂ suplementario durante ≥ 28 días y FiO₂ < 30% a las 36 semanas de EPM o al alta, lo que ocurra antes, en los <32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥32 semanas de edad gestacional. • 3/Grave: Necesidad de O₂ durante ≥ 28 días y FiO₂ > 30% y/o presión positiva continua nasal (nCPAP) o VM a las 36 semanas de EPM o al alta, lo que ocurra antes, en los < 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥32 semanas de edad gestacional.
GRADO + FISIOLÓGICA / GRAVEDAD
<ul style="list-style-type: none"> • 1.F /Leve: Necesidad de O₂ durante ≥ 28 días y documentar SatO₂ > 90% con aire ambiente a las 36 semanas de EPM o al alta, lo que ocurra antes, en los <32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥32 semanas de edad gestacional. • 2.F/Moderada: Necesidad de O₂ durante ≥ 28 días y necesidad documentada de FiO₂ < 30%, basada en el fallo para mantener una SatO₂ > 90% tras un test de reducción de oxígeno reglado a las 36 semanas de EPM o al alta, lo que ocurra antes, en los <32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥32 semanas de edad gestacional. • 3. F/Grave*: Necesidad de O₂ durante ≥ 28 días y FiO₂ > 30% basado en una SatO₂ reglado y/o nCPAP o VM a las 36 semanas de EPM o al alta, lo que ocurra antes, en los <32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥32 semanas de edad gestacional.

O₂: oxígeno; EPM; edad postmenstrual; FiO₂: Fracción inspiratoria de oxígeno; nCPAP: presión positiva continua nasal; VM: ventilación mecánica; F: fisiológica
 * En la forma 3/Grave no es necesario

Modificado de: Sánchez Luna M, et al. An Pediatr (Barc). 2013; 79: e1-e6 ⁽²⁵⁾.

Las modificaciones descritas previamente en la evolución histórica de la definición de DBP han tenido

como objetivo mejorar su especificidad e identificar de forma apropiada a aquellos recién nacidos susceptibles de morbilidad a medio y largo plazo.

En resumen, en la actualidad el empleo de la definición de consenso del NICHD del año 2001 con la aplicación del test de reducción fisiológica de oxígeno parece ser la manera más adecuada para diagnosticar la DBP.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El mejor conocimiento de la fisiopatología del prematuro y las mejoras en los cuidados y las estrategias de manejo de los mismos han provocado un importante descenso en la morbimortalidad grave neonatal en los RNMPT y RNMBP^(4,5,6,7,12), siendo la DBP la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en el prematuro.

Las numerosas definiciones que se han empleado para referirse a la displasia broncopulmonar desde que Northway⁽¹⁸⁾ utilizó por primera vez el concepto de DBP, y la coexistencia en el tiempo de las mismas, han provocado que exista una gran variabilidad entre los diferentes estudios en cuanto a la incidencia, dificultando el conocimiento real del alcance de la enfermedad y de sus secuelas^(39,46). En un estudio realizado en una población de 492 recién nacidos de menos de 1.000 g (RNEBP) al nacimiento, la incidencia de DBP oscilaba desde 5,9% hasta 57,2% dependiendo de la definición empleada (*Tabla 3*)⁽³⁹⁾.

Tabla 3. Incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos menores de 1.000 g según la definición empleada.

Necesidades de oxígeno	Porcentaje
O ₂ continuo durante los primeros 28 días	5,9%
O ₂ a los 28 días de vida	57,2%
O ₂ ≥ 28 días durante la hospitalización	47,1%
O ₂ a las 36 semanas de EPM	25,0%
O ₂ a las 36 semanas de EPM y ≥ 28 días	22,8%

O₂: oxígeno; EPM: edad postmenstrual

Modificado de: Bancalari E, et al. Semin Neonatol. 2003; 8: 63–71⁽³⁹⁾.

En otro estudio, publicado en el año 2010 por Stoll y cols⁽¹²⁾, realizado sobre una población de recién nacidos extremadamente prematuros (RNEPT), de entre 22 y 28 semanas de gestación, y de muy bajo peso, la incidencia al emplear la definición de consenso de 2001 fue del 68% (27% leve, 23%

moderada y 18% severa), disminuyendo al 42% al emplear la necesidad de oxígeno en la semana 36 de edad postmenstrual, y hasta el 40% con la definición fisiológica.

A pesar del descenso de la incidencia de DBP entre los RNMP en las últimas décadas, de forma específica en cada edad gestacional, su mayor viabilidad ha originado un cambio en la población ingresada en las Unidades de Neonatología ^(5,7,12). Debido a que la incidencia de la DBP es inversamente proporcional a la edad gestacional, la incidencia general de la DBP ha presentado una tendencia a la estabilidad, sin presentar cambios significativos, con estudios que describen incluso ascensos o descensos leves en su incidencia ^(7,12,28,46,47,48). La severidad de los pacientes diagnosticados de DBP sí ha disminuido ⁽⁴⁹⁾.

El NICHD describe en la década de los 90 del siglo pasado una tasa de DBP, según la necesidad de oxígeno en la semana 36 de EPM, en neonatos de menos de 1.500 g de un 23%, oscilando de un 52% en la población de 501 a 750 g, un 34% en los de 751 a 1.000 g, un 15% en los de 1.001 a 1.250 g a un 7% en los de 1.251 a 1.500 g ⁽¹⁰⁾. Datos recientes de algunas series revelan una incidencia global de un 26% en una población norteamericana de RNMBP ⁽⁷⁾. Similares tendencias han sido publicadas por otros autores en Europa, donde en una población de RNMP se describe una frecuencia de DBP del 15,8%, oscilando desde un 10,5% hasta un 21,8% ⁽¹³⁾.

Este descenso en la incidencia al aumentar el peso al nacimiento es similar al observado con el incremento en la edad gestacional, con una incidencia del 85% a las 22 semanas de gestación, 73% a las 23 semanas, 69% a las 24 semanas, 55% a las 25 semanas, 44% a las 26 semanas, 34% a las 27 semanas y 23% a las 28 semanas de gestación ⁽¹²⁾. La incidencia global de los RNMP mayores a 27 semanas de gestación es significativamente menor, habiéndose descrito tasas de 9,8% ⁽²⁸⁾. La gravedad de la DBP también incrementa con el descenso de la edad gestacional ⁽¹²⁾.

Una publicación de este mismo año, que hace referencia a una población de nacionalidad francesa de entre 22 y 34 semanas de gestación y que tiene en cuenta la definición de DBP severa según la definición de consenso del NICHD (*Figura 7*), cita unas tasas de DBP severa del 25,6% para la población de 23 a 26 semanas de gestación y del 4,6% para los de 27 a 31 semanas de gestación ⁽⁹⁾.

1.3. PATOGENIA

El nacimiento prematuro interrumpe el desarrollo normal del pulmón. Los niños nacidos prematuramente tienen pulmones poco desarrollados y con frecuencia requieren ayuda para mantener una respiración adecuada.

A pesar de un nacimiento prematuro, el desarrollo pulmonar debe continuar y completarse, aun cuando el entorno que rodea al mismo es diferente al intraútero. Este hecho podría interferir con el crecimiento, diferenciación y alveolarización pulmonar programado genéticamente, condicionando una lesión tanto del parénquima pulmonar como del lecho vascular pulmonar, que será diferente según el momento madurativo en el que se produzca el nacimiento.

La DBP es una patología que afecta fundamentalmente al recién nacido prematuro, en el que se produce una alteración en el desarrollo pulmonar.

1.3.1. DESARROLLO PULMONAR FETAL

La nomenclatura de los períodos de crecimiento pulmonar fue definida en el Congreso Internacional de los anatomistas que tuvo lugar en Leningrado en el año 1970 (*Nomina Embryologica*)⁽⁵⁰⁾ (Tabla 4).

Tabla 4. Estadios del desarrollo de la vía aérea pulmonar.

Estadio	Semanas de gestación	Acontecimientos principales
Embrionario	0 - 5	Crecimiento del esbozo pulmonar, formación de la tráquea y bronquios principales
Pseudoglandular	6 - 16	División de la vía aérea hasta la formación de los bronquiolos terminales; cartílago, músculo liso derivado de mesénquima
Canalicular	17 - 25	Formación acinar; diferenciación de las células epiteliales (tipo I y II)
Sacular	26/28 - 35	Adelgazamiento progresivo de las células epiteliales, formación sacular terminal; inicio de la producción de surfactante
Alveolar	36 - postnatal	Aparición de los alvéolos verdaderos; tabicación alveolar y la expansión de los espacios de aire

Modificado de: Joshi S, et al. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 789-794⁽⁵¹⁾.

Tan importante para el desarrollo pulmonar como la morfogénesis por ramificación es la formación de una red vascular propia que debe funcionar en serie con las ramas de la vía aérea, y cuyo desarrollo ocurre de forma simultánea a la vía aérea.

Aunque el desarrollo pulmonar fetal es continuo durante la embriogénesis, se ha dividido en 5 estadios basándose en características anatómicas e histológicas: estadio embrionario (0-5 semanas de gestación), pseudoglandular (6-16 semanas de gestación), canalicular (17-25 semanas de gestación), sacular (26/28-35 semanas de gestación) y alveolar (36 semanas de gestación hasta los 2 años de edad) (Tabla 4 y Figura 8). Si bien se acordó según lo expuesto previamente, es de suponer

que habrá cierta superposición entre los períodos ^(50,51,52).

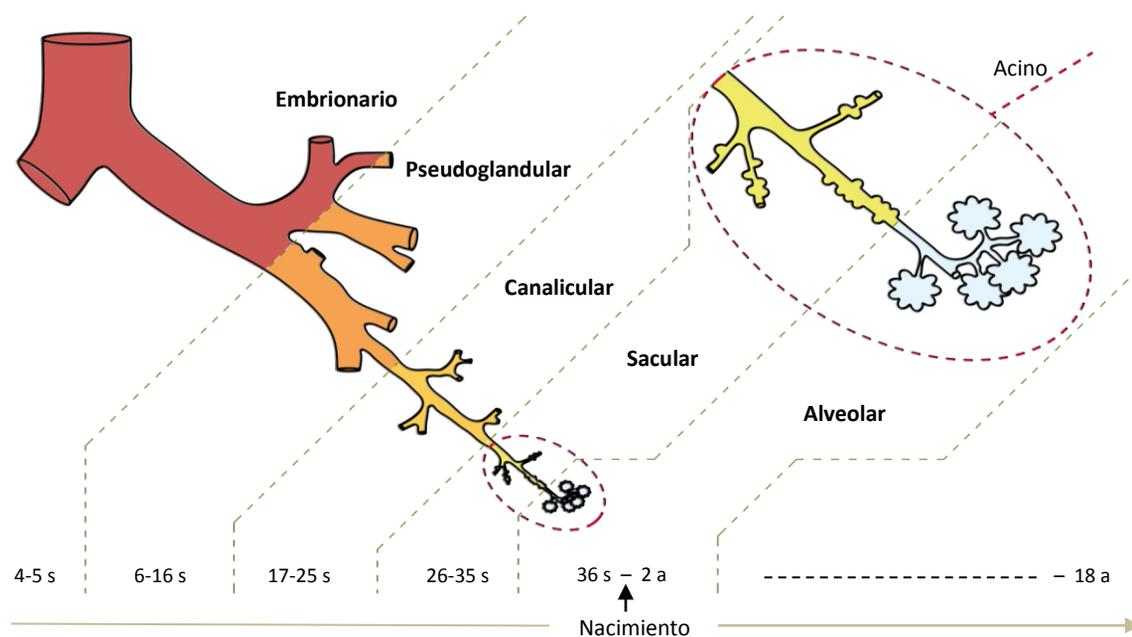


Figura 8. Estadios del desarrollo de la vía aérea pulmonar.

Modificado de: Kajekar R. Pharmacol Therap. 2007; 114: 129-145 ⁽⁵³⁾.

En los estadios precoces embrionario y pseudoglandular, se desarrollan las vías de conducción, y ocurre la angiogénesis y la vasculogénesis. Los estadios más tardíos se caracterizan por la reducción del mesénquima y el desarrollo vascular paralelo a la vía aérea, con la formación del área de intercambio gaseoso (*Tabla 4 y Figura 8*) ^(50,51).

El nacimiento, incluso a la edad de a término, con 40 semanas de gestación, no significa el final del desarrollo pulmonar, sino que continúa un proceso de desarrollo postnatal complejo con modificaciones en el tamaño de las vías respiratorias, el tamaño alveolar y del área de superficie de intercambio gaseoso. Al nacimiento, el recién nacido tiene aproximadamente 50 millones de alvéolos y tiene el potencial de agregar otros 250 millones de alvéolos y aumentar el área de superficie aproximadamente de 3 a 70 m² ⁽⁵¹⁾.

1.3.1.1. Estadio embrionario

Es el estadio inicial de la formación del aparato respiratorio y comienza con la especificación de las células progenitoras en el intestino anterior.

Alrededor del vigésimo segundo día de gestación el pulmón aparece como una evaginación ventral

del epitelio endodérmico del intestino anterior (Figura 9).

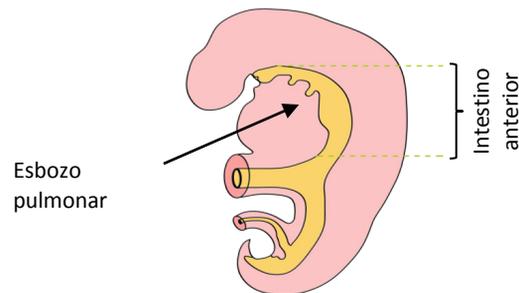


Figura 9. Formación del esbozo pulmonar.

Modificado de: Deutsch GH, et al. En: *Chronic obstructive lung diseases. PMPH-USA. 2002* ⁽⁵⁴⁾.

Subyacente al desarrollo de la yema pulmonar ocurre la formación de los rebordes traqueo-esofágicos. La fusión de estos rebordes da lugar al tabique traqueo-esofágico, que divide el intestino anterior en una porción dorsal, el futuro esófago, y otra ventral, la futura tráquea (Figura 10).

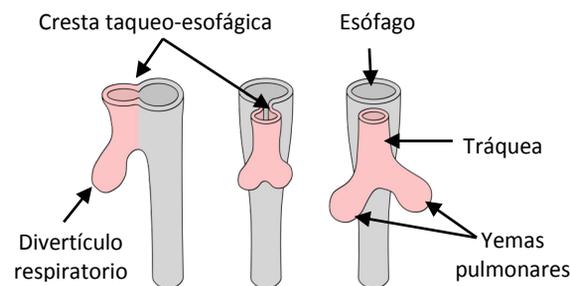


Figura 10. Formación traqueal.

Modificado de: Rothstein, P. En: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/humandev/2004/Chpt12-LungDev.pdf>. *Lung Development. 2014.*

Este esbozo pulmonar primario se dividirá en dos partes, las dos yemas bronquiales primitivas, que formarán los futuros pulmones derecho e izquierdo, con sus bronquios primarios correspondientes (Figura 11). Se encuentra revestido por epitelio, que se diferencia en células especializadas que cubren tanto la vía aérea de conducción como la respiratoria.

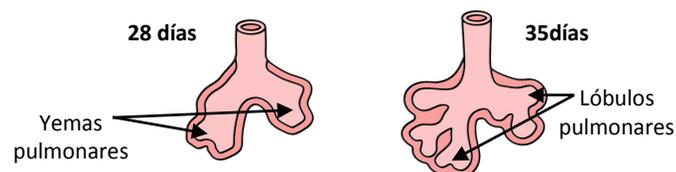


Figura 11. Formación bronquial.

Modificado de: Moore KL, et al. En: *Embriología clínica. Elsevier Saunders. 2008.* ⁽⁵⁵⁾

El mesénquima peribronquial desempeña una función fundamental para determinar la forma de los pulmones. El contacto con el epitelio bronquial es esencial para continuar la ramificación de la vía respiratoria. Las células mesenquimales darán lugar al músculo liso, cartílagos y otros tejidos conectivos del pulmón.

La vasculogénesis se origina dentro del mesénquima inmaduro, como un plexo vascular que rodea a las yemas bronquiales y que drena en las venas somáticas principales. Este plexo vascular se conecta a las venas pulmonares, completando la circulación pulmonar en la séptima semana de gestación. Las arterias pulmonares se originan del sexto arco aórtico hasta el mesénquima y rodean las vías respiratorias primitivas.

1.3.1.2. Estadio pseudoglandular

Durante la etapa pseudoglandular, que transcurre entre las semanas 6 y 16 de gestación, ocurre la ramificación de las vías respiratorias. Inicialmente se forman los bronquios secundarios, que representarán los futuros lóbulos pulmonares (*Figura 12*).

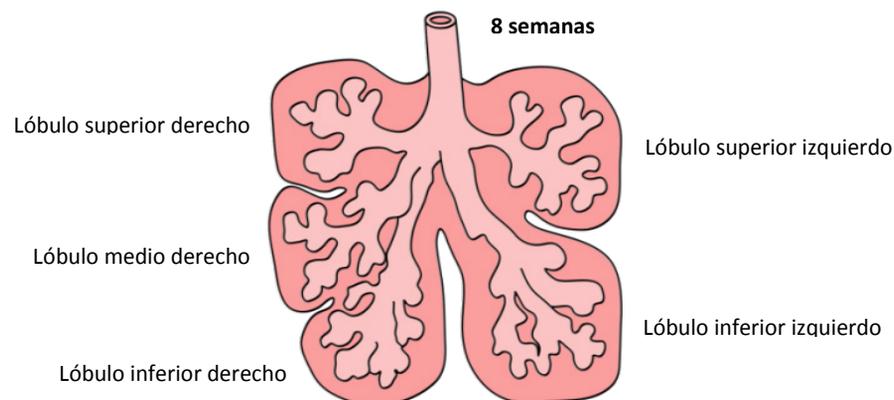


Figura 12. Desarrollo de los lóbulos pulmonares y bronquios.

Modificado de: Moore KL, et al. En: Embriología clínica. Elsevier Saunders. 2008. ⁽⁵⁵⁾

Los bronquios secundarios experimentarán un proceso de ramificación, permitiendo la expansión de las vías aéreas mayores dentro de cada lóbulo pulmonar. Se generan 23 generaciones de ramificaciones, de las cuales las primeras 16 son reproducibles, formando la vía aérea de conducción, y las 7 últimas, que forman la zona respiratoria, son más aleatorias. Se acepta que todas las vías de conducción, es decir, todas las porciones no respiratorias del árbol bronquial, se crean durante este período llegando hasta la formación de los acinos o zona respiratoria del pulmón para el final del periodo pseudoglandular (*Figura 13*).

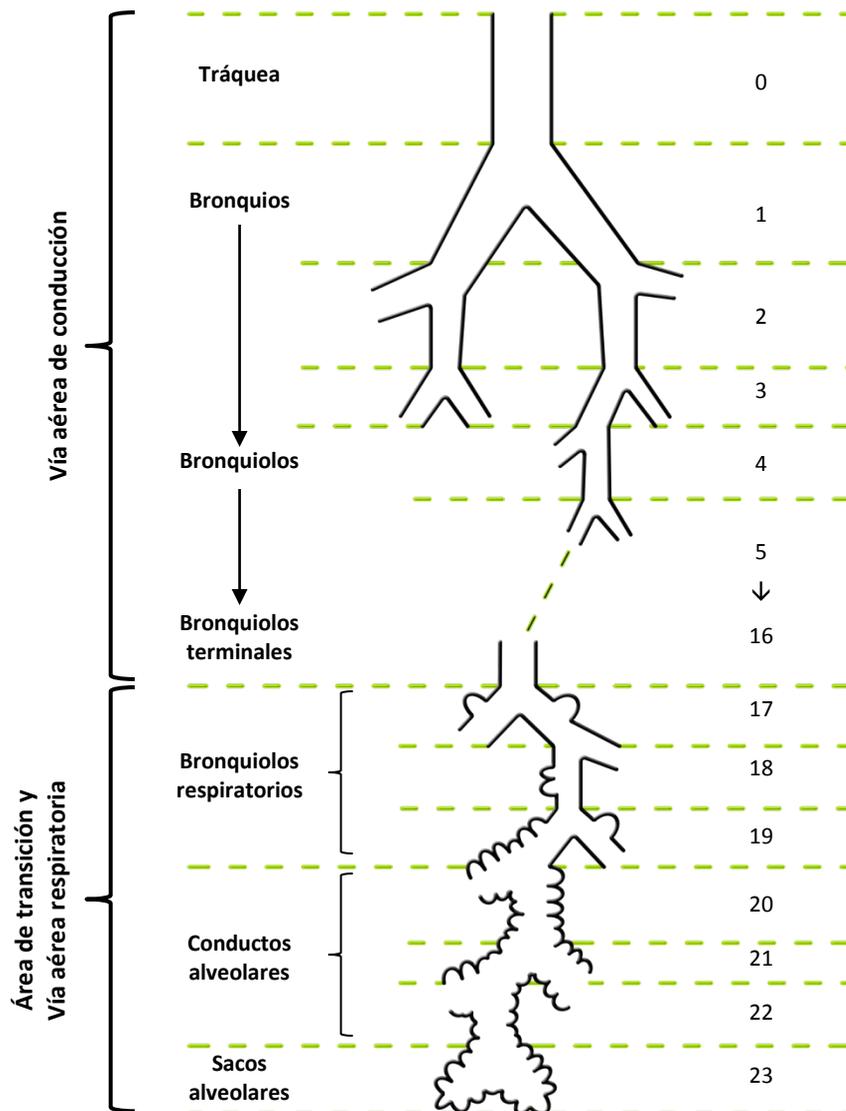


Figura 13. Morfogénesis por ramificación.

Modificado de: Rothstein, P. En: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/humandev/2004/Chpt12-LungDev.pdf>. Lung Development. 2014.

Simultáneamente se diferencian las células pluripotenciales que revisten la vía respiratoria, empezando en la tráquea y los bronquios principales. Pronto forman un epitelio pseudoestratificado y delgado que contiene células secretoras (de clara), globulares y neuroendocrinas. En la semana 16 es posible distinguir células mucosecretoras, cartílago y músculo liso (Figura 14).

Los nuevos vasos se forman por vasculogénesis en el mesénquima, actuando la vía aérea como plantilla para los vasos pulmonares, completándose la división preacinar de arterias y venas en este período. En este periodo aparecen los linfáticos.

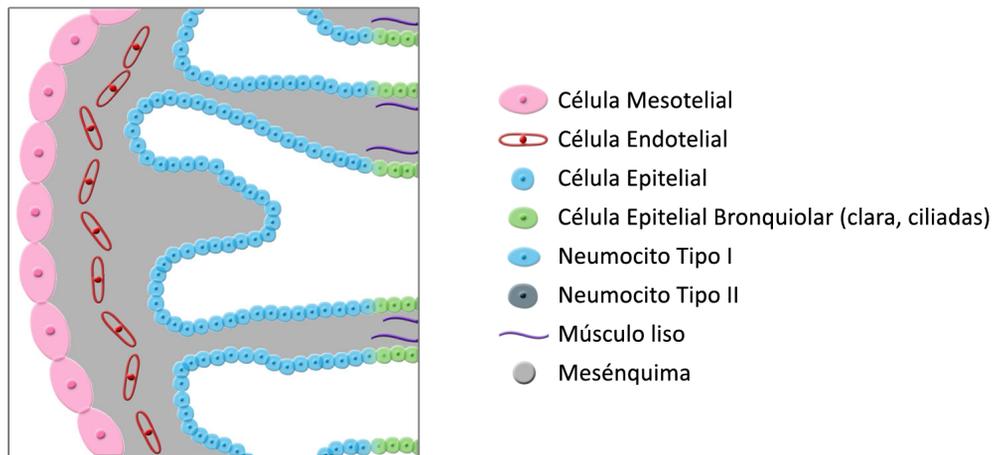


Figura 14. Desarrollo pulmonar en el estadio pseudoglandular.

Modificado de: Ornitz DM, et al. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012; 4: 1-19⁽⁵⁶⁾.

1.3.1.3. Estadio canalicular

Una vez completado el patrón de ramificaciones de las vías aéreas de conducción principales, alrededor de la decimosexta semana del desarrollo embrionario, comienza el estadio canalicular, donde predomina el crecimiento epitelial sobre el mesenquimal.

Las vías aéreas preacinares aumentan de tamaño, mientras que las vías aéreas periféricas continúan su división para generar las unidades acinares, que eventualmente contienen los bronquiolos respiratorios, que por definición no contienen cartílago en la pared, y más allá los conductos alveolares y sacos alveolares.

En esta etapa, alrededor de las 20-22 semanas de gestación, tiene lugar el crecimiento del epitelio respiratorio; las células del epitelio que recubren los sacos terminales se van alargando y aplanando progresivamente, para formar los neumocitos tipo I, disminuyendo de esta forma el grosor de la zona donde se va a producir el intercambio gaseoso (*Figura 15*). En este período se desarrollan los neumocitos tipo II, células encargadas de producir y segregar el surfactante pulmonar, observándose ya en la semana 24 depósitos de surfactante en forma de cuerpos lamelares en su citoplasma. Cuatro-cinco semanas después se detectará surfactante en el líquido amniótico.

En este período, un factor que resulta de gran importancia es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que induce la creación de los elementos funcionales necesarios para facilitar el intercambio de gases y promueve la proliferación de vasos y la organización de una red capilar alrededor de los espacios aéreos, estableciéndose el primer paso hacia la creación de una zona de intercambio de gases.

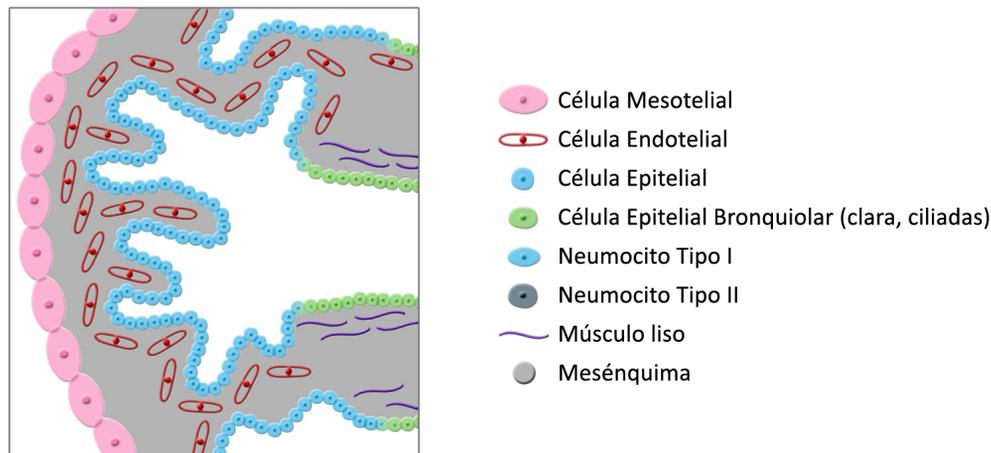


Figura 15. Desarrollo pulmonar en el estadio canalicular.

Modificado de: Ornitz DM, et al. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012; 4: 1-19⁽⁵⁶⁾.

Al final de este período, alrededor de la semana 24-26 de gestación, el feto es capaz de sobrevivir a un nacimiento prematuro, porque a partir de la semana 22 de gestación ya tiene el epitelio respiratorio y el lecho vascular asociados necesarios para mantener un nivel mínimo de intercambio de gases que permite la vida en el exterior. Sin embargo, en este período los alvéolos maduros no están todavía desarrollados.

1.3.1.4. Estadio sacular

Entre las semanas 24-26 comienza el período sacular de la morfogénesis pulmonar, durante el cual se desarrolla la porción respiratoria del pulmón propiamente dicha, pues empiezan a aparecer los bronquiolos respiratorios que confieren este aspecto sacular que define este período.

Cada bronquiolo terminal ha originado tres generaciones de bronquiolos respiratorios, cada uno de los cuales origina una generación de ductos transitorios, los que a su vez generan otros tres sáculos que desembocan en los sáculos terminales. En los bordes de los sáculos se disponen pequeñas bandas de elastina y músculo que forman pequeñas crestas que subdividen las paredes. Estas crestas o formación de septos van a ser claves para que se produzca un crecimiento pulmonar adecuado. Entre la semana 28 y 32 de gestación, estas crestas se alargan para formar los alvéolos primitivos, que contienen un sistema de doble pared capilar, ocasionando el acercamiento de los capilares a los sacos terminales. De este modo aumenta el tamaño de la vía aérea periférica y crece la superficie para el intercambio gaseoso mientras que la pared continúa adelgazando (*Figura 16*).

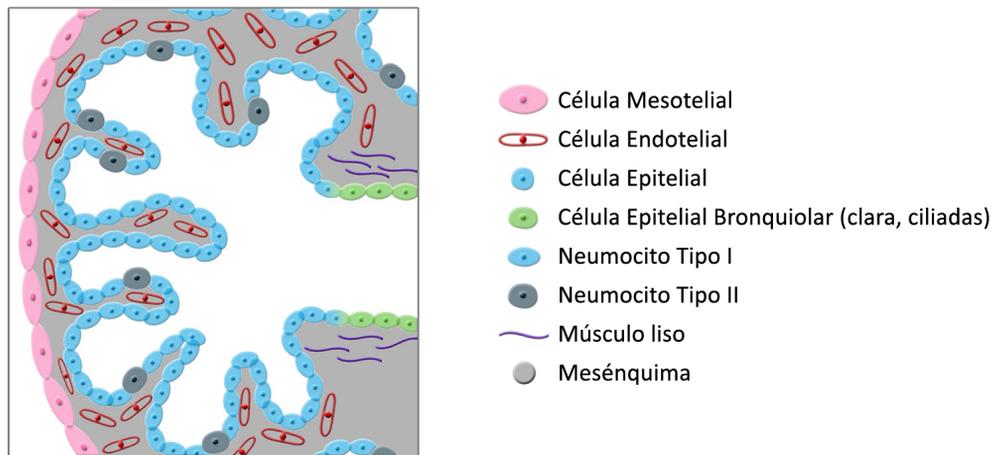


Figura 16. Desarrollo pulmonar en el estadio sacular.

Modificado de: Ornitz DM, et al. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012; 4: 1-19⁽⁵⁶⁾.

En los sáculos terminales se ha sustituido completamente el epitelio primitivo por las células específicas del epitelio postnatal: los neumocitos tipo I y II (*Figura 16*). En los neumocitos tipo II se observa un aumento del número de cuerpos lamelares que corresponde al aumento de producción de surfactante.

1.3.1.5. Estadio alveolar

Aunque el número de ramificaciones de las vías respiratorias es completo al nacimiento, la mayoría de las vías aéreas periféricas son bastante cortas y el parénquima pulmonar contiene varias generaciones de conductos transitorios que terminan en sáculos transitorios, que son las estructuras que se convertirán en los alvéolos (*Figura 17*).

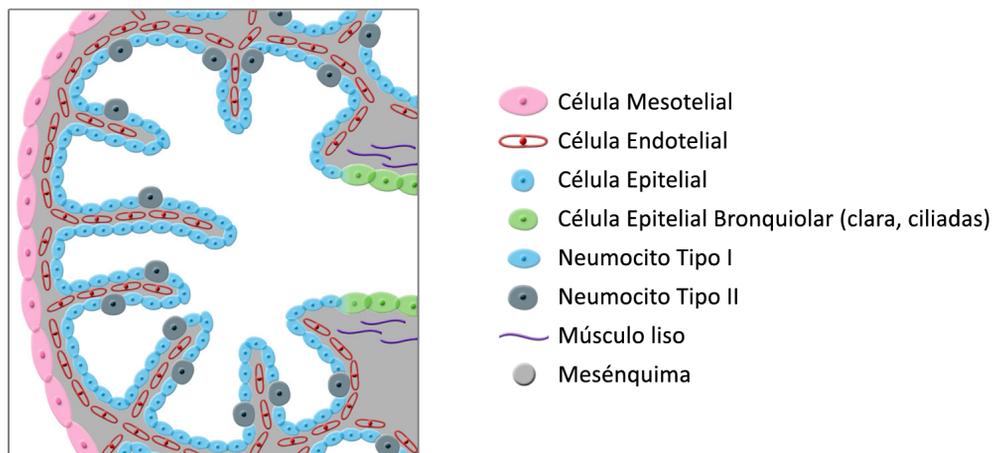


Figura 17. Desarrollo pulmonar en el estadio alveolar.

Modificado de: Ornitz DM, et al. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012; 4: 1-19⁽⁵⁶⁾.

En este período ocurre un crecimiento vascular acelerado con fusión de la red capilar doble y adelgazamiento de los tabiques.

El pulmón humano, cuando el niño nace a término, está en el período de alveolarización y maduración microvascular. Este período comienza en la semana 36 de gestación y a pesar de que numerosos alvéolos se forman antes del nacimiento, esta última etapa del desarrollo pulmonar se prolonga varios años y se produce principalmente durante el período postnatal. Algunos autores indican que alguna formación alveolar podría comenzar probablemente un par de semanas antes, no estando claramente definido el comienzo de esta etapa.

Cuando este proceso de alveolarización se completa en una región específica del pulmón, avanza hacia la siguiente fase de maduración microvascular, mientras que otras áreas del pulmón pueden continuar el proceso de formación alveolar.

1.3.2. REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO PULMONAR FETAL

Pero, ¿cómo se produce todo este complejo proceso de maduración y desarrollo pulmonar? Mucho se ha avanzado en los últimos años en entender que mecanismos pueden facilitar este crecimiento y posiblemente ello pueda ayudarnos a entender cómo se produce la alteración del desarrollo descrita en la DBP.

El intestino anterior embrionario se compone de un tubo endodérmico que está rodeado de mesénquima y mesotelio (Figura 18). Ambos, el endodermo y el mesodermo, expresan moléculas reguladoras claves, que inician la organogénesis de pulmón, permitiendo el desarrollo de un pulmón capaz de asegurar el intercambio pulmonar de gases tras superar la transición de la vida fetal a la neonatal ^(51,56,57).

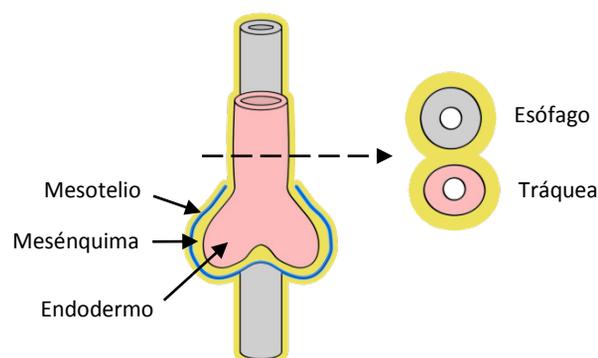


Figura 18. Membranas del esbozo pulmonar primario.

Modificado de: Ornitz DM, et al. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012; 4: 1-19⁽⁵⁶⁾.

Tabla 5. Principales factores moduladores del desarrollo pulmonar.

Factores moduladores del desarrollo pulmonar	Función en el desarrollo pulmonar
Factor de crecimiento del mesodermo cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> • Especificación inicial del pulmón
Genes del homeodominio (Hox)	<ul style="list-style-type: none"> • Moldeamiento pulmonar del intestino anterior embrionario (orientación proximal-distal del pulmón) • Morfogénesis por ramificación
Nkx2.1	<ul style="list-style-type: none"> • Moldeamiento pulmonar del intestino anterior embrionario (orientación proximal-distal del pulmón) • Septación traqueo-esofágica
Factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs)	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción de la ramificación (FGF10) • Desarrollo del mesénquima (FGF9) • Alveolarización • Diferenciación del epitelio respiratorio, de las células tipo II e inducción del surfactante
Proteínas morfogénicas óseas (BMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Formación y control de la ramificación (BMP4) • Septación traqueo-esofágica
<i>Sonic hedgehog</i> (Shh)	<ul style="list-style-type: none"> • Septación traqueo-esofágica • Formación del músculo liso traqueo-bronquial • Promoción de la proliferación del mesénquima y de la vasculogénesis • Inhibición de la expresión de FGF10 y de la ramificación
Ácido retinoico	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción del FGF10 y crecimiento endodérmico
Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculogénesis, angiogénesis y linfangiogénesis
Factor de crecimiento epidérmico	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferación, diferenciación y ramificación de la vía aérea
Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferación, diferenciación, migración celular y formación de matriz extracelular

Modificado de: Joshi S, et al. Early Hum Dev. 2007; 83: 789-794⁽⁵¹⁾.

La complejidad de la función de varios factores de crecimiento y de transcripción en el pulmón está ganando importancia e interés entre los investigadores en los últimos años. Mediante trabajos experimentales se han identificado varias moléculas que interfieren en la expresión de genes y diversos factores moduladores del desarrollo pulmonar que se encuentran tanto en el mesodermo como en el endodermo, y que presentan numerosas interacciones entre ellas hasta conseguir un adecuado desarrollo pulmonar. Entre estas moléculas se encuentran factores de crecimiento, factores de transcripción y morfógenos que afectarán a células respiratorias, vía aérea y al árbol

vascular (Tabla 5)^(51,56,57).

Se han identificado una serie de familias de genes necesarias para el desarrollo pulmonar. Destaca la familia de genes del homeodominio u homeosecuencia (Hox), siendo fundamentales en la diferenciación, maduración y proliferación de diversos tipos de células pulmonares en las diferentes fases del desarrollo (Tabla 5).

La expresión de algunos de estos genes está controlada por el ácido retinoico, de ahí la posible utilidad terapéutica de esta sustancia en el desarrollo o reparación pulmonar (Tabla 5).

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), y entre ellos el FGF-10, son uno de los principales reguladores del desarrollo pulmonar y la ramificación bronquial mediante señales de interacción entre el epitelio y el mesénquima (Tabla 5 y Figura 19).

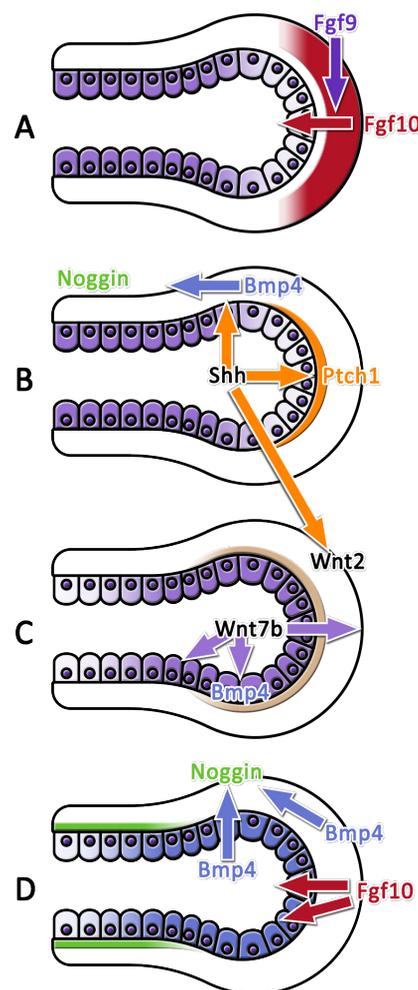


Figura 19. Interacciones moleculares en el crecimiento bronquial distal.

Modificado de: Morrisey EE, et al. *Dev Cell.* 2010; 18:8-23⁽⁵⁷⁾.

El FGF-10 dirige la evaginación de las vías aéreas que se ramifican y se desplaza temporalmente hacia nuevas posiciones para regular las futuras ramificaciones a medida que avanza la morfogénesis. Para el control del desplazamiento el endodermo en vías de desarrollo envía una señal retrógrada al mesénquima para regular la expresión de FGF-10, probablemente mediante interacción con la vía de señalización de *Sonic Hedgehog* (Shh). También forma parte de los FGF el FGF-9, que actúa sobre el desarrollo pulmonar temprano, regulando la proliferación del mesénquima (Figura 19 y Figura 20).

Las proteínas morfogénicas óseas (BMP) son una familia de factores de crecimiento y diferenciación relacionados con el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Varias BMP se expresan tanto en tejidos del endodermo como ectodermo del pulmón en desarrollo (Tabla 5 y Figura 20).

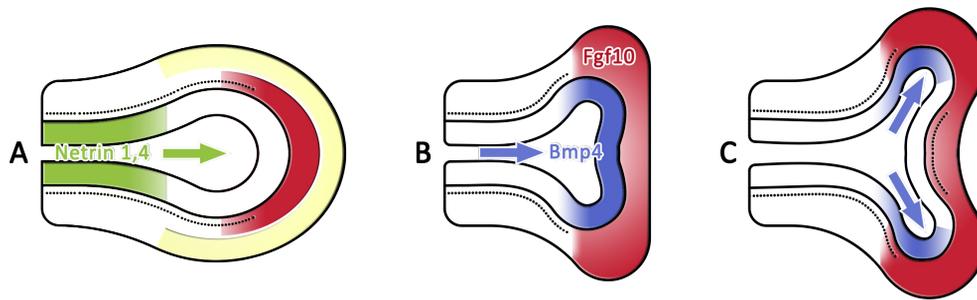


Figura 20. Interacciones moleculares en el crecimiento y bifurcación de la vía aérea distal.

Modificado de: Morrisey EE, et al. Dev Cell. 2010; 18:8-23⁽⁵⁷⁾.

Los morfógenos son un grupo interesante de moléculas que actúan utilizando gradientes de concentración en su zona de influencia. Dependiendo de su concentración desencadenan distintas respuestas en el órgano en crecimiento. *Sonic Hedgehog* es un tipo de morfógeno y forma parte de un grupo más grande de proteínas denominado vía de señalización de *Sonic Hedgehog*, que ocasiona una activación a nivel celular que desencadena diversas actividades en el desarrollo pulmonar (Tabla 5).

Tan importante para el desarrollo pulmonar como la morfogénesis por ramificación es la existencia de una red vascular apropiada, que se forma paralelamente a las ramas de la vía aérea. La vascularización pulmonar tiene un doble sistema vascular: el sistema bronquial que oxigena las partes no respiratorias del pulmón, y el sistema pulmonar que transporta la sangre que va a oxigenarse y la devuelve al corazón. El desarrollo vascular pulmonar se divide en un desarrollo proximal a través de angiogénesis, formación distal de los vasos por vasculogénesis a través de lagos vasculares del mesénquima, y la fusión proximal-distal de los vasos. El mediador molecular más importante de este desarrollo vascular es el factor de crecimiento del endotelio vascular. Entre sus

funciones además de ser un factor de crecimiento endotelial destacan la contribución a la diferenciación y la supervivencia celular, la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina, y su papel en la permeabilidad vascular (Tabla 5).

1.3.3. FISIOPATOLOGÍA: MECANISMOS MODIFICADORES DEL DESARROLLO PULMONAR

Es de suponer que cualquier alteración en este proceso de desarrollo pulmonar normal pueda contribuir al desarrollo del cuadro identificado como displasia broncopulmonar. Sin embargo, los mecanismos precisos responsables de inducir el desarrollo de DBP siguen sin estar claros. Clásicamente, la hiperoxia y la ventilación mecánica han sido los factores implicados en los cambios inflamatorios que de forma precoz se dan en prematuros con lesión pulmonar y que pueden converger en DBP. Pero además de ello, se han identificado y asociado con el desarrollo de displasia broncopulmonar otros factores, siendo la inmadurez pulmonar, sin lugar a dudas, el punto clave para que el daño sea posible.

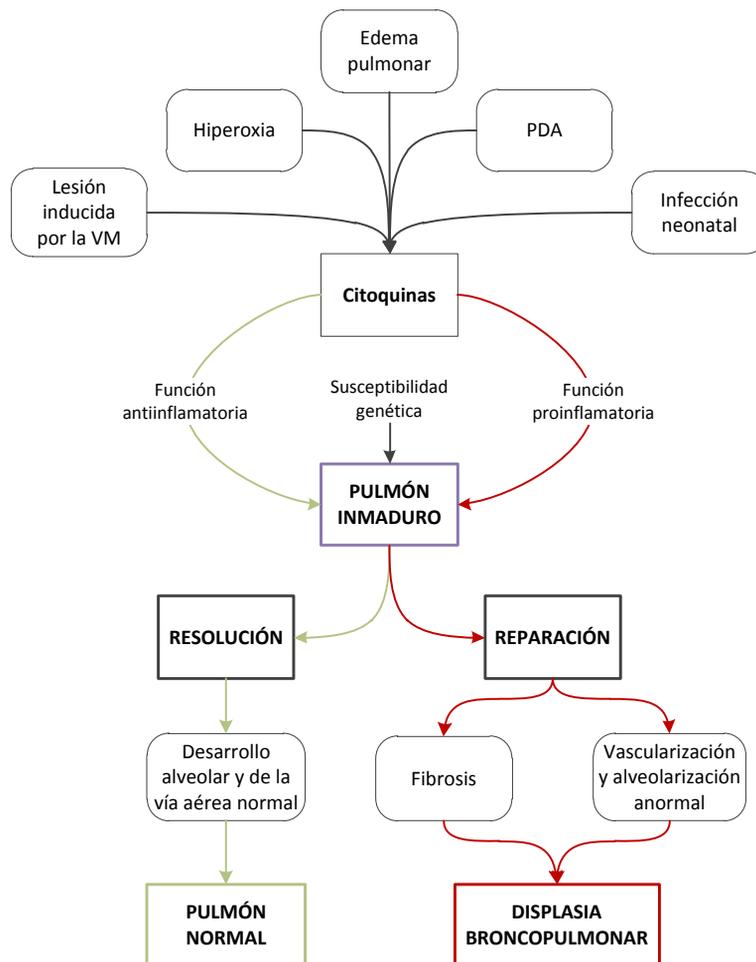


Figura 21. Patogénesis de la lesión pulmonar en el prematuro.

Modificado de: Bancalari A. Rev Chil Pediatr. 2009; 80: 213-224⁽⁵⁸⁾.

La evidencia actual sugiere que los factores etiopatogénicos implicados ocasionan una inflamación pulmonar, habiéndose establecido esta inflamación como núcleo central de la fisiopatología de la DBP ^(29,58,59,60,61,62) (*Figura 21*).

Independientemente de cuál sea el factor desencadenante del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal y de la lesión pulmonar inicial, se produce una cascada compleja de interacciones entre proteínas que atraen células inflamatorias (citoquinas proinflamatorias), proteínas que facilitan la migración transendotelial de células inflamatorias desde los vasos sanguíneos (moléculas de adhesión como ICAM-1), proteínas que promueven el daño tisular (citoquinas proinflamatorias y proteasas) y proteínas moduladoras del proceso (citoquinas antiinflamatorias, proteínas de unión y antagonistas de los receptores) ^(29,58,59,60,61,62) (*Figura 21 y Figura 22*).

Ello se evidencia en estudios en los que se describen alteraciones en los niveles de citoquinas pro y antiinflamatorias, producidas por prácticamente todos los tipos de células, incluyendo los leucocitos de la sangre, células endoteliales y epiteliales, fibroblastos y neumocitos tipo II. Es posible que este desequilibrio de citoquinas pueda predecir la presencia de DBP ^(29,63).

Otros biomarcadores detectados en secreciones traqueales de pacientes con riesgo de DBP o con DBP, son marcadores indicativos de reparación pulmonar alterada, disminución de la integridad endotelial, daño oxidativo y disminución de la actividad fibrinolítica ⁽⁶²⁾.

Por ello, los factores que perturban la angiogénesis normal, el control de la inflamación, el adecuado depósito o la eliminación de fibrina están presentes en la patogénesis de la DBP. Muchos de los biomarcadores pulmonares estudiados se refieren a la posible interrupción de los mecanismos anteriormente citados.

El nacimiento prematuro, con su posterior asociación a la morbilidad típica del prematuro, altera el desarrollo postnatal de los pulmones a través de cambios en las vías habituales de señalización del desarrollo. Poco después del nacimiento, en el contexto de una respuesta inflamatoria sistémica o pulmonar local, hay una afluencia de neutrófilos y macrófagos al intersticio pulmonar, influenciada por la hiperproducción de quimioquinas como la interleuquina 8 (IL-8) que ocurre en respuesta al estímulo patógeno ⁽⁶⁴⁾. Los neutrófilos se adhieren al endotelio vascular pulmonar a través de moléculas de adhesión (selectinas, integrinas y moléculas de adhesión intercelular o ICAM). Esto permite la extravasación de los neutrófilos y macrófagos hacia las áreas específicas de lesión, cuya activación y degranulación producirá liberación de radicales libres de oxígeno y proteasas [elastasa α 1-proteinasa inhibidor, metaloproteinasa de la matriz MMPs/inhibidor tisular de

metaloproteinasas (TIMP), colagenasa] ⁽⁶⁵⁾.

No sólo los neutrófilos y macrófagos liberan radicales libres de oxígeno en los sitios con inflamación, sino que además los produce el hierro libre o el sistema de xantina-oxidasa ligado a la célula bajo condiciones de hiperoxia. Las especies reactivas de oxígeno causan lesión tisular por la peroxidación de los lípidos y contribuyen a la inactivación oxidativa de los sistemas antiproteasa que protegen a las vías aéreas y el tejido pulmonar ⁽⁶⁶⁾.

Los mediadores inflamatorios provocarán la estimulación de diversas células como los macrófagos alveolares, las células epiteliales de las vías aéreas, los fibroblastos, los neumocitos tipo II y las células endoteliales, segregándose numerosas citoquinas proinflamatorias [factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-8], antiinflamatorias (IL-10, IL-4, IL-3, proteína 10 de células secretoras claras o CC10) y otras moléculas de señalización que estimulan la respuesta inflamatoria, en un intento de mitigar el daño de la agresión inicial. Se produce la activación del factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B), que controla la expresión de genes proinflamatorios, de factores de crecimiento y proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas ⁽⁶⁷⁾.

La liberación de enzimas proteolíticas y sus inhibidores juegan un papel importante sobre la lesión de la interfase alvéolo-capilar y la matriz extracelular, que consiste en un compromiso de la integridad tisular con disminución de los glucosaminoglicanos, que actúan como inhibidores de la fibrosis, y una simplificación de la interfase alvéolo-capilar con un aumento de la permeabilidad capilar por citotoxicidad endotelial. Este incremento de la permeabilidad microvascular, ocasiona salida de componentes proteicos del plasma que inactivan el surfactante, promueven la activación neutrofílica y plaquetar e inducen la activación del sistema de coagulación.

Hay estudios que demuestran que desde las primeras horas de vida los niveles de citoquinas proinflamatorias, como son la IL-1 β , IL-8, IL-6 y el TNF- α , están elevados en sangre, aspirado traqueal y lavado broncoalveolar de los recién nacidos prematuros que desarrollan DBP, y permanecen elevados hasta las dos o tres semanas de edad ^(29,64). Se ha demostrado que la sobreexpresión de IL-1 β interrumpe la tabicación alveolar posnatal en el ratón, sugiriendo que la inflamación juega un papel en el desarrollo de la DBP ⁽⁶⁸⁾. La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria producida por los macrófagos, células T y B, que no son detectadas en prematuros con DBP. El patrón de citoquinas de los pacientes con DBP sugiere que la afluencia temprana de neutrófilos, una disminución relativa en las células T efectoras y la alteración de la angiogénesis puede estar asociada con la DBP ⁽²⁹⁾.

Después de la lesión tisular inducida por la inflamación, comienza una fase de resolución y una fase

posterior de reparación tisular. Durante la fase de remodelación o recuperación tras el daño inflamatorio, los factores de crecimiento y las sustancias que controlan el desarrollo pulmonar normal mediarán en el proceso de reparación y el desarrollo pulmonar posterior.

La fase de reparación se encuentra mediada entre otros por el TGF- β , inducido por el daño pulmonar y una disminución de la expresión del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), que tiene un papel fundamental en la regulación de la fibrosis y la alveologénesis.

Los recién nacidos con DBP muestran niveles de TGF- β elevados en aspirado traqueal, asociándose la sobreexpresión de TGF- β a cambios estructurales compatibles con la DBP, como la presencia de miofibroblastos positivos a α -actina en los septos alveolares, estructuras alveolares anormales y el desarrollo vascular anormal en ratones recién nacidos. La asociación de todos estos hallazgos demuestra que la DBP es el resultado, en parte, de una diferenciación anormal de los progenitores mesenquimales (MSC) bajo la influencia de TGF- β , que serán la causa de la inhibición del desarrollo pulmonar normal, con aparición de un desarrollo anormal alveolar y fibrosis pulmonar. El aislamiento de MSC en aspirado traqueal podría ser un biomarcador prometedor para predecir el desarrollo de la DBP ⁽⁶⁸⁾.

La actividad del TNF- α también presenta un incremento tardío en la fase de reparación induciendo la producción de fibroblastos y colágeno. Un efecto similar se ha demostrado para la IL-6 ⁽⁶⁵⁾.

El prematuro tiene una producción disminuida de factor de crecimiento de granulocitos (G-CSF) debido a una inmadurez del sistema inmunológico, siendo menor la producción de los neutrófilos. La supresión de la apoptosis de los neutrófilos también es inapropiada, teniendo los neutrófilos una mayor supervivencia. Este hecho junto con el aumento de colagenasa y fosfolipasa-2 que inactivarán la α 1-antiproteasa, con un desequilibrio entre las proteasas y los inhibidores de proteasas, y la reducida efectividad de los mecanismos antiinflamatorios y antioxidantes en los prematuros que desarrollan DBP, hace que se perpetúe el proceso inflamatorio pulmonar ⁽⁶⁵⁾.

Por lo tanto, del equilibrio entre factores proinflamatorios-antiinflamatorios, sistema proteolítico-antiproteolítico y oxidante-antioxidante, dependerá la normalización del desarrollo pulmonar o la evolución hacia la displasia broncopulmonar.

El factor de crecimiento del endotelio vascular resulta primordial en la regulación del crecimiento vascular junto a otros factores como son la angiopoyetina-2, la endotelina-1 y el FGF-2. Además, de acuerdo a la hipótesis vascular, el VEGF sería determinante en el desarrollo alveolar estando su

acción mediada en parte por el óxido nítrico. La expresión del VEGF y su receptor (VEGFR-1) se encuentra disminuida en recién nacidos que desarrollarán DBP⁽⁶⁹⁾. Diversos estudios en animales han demostrado que la hiperoxia disminuye la expresión alveolar de VEGF e inhibe el VEGFR-1, disminuyendo el crecimiento vascular pulmonar y la alveolarización, mostrando la asociación existente entre la angiogénesis y la correcta alveolarización⁽⁶⁸⁾. Otros factores de crecimiento, así como factores que promueven la angiogénesis, también presentan una disminución de la expresión, siendo todos ellos partícipes en la secuencia patogénica de la nueva DBP.

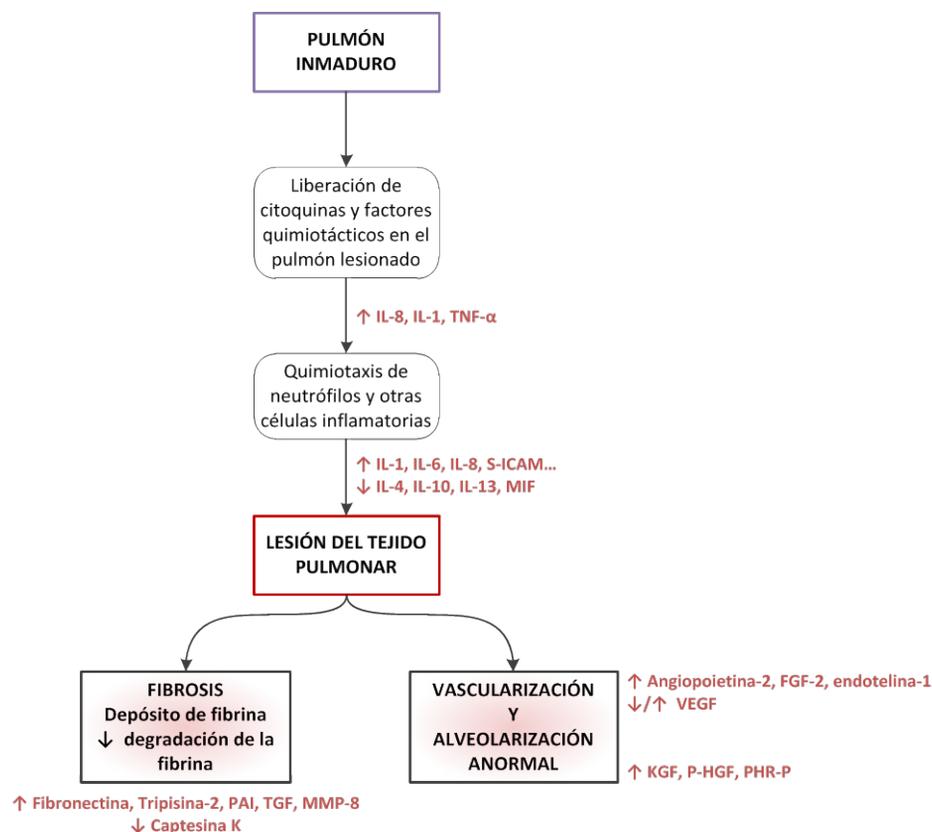


Figura 22. Secuencia de alteración de los biomarcadores en la lesión pulmonar.

Modificado de: Thompson A, et al. Biomarker Insights. 2008; 3: 361–373⁽⁷⁰⁾.

Por lo tanto, en la evolución de los recién nacidos con DBP inciden diversos factores etiopatogénicos, evolucionando el proceso inflamatorio por dos posibles vías. La primera de ellas sería la reparación normal de la lesión pulmonar donde se observa predominio de citoquinas antiinflamatorias y enzimas antiproteolíticas con evolución a la curación. La segunda vía se asocia con el intento imperfecto de reparación, diferenciación y crecimiento pulmonar, que actuando junto con la inflamación produce el perfil bioquímico, los signos y síntomas que vemos en los pacientes con DBP o en riesgo de desarrollar DBP (Figura 21 y Figura 22).

La historia natural de la enfermedad es de inflamación crónica, con presencia de infiltrados de polimorfonucleares, macrófagos, proliferación de fibroblastos, alteración del colágeno y engrosamiento de la membrana basal con fibrosis. Se observan mediadores inflamatorios a nivel pulmonar a largo plazo. Los leucotrienos se han aislado en concentraciones elevadas en los pulmones de recién nacidos que desarrollan DBP y persisten elevados a los seis meses de edad, causando broncoconstricción, vasoconstricción, edema, quimiotaxis de neutrófilos y producción de moco⁽⁶⁵⁾.

El conocimiento de estos mecanismos patogénicos aún es incompleto y controvertido. Los estudios experimentales en animales facilitan la identificación de estos factores que participan en la respuesta inflamatoria, pero al mismo tiempo tienen una serie de limitaciones: no se realizan en el contexto clínico en el que puede aparecer en el prematuro (ejemplo, corioamnionitis), investigan la respuesta a un único desencadenante (ejemplo, estrés oxidativo) y suelen ser estudios en fase aguda que no investigan los cambios evolutivos a medio-largo plazo⁽⁶¹⁾.

Los estudios en recién nacidos humanos evitan alguno de estos problemas pero presentan otro tipo de limitaciones: la escasa disponibilidad de tejido pulmonar y células obtenidas de aspirado traqueal, la obtención de líquido alveolar sólo en los pacientes intubados sin que en ella se puedan analizar proteínas intracelulares y la ausencia de controles⁽⁶¹⁾.

Por todo lo revisado bibliográficamente, conocemos que la relación entre la inflamación pulmonar temprana y la lesión pulmonar puede confirmarse detectando la presencia de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y factores quimiotácticos a nivel pulmonar, en el líquido del lavado broncoalveolar o en el aspirado traqueal de recién nacidos que desarrollarán DBP^(29,61,68,71).

Además, estos marcadores pueden trasladarse posteriormente al torrente circulatorio^(63,72), siendo indicadores de la existencia de una agresión pulmonar. Su concentración en fluidos biológicos puede relacionarse con la gravedad de la respuesta inflamatoria pulmonar que ocurre en la DBP. Los niveles de varios de estos biomarcadores inflamatorios descienden rápidamente tras el inicio del cuadro inflamatorio, de modo que su determinación posterior a las 24 horas reduce significativamente su valor predictivo⁽⁶¹⁾.

1.3.3.1. Biomarcadores de lesión pulmonar

Aunque hay muchas asociaciones clínicas indicativas de un mayor riesgo para el eventual desarrollo de DBP, en la actualidad no conocemos un factor o marcador que prediga de manera uniforme y precisa el desarrollo de DBP. Además, algunos de los biomarcadores descritos ejercen una acción

antiinflamatorio o proinflamatoria en función de la concentración relativa respecto a su acción fisiológica. Los eventos que predisponen al desarrollo de la DBP ocurren de forma precoz después del nacimiento, y existe una limitación a la hora de identificar a los recién nacidos en riesgo debido a la falta de capacidad para detectar desde muy temprano unos biomarcadores específicos y sensibles que determinan la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual.

A continuación se exponen de manera resumida varios de los biomarcadores analizados para estudiar la cascada inflamatoria que acontece en el prematuro en respuesta a los diversos desencadenantes (*Tabla 6*).

Tabla 6. Biomarcadores de lesión pulmonar presentes en los recién nacidos afectados de displasia broncopulmonar.

Biomarcador	Función principal
Citoquinas proinflamatorias	
IL-1β	<ul style="list-style-type: none"> Activación de los linfocitos, incremento de la expresión de las moléculas de adhesión
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias
IL8	<ul style="list-style-type: none"> Activación de neutrófilos y degranulación
IL-16	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias Quimiotaxis de linfocitos T CD4+, monocitos y eosinófilos
IL12	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la producción TNF-γ y la diferenciación de células Th-1
Citoquinas antiinflamatorias	
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de los macrófagos Inhibición de la transcripción del factor NF-$\kappa\beta$ (limita la respuesta inflamatoria)
IL-4, IL-13	<ul style="list-style-type: none"> Producción, diferenciación y proliferación de las células B y macrófagos Inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias
Proteína secretora de la célula clara (CCSP, CCL10)	<ul style="list-style-type: none"> Inmunomodulador Inhibición de la fosfolipasa A2 (degrada el componente fosfolipídico del surfactante)
Fibronectina	<ul style="list-style-type: none"> Formación de matriz extracelular
Lisozima	<ul style="list-style-type: none"> Bactericida
Lactoferrina	<ul style="list-style-type: none"> Antioxidante / Antiinflamatorio
Factor de transcripción nuclear $\kappa\beta$	<ul style="list-style-type: none"> Factor de transcripción activado por el estrés celular
PTHrP	<ul style="list-style-type: none"> Crecimiento alveolar y desarrollo
PAI-1	<ul style="list-style-type: none"> Fibrinólisis, inhibición del activador del plasminógeno
Factor de necrosis tumoral α	<ul style="list-style-type: none"> Mejora de la expresión de citoquinas. Muerte celular

Citoquinas quimiotácticas	
IL8, CXCL-8	<ul style="list-style-type: none"> • Quimiotaxis de neutrófilos
MCP-1 (CCL2)	<ul style="list-style-type: none"> • Quimiotaxis de monocitos y linfocitos
MCP-2 (CCL8)	<ul style="list-style-type: none"> • Quimiotaxis de mastocitos, monocitos y células NK
MCP-3 (CCL7)	<ul style="list-style-type: none"> • Quimiotaxis de monocitos y regulación de los macrófagos
MIP-1α (CCL3)	<ul style="list-style-type: none"> • Activación de los granulocitos e induce IL1, IL6, TNFα
MIP-1β (CCL4)	<ul style="list-style-type: none"> • Activación de los granulocitos e induce IL1, IL6, TNFα
Moléculas de adhesión	
ICAM-1	<ul style="list-style-type: none"> • Adhesión y migración de neutrófilos
L-selectina	<ul style="list-style-type: none"> • Acercamiento (“rolling”) de los neutrófilos
Proteasas / Inhibidores de las proteasas	
MMPs	<ul style="list-style-type: none"> • Ruptura de las proteínas de la matriz extracelular
TIMP	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la actividad de MMP
Tripsina	<ul style="list-style-type: none"> • Proteasa: ruptura de la matriz, activación del MMP
Catepsina K	<ul style="list-style-type: none"> • Proteasa
Factores de crecimiento	
BLP	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación del desarrollo pulmonar fetal
VEGF	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de la angiogénesis
Factor de crecimiento de queratinocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferación del epitelio alveolar, reparación
Endotelina-1	<ul style="list-style-type: none"> • Vaso/broncoconstricción, proinflamatorio
Factor de crecimiento de fibroblastos-2	<ul style="list-style-type: none"> • Angiogénesis, endoproliferativo
Angiopoyetina-2	<ul style="list-style-type: none"> • Angiogénesis. En hipoxia induce necrosis de células endoteliales
Factor de crecimiento transformante β	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de los fibroblastos y la fibrosis e inhibición de las proteasas

IL: interleuquina; PTHrP: proteína relacionada con la hormona paratiroidea; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; CXCL: ligando de quimiocina; MCP: proteína quimio atrayente de monocitos; MIP: proteína inflamatoria de los monocitos; TNF: factores de necrosis tumoral; ICAM: Moléculas de adhesión intercelular; MMP: Metaloproteasa de la matriz; TIMP: metaloproteasa inhibidora de tejido; BLP: Péptido similar a la bombesina; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

*Modificado de: Bose CL, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2008; 93: F455-F461⁽⁶¹⁾
y Thompson A, et al. Biomarker Insights. 2008; 3: 361–373⁽⁷⁰⁾.*

En conclusión, hay evidencias crecientes que indican que la DBP se debe, al menos en parte, a un desequilibrio entre mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios, con un desbalance persistente a favor de los mecanismos proinflamatorios que se asocia a lesión tisular y a un compromiso de la reparación tisular. Como consecuencia, la alveolarización normal y el desarrollo vascular parecen estar inhibidos en los pulmones inmaduros del prematuro.

1.3.4. ETIOPATOGENIA

La DBP se ha asociado clásicamente a la lesión pulmonar en el contexto de déficit de surfactante, secundaria a barotrauma y lesión por radicales libres por hiperoxia. Pero, ni el déficit de surfactante, ni la VM, ni la oxigenoterapia *per se* son la causa de la DBP. Ni tampoco la administración de corticoides prenatales, el empleo de surfactante y la optimización de la VM, son su curación. Sin embargo, estos primeros factores de riesgo descritos por Northway hace ya más de 40 años se mantienen hoy en plena vigencia.

En el contexto clínico actual y con la mejora en la supervivencia de los recién nacidos más pequeños e inmaduros, se ha comprobado que existen otros múltiples factores adicionales, reflejados en la *Figura 23*, que igualmente desencadenan la inflamación pulmonar y consecuentemente pueden contribuir a la lesión pulmonar, con riesgo de desarrollar DBP, incluso en recién nacidos sin diagnóstico previo de EMH.

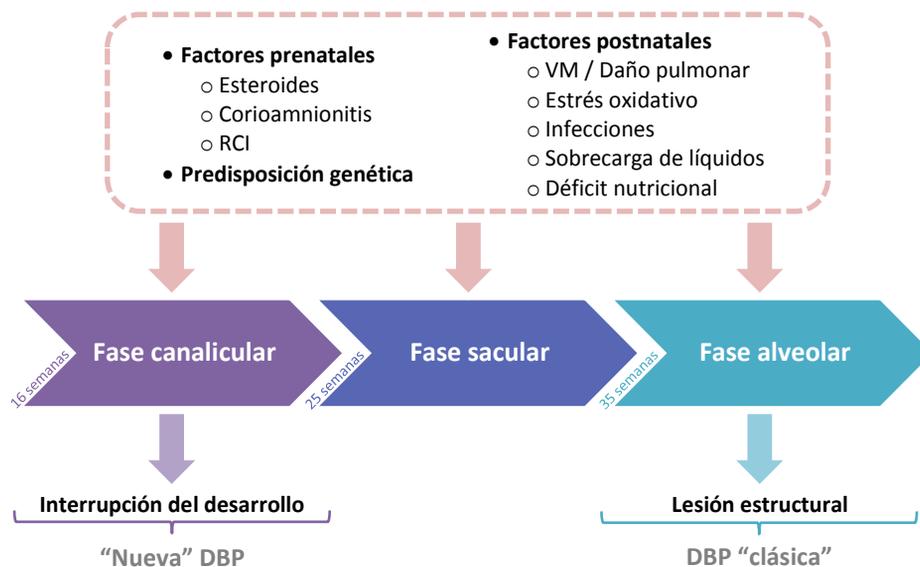


Figura 23. Factores implicados en la alteración del desarrollo pulmonar.

Modificado de: Baraldi E, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 1946-1955⁽⁷³⁾.

Por ello, la prematuridad y la inmadurez pulmonar son los factores de riesgo principales sobre los que actuarán factores prenatales como postnatales, con un factor patogénico común, la inflamación pulmonar, modulado por un componente genético, como se expone a continuación.

1.3.4.1. Constitucionales

1.3.4.1.1. Factores genéticos

Estudios realizados sobre diferentes razas y en gemelos monocigotos y dicigotos sugieren que existe una fuerte predisposición genética y heredabilidad para el desarrollo de DBP^(74,75), de tal forma que el impacto genético supondría hasta un 50% de la variabilidad en la incidencia de DBP⁽⁷⁶⁾.

La influencia genética se ha relacionado con polimorfismos genéticos asociados, como hemos visto previamente, a factores reguladores esenciales para el desarrollo pulmonar, a factores que influyen en la síntesis del surfactante (reguladores de la expresión de la proteína SP-C, SP-B y SP-A) y a factores relacionados con la regulación del proceso inflamatorio y que modularán la respuesta a las diferentes agresiones ambientales y a la remodelación pulmonar, sugiriéndose una herencia poligénica^(61,75,76).

Algunos pacientes presentan una mayor susceptibilidad a desarrollar DBP, sobre todo aquellos con antecedentes familiares de hiperreactividad (hiperrespuesta) de las vías aéreas y/o asma⁽⁷⁷⁾. Aunque se han referido algunas asociaciones, no han podido ser confirmadas, no existiendo por el momento marcadores de riesgo genético reproducibles. El conocimiento de estos factores genéticos que incrementan la susceptibilidad de desarrollo de DBP, facilitaría el desarrollo de terapias dirigidas en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, con el objetivo de influir en la expresión de dichos genes.

1.3.4.1.2. Sexo

Hace más de 40 años que Naeye y cols⁽⁷⁸⁾ introdujeron la hipótesis de la desventaja de los varones para explicar la mayor asociación de morbilidad perinatal en este subgrupo de recién nacidos, especialmente cuando eran prematuros. Publicaciones posteriores apoyaron la mayor susceptibilidad de los varones a la morbimortalidad perinatal⁽²⁾, y en particular al desarrollo de patología pulmonar, específicamente de DBP, incluso en sus formas más graves⁽⁷⁹⁾.

Esta predisposición del sexo masculino podría estar relacionada con la influencia de las hormonas sexuales en la patogénesis de la enfermedad. La dehidrotosterona producida por el feto masculino evita una óptima producción de surfactante⁽⁸⁰⁾. En el feto femenino los estrógenos estimulan una producción precoz de surfactante⁽⁸¹⁾ y los estrógenos, como la progesterona, optimizan la función de los glucocorticoides en la regulación de los canales epiteliales, facilitando la reabsorción del líquido alveolar al nacimiento⁽⁸²⁾. Hay estudios que demuestran que las gestantes

con un feto masculino presentan un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias, mientras que las gestantes con un feto femenino se caracterizan por tener aumentada la expresión de citoquinas reguladoras antiinflamatorias^(61,83).

1.3.4.2. Prenatales

1.3.4.2.1. Prematuridad

El nacimiento prematuro, con la consiguiente inmadurez pulmonar, es el factor de riesgo principal para el desarrollo de DBP.

Conforme han mejorado las estrategias de manejo del prematuro la población afecta de DBP ha ido modificándose y, en la actualidad, es poco frecuente el desarrollo de DBP en recién nacidos de 32 o más semanas de gestación.

La mayor vulnerabilidad de estos niños se relaciona con un desarrollo incompleto del pulmón, con un déficit de surfactante, con un inadecuado aclaramiento de fluidos y con la inmadurez de los mecanismos antioxidantes que protegen al pulmón inmaduro. Además, en el recién nacido prematuro está disminuida la expresión de genes relacionados con el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y la remodelación pulmonar, y está aumentada la expresión de aquellos genes relacionados con la inflamación pulmonar⁽⁵⁰⁾.

1.3.4.2.2. Restricción del crecimiento intrauterino

En las décadas de 1970 y 1980 se propone la desnutrición como factor contribuyente en la patogénesis de la DBP⁽⁸⁴⁾.

La restricción del crecimiento fetal puede predisponer a la alteración de la función respiratoria postnatal como resultado de alteraciones en el crecimiento de uno o más componentes de los pulmones y/o de la pared torácica, o a una menor producción de surfactante así como de citoquinas antiinflamatorias^(30,85,86,87).

Además, los prematuros con restricción del crecimiento intrauterino (RCI) tienen mayor dificultad de adaptación a la vida postnatal con mayor morbilidad neonatal precoz y tendencia a edema pulmonar⁽³⁰⁾, describiéndose como factor de riesgo independiente de DBP^(86,88) y aumentando la severidad de la misma.

1.3.4.2.3. Corioamnionitis

En 1996 Watterberg fue el primer autor en relacionar el diagnóstico de corioamnionitis en la gestante con la enfermedad pulmonar neonatal ⁽⁸⁹⁾. Concluye que a pesar de la aceleración en la maduración pulmonar fetal que causa la corioamnionitis, disminuyendo el diagnóstico de EMH, existe una asociación posterior con el desarrollo de DBP. Esta asociación se relaciona con la exposición prenatal a endotoxinas y la exposición a citoquinas proinflamatorias tras el nacimiento ⁽⁶⁴⁾, que interrumpen el adecuado desarrollo alveolar, ocasionando una disminución del número de alvéolos y cambios en la microvascularización pulmonar ^(90,91).

Desde el trabajo inicial de Watterberg han sido numerosas las publicaciones que hacen referencia a la asociación de la corioamnionitis materna con la DBP ^(90,91). En el momento actual, y con el cambio evolutivo descrito en la población afecta de DBP, han surgido contradicciones en las asociaciones entre la corioamnionitis y la evolución respiratoria del prematuro, habiéndose publicado estudios que no han comprobado esta asociación entre la corioamnionitis y la DBP ^(90,92,93). La hipótesis a favor de la asociación hace referencia al proceso inflamatorio inducido por la corioamnionitis, a la menor respuesta al surfactante debida a la inflamación prenatal y al aumento secundario de la necesidad de oxígeno y de la duración de la VM. La hipótesis en contra de la asociación hace referencia a la promoción de la maduración pulmonar secundaria a la inflamación prenatal, disminuyendo la necesidad de surfactante, oxígeno y VM. Además, parece que el empleo de antibioterapia prenatal en los pacientes con corioamnionitis provoca la disminución de los mediadores inflamatorios, causando menor grado de inflamación y sin diferencias significativas en el desarrollo posterior de DBP ⁽⁹⁴⁾.

Esta inconsistencia se ha atribuido a las diferencias existentes en la población analizada, al diagnóstico impreciso de corioamnionitis y al hecho de contar o no con factores de confusión tanto pre como postnatales que contribuyen al desarrollo de la DBP ^(93,95), ya que la corioamnionitis se desarrolla en un momento temprano de la secuencia de eventos que contribuyen al desarrollo de la DBP ^(93,95).

Parece que la corioamnionitis menos grave, con exposición fetal a bajo nivel de inflamación, puede inducir maduración pulmonar, sin producir síndrome de dificultad respiratoria, ocasionando disminución de las tasas de DBP, pero podría contribuir a que el pulmón prematuro organice una respuesta inflamatoria más intensa y sostenida ante desafíos postnatales potenciales como la VM, el oxígeno y las infecciones intrahospitalarias ⁽⁹⁵⁾. En cambio, la corioamnionitis más grave asociada con

una respuesta inflamatoria sistémica puede agravar el síndrome de dificultad respiratoria sistémica y disminuir la eficacia del tratamiento con surfactante, debido al desarrollo de un síndrome semejante al de dificultad respiratoria aguda del adulto, con edema pulmonar⁽⁹⁶⁾.

1.3.4.3. Postnatales

1.3.4.3.1. Enfermedad de membrana hialina

Antes de la introducción de la ventilación mecánica, la única terapia disponible para los recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria era el oxígeno. La mayoría de estos niños fallecían siendo diagnosticados de EMH tras la autopsia. El mayor conocimiento de la inmadurez pulmonar y la identificación del déficit de surfactante como factor desencadenante de la EMH, junto con el desarrollo de técnicas de ventilación mecánica, el empleo prenatal de esteroides y la terapia con surfactante, incrementaron considerablemente la supervivencia de estos prematuros, siendo el diagnóstico de EMH clínico en lugar de anatómo-patológico.

Sin embargo, no ha sido hasta los últimos 10-15 años cuando el desarrollo de estrategias de ventilación mínimamente invasiva, la generalización de la terapia prenatal con esteroides y el empleo de técnicas de administración de surfactante menos invasivas, han abocado a que la EMH que desarrollan los prematuros actuales sea diferente a la que se observaba hace más de dos décadas.

Además de las mejoras técnicas, en los últimos años hay un mayor conocimiento del metabolismo y mecanismo de acción *in vivo* del surfactante. Se ha constatado que los prematuros, al compararlos con el recién nacido a término, tienen un menor *pool* de surfactante, con una capacidad de síntesis disminuida, pero con un recambio aumentado⁽⁹⁷⁾. Algunas publicaciones han documentado disfunción transitoria o anomalías de composición del surfactante endógeno en los pacientes diagnosticados de DBP, inhibiéndose con facilidad en presencia de mediadores inflamatorios y correlacionándose con una elevada tensión superficial mínima y mayor gravedad de la EMH⁽⁹⁸⁾.

1.3.4.3.2. Oxígeno

El oxígeno es esencial para la vida extrauterina, ya que corrige la hipoxia, disminuye la incidencia y severidad de las apneas de la prematuridad, actúa como vasodilatador pulmonar aumentando el flujo sanguíneo al lecho pulmonar y favorece el cierre del ductus arterioso. El descubrimiento inicial de la efectividad del oxígeno para disminuir la respiración periódica, llevó en la década de los años 40 del siglo pasado al uso liberal en el cuadro de dificultad respiratoria de los prematuros. Sin embargo,

tras comprobarse que ésta administración liberal fue la causa de una elevada incidencia de retinopatía del prematuro (ROP), su uso quedó restringido, derivando en un dramático aumento de la mortalidad y las secuelas neurológicas ⁽⁹⁹⁾. Este hecho provocó que de nuevo se empleara la oxigenoterapia de forma menos restrictiva, y estudios posteriores sugieren que la administración de oxígeno es un factor etiopatogénico de DBP.

El feto se encuentra expuesto a una baja concentración de oxígeno en el medio intrauterino, y con el parto prematuro el recién nacido se expone a un medio de hiperoxia relativa. En esta situación la producción de radicales libres de oxígeno es fisiológica.

No obstante, el exceso de oxígeno puede ser potencialmente perjudicial, ya que favorece la producción de radicales libres citotóxicos que cuando entran en contacto con componentes celulares modifican el ácido desoxirribonucleico (DNA), afectan a la actividad enzimática y dañan las membranas celulares induciendo necrosis y/o apoptosis celular ⁽⁶⁶⁾. En el adulto hay un equilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes. Sin embargo, el recién nacido prematuro es vulnerable a la lesión por los radicales libres de oxígeno debido a una inmadurez del sistema antioxidante, ocasionando un daño tisular en un período precoz del desarrollo pulmonar ⁽¹⁰⁰⁾. La lesión celular inicial induce la expresión de citoquinas inflamatorias tales como IL-1 y TNF- α por los macrófagos intersticiales y alveolares, atrayendo otras células inflamatorias como los neutrófilos ^(101,102).

Por todo ello, hoy en día el establecimiento de un rango de saturación de oxígeno objetivo continúa siendo uno de los principales problemas en el manejo del prematuro ^(44,45,99).

Dawson publicó en el año 2010 valores de saturación como rango de referencia para los primeros 10 minutos de vida ⁽¹⁰³⁾, aunque las pautas de actuación actuales recomiendan una estabilización inicial bajo monitorización mediante pulsioximetría y un ajuste de la oxigenoterapia de forma individualizada para una saturación de oxígeno preductal objetivo de 85-92% ^(104,105).

Ya en el año 2000, mediante el estudio STOP-ROP, quedó demostrado que el manejo del prematuro con una fracción inspiratoria de oxígeno mayor para conseguir una saturación de oxígeno objetivo de 96-99% en lugar de 89-94%, se asociaba a una mayor severidad de DBP ⁽¹⁰⁶⁾. Resultado similar se obtuvo en otro ensayo clínico realizado en recién nacidos de 30 semanas de gestación, sometidos a SatO₂ objetivo de 91-94% *versus* 95-98% ⁽¹⁰⁷⁾. Actualmente no está claro cuál es la mejor saturación de oxígeno objetivo en la Unidad de Neonatología, pero en base a los resultados del estudio SUPPORT ⁽¹⁰⁸⁾ y los informes del ensayo BOOST II ⁽¹⁰⁹⁾ se recomienda que, al igual que se debe evitar la

hiperoxia, es importante evitar los valores bajos de saturación debido al posible aumento de la morbimortalidad asociada a ésta. Se ha visto que la hipoxia, como estimulante de la vasculogénesis y la angiogénesis, es igualmente perjudicial para un adecuado desarrollo pulmonar, sin que exista un consenso claro sobre cómo definir hipoxia y por lo tanto, la necesidad de oxígeno suplementario. La exposición a hiperoxia más hipoxia intermitente conlleva una mayor detención en el crecimiento alveolar y un mayor daño oxidativo que la hiperoxia sola ⁽¹¹⁰⁾.

Las recomendaciones más recientes apuntan a saturaciones entre 90-95% para asegurar una adecuada oxigenación, evitando al mismo tiempo la hiperoxia ^(45,104). Pero, a pesar de disponer de referencias de rangos de saturación de oxígeno óptimos, la dificultad de su adecuado cumplimiento se presenta como un problema añadido ⁽¹¹¹⁾.

1.3.4.3.3. Ventilación mecánica

La ventilación mecánica con presión positiva induce lesión pulmonar por diversos mecanismos. El barotrauma ha sido citado clásicamente como el principal factor de la lesión pulmonar inducida por la VM. Se relaciona con la ruptura alveolar debida a las presiones excesivas en la vía aérea distal, ocasionando hiperinsuflación pulmonar con riesgo de escapes aéreos como el neumomediastino, el neumotórax y el enfisema intersticial.

Estudios más recientes demuestran que el volutrauma es en realidad el principal mecanismo de lesión pulmonar relacionado con la VM ⁽¹¹²⁾. Se debe a sobredistensión regional de unidades pulmonares por excesiva entrega de volumen de gas, induciendo una respuesta inflamatoria y una lesión de la interfase alvéolo-capilar. Esta lesión en la interfase alvéolo-capilar genera un aumento de la permeabilidad de la misma, con el consiguiente edema pulmonar, extravasación de proteínas plasmáticas y presencia de daño alveolar difuso.

Otro mecanismo causante de lesión pulmonar es el repetido colapso y posterior expansión de las vías aéreas conocido como atelectrauma, que causa lesión del endotelio capilar y del epitelio alveolar. En los prematuros con EMH en los que hay una disfunción y/o déficit de surfactante, las unidades funcionales respiratorias son propensas al colapso. El ciclo de reclutamiento y posterior desreclutamiento de estas unidades funcionales en cada respiración, en relación a una insuficiente PEEP que mantenga la capacidad residual funciona (CRF), provoca lesión pulmonar ⁽¹¹²⁾.

La lesión pulmonar ocasionada por la VM promueve un circuito inflamatorio descrito en ocasiones como biotrauma, que no se limita a los pulmones, ya que puede detectarse en sangre, y que será el

último componente del daño pulmonar inducido por la VM. Al mismo tiempo, el antecedente de inflamación aumenta la susceptibilidad pulmonar a la lesión pulmonar por ventilación mecánica⁽¹¹²⁾.

1.3.4.3.4. Balance hídrico positivo y ductus arterioso permeable

Durante el desarrollo fetal los pulmones se mantienen llenos de líquido, permitiendo un adecuado crecimiento y desarrollo pulmonar. La velocidad de producción de líquido pulmonar y el volumen de líquido intrapulmonar disminuyen antes del nacimiento, sobre todo durante el trabajo de parto. La eliminación rápida del líquido de los espacios aéreos potenciales, durante y poco después del nacimiento, será fundamental para establecer un adecuado intercambio de gases tras el nacimiento⁽¹¹³⁾.

Cuando acontece un parto prematuro persiste un alto contenido de líquido en el pulmón, aproximadamente un 25% más que en el caso de un recién nacido a término. Asimismo, el epitelio pulmonar tiene menos canales de sodio, menos bombas de sodio y menor actividad de la Na-K ATPasa después del nacimiento prematuro, enlenteciendo la absorción del líquido pulmonar postnatal. La presión oncótica plasmática del prematuro es baja, en especial si reciben demasiado líquido y sodio, lo que a su vez contribuirá al aumento de la filtración del líquido pulmonar⁽¹¹⁴⁾. Esta mayor susceptibilidad del prematuro al edema pulmonar, asociado a la alteración de la complianza pulmonar por déficit de surfactante, provoca mayor necesidad de asistencia ventilatoria y daño pulmonar secundario. El balance hídrico positivo agrava esta situación⁽¹¹⁵⁾ y al mismo tiempo favorece la persistencia del ductus arterioso (DAP).

Se ha comprobado por ecocardiografía que existe un cierre funcional del ductus arterioso en un 50% de los recién nacidos a término en las primeras 24 horas de vida y prácticamente del 100% a las 72 horas. Tras este cierre funcional, se produce en los días sucesivos el cierre anatómico con remodelación del tejido ductal. En ocasiones, el ductus arterioso puede permanecer abierto más tiempo en el recién nacido prematuro, en relación inversa a la edad gestacional y al peso al nacimiento.

El DAP en recién nacidos prematuros puede tener consecuencias clínicas significativas, particularmente durante la recuperación del síndrome de dificultad respiratoria, dependiendo de la severidad del cortocircuito izquierda-derecha a través del mismo. Con la mejora de la ventilación y la oxigenación, la resistencia vascular pulmonar disminuye rápidamente, favoreciendo el *shunt* izquierda-derecha a través del conducto arterioso, aumentando así el flujo sanguíneo pulmonar, que conduce a edema y disminución de la complianza pulmonar⁽¹¹⁶⁾, siendo necesaria una mayor

asistencia respiratoria con mayor fracción inspiratoria de oxígeno y presión media en la vía aérea, factores importantes en la patogénesis de la DBP⁽¹¹⁷⁾.

Estas asociaciones han derivado en el uso generalizado de inhibidores de la ciclooxigenasa y de la ligadura quirúrgica para lograr el cierre ductal, con la expectativa de que el cierre del ductus redujera estas complicaciones. Aunque existe un consenso global en que el DAP moderado-severo debe cerrarse para la edad de 1-2 años, existe una gran controversia en cuanto a la necesidad de su cierre en el período neonatal^(117,118). Se han publicado numerosos estudios epidemiológicos que muestran asociación positiva entre el DAP y la DBP, sin que exista evidencia suficiente que demuestre un papel causal del DAP en el desarrollo de DBP⁽¹¹⁷⁾.

1.3.4.3.5. Infección postnatal

Las infecciones intrahospitalarias que ocurren en el período neonatal, tanto precoces como tardías, se asocian a concentraciones elevadas de mediadores proinflamatorios que actúan sobre las células endoteliales pulmonares y broncoalveolares. Además de la lesión mediada por citoquinas proinflamatorias, la lesión directa por el microorganismo causante de la infección podría empeorar el daño pulmonar. Además de los efectos directos sobre las células endoteliales y broncoalveolares, las prostaglandinas vasoactivas liberadas durante la septicemia evitarán el cierre del conducto arterioso o inducirán su reapertura⁽¹¹⁹⁾. Todo ello hace que el diagnóstico tanto de sepsis neonatal como de otros procesos inflamatorios, como la enterocolitis necrotizante, estén asociados al desarrollo de DBP en el prematuro^(120,121,122,123).

El microorganismo responsable de la infección será un factor determinante a la hora de definir el riesgo de desarrollo de DBP, siendo similar el riesgo tras la infección por estafilococo coagulasa negativo y otras bacterias, pero aumentando considerablemente en las infecciones por *Candida*⁽¹²¹⁾.

A esta lesión por la infección se suma además la lesión, tanto por la mayor comorbilidad presente en el contexto infeccioso así como por la posibilidad de necesitar de estrategias de asistencia invasiva neonatal^(124,125). Reflejo de este hecho podría ser la asociación entre la sepsis neonatal con la retinopatía de la prematuridad y la DBP, que de forma indirecta podría indicar una mayor administración de oxígeno suplementario en estos pacientes^(122,125).

1.4. EXPRESIÓN DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

El desarrollo pulmonar en edades gestacionales precoces en el límite de la viabilidad, se encuentra

en la fase canalicular tardía o fase sacular, sin que haya comenzado aún la alveolarización ni el desarrollo vascular distal del pulmón. Si el nacimiento tiene lugar en este momento, se añade al posterior desarrollo pulmonar "extraútero" la posibilidad de que diversas agresiones postnatales actúen sobre el pulmón inmaduro, ocasionando una respuesta inflamatoria aberrante y alterando el desarrollo pulmonar.

Se ha demostrado que la DBP es una enfermedad inflamatoria, al menos en su fase inicial ^(59,96). La inflamación pulmonar altera el crecimiento del pulmón inmaduro, aún susceptible a alteraciones en su desarrollo, siendo el resultado final diferente en función del estadio madurativo en el que actúe dicho proceso inflamatorio (*Figura 24 y Figura 23*).

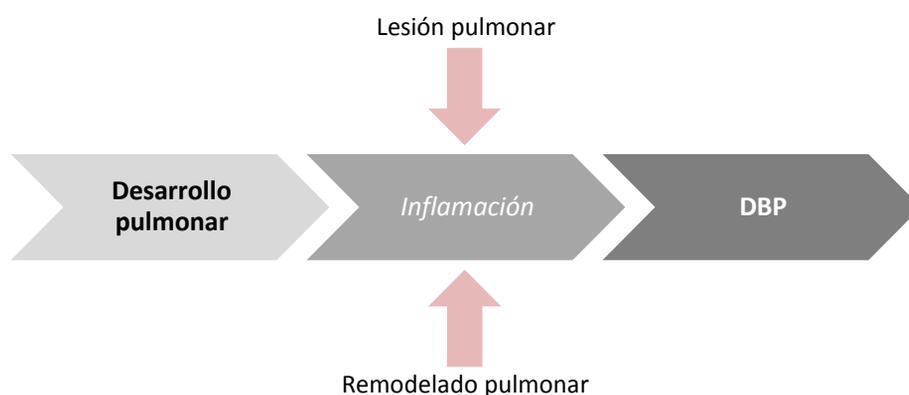


Figura 24. Desarrollo de displasia broncopulmonar.

Entendiendo el momento del desarrollo pulmonar (*Figura 23*) en el que actúan los factores implicados en el daño pulmonar, pueden explicarse las diferencias histológicas (*apartado 1.4.1*) y clínico-radiológicas (*apartado 1.4.2 y 1.4.3*) encontradas entre la vieja, "clásica", y la "nueva" displasia broncopulmonar.

1.4.1. ANATOMO-PATOLÓGICA

En la displasia broncopulmonar "clásica", la intensa inflamación y la disrupción del desarrollo de las estructuras pulmonares se manifiesta anatómo-patológicamente como una lesión no homogénea del parénquima y de la pequeña vía aérea, con destrucción alveolar, metaplasia escamosa del epitelio, hiperplasia de glándulas mucosas e hipertrofia del músculo liso, que causarán obstrucción de las vías aéreas con aparición de áreas de hiperinsuflación y atelectasias.

El daño vascular se debe a la remodelación de las arterias pulmonares, con aumento de la permeabilidad vascular e hipertrofia de la muscular lisa, generando edema e hipertensión pulmonar

secundarias a estrechamiento del diámetro vascular así como a disminución de su complianza. La angiogénesis limitada de estos pacientes causará incrementos aún mayores de la resistencia vascular, sobre todo en relación a un aumento del gasto cardíaco, que se verá acentuada por la mayor reactividad vascular descrita en el pulmón de estos pacientes.

La lesión intersticial, con presencia de mayor cantidad de fibronectina y células inflamatorias asociadas a una menor división alveolar y destrucción de los tabiques, se manifiesta como enfisema intersticial con fibrosis, disminución del número de alvéolos y disminución de la superficie de la interfase alvéolo-capilar.

Esta lesión de la vía aérea, de los vasos y del intersticio en conjunto formará la enfermedad pulmonar crónica definida como displasia broncopulmonar “clásica”^(52,58,126) (Tabla 7).

Tabla 7. Lesión anatómo-patológica en la displasia broncopulmonar.

DBP clásica		Nueva DBP
Patrón inflamatorio con áreas alternantes de atelectasia e hiperinsuflación	→	Lesión pulmonar más homogénea y leve
Lesiones severas del epitelio de las vías aéreas (hiperplasia de glándulas mucosas, metaplasia escamosa)	→	Raramente lesión del epitelio respiratorio
Destrucción alveolar y disminución del número de alvéolos	→	Disrupción de la alveologénesis
Hiperplasia marcada del músculo liso de la vía aérea	→	Menos hipertrofia del músculo liso
Fibrosis intersticial pulmonar extensa y difusa	→	Nula o leve fibrosis pulmonar
Aumento de la permeabilidad vascular e hipertrofia de la muscular lisa	→	Disrupción de la vasculogénesis

DBP: Displasia broncopulmonar

Modificado de: Coalson JJ. Semin Neonatal. 2003; 8: 73-81⁽⁵²⁾.

Actualmente los niños en situación de riesgo de desarrollo de DBP son los recién nacidos con una edad gestacional menor a 28-30 semanas y un peso al nacimiento inferior a 1.250 g^(10,28,127). Estos pacientes más inmaduros y de extremado bajo peso se encuentran en la fase canalicular tardía o fase sacular del desarrollo pulmonar, justo cuando las vías respiratorias y los vasos sanguíneos se posicionan yuxtapuestos para asegurar el adecuado intercambio de gases y varias semanas antes de que la alveolarización comience. Por lo tanto, la expresión patológica de la DBP ha cambiado hacia una inhibición del crecimiento alveolar y vascular, con menor fibrosis, menor hipertrofia del músculo liso y menor afectación de la vía aérea, lo que ha dado lugar a la aparición de una forma de DBP más leve, denominada “nueva” displasia broncopulmonar^(58,126). Existe una disminución del número de

alvéolos, con menor número de alvéolos de gran tamaño y una organización vascular anormal, con una menor superficie disponible para el intercambio gaseoso, siendo estos hallazgos la base anatómo-patológica de la “nueva” DBP (Tabla 7).

1.4.2. CLÍNICA

La DBP inicialmente se describió en pacientes que precisaban ventilación mecánica a través de tubo endotraqueal, especialmente con altas presiones inspiratorias y elevadas concentraciones de oxígeno, con persistencia de signos de dificultad respiratoria y dependencia de oxígeno adicional por períodos prolongados, junto con alteraciones radiográficas crónicas.

Esta DBP “clásica” se caracteriza por una progresión a insuficiencia respiratoria con hipoxemia e hipercapnia, pudiendo evolucionar a menudo al desarrollo de hipertensión pulmonar que puede desencadenar un *cor pulmonale*. Este patrón clínico corresponde al descrito originalmente por Northway⁽¹⁸⁾ (Tabla 8).

Tabla 8. Características clínicas de la “clásica” y la “nueva” displasia broncopulmonar.

Características	DBP clásica	Nueva DBP
Descripción	Northway (1967)	Jobe y Bancalari (2001)
Peso al nacimiento	1.800 g	< 1.250 g
Edad gestacional	32 semanas	24-26 semanas
EMH inicial	Severo	Leve – moderado
O ₂ suplementario	Elevado	Bajo
Requerimiento VM	Habitualmente por insuficiencia respiratoria severa	Habitualmente por apnea o falta de esfuerzo respiratorio eficaz (inmadurez)
Modo de VM	Agresiva con volúmenes pulmonares elevados (volutrauma)	Conservadora (volúmenes corrientes pequeños), aunque en ocasiones prolongada
Hipertensión pulmonar	Frecuente	Infrecuente
Factores de riesgo	EMH severa, volutrauma y elevadas concentraciones de O ₂	Infección, DAP, déficit enzimáticos, déficit nutricionales
Mortalidad	Incierta	Baja
Pronóstico	Regular	Generalmente bueno

DBP: Displasia broncopulmonar; EMH: Enfermedad de membrana hialina; O₂: oxígeno; VM: Ventilación mecánica; DAP: Ductus arterioso persistente

Modificado de: Bancalari A. Rev Chil Pediatr. 2009; 80: 213-224⁽⁵⁸⁾.

Desde la introducción de la terapia con surfactante, el tratamiento prenatal con corticoides y la optimización de la VM, esta forma “clásica”, grave, de DBP ha sido desplazada por una nueva forma de presentación de DBP que condiciona una menor mortalidad y severidad en su expresión⁽⁴⁹⁾.

Este segundo patrón se expresa en prematuros de entre 22 a 30 semanas de gestación o peso al nacimiento inferior a 1.250 g, que no presentan inicialmente signos de EMH o que responden rápidamente a la terapia con surfactante, sin requerir VM en numerosas ocasiones, salvo por la presencia de un escaso esfuerzo respiratorio, pudiendo manejarse con bajas presiones inspiratorias y mínimos requerimientos de oxígeno⁽³⁹⁾ (*Tabla 8*).

A esta rápida mejoría inicial le sigue un período de transición o “luna de miel” en el que pueden o no precisar VM, aunque en la mayoría de las ocasiones se relaciona más con la presencia de un escaso esfuerzo respiratorio más que con una enfermedad pulmonar grave. Durante este período lo habitual es que no precisen oxígeno adicional o que los requerimientos sean mínimos^(39,128).

Días a semanas después de iniciar el período de transición manifiestan un empeoramiento progresivo con aumento de las necesidades de oxígeno suplementario y necesidad de soporte respiratorio. Aparece dificultad respiratoria con taquipnea, respiración superficial, retracciones, patrón de respiración paradójica, anomalías de la auscultación cardiopulmonar con presencia de roncus gruesos y estertores⁽⁶⁵⁾. Este empeoramiento clínico se asocia a un deterioro progresivo de la función pulmonar y podría estar relacionado con pausas de apnea o un escaso esfuerzo respiratorio; o comenzar tras el diagnóstico de una infección sistémica o colonización respiratoria, lesión pulmonar por VM o DAP. La multiplicidad de factores que contribuyen a este deterioro de la función pulmonar hace que hayan existido numerosas denominaciones para este período, que abarca desde el final del período de transición hasta el diagnóstico definitivo o no de DBP moderada-severa, a las 36 semanas de EPM. Este patrón clínico es similar al patrón descrito anteriormente por Wilson y Mikity, quienes al mismo tiempo describían un patrón radiológico característico con infiltrados gruesos y lesiones quísticas que hoy es menos frecuente, y al descrito por Krauss como insuficiencia pulmonar crónica de la prematuridad que debutaba a partir de la primera semana de vida en prematuros previamente sanos y que se resolvía en la mayoría de los casos en dos a cuatro semanas. Estos dos diagnósticos rara vez se emplean en la actualidad, siendo recientemente propuesto por Bancalari y Jobe el término “inestabilidad respiratoria del prematuro”⁽¹²⁸⁾.

En aquellos que tras este período de inestabilidad sean diagnosticados de DBP, la evolución suele ser lenta aunque permite la retirada progresiva de la VM y/o de la oxigenoterapia, persistiendo en

ocasiones taquipnea residual, retracciones costales y aumento de las secreciones respiratorias. 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 producirse hipoxemia e hipercapnia⁽⁵⁸⁾.

Si existen cambios vasculares, la lesión temprana de la circulación pulmonar conducirá al rápido desarrollo de hipertensión pulmonar, que contribuye significativamente a la morbilidad de la DBP grave. La hipertensión pulmonar será un marcador de DBP avanzada y ocasionará hipertrofia ventricular e insuficiencia cardiaca derecha^(39,129).

1.4.3. IMAGEN PULMONAR

1.4.3.1. Radiología simple

La radiografía de tórax ha tenido un papel relevante en el diagnóstico de la DBP. Northway, en su descripción inicial de la DBP, se basó en patrones radiográficos, clasificando la DBP en cuatro estadios: síndrome de dificultad respiratoria, infiltrado difuso, patrón intersticial y atrapamiento de aire alternando con opacidad difusa (*Tabla 9*).

Estos estadios descritos por Northway corresponden con la progresión natural desde la EMH, que incluye desde las dos primeras fases a la progresión de la enfermedad pulmonar crónica en las dos últimas.

Tabla 9. Estadios radiológicos de la displasia broncopulmonar “clásica” (Northway).

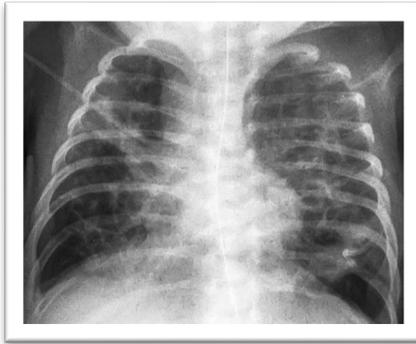
Estadio	Características
I	Imagen reticulogranular fina semejante a la EMH
II	Opacidad difusa con aumento de la densidad y volúmenes pulmonares normales a bajos
III	Densidades estriadas, hiperclaridades bullosas o imágenes quísticas en ambos pulmones alternadas con imágenes densas e hiperinsuflación precoz
IV	Hiperinsuflación marcada con mayores áreas de hiperclaridad, combinadas con densidades estriadas más gruesas. Cardiomegalia secundaria a <i>cor pulmonale</i> y datos de edema pulmonar

EMH: Enfermedad de membrana hialina

Modificado de: Northway WH, et al. N Engl J Med. 1967; 276: 357-368⁽¹⁸⁾.

Tradicionalmente, en la era pre surfactante de la DBP “clásica”, la DBP se identificaba en las imágenes radiográficas por la aparición de un pulmón hiperinsuflado con presencia combinada de

zonas de aumento de densidad intersticial secundario a fibrosis, grandes áreas de atrapamiento aéreo secundarias a obstrucción por secreción, o daño bronquiolar y áreas de colapso alveolar por atelectasia (Figura 25)^(58,130).



Radiografía de tórax de un prematuro de 34 semanas de gestación (2250 g al nacimiento) con DBP leve a los 30 días de vida → DBP "clásica".

Figura 25. Patrón radiográfico característico de la displasia broncopulmonar "clásica".

Recientemente, siendo infrecuente la aparición de las manifestaciones radiológicas descritas por Northway, salvo en formas de DBP muy severas, ha habido un cambio en los hallazgos patológicos de la imagen radiográfica asociados con la DBP, con hallazgos radiológicos sutiles y evolutivos en la "nueva" DBP. Se han descrito imágenes radiográficas compatibles con unos pulmones claros o mínimamente anormales, un infiltrado intersticial difuso (Figura 26), con evolución en los casos de mayor severidad a la presencia de áreas alternantes de atelectasia e hiperinsuflación o áreas quísticas, recordando al patrón radiográfico de la DBP "clásica"⁽³⁹⁾. Durante las exacerbaciones pueden observarse signos compatibles con edema pulmonar⁽¹³⁰⁾.



Radiografía de tórax de un prematuro de 27+2 semanas de gestación (910 g al nacimiento) con DBP moderada a los 90 días de vida → "Nueva" DBP.

Figura 26. Patrón radiográfico característico de la "nueva" displasia broncopulmonar.

Este cambio en los hallazgos radiográficos probablemente se ha producido por la menor edad gestacional de los prematuros que sobreviven, el uso generalizado de surfactante y la menor agresividad de las estrategias de manejo respiratorio.

Pero la concordancia existente entre las imágenes radiológicas y el pronóstico a medio-largo plazo no es buena ⁽⁴¹⁾, subestimando en la radiografía los cambios patológicos presentes en estos pacientes.

La importancia de la radiología radica en la posibilidad de su realización a pie de cama, en la identificación de patrones compatibles con otras enfermedades intersticiales que pueden simular DBP, o en la determinación de la extensión y el tipo de daño relacionados con la VM.

1.4.3.2. Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada (TC) torácica es la prueba de imagen empleada para evaluar con mayor precisión la lesión pulmonar en la DBP ya establecida. En la era de la DBP “clásica”, eran comunes hallazgos como aéreas de baja atenuación, densidades lineales bien delimitadas y opacidades subpleurales triangulares en los casos de displasia leve y moderada. En el caso de las formas más severas, podían apreciarse patrones en mosaico, áreas de atrapamiento aéreo intersticial y/o quísticas, hallazgos representativos de un compromiso fibrótico y pérdida estructural, especialmente a nivel de la pequeña vía aérea ⁽¹³⁰⁾.

Hoy en día algunos hallazgos se mantienen, pero los sugestivos de enfermedad bronquial empiezan a desaparecer, siendo tres los patrones mayormente identificados: hiperinsuflación, atrapamiento aéreo representado por lesiones tipo bullas y cambios intersticiales fibróticos ⁽¹³⁰⁾.

Los hallazgos radiológicos de la TC se correlacionan con la severidad clínica, el tiempo de oxígeno-dependencia y los días de VM, y tienen una mejor correlación con la situación clínica a las 36 semanas de EPM ^(131,132). Sin embargo, hasta la fecha, la TC no sirve para una predicción pronóstica, no constituyendo una obligación en el seguimiento habitual del RNMP con DBP, sin existir criterios claros de a quién y en qué momento debería solicitarse.

1.5. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

La displasia broncopulmonar, una vez establecida, es de difícil tratamiento resolutivo. En consecuencia, la estrategia terapéutica ideal es la prevención. Debido a que los factores que contribuyen a la patogénesis de la DBP son innumerables, la prevención necesita de un enfoque multidisciplinar.

Desafortunadamente, hasta la fecha de hoy, no se dispone de terapias dirigidas a eliminar la DBP, por lo que los estudios realizados se han diseñado con el objetivo de disminuir su incidencia y severidad.

Entre las medidas preventivas clásicas, las que han demostrado tener mayor éxito son el descenso de la prematuridad, la maduración pulmonar mediante la administración de esteroides prenatales y la limitación al máximo de la ventilación mecánica.

Diferentes ensayos clínicos han mostrado que la administración de cafeína y vitamina A, la ventilación con volumen controlado y el empleo de esteroides postnatales disminuyen la incidencia de DBP. El objetivo de la investigación clínica más reciente es modular la respuesta inflamatoria que se encuentra en la base de la patogenia de la DBP y reparar el daño vascular y alveolar generado.

1.5.1. PRENATALES

1.5.1.1. Parto prematuro

La prevención del parto prematuro, siendo este el principal factor de riesgo para el desarrollo de DBP, es la estrategia preventiva más eficaz. Hasta la fecha, y con las estrategias disponibles en la actualidad, no se ha conseguido un descenso en el número de partos prematuros.

Entre las diversas estrategias estudiadas se encuentra el empleo de antibioterapia prenatal en las mujeres gestantes con riesgo infeccioso por rotura prematura de membranas o antecedente de infección urogenital durante la gestación, sin que dicha estrategia haya demostrado eficacia alguna en disminuir la incidencia del parto prematuro^(133,134,135).

Aunque no hay evidencia suficiente para su recomendación, la administración de alfa-hidroxiprogesterona en las mujeres de alto riesgo de parto prematuro o con antecedente de parto prematuro, se ha citado como medida eficaz para reducir la probabilidad de parto prematuro⁽¹³⁶⁾.

1.5.1.2. Corioamnionitis

La corioamnionitis mantiene una estrecha asociación con la amenaza de parto prematuro, diagnosticándose en un 30% de los partos prematuros, siempre que la bolsa amniótica estuviera íntegra, y aumentando hasta un 75% en aquellos con rotura prematura de membranas. Debido al papel de la infección/inflamación en la modulación del desarrollo pulmonar normal, el evitar el desarrollo de corioamnionitis podría tener impacto en la incidencia de DBP.

Un ensayo clínico controlado realizado en una subpoblación donde la tasa de prematuridad y morbilidad infecciosa precoz era muy elevada, y que aleatoriza a 2.297 mujeres embarazadas a

recibir tratamiento con placebo o azitromicina oral en las semanas 16-24 o 28-32 semanas de gestación, no presentó diferencias significativas en los resultados entre el grupo de azitromicina y el grupo control con respecto a parto prematuro, media de edad gestacional, ni media de peso al nacimiento⁽¹³⁷⁾.

En 1974, la menor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria se asoció con ruptura prolongada de membranas prematura, que se considera un marcador surrogante de corioamnionitis⁽¹³⁸⁾. En informes más recientes sigue avalándose esta asociación⁽¹³⁹⁾.

Una revisión sistemática de la Cochrane⁽¹³⁵⁾, establece que la administración sistemática de antibióticos en casos de rotura prematura de membranas reduce la morbilidad materna y neonatal. En concreto, el uso de antibióticos se asocia a una reducción estadísticamente significativa del riesgo de corioamnionitis, y también retrasa el periodo de tiempo hasta el parto, facilitando el plazo necesario para que la profilaxis corticoidea prenatal haga efecto. Sin embargo, no se ha demostrado el beneficio de la antibioterapia profiláctica universal administrada a la gestante con el objetivo de reducir el parto prematuro ni sus secuelas a largo plazo^(135,140).

La Guía de Práctica Clínica publicada en 2008 por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología⁽¹⁴¹⁾, en base a los resultados de diversas publicaciones, como la revisión sistemática citada previamente, al igual que la *American College of Obstetricians and Gynecologists*⁽¹⁴²⁾, recomiendan la administración de antibióticos de amplio espectro para prolongar el período de latencia entre la rotura prematura de membrana y el parto en gestaciones pretérmino de menos de 34 semanas (grado de recomendación A). En cuanto a los agentes farmacológicos recomendados, en el caso de considerarse necesaria la utilización de antibioterapia, no hay consenso entre las diversas Guías de Práctica Clínica, observando diferencias en los regímenes terapéuticos en los distintos documentos seleccionados.

En cuatro quintas partes de los recién nacidos de extremado bajo peso con diagnóstico de DBP se ha aislado el microorganismo *Ureaplasma*, frente a sólo dos quintas partes de los RNEPT que no desarrollan DBP. Se ha estudiado la posibilidad de tratamiento de gestantes con amenaza de parto prematuro y colonizadas por *Ureaplasma* con el objetivo de disminuir la colonización del recién nacido. Parece que el tratamiento materno con azitromicina erradica la infección y retrasa el parto prematuro, pudiendo prevenir la lesión pulmonar fetal⁽¹⁴³⁾. En un ensayo clínico controlado realizado en gestantes con rotura prematura de membranas que fueron aleatorizadas a tres pautas de antibioterapia (eritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico o ambas), todas las pautas de

antibióterapia retrasaban el parto prematuro, aunque sólo la eritromicina disminuía la presencia de muerte o de DBP⁽¹⁴⁴⁾.

1.5.1.3. Corticoides prenatales

Desde el año 1994 el NICHD recomienda, en toda gestante de 24 a 34 semanas de gestación y en riesgo de parto prematuro, el tratamiento con esteroides para la prevención postnatal de la EMH⁽³⁵⁾. Al disminuir la EMH, la necesidad de VM podría ser menor, y con ello el riesgo de DBP. Además, el tratamiento con corticoides prenatales induce maduración pulmonar y del sistema del surfactante, aumenta la actividad enzimática antioxidante e incrementa la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial⁽³⁶⁾.

En la década de 1990, en numerosos centros hospitalarios se administraban ciclos repetidos de corticosteroides prenatales a intervalos de 1-2 semanas. Se han publicado estudios, en animales inicialmente y en ensayos clínicos en humanos posteriormente, que han mostrado la presencia de bajo peso al nacimiento, disminución del perímetro craneal y déficits del desarrollo neurológico en los recién nacidos expuestos a múltiples ciclos de corticoides prenatales, sin evidenciar incremento de sus efectos beneficiosos^(145,146,147).

Existe, por lo tanto, controversia en relación al número de ciclos de tratamiento a administrar, la dosis y el momento de su administración. Inicialmente se describió una mayor supervivencia sin DBP en los expuestos al tratamiento prenatal con corticoides. Posteriormente no se observó beneficio en la prevención de DBP severa. Y por último, 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⁽¹⁴⁸⁾, sobre todo en pacientes que reciben más de un ciclo de corticoides prenatales^(145,149), 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⁽¹⁴⁸⁾. 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.

La Colaboración Cochrane recomienda el tratamiento materno con corticoides prenatales a las gestantes con amenaza de parto entre las semanas 24 y 34 de gestación con situación de madurez

pulmonar fetal desconocida, así como cuando se documente inmadurez pulmonar después de las 34 semanas de gestación^(36,150). Objetivan una reducción en la incidencia de muerte neonatal y EMH en un 50%, sin causar un aumento de las infecciones neonatales, ni objetivar disminución de la DBP.

Recomendaciones recientes apoyan la administración de una dosis aislada de recuerdo en caso de una nueva situación de amenaza de parto prematuro, con un intervalo mínimo de una semana respecto al tratamiento previo^(146,150).

1.5.1.4. Tirotropina u hormona estimulante del tiroides (TSH)

Las hormonas tiroideas se encuentran comprometidas en el crecimiento y la maduración pulmonar. Regulan la diferenciación de las células epiteliales y mesenquimales en el desarrollo temprano y ejercen un papel importante en la ramificación de las vías respiratorias. En el desarrollo más tardío actúan en la diferenciación de los neumocitos tipo II y ejercen un efecto sinérgico con los corticoides en aumentar la síntesis de surfactante pulmonar⁽⁹²⁾.

Este hecho ha provocado que se investigue la terapia con corticoides y hormona liberadora de tirotropina (TRH) en mujeres en riesgo de parto prematuro, pero no se ha observado mejoría respecto al tratamiento aislado con corticoides prenatales en prevenir la EMH⁽¹⁵¹⁾. En un estudio se asoció el empleo de TRH con un mayor riesgo de compromiso motor y sensitivo al año de vida, por lo que en la actualidad no se recomienda la terapia materna con TRH en la gestante en riesgo de parto prematuro.

Tampoco se han observado diferencias significativas en cuanto a la prevención del desarrollo de DBP, definida como oxigenoterapia a los 28 días de vida, ni con la mortalidad con la terapia postnatal con hormona tiroidea⁽¹⁵²⁾.

1.5.2. POSTNATALES

1.5.2.1. Surfactante pulmonar

A pesar de que Avery y Mead⁽¹⁶⁾ demostraron en 1959 que el déficit de surfactante era la base de la EMH, no fue hasta 13 años después cuando Enhorning y Robertson observaron, en un ensayo clínico realizado en conejos prematuros con EMH, que el surfactante normalizaba la función y la histología pulmonar. *A posteriori* se ha descrito que tras la administración exógena de surfactante se produce una mayor producción de surfactante endógeno⁽¹³³⁾. Finalmente, Fujiwara y cols⁽³¹⁾ demostraron el

beneficio de la terapia con surfactante exógeno intratraqueal en los recién nacidos prematuros con EMH, introduciéndose en la práctica clínica habitual a partir de la década de 1990⁽¹⁵³⁾.

Varios ensayos clínicos iniciales demostraron una disminución de la mortalidad de los prematuros, de la incidencia y la severidad de la EMH y de los escapes aéreos (neumotórax y enfisema intersticial), así como de la dependencia de oxígeno o muerte a los 28 días de vida en los prematuros tratados con surfactante^(154,155,156). Este efecto beneficioso es especialmente significativo en aquellos prematuros de menos de 30 semanas de gestación y 1.250 g de peso al nacimiento⁽¹⁵⁴⁾. Hoy en día, la terapia con surfactante intratraqueal es un tratamiento estandarizado para los niños en elevado riesgo de EMH o con enfermedad establecida^(157,158,159).

Se pensó que al prevenir o disminuir la gravedad de la EMH con la administración de surfactante disminuiría la lesión pulmonar y secundariamente se prevendría el desarrollo de DBP. Sin embargo, el efecto sobre la reducción de la incidencia de DBP no ha sido demostrado⁽¹⁶⁰⁾. Este hecho en parte puede atribuirse a la importante reducción de la mortalidad evidenciada, sobre todo en aquellas edades gestacionales más extremas desde la introducción de la terapia de reemplazo con surfactante y al mayor empleo de VM tras la administración generalizada de surfactante no continuada de extubación inmediata posterior.

Después de confirmar la disminución de la mortalidad en los pacientes con EMH establecida, los ensayos clínicos realizados en la década de los años 90 del siglo pasado fueron dirigidos a analizar el tipo y la dosis del surfactante a administrar, y a comparar la efectividad de diferentes estrategias de administración: profiláctica *versus* terapia de rescate, precoz y tardía.

Hace una década, basándose en estudios anteriores en los que el empleo rutinario de nCPAP precoz aún no estaba establecido, la Colaboración Cochrane publicó un metaanálisis en el que concluía que la administración profiláctica de surfactante mostraba una tendencia a disminuir el riesgo de DBP y muerte a los 28 días de vida⁽³³⁾. En revisiones posteriores se recomienda la administración precoz de surfactante respecto a la tardía^(161,162). Tanto la administración temprana de surfactante como la administración profiláctica, reducen el riesgo de neumotórax, DBP y muerte en prematuros sometidos a VM^(33,161).

Hoy en día, tras la generalización del soporte precoz con nCPAP, se han publicado ensayos clínicos que no demuestran el beneficio descrito previamente con la terapia profiláctica con surfactante en la disminución de la mortalidad, de los escapes aéreos y de la DBP^(159,163).

En los últimos ensayos se ha evaluado la administración de surfactante precoz, seguida de una breve ventilación y extubación inmediata a nCPAP (estrategia INSURE) respecto a la terapia de rescate con surfactante seguida de VM. La estrategia INSURE se asocia a una reducción en el empleo de VM y en los escapes aéreos, y a la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida ^(162,164).

También se ha comparado el empleo de tres estrategias precoces de administración de surfactante en el prematuro: la terapia profiláctica seguida de VM, la terapia profiláctica y extubación a nCPAP (grupo INSURE) y la terapia precoz con nCPAP sin surfactante ⁽¹⁶⁵⁾. Se ha podido comprobar que tanto el grupo INSURE como el grupo de nCPAP precoz muestran un menor riesgo de muerte o DBP. La mitad de los prematuros del grupo nCPAP precoz no precisaron VM y el 54% no requirieron tratamiento con surfactante en ningún momento tras el nacimiento. Al comparar la terapia profiláctica con surfactante mediante la técnica INSURE con la estrategia de manejo precoz con nCPAP seguida de terapia de rescate con surfactante, ésta última se asocia a menor riesgo de muerte o DBP ^(163,166).

Las últimas investigaciones están enfocadas a evaluar el beneficio que podrían aportar los preparados sintéticos proteicos de surfactante frente a los preparados naturales de origen animal ⁽¹⁶⁷⁾, así como a identificar nuevas estrategias de administración de surfactante menos invasivas ^(168,169,170,171,172).

1.5.2.2. Estrategias ventilatorias dirigidas a reducir la lesión pulmonar

El objetivo de la asistencia ventilatoria neonatal es proporcionar la ayuda necesaria para evitar la hipoxemia y la hipercapnia, permitiendo la supervivencia del neonato y causando la mínima lesión pulmonar. La asociación de barotrauma, volutrauma, atelectrauma y biotrauma con la DBP ha llevado a la utilización de estrategias denominadas de protección pulmonar: la presión positiva continua nasal, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), la sincronización, la ventilación con volumen garantizado (VG) y la hipercapnia permisiva.

Después de la aparición de la presión positiva continua en la década de los 70 ⁽²²⁾ y de la VAFO en la década de los 80 del siglo pasado, se realizaron numerosos estudios aleatorizados y controlados para comparar estas estrategias ventilatorias. Se ha sugerido que el efecto beneficioso de la VAFO podría deberse a una menor hiperinsuflación pulmonar regional minimizando de esta manera el volutrauma, a una reducción en los cambios de presión a nivel alveolar y, por último, a una menor necesidad de oxígeno. Al mismo tiempo, se ha visto que la VAFO interfiere con el proceso de

septación. Estudios realizados a finales del siglo pasado comparando VAFO con ventilación convencional (antes del empleo de las nuevas estrategias de ventilación) sugieren que esta última podría ser beneficiosa disminuyendo la DBP, e incluso se recomendaba como estrategia ventilatoria de inicio^(173,174).

Hoy en día la VAFO ha mostrado mayor eficacia en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar de mayor severidad, como terapia de rescate en los prematuros sin respuesta al tratamiento con surfactante. Respecto al empleo de la VAFO como estrategia preventiva de la DBP o estrategia menos lesiva para el pulmón desde la generalización de las estrategias ventilatorias de protección pulmonar, no se ha obtenido beneficio significativo en la prevención o tratamiento de la DBP^(175,176).

Entre las estrategias ventilatorias analizadas esta la sincronización que ha mostrado un descenso en el número de días de VM, aunque no se ha objetivado una firme reducción en las tasas de DBP^(177,178).

La VM tradicional, ciclada por tiempo y limitada por presión, es efectiva para conseguir una adecuada ventilación en el prematuro. Su mayor desventaja radica en la variabilidad del volumen tidal (volumen corriente), dependiente de la complianza pulmonar en cada momento. En cuanto mejora la complianza pulmonar, se produce hiperventilación inadvertida y lesión pulmonar secundaria al elevado volumen tidal, conocido como volutrauma⁽¹⁷⁹⁾. La VM con volumen garantizado evita estos problemas de la VM tradicional y se ha asociado a menor mortalidad, tiempo de VM, y reducción significativa de las tasas de neumotórax y DBP^(179,180,181).

La hipercapnia permisiva se ha empleado como medida que permite emplear una ventilación mecánica menos agresiva, con volúmenes tidales más pequeños, y con ello intentar disminuir el daño asociado a ello. Inicialmente no pudo demostrar su beneficio en la prevención de la DBP en los prematuros de riesgo^(182,183), pero en un ensayo del año 2007 se ha demostrado eficaz en prevenir la DBP⁽¹⁸⁴⁾. En la actualidad la hipercapnia permisiva moderada es una práctica aceptada^(176,185), aunque no están bien definidos los valores límite⁽¹⁸⁶⁾.

La identificación del atelectrauma como mecanismo de lesión pulmonar ha sugerido la importancia de mantener un volumen pulmonar adecuado al final de la espiración, con una presión positiva que evite el colapso alveolar, aumentando la CRF y mejorando la oxigenación. El empleo de una presión de distensión continua nasal se ha demostrado como estrategia útil para mantener abierta la vía de conducción aérea distal, mejorando la CRF, disminuyendo la resistencia de la vía aérea y el trabajo respiratorio, estabilizando la pared torácica, mejorando la sincronización tóraco-abdominal y la función diafragmática, y disminuyendo la resistencia en la vía aérea superior, evitando así la apnea

obstrucciona ^(187,188).

La nCPAP se empleó para facilitar la extubación del prematuro, mostrando disminución de los episodios de apnea postextubación ^(176,187). En los últimos años se ha generalizado su empleo como estrategia ventilatoria inicial en el prematuro con insuficiencia respiratoria, aunque conlleva mayores tasas de neumotórax que la VM inicial ^(187,189,190).

Se han llevado a cabo ensayos clínicos multicéntricos que demuestran que la estrategia basada en el empleo de nCPAP para la estabilización respiratoria al nacimiento es una alternativa eficaz frente a la intubación inmediata al nacimiento seguida de administración de surfactante en los RNEPT ^(165,187,190). Mediante esta estrategia se contribuye a mejorar la CRF pulmonar, disminuyendo el consumo de surfactante pulmonar y las tasas de DBP ^(187,189,190,191). Otros estudios documentan una alta tasa de fracaso de la nCPAP precoz tras el nacimiento, con necesidad de intubación y VM en las primeras 24-48 horas ⁽¹⁹²⁾.

En comparación con la nCPAP, la ventilación nasal no invasiva (nIPPV) es más eficaz en reducir los episodios de apnea en el prematuro más inmaduro con crisis frecuentes, no así en aquellos prematuros con crisis de apnea poco frecuentes, y en evitar el fracaso respiratorio postextubación ^(193,194,188). Ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con EMH objetivan que la nIPPV es más eficaz en evitar la ventilación invasiva en la primera semana de vida, aunque los pacientes incluidos en los estudios realizados, así como los criterios diagnósticos de EMH empleados, son muy variables, dificultando la comparación entre las distintas series ⁽¹⁹⁹⁾.

A pesar de reducir la necesidad de VM mediante el empleo de nIPPV, y aunque en los estudios publicados presente una tendencia a disminuir el desarrollo de DBP, no se puede determinar cuál es su función a la hora de disminuir el daño pulmonar crónico ^(188,195,196). Por ello, determinar si el soporte ventilatorio con nIPPV está asociado a mejores resultados que la nCPAP es aún un reto que precisa de mayor investigación ^(188,197,198).

Una estrategia reciente es el empleo de cánulas nasales de alto flujo (CNAF). Hasta hoy no existe suficiente evidencia en cuanto a su eficacia en prevenir el desarrollo de DBP, pudiendo estar asociado a un mayor número de reintubaciones ^(187,197,198,199,200).

Si bien las estrategias ventilatorias más modernas ofrecen beneficios teóricos sobre la VM en la prevención de la enfermedad pulmonar crónica, y a pesar de que la sincronización, el volumen garantizado y las estrategias de ventilación no invasiva han mostrado en algunos estudios tendencia

a disminuir la DBP, su impacto sobre la prevalencia de DBP en los prematuros con dificultad respiratoria sigue siendo controversial y los ensayos clínicos realizados hasta la actualidad han identificado reducciones escasas en el desarrollo de DBP ^(176,201).

El método de ventilación artificial seguro y eficaz para el recién nacido, sobre todo cuando está enfermo o muy inmaduro, todavía no se ha inventado. Sin embargo, a pesar de los intentos imperfectos, vamos a seguir buscando mejores formas de salvar vidas y hacerlo sin peligro.

M. Stahlman

A pesar de que la variedad de opciones de ventilación es ilimitada, los principios subyacentes de la protección del pulmón neonatal son relativamente sencillos. Es evidente que deben emplearse los volúmenes y concentraciones de oxígeno inspirado más bajos posibles y las adecuadas estrategias de reclutamiento pulmonar, intentando evitar la hipocapnia, el volutrauma y la toxicidad por oxígeno, con el objetivo de minimizar la lesión pulmonar inducida por la VM.

1.5.2.3. Oxigenoterapia

El objetivo final de la terapia con oxígeno es conseguir una adecuada oxigenación tisular sin asociar toxicidad por oxígeno. En la reanimación neonatal del prematuro, aunque la fracción de oxígeno óptima para iniciar la estabilización se desconoce, la recomendación actual es que debe de iniciarse con FiO_2 de 0,21-0,30 y ajustar según los valores de pulsioximetría ⁽¹⁵⁷⁾.

Un estudio publicado en el año 2008 concluye que el mantenimiento de objetivos de saturación de 88-92% en menores de 29 semanas de EPM y de 88-95% en los RNMP de más de 28 semanas de EPM, consigue mantener una adecuada presión parcial de oxígeno arterial en el 90% de los casos ⁽²⁰²⁾. Se han publicado estudios observacionales con una administración de oxígeno restrictiva con objetivos de saturación bajos, y sugieren una asociación de esta estrategia con una menor incidencia de DBP y ROP, sin aumentar la mortalidad ^(99,100,176).

Sin embargo, hoy en día no está claro cuáles son los rangos óptimos de saturación de oxígeno en el prematuro que recibe tratamiento con oxígeno. Estos deben garantizar un apropiado incremento ponderal, sin poner en riesgo el normal desarrollo neurológico ni la maduración de la retina.

Un reciente metaanálisis que incluye tres ensayos clínicos realizados en recién nacidos de menos de 28 semanas de gestación, randomizados para mantener unos valores de saturación de oxígeno

objetivo bajos (85-89%) o elevados (91-95%) dentro de las primeras 24 horas de vida, concluye que el mantenimiento de un objetivo de saturación de oxígeno bajo aumenta el riesgo de muerte y enterocolitis necrotizante, y disminuye el riesgo de retinopatía de la prematuridad, pero no existen diferencias significativas en cuanto al desarrollo de DBP, empleando la definición fisiológica de la misma ⁽²⁰³⁾. Al menos hasta la realización de más estudios, recomiendan mantener un objetivo de saturación de oxígeno de 90-95% hasta la semana 36 de edad postmenstrual en recién nacidos extremadamente prematuros, siendo también éste el rango propuesto por expertos europeos hasta la semana 36 de edad postmenstrual ^(157,44).

1.5.2.4. Cafeína

El escaso control central de la respiración en el prematuro favorece la necesidad de ventilación mecánica y dificulta el destete y la extubación. La terapia con metilxantinas ejerce un mejor control central de la respiración y de la función diafragmática, mejorando la mecánica respiratoria y previniendo la necesidad de VM, reduciendo el fracaso de la extubación y el tiempo de soporte ventilatorio. Por consiguiente, podría disminuir la incidencia de DBP, como ha sido recientemente publicado ^(204,205). Otros posibles mecanismos que podrían explicar el descenso de la incidencia de DBP son la disminución de la resistencia de la vía aérea, el aumento de la distensibilidad pulmonar y el efecto diurético, antiinflamatorio y antioxidante.

Entre las diversas metilxantinas es preferible el empleo de cafeína por su mayor vida media, mejor biodisponibilidad, mayor rango terapéutico y menor número de efectos adversos, aunque presentan un efecto similar en cuanto a la reducción de los eventos de apneas e hipopneas ⁽²⁰⁶⁾.

En la actualidad se recomienda el empleo precoz de cafeína en los recién nacidos muy prematuros con el objetivo de mejorar el pronóstico respiratorio a corto, medio y largo plazo ⁽²⁰⁷⁾. Al disminuir la tendencia a padecer pausas de apnea según aumenta la edad gestacional, resultaría interesante el desarrollo de ensayos clínicos en los que se comparara la efectividad de la cafeína en el prematuro según la edad gestacional, ya que existen estudios que hacen referencia al beneficio especialmente en los recién nacidos de extremado bajo peso ⁽²⁰⁵⁾.

1.5.2.5. Edema pulmonar y tratamiento del conducto arterioso permeable

Como ya se ha comentado previamente, el aporte excesivo de líquidos con una pérdida de peso insuficiente al nacimiento y el DAP son mecanismos patogénicos confirmados en la DBP. Por consiguiente, tanto los regímenes de restricción hídrica y el empleo de diuréticos, como la

prevención y el tratamiento del DAP, podrían ser estrategias que modifiquen el desarrollo de DBP.

La restricción hídrica podría reducir el edema pulmonar y disminuir potencialmente la lesión pulmonar que condiciona el desarrollo de DBP. Aunque algunos estudios retrospectivos realizados a principios de este siglo sugieren la existencia de una relación entre un mayor aporte hídrico y la DBP⁽¹¹⁵⁾, en una revisión de la Colaboración Cochrane que evaluó el empleo restrictivo de aporte hídrico respecto a la ausencia de restricción y la morbimortalidad asociada, se identificó una tendencia a la disminución no significativa del desarrollo de DBP⁽²⁰⁸⁾.

La experiencia con el empleo de diuréticos en los primeros días de vida como terapia preventiva para el desarrollo de DBP es escasa. Se han publicado varias revisiones de la Colaboración Cochrane^(209,210,211) acerca del empleo de diuréticos de asa y diuréticos que actúan a nivel del túbulo renal distal, pero con resultados inconsistentes. Incluyen estudios con un reducido número de pacientes con terapias de diuréticos en dosis aisladas o durante períodos breves y con resultados a corto plazo, sin hacer referencia a diferencias en cuanto al desarrollo de DBP. Los diuréticos reducen el edema pulmonar, mejorando a su vez la mecánica respiratoria, pero no se han demostrado como fármacos útiles en la prevención y/o tratamiento de la DBP^(209,210,211).

Aunque hay numerosos estudios que demuestran los efectos a corto plazo del DAP a nivel pulmonar, como la presencia de edema pulmonar y alteraciones de la mecánica pulmonar, los datos en cuanto a su papel en el desarrollo de DBP son inciertos, y el efecto del cierre del ductus en la morbimortalidad es un tema controvertido⁽²¹²⁾.

En el año 1976⁽²¹³⁾ la indometacina se consideró el fármaco de elección para el cierre farmacológico del ductus arterioso persistente en el recién nacido prematuro. Investigaciones posteriores han descrito efectos adversos, principalmente a nivel renal, digestivo y de flujo cerebral, habiéndose estudiado otros inhibidores de la ciclooxigenasa, fundamentalmente el ibuprofeno intravenoso^(116,214). Aunque hoy en día son ampliamente utilizados, cabe señalar que los inhibidores de la ciclooxigenasa no están libres de efectos secundarios.

En ausencia de reglas claras para la aplicación de los inhibidores de la ciclooxigenasa, se han empleado tres enfoques diferentes: el tratamiento profiláctico poco después del nacimiento, independientemente del estado del ductus arterioso; el tratamiento del DAP presintomático o hemodinámicamente no significativo; y el tratamiento del DAP sintomático, una vez que se vuelve clínicamente o hemodinámicamente significativo.

El tratamiento profiláctico, a pesar de disminuir el DAP sintomático, no disminuye la incidencia de DBP. Resultados similares se han obtenido al tratar con inhibidores de la ciclooxygenasa a recién nacidos con DAP asintomáticos, exponiendo a los pacientes a fármacos con potenciales efectos secundarios ^(212,215,216,217,218).

Hay investigaciones que concluyen que el DAP que no se somete a cierre quirúrgico sólo se asocia a DBP y a una mayor severidad de la misma en los casos en los que existe un DAP hemodinámicamente sintomático de forma prolongada ⁽²¹⁶⁾.

En el futuro deberían realizarse ensayos clínicos controlados y aleatorizados que permitan identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de recibir tratamiento médico y/o ligadura quirúrgica. A la espera de realizarse estos estudios, parece aconsejable emplear parámetros clínicos y ecocardiográficos para detectar la presencia de un DAP hemodinámicamente significativo y seleccionar a los pacientes que son candidatos a recibir tratamiento médico.

El cierre del ductus arterioso persistente mediante ligadura quirúrgica es una terapia en controversia ^(219,220). En el año 2009 se realizó un ensayo clínico de ligadura quirúrgica profiláctica, aumentando la tasa de DBP de un 21% a un 48% en aquellos recién nacidos sometidos a ligadura quirúrgica ⁽²²⁰⁾. El cierre del ductus arterioso mediante ligadura quirúrgica no mejora la mecánica pulmonar ni aumenta la superficie alveolar, a diferencia del cierre espontáneo o farmacológico ⁽²²¹⁾.

1.5.2.6. Prevención de la infección

Los microorganismos más frecuentemente aislados en la corioamnionitis materna asociada a partos prematuros son los del género *Mycoplasma spp*, y en especial el *Ureaplasma urealyticum*, colonizador habitual del tracto urogenital ⁽²²²⁾. El 11-13% de las muestras de líquido amniótico, obtenidas mediante amniocentesis en el segundo trimestre de la gestación para estudio genético en mujeres asintomáticas, son positivas, indicando la posibilidad de una infección subclínica prolongada ^(223,224). Son microorganismos de bajo nivel de patogenicidad que ocasionan una respuesta inflamatoria crónica de inicio prenatal que se ha asociado al desarrollo posterior de DBP ^(225,226,227), principalmente en aquellos pacientes que padecen exposiciones perjudiciales posteriores como la oxigenoterapia y VM postnatal ^(222,223,224).

Hay estudios en los que el tratamiento con macrólidos en los prematuros en los que se ha aislado *Ureaplasma* en la vía aérea disminuye la incidencia de DBP ^(228,229), aunque existe disparidad a la hora de evaluar si la erradicación pulmonar del *Ureaplasma* reduce las tasas de DBP ^(222,227).

Ensayos clínicos iniciales en prematuros utilizaron eritromicina para tratar la infección por *Ureaplasma*. La revisión de la Colaboración Cochrane del año 2003, que incluye dos estudios, no demuestra una reducción significativa en los días de oxigenoterapia o un diagnóstico de DBP asociado al tratamiento con eritromicina, aunque el tamaño de la muestra es demasiado pequeño como para poder detectar diferencias significativas⁽²³⁰⁾.

En el único estudio randomizado existente realizado con claritromicina, administrada de forma endovenosa durante 10 días en prematuros de entre 500 y 1.250 g con aislamiento precoz de *Ureaplasma* en nasofaringe, ésta se ha mostrado útil en la prevención de la DBP⁽²²⁹⁾.

Existen ensayos posteriores realizados con azitromicina. Un estudio realizado por Ballard asignó al azar a 220 recién nacidos con peso al nacer menor a 1.251 g a recibir azitromicina o placebo en las 12 primeras horas tras el inicio de VM y dentro de las primeras 72 horas de vida, independientemente del estado de colonización de *Ureaplasma*⁽²²⁸⁾. Concluye que, a pesar del efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de los macrólidos, no se puede recomendar el tratamiento universal, aunque el subgrupo de pacientes colonizados por *Ureaplasma* sí se beneficia del tratamiento precoz con azitromicina, presentando una reducción significativa de la DBP (94% versus 73%)⁽²²⁸⁾.

Las conclusiones de un reciente metaanálisis indican que los macrólidos en general no reducen la DBP ni el resultado combinado de DBP y muerte, a pesar de mostrar una tendencia a su disminución. Sin embargo, la azitromicina profiláctica analizada de forma independiente sí reduce tanto la DBP como el resultado combinado de DBP y muerte⁽²³¹⁾. La recomendación final es evitar su utilización en relación a la escasa información farmacocinética existente y a los potenciales efectos secundarios.

Aún a fecha de hoy, faltan investigaciones que analicen el papel del *Ureaplasma* en la patogénesis de la DBP, siendo la evidencia disponible insuficiente para determinar si la antibioterapia postnatal para el tratamiento de la infección influye en el desarrollo posterior de la DBP⁽²²⁷⁾.

Siendo el *Ureaplasma* el microorganismo más frecuentemente aislado en gestantes con corioamnionitis, se han diseñado estudios con el objetivo de probar la eficacia de la antibioterapia para erradicar la infección en la gestante y evitar de este modo la aparición de neumonitis en el recién nacido^(143,144) (*apartado 1.5.1.2*).

La prevención y control de las infecciones tras el nacimiento, en el período neonatal, también se ha planteado como una medida efectiva para disminuir la incidencia de la DBP. La prevención de las infecciones nosocomiales a través del uso limitado de esteroides, la alimentación enteral precoz, el

uso limitado de dispositivos invasivos, la normalización de las prácticas de cuidado del catéter y la higiene meticulosa de las manos, son estrategias importantes y rentables para reducir la carga de la sepsis neonatal de aparición tardía ^(232,233,234,235).

La sobreutilización de antibióticos es otro factor que conlleva a la permanencia y la difusión de bacterias patógenas en detrimento de las bacterias saprofitas. Por ello, asociado al empleo de antibioterapia profiláctica para disminuir las infecciones que podrían ocasionar un peor pronóstico del prematuro, y a la no discontinuación de antibioterapia tras la negativización de los marcadores infecciosos y cultivos en 48-72 horas, se están aislando cada vez con mayor frecuencia bacterias resistentes a los antibióticos o están emergiendo nuevos gérmenes. Por lo tanto, no se recomienda el empleo de antibioterapia profiláctica en el prematuro ^(227,236,237), siendo difícil cuantificar el impacto de las infecciones en el desarrollo de DBP.

Otra intervención relacionada con la profilaxis de las infecciones nosocomiales es la administración de probióticos al prematuro tras el nacimiento. Dos revisiones sistemáticas demuestran que la administración enteral profiláctica de probióticos reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante, y tiene una tendencia a disminuir las infecciones nosocomiales y sepsis ^(238,239,240). Una dificultad añadida es que existe una gran variabilidad en los probióticos empleados en los diferentes estudios, dificultando su análisis.

1.5.2.7. Soporte nutricional precoz

La desnutrición global, y de forma específica el déficit proteico, interfiere en el crecimiento pulmonar y aumenta la vulnerabilidad de los prematuros a la lesión pulmonar inducida por oxidantes ^(241,242,243). El aporte calórico insuficiente y el escaso aporte proteico conducen a un agotamiento muscular precoz, prolongando la duración de la VM e incrementando la incidencia de DBP.

Los lípidos, en especial el aporte de ácidos grasos poliinsaturados, actúan como antioxidantes protegiendo al pulmón de agresiones externas, aunque este efecto no se ha podido demostrar en estudios en prematuros.

Hoy en día la existencia de una estrategia precisa de soporte nutricional es deficiente y se refleja mediante la presencia de restricción del crecimiento extrauterino entre los prematuros, especialmente en los RNEPT y en los que padecen morbilidad asociada durante su ingreso hospitalario ⁽²⁴⁴⁾.

Sin embargo, las estrategias agresivas con aportes calóricos elevados a base de hidratos de carbono y aminoácidos, y la introducción muy precoz del aporte lipídico endovenoso, tampoco han podido demostrar beneficio en cuanto al desarrollo de DBP^(245,246).

El inositol es un nutriente esencial que promueve la maduración de varios componentes del surfactante e interfiere en el crecimiento y la supervivencia celular⁽²⁴⁷⁾. Un metaanálisis ha mostrado una tendencia al alza en la supervivencia sin DBP a los 28 días de vida en los pacientes suplementados con inositol, aunque el análisis independiente de la DBP no objetiva un descenso significativo de su desarrollo⁽²⁴⁸⁾. Son necesarios más ensayos clínicos para evaluar la suplementación con inositol y los resultados del mismo.

1.5.2.8. Vitamina A

La vitamina A ejerce una acción antioxidante y participa en la diferenciación y el mantenimiento de la integridad de las células epiteliales de las vías aéreas de conducción, sobre todo después de la lesión celular. Se incorpora al feto principalmente a lo largo del tercer trimestre de la gestación, siendo insuficientes los depósitos de vitamina A en el prematuro⁽²⁴³⁾.

Diversos ensayos clínicos han confirmado que la vitamina A (5.000 UI im 3 veces por semana, durante 4 semanas) administrada durante el primer mes de vida en el RNEBP que precisa VM u oxígeno suplementario a partir de las 24 horas de vida, disminuye la incidencia de muerte o DBP, definida como necesidad de oxígeno en la semana 36 de edad postmenstrual⁽²⁴⁹⁾. Sin embargo, la ausencia de efectos a largo plazo, tanto a nivel pulmonar como neurológico, junto con la dificultad para disponer de ella y la necesidad de ampliar la investigación actual para definir la dosis y el número de veces que se debe administrar, han limitado su empleo^(243,249).

1.5.2.9. Modulación de la respuesta inflamatoria: corticoides.

El mecanismo responsable de la prevención de la DBP ejercida por los corticoides es la acción antiinflamatoria. Además del efecto antiinflamatorio, ejercen una disminución de la permeabilidad vascular y del edema pulmonar, modulan la reparación de la lesión pulmonar mediante el incremento de las concentraciones de retinol, y disminuyen la producción de fibronectina y la consiguiente fibrosis pulmonar.

En este contexto, en las décadas de los años 80 y 90, la dexametasona se empleó de forma rutinaria en los prematuros de una hasta tres semanas de vida dependientes de VM y oxigenoterapia

prolongada⁽²⁴⁷⁾. A finales de la década de los años 90 se cuestionó su empleo en varios estudios que alertaban de la presencia de secuelas neurológicas en los prematuros tratados precozmente con corticoides sistémicos. En el año 2001 la Asociación Europea de Medicina Perinatal⁽²⁵⁰⁾ y en el 2002 la Academia Americana de Pediatría (AAP)⁽²⁵¹⁾, desaconsejaron el tratamiento con corticoides sistémicos como medida terapéutica rutinaria en el prematuro.

La Colaboración Cochrane ha publicado dos revisiones en las que hace referencia a la eficacia de los corticoides en disminuir la incidencia de DBP en el prematuro, siendo la dexametasona (DXM) el corticoide empleado en la mayoría de los estudios. El principal factor diferenciador de ambas revisiones fue el criterio temporal de la administración de los corticoides: administración temprana⁽²⁵²⁾, antes de los ocho días de vida, y administración tardía⁽²⁵³⁾, después de los siete días de vida. Ambos estudios concluyen que el tratamiento con corticoides mejora la función pulmonar, facilita la extubación y previene el desarrollo de DBP en el prematuro. Observan un aumento del riesgo de parálisis cerebral infantil (PCI) con la administración temprana, sin que la administración tardía de corticoides se haya asociado a alteraciones del neurodesarrollo, aunque requiere de una mayor evaluación.

La preocupación existente por la posible aparición de secuelas neurológicas en relación al empleo de DXM en el prematuro ha promovido el estudio de terapias esteroideas alternativas, como la hidrocortisona^(254,255). Aunque se ha observado una tendencia hacia la disminución de la incidencia de la DBP sin asociar anomalías en el neurodesarrollo con el empleo de hidrocortisona, esta asociación no ha resultado ser significativa^(255,256,257). Para una mejor evaluación de la terapia con hidrocortisona deberían desarrollarse estudios con altas dosis de hidrocortisona, en cohortes con elevado riesgo de desarrollar DBP⁽²⁵⁶⁾.

La respuesta del cortisol en los prematuros con EMH que posteriormente desarrollan DBP está disminuida, justificando la terapia precoz con corticoides sistémicos. En este contexto se ha investigado la terapia con dosis muy bajas de dexametasona (0,05 mg/kg/día) en aquellos RNMBP dependientes de VM más allá de las dos semanas de vida. Se observa una extubación más precoz en comparación a un grupo control retrospectivo, sin asociar efectos secundarios significativos a corto plazo. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos que demuestren esta asociación y la ausencia de efectos perjudiciales a largo plazo⁽²⁵⁸⁾.

La AAP no recomienda en la actualidad el empleo de corticoides en altas dosis (DXM > 0,5 mg/kg/día)⁽²⁵⁹⁾. Además, establece que no es posible realizar una recomendación firme sobre la terapia con DXM

a bajas dosis (< 0,2 mg/kg/día) para facilitar la extubación, y que el tratamiento precoz, en las dos primeras semanas, con hidrocortisona a bajas dosis (1 mg/kg/día) podría aumentar la supervivencia sin DBP ni secuelas neurológicas, y que no hay estudios con dosis elevadas de hidrocortisona (3-6 mg/kg/día) administrada a partir de la primera semana de vida.

Con la evidencia disponible, actualmente no se recomienda el empleo universal de corticoides sistémicos para la prevención de la DBP, pero podría existir algún subgrupo de la población que se beneficiara de su empleo. Se han publicado estudios que intentan determinar el umbral de riesgo para el desarrollo de DBP a partir del cual el beneficio del tratamiento supera a los riesgos ⁽²⁶⁰⁾. Concluyen que los neonatos con alto riesgo de desarrollar DBP que recibieron tratamiento con corticoides sistémicos presentaron una mayor supervivencia sin daño neurológico. Este hallazgo se justifica por un menor riesgo de PCI secundario al empleo de corticoides respecto al riesgo de daño neurológico secundario a la propia DBP. Otros estudios sugieren que dosis bajas de dexametasona pueden ser igualmente eficaces, minimizando el riesgo de parálisis cerebral ⁽²⁶¹⁾. La posible identificación de pacientes en riesgo elevado en base a diferentes puntuaciones en el *score*, podría ser de utilidad a la hora de identificar a los prematuros que se beneficiarían del tratamiento con corticoides.

Se ha intentado encontrar una alternativa basada en los corticoides inhalados para prevenir la aparición de DBP o atenuar su severidad, sin que aparezcan los indeseados efectos neurológicos asociados a la corticoterapia sistémica. No se ha podido demostrar un efecto beneficioso en la disminución del tiempo de VM u oxígeno dependencia, ni en la prevención de la DBP, con la administración temprana de corticoides inhalados, aunque tampoco se han descrito efectos adversos en relación a su administración ^(262,263,264). El nulo beneficio observado podría estar relacionado con las dificultades técnicas de administración y al desconocimiento del grado de depósito pulmonar del fármaco. Con el objetivo de mejorar el mismo, se han diseñado estudios en los que se vehiculiza el corticoide mediante la administración de surfactante intratraqueal. Estas investigaciones sí muestran una menor necesidad de VM en las dos primeras semanas de vida, pero con la evidencia disponible no es posible formular una recomendación sobre el empleo de corticoides inhalados para la prevención del desarrollo de DBP en el prematuro ⁽²⁶⁵⁾.

1.5.2.10. Óxido nítrico inhalado precoz

El desarrollo vascular pulmonar promueve el desarrollo alveolar. La interrupción del desarrollo vascular pulmonar con un descenso del VEGF y sus receptores, han sido hallazgos realizados en los

recién nacidos con DBP ⁽⁶⁹⁾. Estos hallazgos han contribuido a la presencia de una hipótesis vascular en el desarrollo de la DBP y a debatir sobre el empleo del óxido nítrico inhalado (ONi) como terapia preventiva del desarrollo de DBP. El ONi atenúa la inflamación pulmonar disminuyendo la infiltración neutrofílica e invierte la inhibición del VEGF, estimulando la angiogénesis pulmonar y la alveologénesis ^(69,247,266).

Se han llevado a cabo varios estudios analizando el posible efecto de la terapia con ONi para la prevención de la DBP, pudiéndose agrupar dichos estudios en tres categorías según el momento de administración: inclusión en los tres primeros días de vida según la necesidad de oxígeno; inclusión de todos los prematuros intubados; e inclusión después de los tres primeros días de vida basándose en la presencia de riesgo elevado de DBP. El primer y tercer grupo no mostraron reducción de la mortalidad o de desarrollo de DBP. El empleo de ONi en los pacientes intubados objetivó una reducción de la mortalidad o DBP ⁽²⁶⁷⁾.

En otro ensayo clínico realizado en RNEPT que precisaron tratamiento con surfactante o presión positiva continua en las primeras 24 horas de vida para el manejo de la EMH, se administró tratamiento con ONi de forma aleatorizada. No se evidencia mejora en la supervivencia sin DBP, a pesar del tratamiento precoz con ONi ⁽²⁶⁸⁾. Este resultado se ha relacionado con la presencia de una menor respuesta vascular pulmonar al ONi en el prematuro, que presenta menor concentración de óxido nítrico sintetasa endotelial y de guanilciclasa soluble en la circulación pulmonar, secundarias al daño de la microvasculatura presente en estos niños. De hecho, existen otros estudios en los que el ONi se ha demostrado eficaz para la prevención de la DBP en prematuros con insuficiencia respiratoria neonatal precoz que precisaron de ventilación mecánica, pero sólo en aquellos prematuros con un peso al nacimiento superior a 1.000 g ⁽²⁶⁹⁾.

La variabilidad existente en relación a técnicas y momentos de administración diferentes dificultan la interpretación de los estudios realizados para valorar la terapia con ONi ⁽²⁷⁰⁾. Con los ensayos clínicos realizados no se debe apoyar el tratamiento sistemático con ONi para la prevención de la DBP, persistiendo controversia en relación a su eficacia y seguridad ^(69,266,271).

1.5.2.11. Estrategias en investigación

Un mayor conocimiento de la etiopatogenia de la DBP, de los mecanismos moleculares implicados en la alteración del desarrollo pulmonar, y la limitación de las estrategias preventivas y terapéuticas actuales para disminuir su incidencia, motivan la búsqueda de nuevas alternativas.

1.5.2.11.1. Terapia antioxidante

La lesión pulmonar que aparece al principio de la evolución de la DBP es inducida por la presencia de radicales libres de oxígeno en un paciente que tiene un mecanismo deficiente de biosíntesis de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y las glutatión peroxidasas (GSH-Px) ⁽²⁷²⁾. Este hecho ha estimulado la realización de investigaciones clínicas para valorar la eficacia de la administración exógena de enzimas antioxidantes pulmonares, con el objetivo de inactivar los radicales libres de oxígeno.

La SOD cataliza el radical libre de oxígeno superóxido, promotor de la lesión oxidativa en el pulmón. La administración exógena de SOD al prematuro reduce la necesidad de tratamiento con corticoides inhalados y/o broncodilatadores a los 12 meses de vida ⁽²⁷³⁾, pero no ha demostrado beneficio en la prevención de DBP ^(273,274).

Además del estudio de antioxidantes enzimáticos, se ha investigado el empleo de antioxidantes no enzimáticos, como la vitamina E, que neutralizan y eliminan los radicales libres. Aunque se podría presuponer que la administración de vitamina E a los recién nacidos en riesgo de desarrollar DBP disminuiría la incidencia de DBP, una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane no objetiva beneficio alguno ⁽²⁷⁵⁾.

Se ha analizado también el papel de la N-acetilcisteína, precursor de la cisteína, que a su vez es precursor del glutatión, antioxidante deficiente en el prematuro. Tampoco ha sido posible demostrar su eficacia ^(276,277), tal vez por el sesgo del empleo precoz de nutrición parenteral suplementada con cisteína en los no intervenidos.

Tampoco el tratamiento con cimetidina, bloqueante H₂ que inhibe la actividad de la citocromo P450, cuya sobreactividad es de importancia en la lesión pulmonar, ha demostrado ser eficaz en disminuir la DBP, asociándose además a una mayor mortalidad y hemorragia intraventricular ⁽²⁷⁸⁾.

El alopurinol se ha analizado con el objetivo de inhibir a la enzima xantina-oxidasa que genera radicales superóxido después de una isquemia hipóxica, pero tampoco disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar ⁽²⁷⁹⁾.

El conocimiento de la fisiopatología de la DBP sugiere mejorar la defensa antioxidante, pero entre los antioxidantes estudiados hasta el momento sólo la vitamina A (*apartado 1.5.2.8*) ha logrado resultados esperanzadores.

1.5.2.11.2. Inhibidores de la proteasa

Los niveles elevados de elastasa en el tejido pulmonar, en relación a un proceso inflamatorio local, se asocian al desarrollo posterior de DBP⁽²⁸⁰⁾.

La terapia con inhibidores de la α 1-proteinasa bloquea la actividad de la elastasa, evitando la destrucción de la matriz extracelular y disminuyendo la incidencia posterior de DBP, aunque no de manera estadísticamente significativa⁽²⁸¹⁾.

1.5.2.11.3. Moduladores de la inflamación pulmonar: citoquinas y anticitoquinas

Como inductor de la síntesis de citoquinas proinflamatorias se están estudiando la endotoxina, que provoca la maduración pulmonar prenatal, y la quimioquina antimacrófago, que disminuye la concentración de factores inflamatorios a nivel pulmonar en el periodo postnatal. La terapia con antiinflamatorios específicos resulta prometedora, aunque precisa de un mayor número de estudios⁽⁶⁷⁾.

1.5.2.11.4. Células mesenquimales

Descubrimientos recientes sobre la biología de las células madre y su capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en tipos celulares especializados, han revelado el potencial terapéutico de estas células para reparar órganos lesionados, incluyendo los pulmones⁽²⁸²⁾. Promueven el crecimiento pulmonar actuando sobre el factor de crecimiento de los queratinocitos, el factor de crecimiento epitelial y el VEGF⁽²⁸³⁾.

Entre las células madre, las células mesenquimales han sido las que han atraído una mayor atención. Se ha estudiado su habilidad, tras la administración intratraqueal, en prevenir el deterioro alveolar y vascular en la lesión pulmonar inducida por oxígeno^(284,285). Publicaciones recientes que demuestran la presencia de células mesenquimales del estroma en sangre de cordón, documentan su eficacia en preservar el alvéolo y el crecimiento vascular pulmonar en el pulmón prematuro expuesto a oxígeno^(285,286).

Se ha postulado que las MSC pueden ejercer sus efectos beneficiosos a través de una actividad paracrina, ya que la administración endovenosa de medios libres de células condicionadas con MSC restaura igualmente la estructura y función pulmonar, ampliando las oportunidades terapéuticas de las terapias basadas en células madre^(286,287).

Hoy en día son necesarios más estudios que determinen la línea celular y la estrategia de administración óptima, identifiquen los potenciales efectos adversos y demuestren beneficios a largo plazo, sin aparición de efectos no deseados.

1.6. MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Una vez establecida la DBP, las principales medidas terapéuticas estudiadas se dirigen a tratar algunos de los síntomas, minimizar la lesión pulmonar y optimizar la nutrición y el crecimiento.

Aunque existe sólida evidencia para apoyar el empleo de ciertas terapias de forma rutinaria, la mayoría de los tratamientos empleados se basa en resultados más bien anecdóticos, evidencias que no resultan clínicamente significativas.

1.6.1. OXIGENOTERAPIA

Se ha demostrado que los episodios de hipoxia ejercen un efecto negativo en el neurodesarrollo y en el desarrollo de la hipertensión pulmonar, disminuyendo los efectos sistémicos de la hipoxia crónica cuando la saturación se mantiene por encima de 93%. Por lo tanto, una vez establecida la DBP y alcanzada la edad a término, se recomienda mantener saturaciones entre 93-95%, administrando oxígeno suplementario si fuera necesario⁽¹⁰⁴⁾.

1.6.2. CORTICOIDES

La administración de corticoides sistémicos como medida de tratamiento para la DBP ya establecida se realiza de forma tardía. Debido a la ausencia de evidencia de alteraciones del neurodesarrollo con su administración a partir de las primeras dos ó tres semanas después del nacimiento, el uso tardío de corticoides para la minimizar la lesión pulmonar y el riesgo de DBP todavía se acepta, aunque requiere una mayor evaluación⁽²⁸⁸⁾.

Hay estudios publicados que analizan la efectividad de la terapia tardía con corticoides sistémicos para conseguir la retirada del oxígeno suplementario en aquellos pacientes con DBP. Un estudio realizado por Bhandari y cols muestra una tendencia a la suspensión de la oxigenoterapia, pero sólo en el subgrupo de pacientes con DBP de menor severidad⁽²⁸⁹⁾.

No es posible formular una recomendación contundente sobre el empleo de esteroides inhalados como parte del manejo del prematuro afecto de DBP. Los datos disponibles podrían sugerir

considerar su administración en las formas severas de DBP con altos requerimientos de oxígeno, o en prematuros hijos de padres atópicos con diagnóstico de asma y en quienes se evidencian precozmente síntomas y signos clínicos de atopia.

1.6.3. BRONCODILATADORES

Los pacientes con DBP, sobre todo aquellos pacientes acordes al patrón de DBP “clásica”, presentan inflamación, broncoconstricción e hiperreactividad de la vía aérea. En algunos ensayos clínicos la administración por vía inhalada de broncodilatadores demuestra mejoría en la distensibilidad pulmonar y disminución de la resistencia, aunque el efecto es transitorio y no universal para todos los pacientes⁽²⁹⁰⁾.

La presencia de potenciales efectos secundarios como la taquicardia, hipertensión, arritmias, hipoxia por vasodilatación y la inestabilidad de la vía aérea en el paciente con DBP, hacen que en la actualidad no se recomiende su uso rutinario como terapia de mantenimiento.

Por lo tanto, la recomendación para el uso de broncodilatadores incluye sólo al subgrupo de pacientes con episodio de obstrucción bronquial concurrente, en quienes se confirme una respuesta clínica y funcional satisfactoria⁽²⁹⁰⁾.

1.6.4. DIURÉTICOS

Los diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida y espironolactona), frecuentemente utilizados en el tratamiento coadyuvante de la DBP, se emplean con el objetivo de mejorar la mecánica pulmonar, ya que la disminución del edema pulmonar intersticial mejorará de forma transitoria la complianza y las resistencias pulmonares⁽²⁹¹⁾.

Tanto la administración transitoria, que ha demostrado facilitar el destete del apoyo ventilatorio⁽²⁴¹⁾, como la administración crónica, que mejora tanto la oxigenación como la complianza pulmonar^(209,210), han demostrado ser beneficiosos en el tratamiento de la DBP. Sin embargo, el tratamiento crónico origina alteraciones hidroelectrolíticas, riesgo de nefrocalcinosis, nefrolitiasis y sordera.

Se están investigando modalidades de administración alternativas, como el tratamiento con furosemida en aerosol, que presenta mejoría de la mecánica pulmonar, pero la ausencia de estudios aleatorizados y controlados impide recomendar su uso rutinario⁽²¹¹⁾.

Con la evidencia actual existente, en la que no se analizan los efectos a largo plazo del tratamiento,

no puede recomendarse el tratamiento rutinario o crónico con diuréticos, a pesar de que su empleo se encuentra muy generalizado⁽²⁹¹⁾. Podrían emplearse de forma transitoria en aquellos prematuros con baja complianza pulmonar y dificultades para la extubación⁽²⁴¹⁾.

1.6.5. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HTP) es una complicación común de los síndromes de dificultad respiratoria del período neonatal como es la DBP.

Los hallazgos observados, tanto en la “clásica” como en la “nueva” DBP, incluyen un remodelamiento vascular, un aumento del tono vascular y una vasorreactividad alterada. Estos eventos, junto con una disminución de la superficie vascular, ocasionan un aumento de las resistencias vasculares pulmonares e hipertensión arterial pulmonar, que podrían secundariamente promover hipertrofia y disfunción ventricular derecha⁽²⁹²⁾.

Existen terapias prometedoras en disminuir la reactividad vascular pulmonar y promover el remodelamiento vascular, disminuyendo el tono basal de las arterias pulmonares (Figura 27).

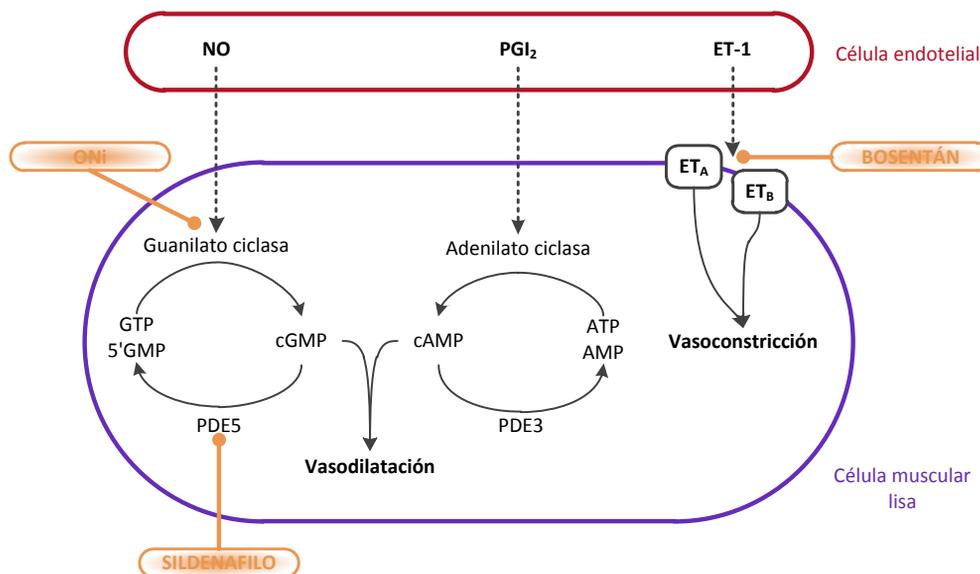


Figura 27. Reguladores del tono vascular pulmonar.

Tomado de: Berkelhamer SK. *Semin Perinatol.* 2013; 37: 124-131⁽¹²⁹⁾.

1.6.5.1. Óxido nítrico inhalado

El óxido nítrico, sintetizado por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS), ejerce un estímulo sobre la actividad de la guanilato ciclasa en el músculo liso vascular, aumentando la producción de GMP

cíclico (cGMP), el mensajero que provocará la relajación del músculo liso vascular (*Figura 27*). En pacientes con DBP se han descrito alteraciones en la señalización del óxido nítrico.

La administración de óxido nítrico inhalado ejerce una vasodilatación selectiva a nivel pulmonar, pero precisa de una administración continua debido a su breve vida media. A pesar del beneficio inmediato derivado de la disminución de la resistencia vascular pulmonar, el efecto beneficioso a largo plazo no ha sido estudiado y el tratamiento crónico no resulta práctico por la necesidad de una inhalación continua⁽¹²⁹⁾.

1.6.5.2. Sildenafil

El cGMP es un mediador importante de la contractilidad vascular, regulado entre otros por la familia de las fosfodiesterasas, que actúan inactivando el cGMP (*Figura 27*).

El sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo V, ha demostrado mejorar el crecimiento alveolar y reducir la hipertensión pulmonar, por lo que cada vez tiene mayor protagonismo en el manejo de los pacientes con DBP severa e hipertensión pulmonar que presentan dificultad para la oxigenación.

En el recién nacido no se han realizado ensayos clínicos que valoren su eficacia, por lo que su empleo, en el caso de hacerlo, debería restringirse a aquellos casos con una importante dificultad para mantener una adecuada oxigenación y con hallazgos ecocardiográficos claros de hipertensión pulmonar^(129,247).

1.6.5.3. Bosentán

El bosentán es un antagonista de los receptores de la endotelina-1, potente vasoconstrictor producido por las células endoteliales en respuesta a la hipoxia (*Figura 27*). La experiencia clínica con bosentán en aquellos pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar ha sido favorable. Sin embargo, los estudios en prematuros con DBP son muy limitados, restringiéndose su empleo, al igual que con el sildenafil, a aquellos casos con una importante dificultad para mantener una adecuada oxigenación y con hallazgos ecocardiográficos claros de hipertensión pulmonar⁽¹²⁹⁾.

1.7. EVOLUCIÓN EN LA INFANCIA Y EN LA ADOLESCENCIA

Los prematuros, principalmente aquellos más inmaduros, presentan una mayor morbimortalidad en

la infancia ⁽¹²⁾, que será aún mayor en los afectos de DBP ^(293,294).

1.7.1. MORBILIDAD Y PRONÓSTICO RESPIRATORIO

La prematuridad en sí misma desempeña un papel importante en la enfermedad respiratoria crónica. Los RNMPPT muestran alteraciones en la función pulmonar y presentan una mayor morbilidad respiratoria desde los primeros meses de vida, sobre todo si tienen DBP ^(293,295,296,297).

Los niños prematuros con DBP presentan menor distensibilidad pulmonar, limitación del flujo espiratorio forzado, atrapamiento aéreo, aumento de las resistencias pulmonares con broncoconstricción, vasoconstricción pulmonar, edema y producción incrementada de moco ^(65,298). Todo ello favorece la necesidad de oxígeno domiciliario, la presencia de hiperreactividad con episodios de sibilancias recurrentes y una mayor susceptibilidad a las infecciones del tracto respiratorio inferior, sobre todo de etiología vírica, condicionando la necesidad de terapia (antiinflamatoria y broncodilatadora) y numerosos reingresos, mayormente en los 2-3 primeros años de vida ^(295,297). A pesar de que la DBP ha sido descrita como el principal factor de riesgo para la rehospitalización del prematuro en el primer año de vida ⁽²⁹⁹⁾, sólo el 33% de los prematuros con DBP y alteraciones de la función pulmonar presentan síntomas respiratorios ⁽²⁹⁶⁾.

La DBP, a pesar de ser una enfermedad pulmonar crónica, tiende a la curación progresiva. El pulmón en crecimiento tiene un elevado potencial de recuperación y remodelación en las etapas más precoces de la vida. Esto permite el destete de la terapia de oxígeno, siendo infrecuente la dependencia de oxígeno más allá de los dos años de edad ⁽³⁰⁰⁾.

A pesar de la mejoría progresiva, en la mayoría de estos niños persisten los síntomas respiratorios, así como alteraciones mínimas en la función pulmonar, en la edad escolar y en la época de adolescente ^(295,301). Mantienen un patrón obstructivo pulmonar que se asocia a una mayor incidencia de hiperreactividad bronquial, presente hasta en un 40-60%, y asma en la adolescencia ⁽²⁹⁷⁾. Los estudios longitudinales de seguimiento de pacientes en la edad adulta son prácticamente inexistentes, proporcionando pocos datos sobre la función pulmonar de los pacientes adultos con antecedentes de nacimiento prematuro y DBP grave, diagnosticados en la era postsurfactante.

Los prematuros diagnosticados de DBP también pueden asociar enfermedad de la vía aérea superior y central. La inestabilidad de la vía aérea, caracterizada por la traqueobroncomalacia ⁽³⁰²⁾, es más frecuente en estos pacientes, y se ha relacionado con el barotrauma, las infecciones respiratorias recurrentes y la intubación endotraqueal. La evolución espontánea a la mejoría es la norma.

1.7.1.1. Infección respiratoria por virus respiratorio sincitial

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente etiológico causante de infección respiratoria de la vía aérea distal entre los lactantes y niños pequeños. El riesgo de hospitalización de los recién nacidos muy prematuros de menos de 32 semanas de gestación debido a infección por VRS se encuentra entre el 11 y el 13%, y aumenta a medida que disminuyen el peso al nacer y la edad gestacional y, principalmente, con el desarrollo de DBP (50%)^(297,303).

Como medida encaminada a disminuir la carga de enfermedad por infecciones respiratorias del lactante, se ha propuesto inmunizar a aquellos pacientes con alto riesgo de padecer una infección de mayor severidad por el VRS, como los prematuros, sobre todo si son diagnosticados de DBP. La inmunización pasiva se realiza con anticuerpos monoclonales humanizados frente al virus respiratorio sincitial (*Palivizumab*)⁽³⁰⁴⁾.

Un estudio realizado en prematuros españoles concluye que la quimioprofilaxis reduce la infección por el VRS y las estancias hospitalarias por bronquiolitis. La reducción es máxima en los prematuros con DBP (42%)^(303,305) (Figura 28).

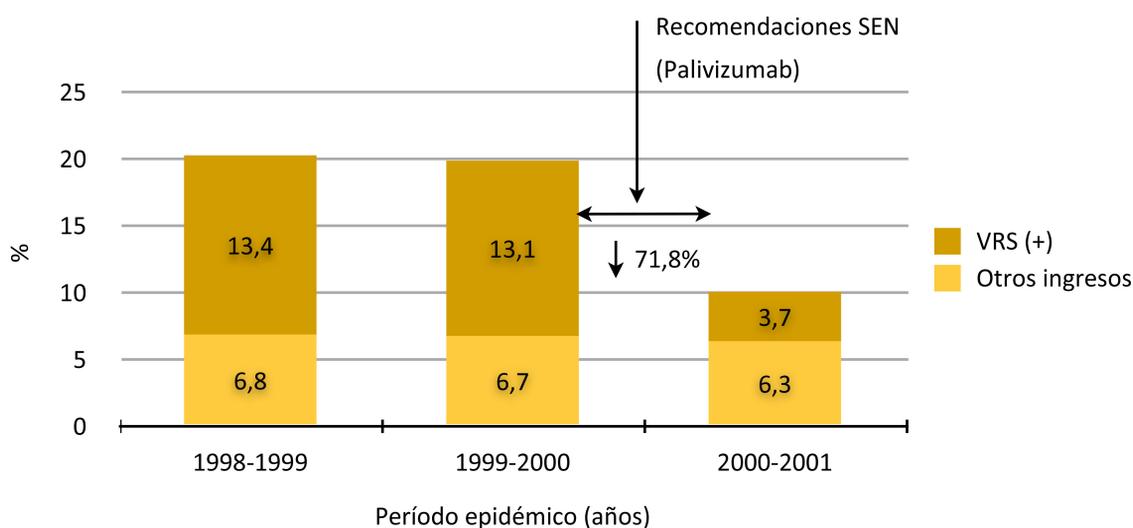


Figura 28. Evolución de las hospitalizaciones por el virus respiratorio sincitial antes y después de la inmunización profiláctica de la población de riesgo.

Tomado de: Carbonell-Estrany X, et al. Group IRIS Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 874-879⁽³⁰³⁾.

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane evaluó la evidencia sobre la efectividad de esta intervención y concluyó que la profilaxis con palivizumab es efectiva en reducir la frecuencia de hospitalizaciones debidas a VRS, principalmente en niños con DBP y prematuros⁽³⁰⁶⁾.

Sin embargo, su alto costo y los análisis económicos realizados son controvertidos en relación a estrategias costo-eficientes ⁽³⁰⁶⁾.

1.7.2. HIPERTENSIÓN PULMONAR

Más de un 18% de los recién nacidos extremadamente prematuros desarrollan algún grado de HTP durante su hospitalización, incrementándose este porcentaje hasta un 25-40% entre los pacientes con DBP. Publicaciones recientes señalan una peor evolución clínica y mayor morbimortalidad en aquellos pacientes con DBP que desarrollan hipertensión pulmonar, habiéndose descrito tasas de mortalidad de hasta un 14-38% ⁽²⁹²⁾.

Algunos recién nacidos prematuros, a pesar de ser diagnosticados de DBP severa, nunca desarrollarán HTP, mientras que otros pacientes con DBP leve-moderada sí lo harán. Este hecho se debe a la presencia de otros factores de importancia en la patogenia de la HTP, como el ambiente intrauterino y el crecimiento fetal ⁽²⁹²⁾.

Aunque la hipertensión pulmonar es un factor que aumenta la mortalidad de estos casos, una vez superadas las etapas iniciales se observa con frecuencia una mejoría progresiva con la edad ⁽³⁰⁷⁾.

1.7.3. NEURODESARROLLO

El retraso en el desarrollo neurológico, siendo aún más frecuente en el prematuro, es más común en los niños con DBP, con mayor riesgo de PCI, retraso cognitivo y retraso motor ^(298,308,309,310). Existe una relación lineal inversa entre la severidad de la DBP y el déficit del desarrollo cognitivo ⁽³¹¹⁾.

A pesar del escaso número de estudios neuropsicológicos, hay cierta evidencia de que los niños con DBP presentan un deterioro neuropsicológico global con problemas en la atención, déficit de memoria y aprendizaje, y disfunción ejecutiva ^(298,308).

Este peor pronóstico neurológico del paciente con DBP se ha relacionado con la presencia de episodios recurrentes de hipoxia que alteran la migración neuronal, la mielinización y la apoptosis celular, y el impacto del tratamiento con corticoides postnatales en el crecimiento cerebral ⁽³¹⁰⁾.

La DBP se ha asociado también a un incremento en la incidencia de problemas visuales y auditivos ⁽³¹²⁾, habitualmente no tan severos como la sordera o la ceguera ^(294,298).

1.7.4. DESARROLLO PONDEROESTATURAL Y NUTRICIONAL

La asociación entre la displasia broncopulmonar y el retraso del crecimiento es evidente desde el período postnatal precoz. Al alta hospitalaria, un 50% de los prematuros diagnosticados de DBP severa presentan un percentil de peso inferior a 10 para su EPM, asociándose este hecho por sí mismo a un peor pronóstico respiratorio⁽³¹³⁾.

El mayor retraso del crecimiento intrahospitalario se ha asociado a un aumento en el consumo calórico por el mayor trabajo respiratorio, a episodios de hipoxia intermitentes, a la posibilidad de haber recibido tratamiento diurético o corticoide crónico, y por último, a las diversas comorbilidades asociadas a la DBP^(107,243,313).

Además, los prematuros *per se* presentan más frecuentemente trastornos en el mecanismo de succión y deglución normal, acentuándose estos trastornos en el RNEPT o ante frecuencias respiratorias muy elevadas, dificultando aún más el cumplimiento de los objetivos nutricionales⁽²⁴³⁾. También pueden asociar reflujo gastroesofágico y comportamientos alimentarios patológicos, consistentes en una pobre demanda de la alimentación o el rechazo del alimento, atribuido por algunos autores tanto a manipulaciones vividas durante el ingreso hospitalario, como a la intubación prolongada o a las aspiraciones frecuentes⁽³⁰⁰⁾. Todos estos factores han de tenerse en cuenta para realizar una aproximación multidisciplinaria al manejo de estos pacientes.

1.7.5. MORTALIDAD

En la era pre surfactante la mortalidad por DBP fue significativa, estimándose en un 20-40% en los primeros años de vida. La mayoría de los fallecimientos ocurrían durante el ingreso hospitalario inicial, pero hasta un 20% sucedían tras el alta hospitalaria⁽³¹⁴⁾.

En la era postsurfactante la mortalidad por DBP, así como la mortalidad global de los recién nacidos prematuros, parece haber disminuido, aunque resulta difícil obtener estimaciones precisas de la misma.

En la cohorte MOSAIC, que incluye a 4.908 recién nacidos muy prematuros, la mortalidad global de los recién nacidos vivos es de un 14,2%. La variabilidad entre los 10 países europeos incluidos en la cohorte es muy amplia, oscilando de un mínimo de 7,9% en Alemania hasta un máximo de 24,7% en Polonia⁽¹³⁾.

La DBP aumenta la mortalidad de los RNMPT en relación principalmente a complicaciones como la

hipertensión pulmonar, aunque también se ha descrito el aumento de muertes súbitas inexplicadas. Se han publicado tasas de mortalidad de hasta un 30-40% en los pacientes con DBP grave durante el primer año de vida ^(307,315).

1.8. EUROPEAN NEONATAL NETWORK

La *European Neonatal Network* (EuroNeoNet, Red Europea Neonatal) es un proyecto creado en el año 2002 con el objetivo de promover la mejora de la calidad en la atención a la salud de los recién nacidos de muy bajo peso o muy prematuros nacidos en Europa.

La iniciativa está afiliada a la *European Society for Paediatric Research* (Sociedad Europea de Investigación Pediátrica, ESPR) y la *European Society for Neonatology* (Sociedad Europea de Neonatología, ESN).

Se propone desarrollar una Red de Excelencia de Unidades de Neonatología Europeas centralizada por un sitio web interactivo. Las unidades remiten los datos por vía electrónica y es posible acceder de forma interactiva a las estadísticas básicas y los controles de calidad, de forma independiente al Centro de Coordinación.

1.8.1. Objetivos específicos

Tiene un doble objetivo: proporcionar a las Unidades de Neonatología una herramienta para llevar a cabo su propio control de calidad y una evaluación comparativa, y facilitar el desarrollo de una investigación epidemiológica de alta calidad, así como la realización de ensayos clínicos controlados.

Los objetivos específicos se resumen en:

- Promover acciones de cooperación para medir la eficacia y la efectividad de los servicios de salud prestados a los niños de muy bajo peso al nacimiento.
- Establecer protocolos unificados para garantizar la calidad de dichos servicios.
- Proporcionar a cada Unidad participante la posibilidad de obtener comparaciones estandarizadas respecto a otras instituciones o países con diferentes sistemas de salud y recursos.
- Ayudar a las Unidades participantes en la identificación de oportunidades para mejorar la atención y monitorizar el resultado de sus acciones en áreas específicas.
- Evaluar tecnologías emergentes para su posible incorporación a la práctica clínica.

- Facilitar el intercambio de experiencias y la comunicación personal entre los profesionales de los países europeos participantes.
- Promover la investigación de los resultados, estudios de cohortes, y llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados.
- Proporcionar una plataforma de educación continuada para el neonatólogo mediante aprendizaje electrónico (*e-learning*).

1.8.2. Comité Directivo

El Comité Directivo se encuentra formado por 15 neonatólogos de diferentes Unidades Neonatales, representativas de las regiones europeas que conforman la Red Europea:

Tabla 10. Comité Directivo de la *European Neonatal Network*.

Miembro	País (Ciudad)
Helmut Hummler	Alemania (Ulm)
Begoña Loureiro González	España (Bilbao)
José Ignacio Pijoán	España (Bilbao)
Carmen Rosa Pallás	España (Madrid)
Javier de la Cruz	España (Madrid)
Mikko Hallman	Finlandia (Oulu)
Olivier Claris	Francia (Lyon)
Marina Cuttini	Italia (Roma)
Tom Stiris	Noruega (Oslo)
Djiem Liem	Países Bajos (Zwolle)
Linda Johnston	Reino Unido (Belfast)
Michael Weindling	Reino Unido (Liverpool)
Nim Subhedar	Reino Unido (Liverpool)
Stellan Hakansson	Suecia (Umea)
Gunnar Sjors	Suecia (Uppsala)

1.8.3. Países participantes

La iniciativa se fundó en el año 2002 con la colaboración de un reducido grupo de hospitales de Europa. Desde 2006, la red ha sido financiada por la Dirección General de Salud y Consumo de la Comisión Europea (DG SANCO CE), a través de varios proyectos, y últimamente por subvenciones de funcionamiento, lo que ha contribuido al aumento en el número de las unidades participantes. EuroNeoNet está creciendo lenta pero constantemente, y hoy en día cuenta con más de 200

Unidades colaboradoras.

El mapa representado en la *Figura 29* muestra la cobertura EuroNeoNet por Europa a fecha de septiembre de 2013. No todas las Unidades afiliadas colaboran con datos.

Hoy en día las Unidades que prestan datos provienen de los siguientes 21 países europeos: Alemania, Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Noruega, Polonia, Portugal, Rusia, Eslovenia, España, Suecia, Suiza, Países Bajos, Reino Unido, además de Turquía. El número total de Unidades Neonatales que aportan datos a EuroNeoNet en los últimos 7 años es de 243 (*anexo 1.1*).



Figura 29. Unidades participantes en la *European Neonatal Network* (2013).

Tomado de: <http://www.euroneostat.org/paginas/publicas/euroneo/euroNeoNet/index.html>

Además, se puede afirmar que EuroNeoNet cruza las fronteras europeas, ya que en la red existen algunas Unidades de otros continentes, a pesar de que no colaboran con los datos de forma continua.

1.8.4. Recogida y análisis de los datos

Recoge datos de recién nacidos prematuros con un peso al nacimiento menor a 1.501 g o una edad

gestacional inferior a 32 semanas, con registros actuales superiores a 40.000 casos (*Tabla 11*).

Tabla 11. Registros anuales en la *European Neonatal Network*

Año	Número de registros
2006	4.766
2007	5.731
2008	6.241
2009	6.746
2010	7.644
2011	7.240
2012	4.390
Total	42.758

En la base de datos se recogen dos subconjuntos de datos:

- Conjunto de datos perinatales, que incluyen características prenatales y neonatales de riesgo, las intervenciones más frecuentes, y resultados a corto plazo.
- Conjunto de datos de seguimiento de la salud y del neurodesarrollo a los 2 años de edad.

Las definiciones de las variables a estudio se recogen en la página web de EuroNeoNet (<http://www.euroneostat.org/paginas/publicas/euroneo/euroNeoNet/index.html>), así como en el *apartado 5.1.3.* de la presente Tesis Doctoral.

Una vez recogidos los datos en cada hospital, son validados, completados y mecanizados en una base de datos de Access 97, especialmente diseñada para tal fin. EuroNeoNet ha realizado numerosas aportaciones en libros, así como en diversas publicaciones de ámbito internacional.

(Información obtenida de: EuroNeoNet - EuroNeoStat Project (DG. SANCO funded project Nº116/2006). www.euroneostat.org)



2. JUSTIFICACIÓN

Hace más de cuarenta años que por primera vez se hizo referencia al desarrollo de una patología pulmonar crónica en los prematuros. Desde entonces existen numerosas publicaciones que hacen referencia a esta patología, investigaciones realizadas con el objetivo de identificar tanto factores de riesgo asociados a su desarrollo como estrategias de mejora de la práctica clínica que permitan prevenir su desarrollo o disminuir la incidencia de la misma.

La dificultad existente desde su descripción inicial a la hora de adoptar una definición única ha motivado una amplia variabilidad entre los estudios publicados. Este hecho, unido a la evolución histórica en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, ha dificultado la identificación de los posibles factores implicados en su desarrollo, existiendo aún en la actualidad controversia sobre los factores estudiados y su importancia en el desarrollo de la displasia broncopulmonar.

Muchas de las investigaciones relacionadas con el estudio de la displasia broncopulmonar recogen estudios unicéntricos, con un tamaño muestral reducido, limitaciones obvias para obtener conclusiones extrapolables a nivel poblacional.

Por estos motivos, se considera de interés la realización de este proyecto de investigación basado en una extensa base de datos que abarca a una amplia población europea, donde es posible analizar los factores de riesgo de displasia broncopulmonar en nuestro medio, eje central de la presente Tesis Doctoral.

La identificación de factores prenatales, neonatales y del manejo de los prematuros relacionados con la displasia broncopulmonar, permitirán definir acciones de prevención con el objetivo de disminuir la frecuencia de la misma en recién nacidos con riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.



3. HIPÓTESIS

La incidencia de la displasia broncopulmonar, aunque variable en relación a la definición de caso, se relaciona inversamente con la edad gestacional, siendo mayor a menor edad gestacional.

No obstante, no sólo la edad gestacional puede influir en su desarrollo, sino que existen factores inherentes al recién nacido, y ajenos como la presencia de comorbilidades perinatales, las diversas estrategias del manejo neonatal, o la heterogeneidad de las Unidades Neonatales, entre otros, que pueden asociarse con el desarrollo de DBP, con especial atención al recién nacido muy prematuro, lo que conlleva a las siguientes hipótesis:

- **Hipótesis conceptual:** los factores de riesgo conocidos para desarrollar displasia broncopulmonar en recién nacidos muy prematuros, se confirman en una amplia base de datos internacional.
- **Hipótesis operativa:** el desarrollo de displasia broncopulmonar en los recién nacidos prematuros se relaciona con factores que inciden en la etiopatogenia y fisiopatología de la enfermedad.
- **Hipótesis nula:** los factores de riesgo conocidos no inciden en el desarrollo de displasia broncopulmonar.
- **Hipótesis alternativa:** en los prematuros más inmaduros, de menos de 28 semanas de gestación, el desarrollo de displasia broncopulmonar se relaciona con otros factores distintos a los que presentan los recién nacidos prematuros menos inmaduros.



4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar los factores perinatales relacionados con el desarrollo de displasia broncopulmonar en los recién nacidos muy prematuros.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estimar la frecuencia de displasia broncopulmonar en una cohorte europea de recién nacidos de menos de 32 semanas de gestación.
- Estimar la frecuencia de displasia broncopulmonar en los recién nacidos de menos de 32 semanas de gestación en distintas áreas geográficas y países de Europa.
- Identificar los factores de riesgo de displasia broncopulmonar entre los distintos países o Unidades Neonatales de Europa.
- Evaluar los factores relacionados con el desarrollo de displasia broncopulmonar en los recién nacidos de menos de 28 semanas de gestación.
- Desarrollar un modelo de predicción a medio plazo que permita identificar precozmente a los recién nacidos muy prematuros con mayor riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.



5. MATERIAL Y MÉTODOS



6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

La población de estudio está formada por 16.139 recién nacidos menores de 32 semanas de gestación, vivos a las 36 semanas de edad postmenstrual, una vez excluidos aquellos pacientes con el dato de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual y/o al alta hospitalaria no disponible (N = 4.000). No existen diferencias cuantitativamente significativas en cuanto a las características obstétricas y epidemiológicas entre la población incluida en el estudio y la descartada por falta de datos, resultando diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante el país de origen, la edad gestacional que es menor en la población excluida, y la frecuencia de malformaciones congénitas y las gestaciones múltiples que son mayores en la población excluida (*anexo 10.3*).

El número de recién nacidos incluidos por año es de 2.437 (15,1%) en el año 2006; 3.194 (19,8%) el 2007; 3.521 (21,8%) el 2008; 3.653 (22,6%) el 2009; y 3.334 (20,7%) en el 2010 (*Figura 33*).

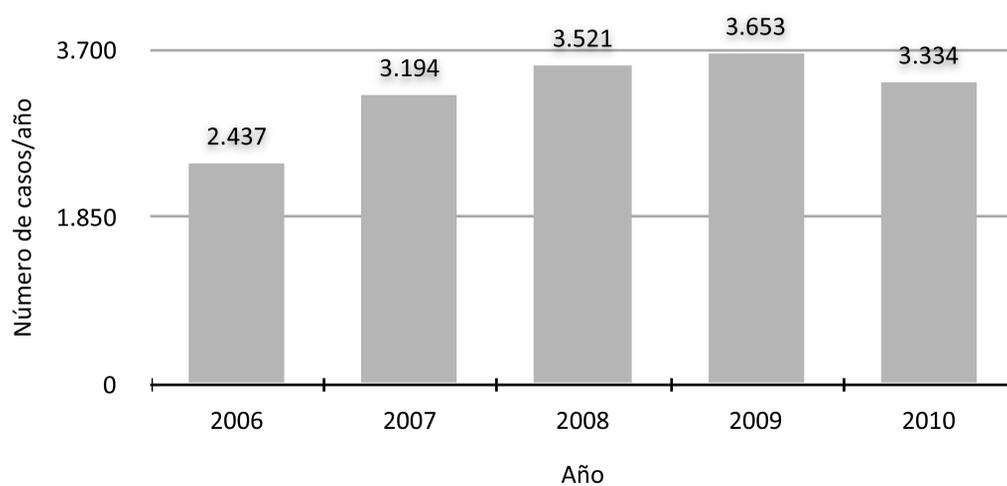


Figura 33. Distribución anual de recién nacidos incluidos.

La distribución de la población según la edad gestacional es de 1.352 (8,4%) menores de 26 semanas de gestación; 2.935 (18,2%) de 26+0 a 27+6 semanas; 8.245 (51,1%) de 28+0 a 30+6 semanas de gestación; y 3.607 (22,3%) son mayores de 30 semanas de gestación (*Figura 34*).

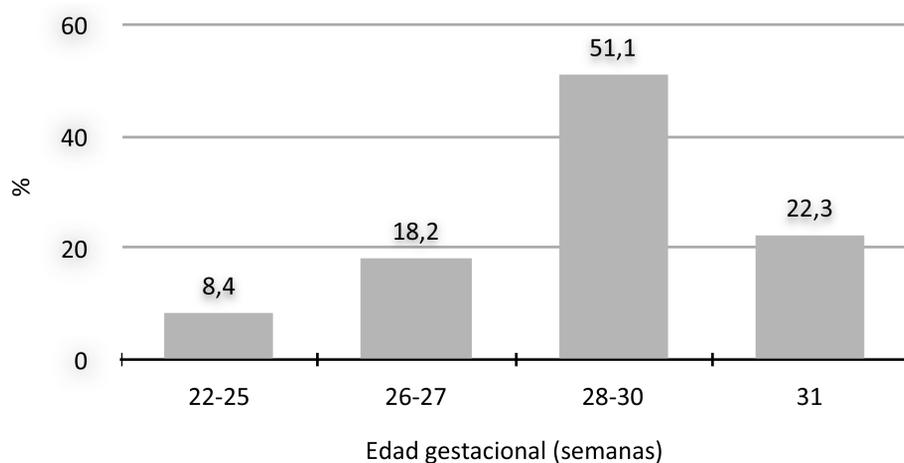


Figura 34. Distribución de la población según la edad gestacional.

Al realizar la distribución de la población según el peso al nacimiento, la población de menos de 501 g al nacimiento incluye el 0,7% (N = 118); de 501 a 750 g el 8,8% (N = 1.421); de 751 a 1.000 g el 21,3% (N = 3.433); de 1.001 a 1.250 g el 26,1% (N = 4.212); y la de más de 1.250 g el 43,1% (N = 6.955) (Figura 35).

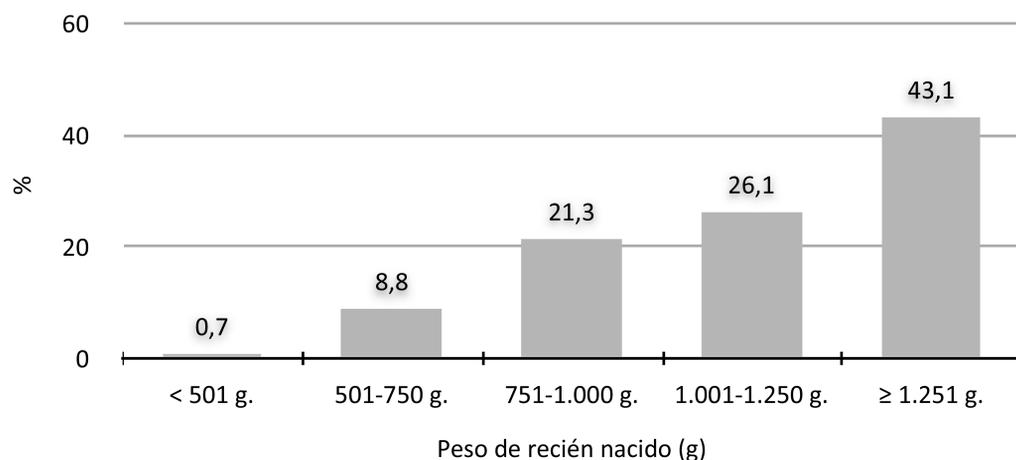


Figura 35. Distribución de la población por peso al nacimiento.

Del total de 16.139 recién nacidos, 167 fallecieron durante el ingreso hospitalario. Teniendo en cuenta que otros 3.006 pacientes han sido descartados por fallecimiento antes de la semana 36 de EPM, la mortalidad hospitalaria de los recién nacidos muy prematuros ingresados vivos es del 16,6% (3.173 casos sobre 19.145).

La mortalidad específica de cada grupo de edad gestacional disminuye progresivamente ($p < 0,001$) a mayor edad gestacional, siendo máxima en aquellos recién nacidos de 22 semanas de gestación, de los cuales fallecen el 91% de los que nacen vivos (Figura 36).

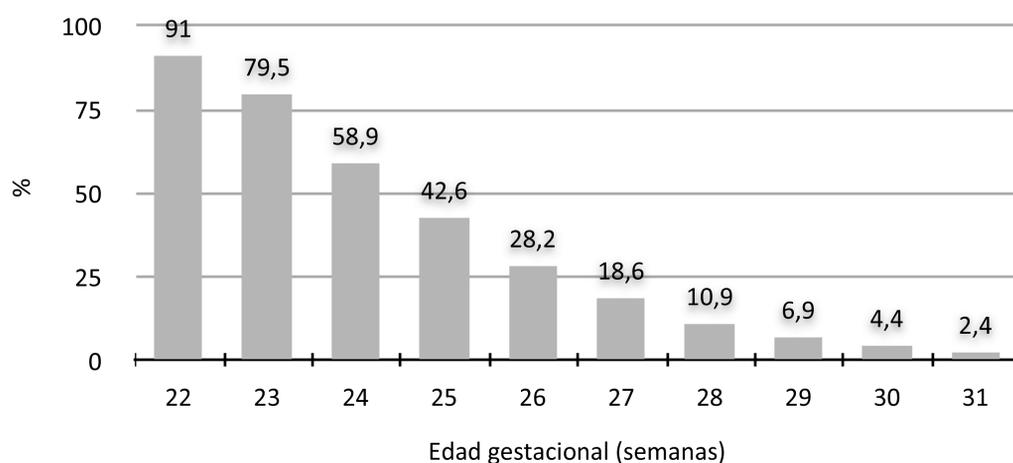


Figura 36. Mortalidad de los recién nacidos muy prematuros según edad gestacional.

Han sido diagnosticados de DBP, por precisar terapia con oxígeno suplementario en el momento del alta hospitalaria o en la semana 36 de EPM, 2.319 casos (Grupo-1). Los 13.820 casos restantes forman el Grupo-2. La frecuencia de DBP para los recién nacidos de más de 21 y menos de 32 semanas de gestación sin presencia de malformaciones mayores y vivos a las 36 semanas de EPM es del 14,4%. Esta frecuencia de diagnóstico de DBP se mantiene estable entre las diversas cohortes anuales, con una diferencia interanual no significativa ($p=0,056$), que oscila entre 12,9% y 15,4% (Figura 37).

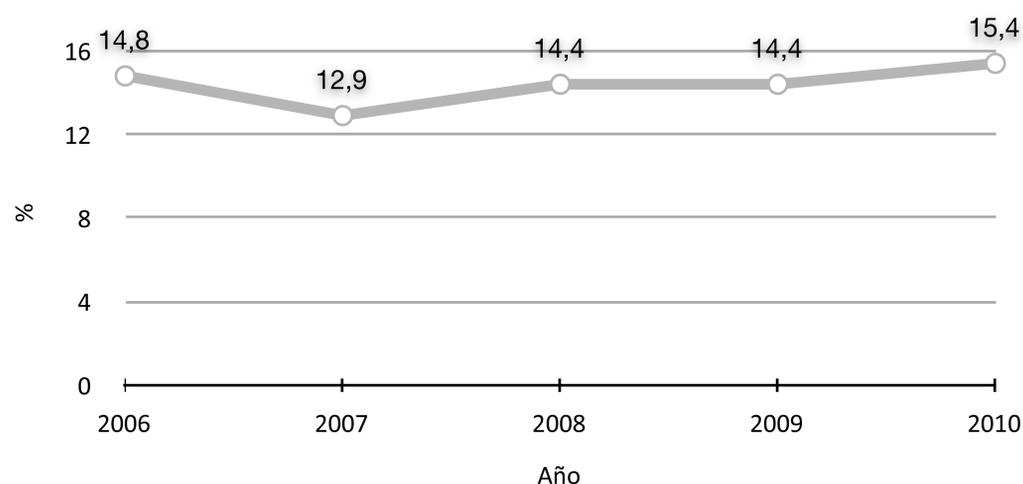


Figura 37. Tasa anual de displasia broncopulmonar.

Al analizar las frecuencias de DBP de forma independiente en cada una de las zonas geográficas europeas que participan en la iniciativa de EuroNeoNet, se observa que dichos valores oscilan entre 4,1% y 15,7% en los RNMP (Tabla 17).

Tabla 17. Displasia broncopulmonar según la región europea de origen.

	DBP N = 2.319	No DBP N = 13.820	Total N = 16.139	OR (IC 95%)	p valor
Norte N (%)	69 (4,1%)	1.609 (95,9%)	1.678	1	N/A
Oeste N (%)	2.083 (15,7%)	11.165 (84,3%)	13.248	4,35 (3,40-5,56)	<0,001
Este N (%)	167 (13,8%)	1.046 (86,2%)	1.213	3,72 (2,78-4,98)	<0,001

DBP: displasia broncopulmonar; N: número de casos; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Un análisis por los países agrupados en cada región, arroja una elevada presencia de DBP en los países número 10 y 14 (35,5% y 26,2%, respectivamente). En el extremo opuesto se encuentra el país número 11, donde la presencia de DBP es menor (1,3%). La mediana se sitúa en el 12% (*Tabla 18*).

Tabla 18. Displasia broncopulmonar según el país europeo de origen.

Región de origen	N	Tasa DBP (IC 95%)		País de origen	N	Tasa DBP (IC 95%)
Norte	1.678	4,1 (3,1-5,0)	→	11	1.376	1,3 (0,7-1,9)
				16	305	16,7 (12,5-20,9)
Oeste	13.248	15,7 (15,1-16,3)	→	3	198	7,6 (3,9-11,3)
				4	256	19,5 (14,6-24,3)
				5	7.947	14,4 (13,6-15,2)
				6	1.500	11,5 (9,9-13,1)
				7	557	13,6 (10,7-16,4)
				9	442	8,6 (6,0-11,2)
				10	1.259	35,5 (32,9-38,1)
				13	526	14,3 (11,3-17,3)
				15	569	12 (9,3-14,7)
				Este	1.213	13,8 (11,9-15,7)
2	31	6,5 (0-15,2)				
8	638	9,1 (6,9-11,3)				
12	301	17,6 (13,3-21,9)				
14	187	26,2 (19,9-32,5)				
17	35	11,4 (0,9-21,9)				

N: número de casos; DBP: displasia broncopulmonar; IC: intervalo de confianza

6.1.1. CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

Al analizar las variables obstétricas y epidemiológicas en la población de estudio, no se observan diferencias significativas en la administración prenatal de esteroides entre los pacientes con y sin DBP, siendo la administración global elevada (84,8%) (Figura 38). Existe un mayor empleo de corticoides prenatales en las edades gestacionales más extremas, tanto en el Grupo-1 ($p=0,003$) como en el Grupo-2 ($p=0,019$).

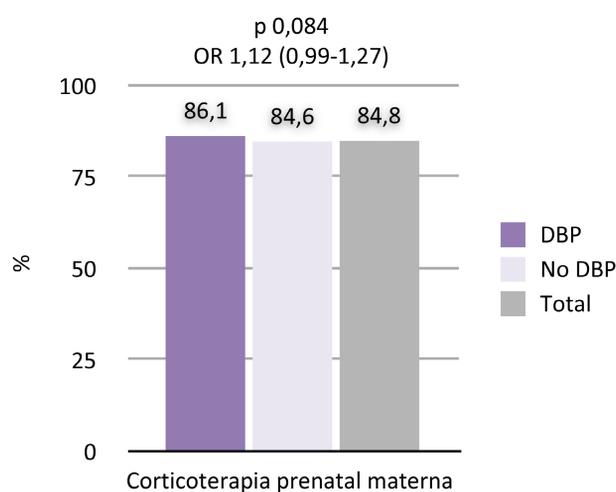


Figura 38. Administración de corticoterapia prenatal materna y su relación con la displasia broncopulmonar.

A lo largo de los cinco años de estudio, la administración de corticoides prenatales ha ido en aumento ($p<0,001$), principalmente en los dos últimos años y a expensas de aquellos pacientes que no desarrollarán DBP (Figura 39).

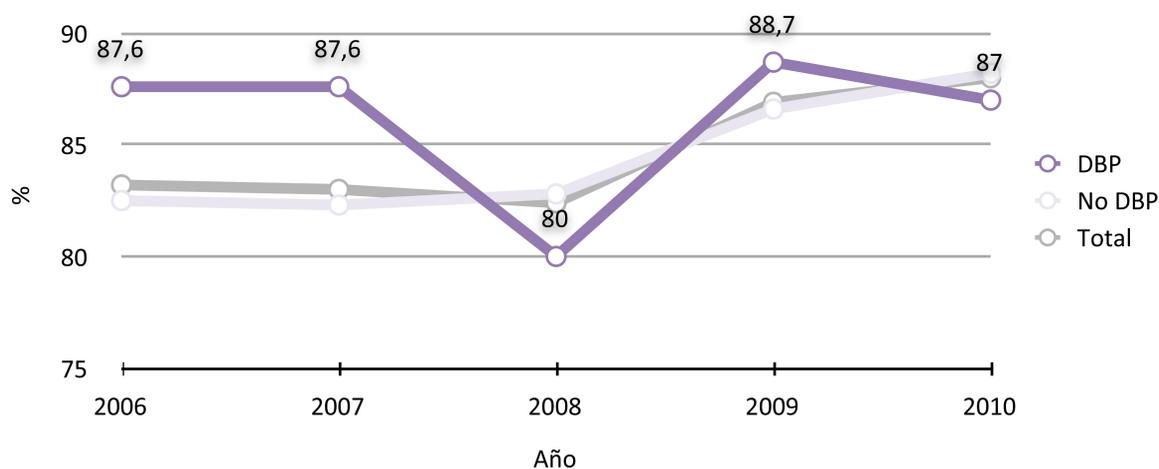


Figura 39. Tratamiento con esteroides prenatales. Variación interanual.

De los casos que reciben corticoides prenatales, el 14,5% desarrollan DBP. Mientras que de aquellos que no reciben corticoides prenatales, lo hace el 13,2% ($p=0,082$). La *Figura 40* muestra la relación existente entre la terapia prenatal con corticoides y el descenso de la necesidad de oxígeno suplementario ($p<0,001$) (OR 0,68; IC 95%: 0,60-0,77), ventilación mecánica ($p<0,001$) (OR 0,73; IC 95%: 0,67-0,80) y el diagnóstico de enfermedad de membrana hialina ($p <0,001$) (OR 0,81; IC 95%: 0,74-0,89). El empleo de corticoides no se asocia a sepsis precoz ($p=0,093$) ni a ECN ($p=0,512$).

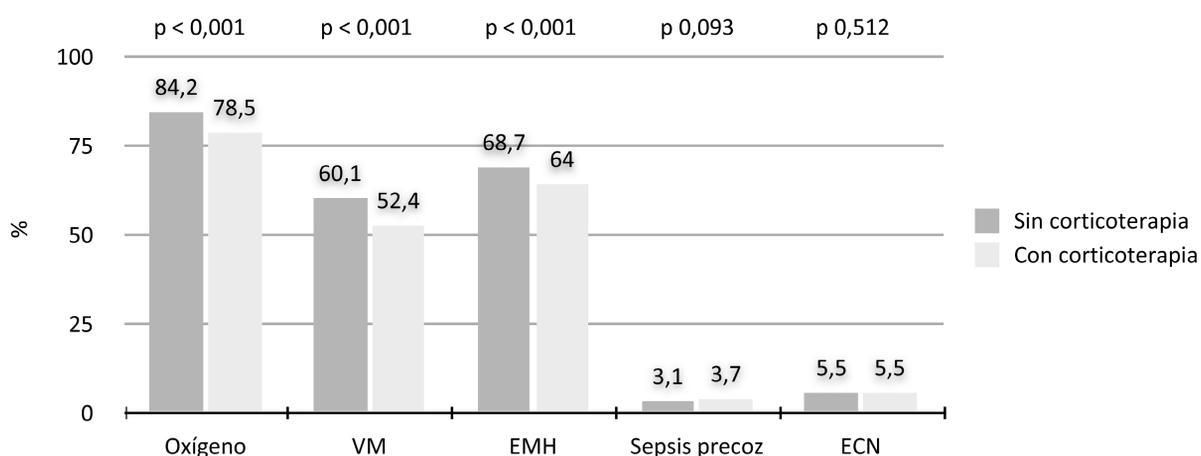


Figura 40. Variabilidad de la morbilidad asociada y el soporte respiratorio necesario según el empleo prenatal de esteroides.

Un 32,0% de la población nace tras una gestación múltiple, siendo este porcentaje menor en el Grupo-1 (27,2%) (*Figura 41*).

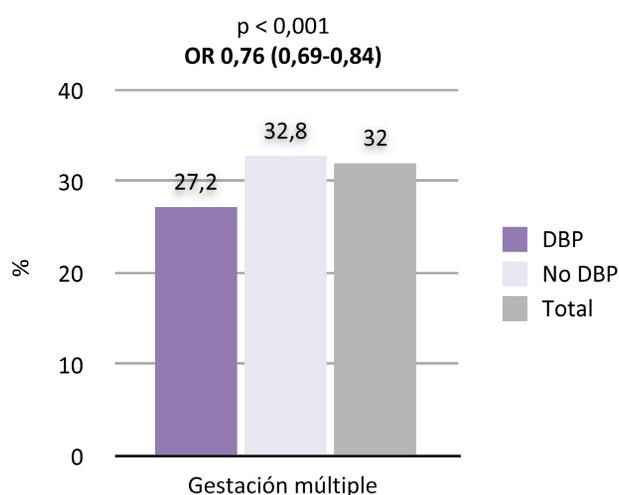


Figura 41. Gestación múltiple y su asociación con la displasia broncopulmonar.

Se observa un aumento del porcentaje de las gestaciones múltiples a lo largo de los 5 años de estudio (*Figura 42*).

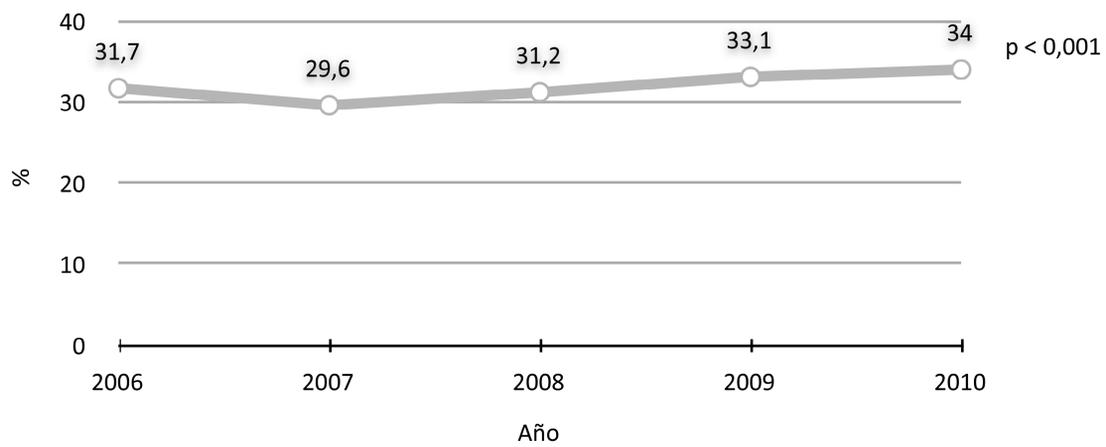


Figura 42. Gestaciones múltiples. Variación interanual.

El 68,4% de los RNMP nacen por cesárea, sin diferencias entre los grupos 1 y 2 (Figura 43).

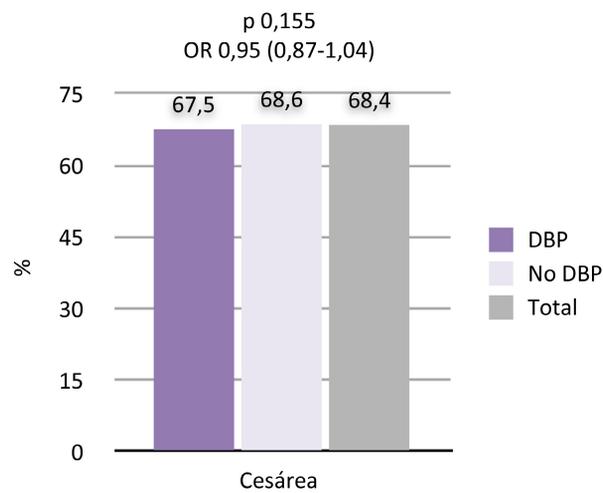


Figura 43. Nacimiento por cesárea y su asociación con la displasia broncopulmonar.

Se identifica un ligero aumento de las cesáreas a lo largo de los cinco años del estudio (Figura 44).

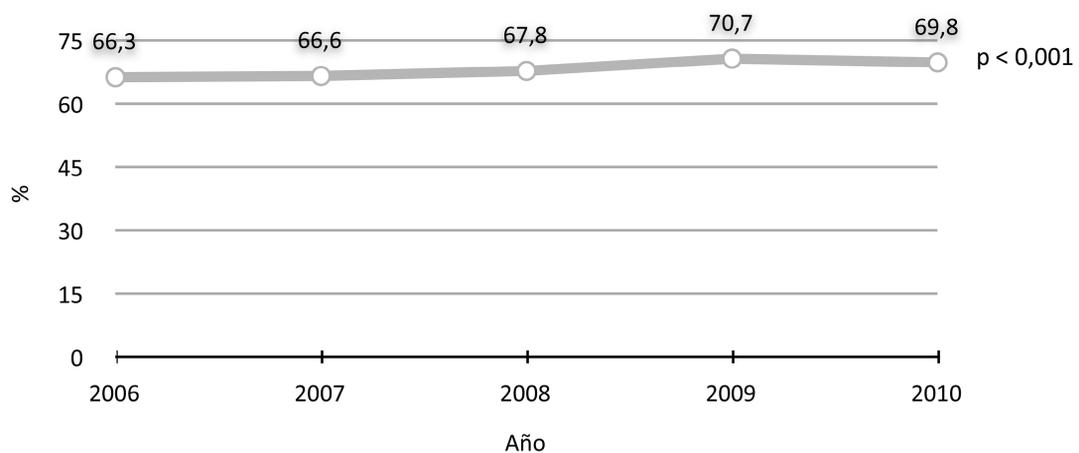


Figura 44. Nacimientos por cesárea. Variación interanual.

La edad gestacional media de la población es de 29+0 semanas (DE ± 14 días) y el peso medio de 1.195,5 g (DE $\pm 335,8$ g), siendo ambos factores significativamente menores en los pacientes del Grupo-1 (Tabla 19).

Tabla 19. Asociación de la edad gestacional y el peso al nacimiento con la displasia broncopulmonar.

	DBP N = 2.319	No DBP N = 13.820	Total N = 16.139	p valor
Edad gestacional media semanas (DE, días)	27+2 (± 14)	29+3 (± 14)	29+0 (± 14)	<0,001
Peso medio gramos (DE, gramos)	913,3 ($\pm 277,3$)	1.242,8 ($\pm 321,3$)	1.195,5 ($\pm 335,8$)	<0,001

DBP: displasia broncopulmonar; N: número de casos; DE: desviación estándar

Dentro del grupo de pacientes diagnosticados de DBP, la frecuencia de DBP es superior a menor edad gestacional, oscilando desde un 2,7% en los recién nacidos de 31 semanas de gestación, hasta un 52,7% en los recién nacidos más inmaduros de 23 semanas de edad gestacional (Figura 45).

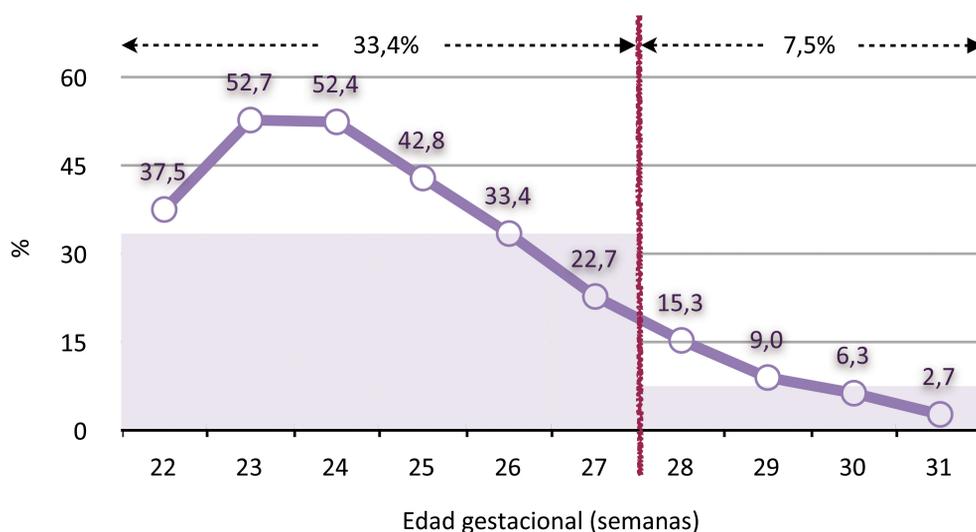


Figura 45. Frecuencia de displasia broncopulmonar según edad gestacional.

Al ajustar la frecuencia de DBP en función del peso del recién nacido, se evidencia un aumento de la misma cuanto menor es el peso al nacimiento, con frecuencias máximas del 61% en aquellos recién nacidos con un peso al nacimiento menor o igual a 500 g, y un 45,5% en aquellos de 501 a 750 g. Se observa un descenso en la presencia de DBP en aquellos recién nacidos con un peso de recién nacido superior a los 1.000 g (6,4%), siendo un 3,8% en los mayores de 1.250 g (Figura 46).

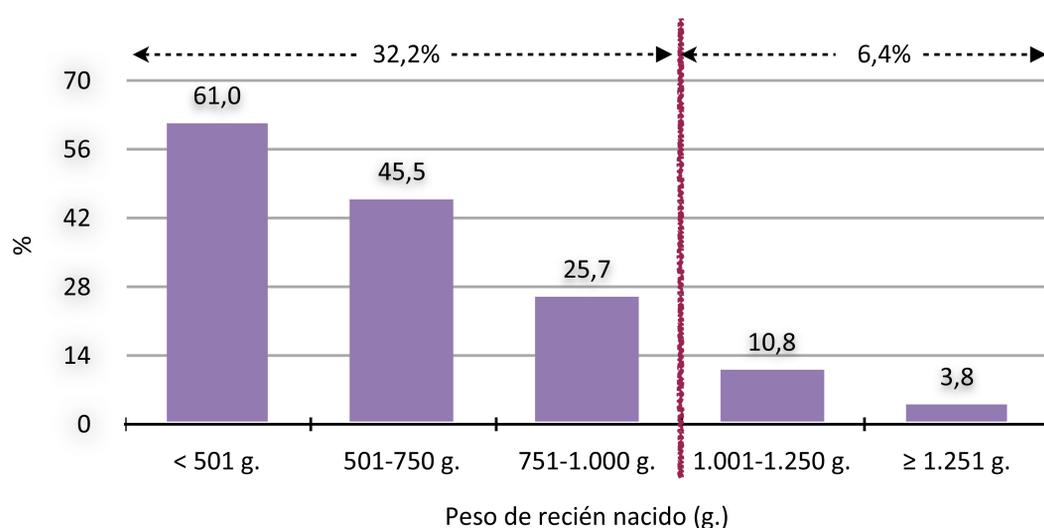


Figura 46. Frecuencia de displasia broncopulmonar por peso de recién nacido.

Sin que exista un predominio claro de los varones en el total de la población (53,1%), es significativamente más numerosa la población de sexo masculino en el Grupo-1 (59,4% *versus* 52,0%) (Figura 47).

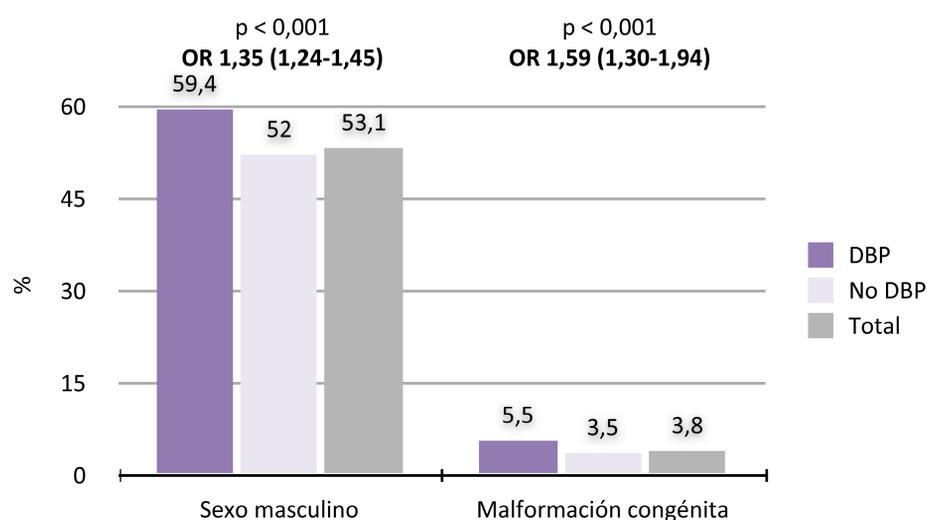


Figura 47. Asociación del sexo del recién nacido y la presencia de malformaciones congénitas con la displasia broncopulmonar.

Se diagnosticaron malformaciones congénitas (*excluidas las citadas en el anexo 10.2*) en un 3,8% de la población, siendo significativamente mayor la proporción de malformaciones en el Grupo-1 (5,5% *versus* 3,5%) (Figura 47). Las malformaciones diagnosticadas en la cohorte a estudio se agrupan en las categorías representadas en la Tabla 20.

Tabla 20. Malformaciones congénitas diagnosticadas en los recién nacidos muy prematuros.

Malformaciones congénitas	Porcentaje
CIV o CIA	29,0%
Defectos del sistema gastrointestinal	29,0%
Defectos genitourinarios	21,8%
Anomalías del sistema nervioso central	9,2%
Anomalías musculo-esqueléticas	6,4%
Anomalías dermatológicas	1,6%
Otras anomalías cardíacas	1,2%
Anomalías pulmonares menores	1,0%
Alteraciones neurosensitivas	0,4%
Otros	0,4%

CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular

6.1.2. ESTABILIZACIÓN CARDIOPULMONAR EN SALA DE PARTOS

La mayoría de los pacientes del Grupo-1 presentan una puntuación de Apgar superior a 3 al minuto (77,8%) y mayor a 7 a los 5 minutos de vida (60,8%). Estos porcentajes son significativamente peores en los recién nacidos que finalmente desarrollarán DBP (*Figura 48*).

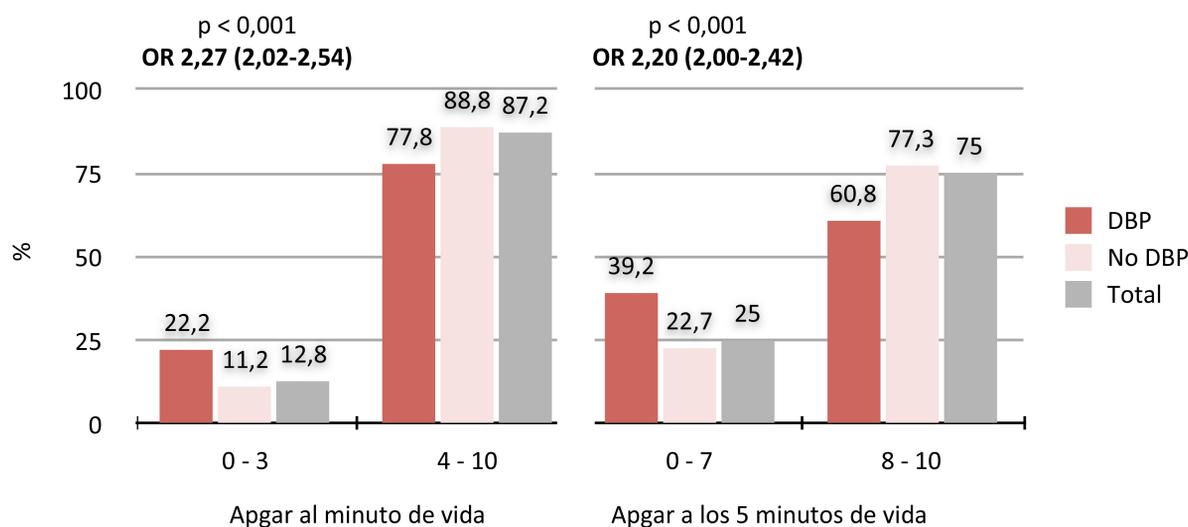


Figura 48. Puntuación de Apgar al minuto (izquierda) y a los 5 minutos de vida (derecha).

En dos tercios (65,0%) de la población de RNMP, se emplean como medida de estabilización cardiopulmonar inicial al nacimiento estrategias de ventilación con presión positiva con mascarilla o intubación endotraqueal, (*Figura 49*).

El porcentaje de intubaciones en sala de partos (IOT) es significativamente mayor en los pacientes del Grupo-1 (65,8%), frente a los pacientes del Grupo-2 (27,6%) (Figura 49).

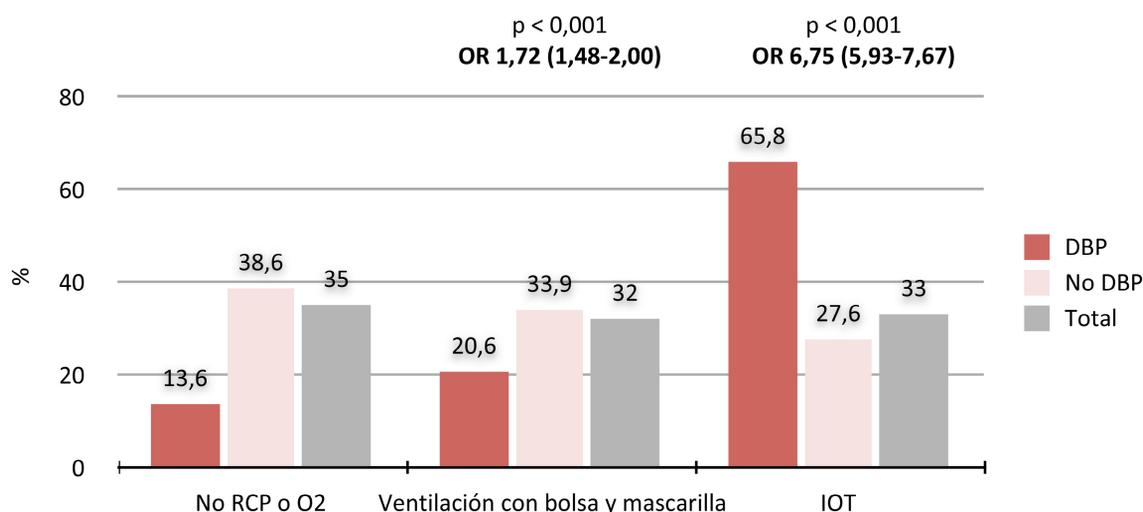


Figura 49. Medidas de estabilización respiratoria en sala de partos y su asociación con la displasia broncopulmonar.

Han sido intubados en sala de partos más del 75% de los casos con edad gestacional inferior a 27 semanas, disminuyendo progresivamente hasta un 24,2% en los mayores de 31 semanas de gestación ($p < 0,001$).

El peso al nacimiento es significativamente menor en el grupo de pacientes intubados al nacimiento, constatándose un peso inferior a 1.001 g en el 53,3% frente al 26,1% entre los no intubados ($p < 0,001$).

6.1.3. ESTRATEGIAS DE MANEJO RESPIRATORIO EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA

El 91,7% de los recién nacidos del Grupo-1 ha requerido VM, frente al 57,1% en el Grupo-2 (Figura 50). Del 91,7% de los casos con DBP ventilados mecánicamente, el 79,7% (1.411/1.770) fueron intubados desde el nacimiento, disminuyendo este porcentaje al 68,4% (3.367/4.920) en los casos sin DBP.

De los RNMP que no han requerido intubación en sala de partos, el 44,9% han precisado de intubación y ventilación mecánica durante su ingreso hospitalario. Este porcentaje aumenta al 81,6% en los casos que serán diagnosticados de DBP.

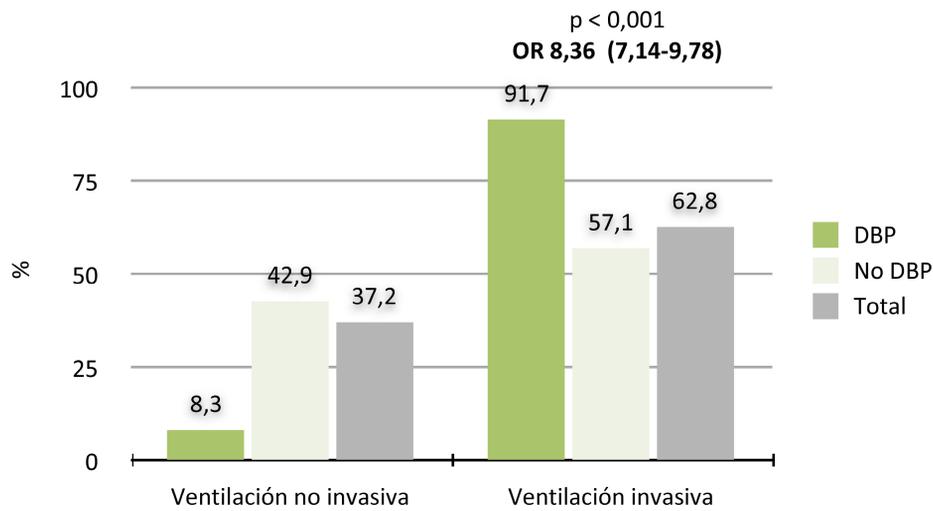


Figura 50. Soporte respiratorio en la Unidad de Neonatología y su asociación con la displasia broncopulmonar.

El Grupo-2 no ha precisado oxígeno suplementario en el 24,6% de los casos (*Figura 51*), siendo superior este porcentaje a mayor edad gestacional. No se administró oxígeno en el 40% de los pacientes mayores de 30 semanas de gestación (*Figura 52*).

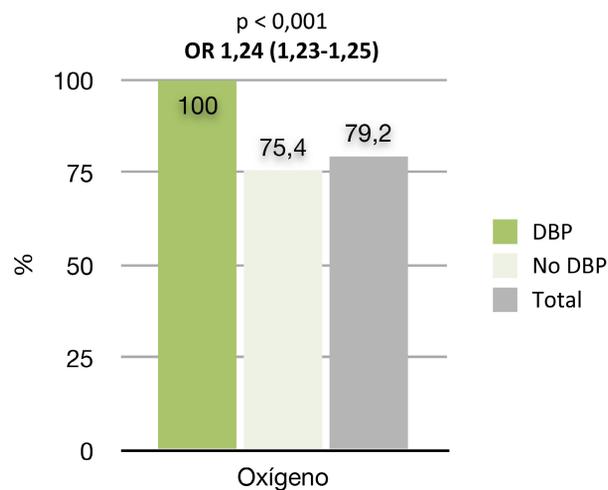


Figura 51. Terapia con oxígeno suplementario y su asociación con la displasia broncopulmonar.

El oxígeno presenta una asociación positiva con la DBP, con una OR de 1,24 (IC 95% 1,23-1,25).

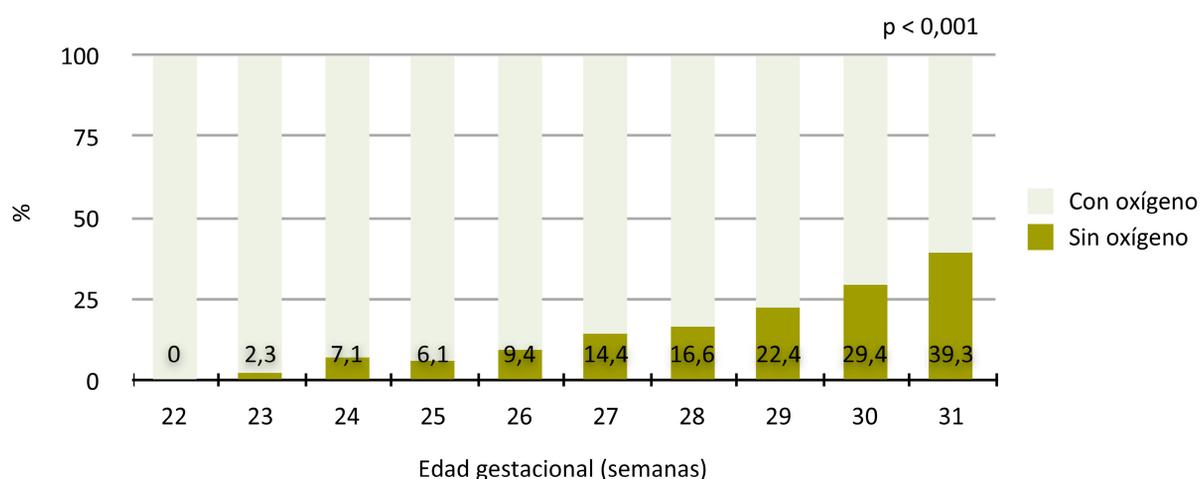


Figura 52. Oxigenoterapia en los recién nacidos muy prematuros sin displasia broncopulmonar.

Un 35,2% de la población global del estudio (4.739/13.457) recibe oxígeno a los 28 días de vida, siendo este porcentaje superior a menor edad gestacional (Figura 53). La asociación de esta variable con el desarrollo de DBP resulta estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (OR 65,70; IC 95%: 53,84-80,17).

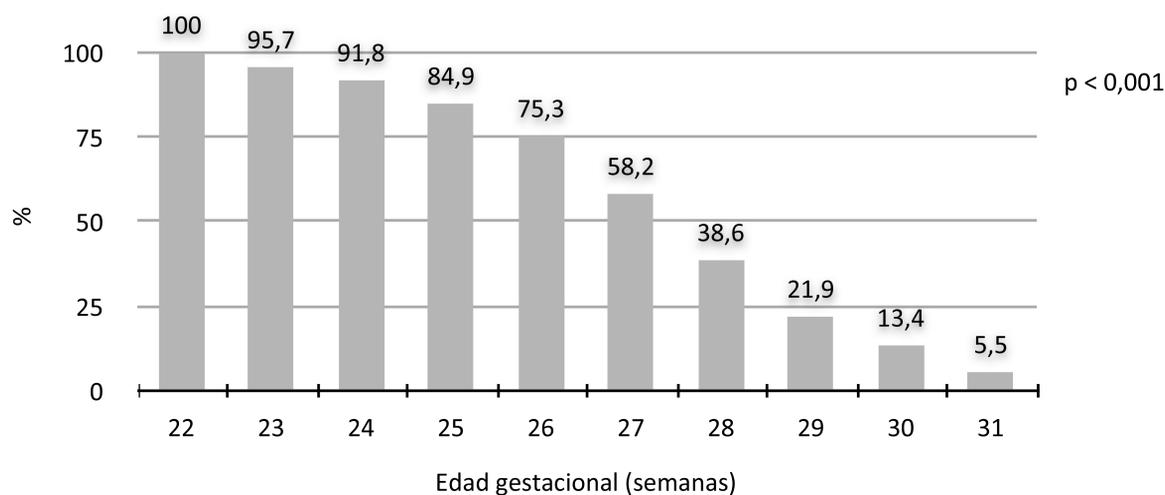


Figura 53. Necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida según edad gestacional.

De los 4.739 casos que precisaron oxígeno a los 28 días de vida, 2.609 (55,0%) no lo necesitan en la semana 36 de edad postmenstrual (16,2% de la población total de 16.139 casos).

La mitad de los RNMP (51,0%) recibieron tratamiento con surfactante en algún momento, de los cuales el 26,9% lo recibió en la primera hora de vida, siendo estos porcentajes significativamente superiores en los pacientes que desarrollan DBP (83,8% versus 45,5% y 53,8% versus 22,5%) (Figura 54).

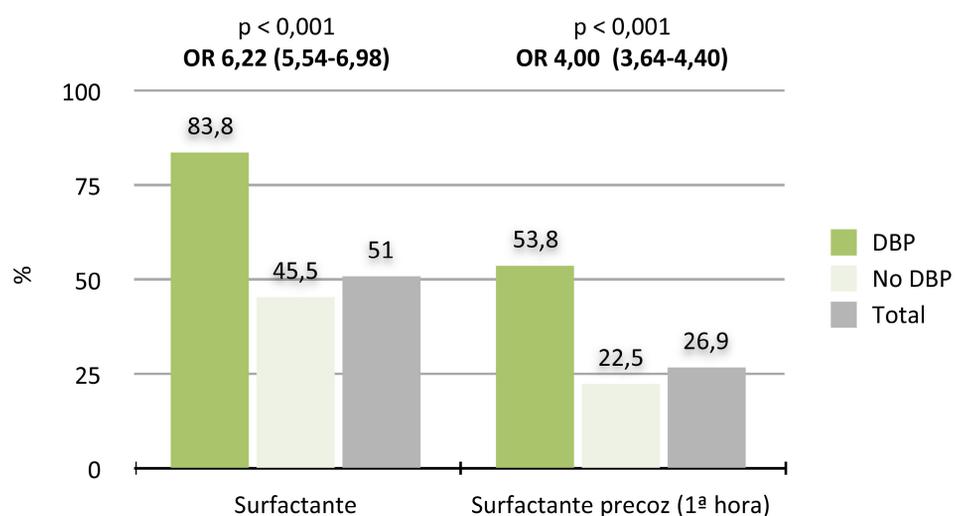


Figura 54. Terapia con surfactante y su asociación con la displasia broncopulmonar.

Siendo el porcentaje medio de tratamiento con surfactante del 51%, reciben surfactante el 87,0% de los recién nacidos de 22 a 25 semanas de gestación, el 76,9% de los de 26-27 semanas, el 48,1% de los de 28-30 semanas y el 23,1% de los de más de 30 semanas de gestación. En el Grupo-1 también se observa un aumento del tratamiento con surfactante a menor edad gestacional, con frecuencias que oscilan desde un 92,5% en los casos de 22-25 semanas de gestación hasta un 56,7% en prematuros de más de 30 semanas de gestación. Aunque en el Grupo-2 el número de pacientes que recibe tratamiento con surfactante es menor (45,5%), persiste la asociación con la edad gestacional descrita previamente.

De los pacientes intubados en sala de partos, el 89,6% reciben surfactante ($p < 0,001$) (OR 13,68; IC95% 12,48-15,34) (Figura 55), de los cuales 67,4% lo recibe en la primera hora de vida ($p < 0,001$) (OR 19,21; IC95% 17,17-21,50).

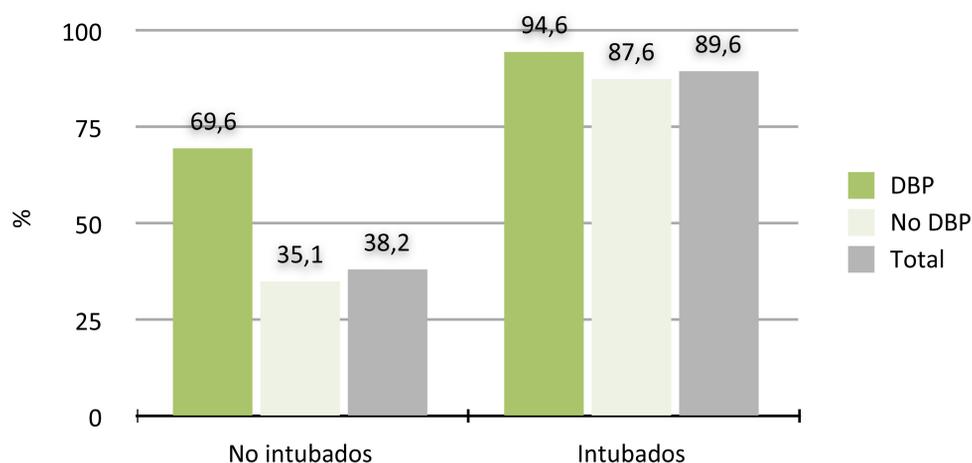


Figura 55. Asociación entre la intubación en paritorio y la administración postnatal de surfactante.

El empleo global de corticoides postnatales es de un 6,7%. El 30,8% de los casos diagnosticados de DBP fueron tratados con corticoides postnatales (*Figura 56*), mientras que los que no desarrollaron DBP los reciben en el 2,7% de los casos ($p < 0,001$) (OR 16,14; IC 95%: 14,06-18,53).

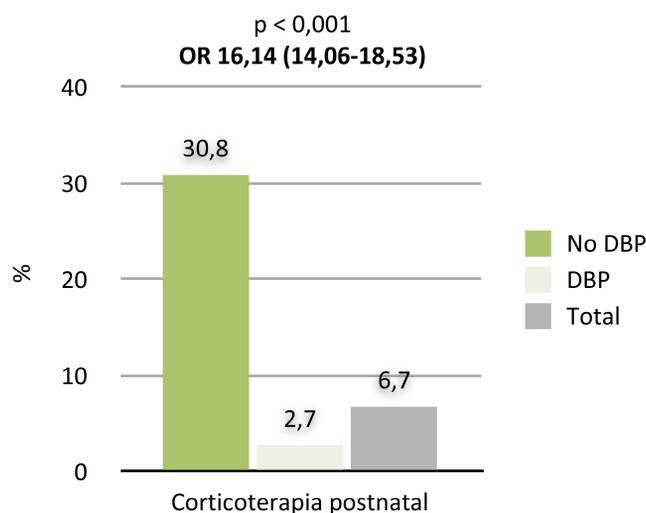


Figura 56. Administración de corticoides postnatales y su asociación con la displasia broncopulmonar.

6.1.4. MORBILIDAD EN EL PERÍODO NEONATAL

Los RNMPPT presentan durante su evolución múltiples procesos y complicaciones a corto y medio plazo.

A nivel respiratorio el 64,6% de los RNMPPT son diagnosticados de EMH, siendo mayor el porcentaje en el Grupo-1 (89,6%) (*Figura 57*).

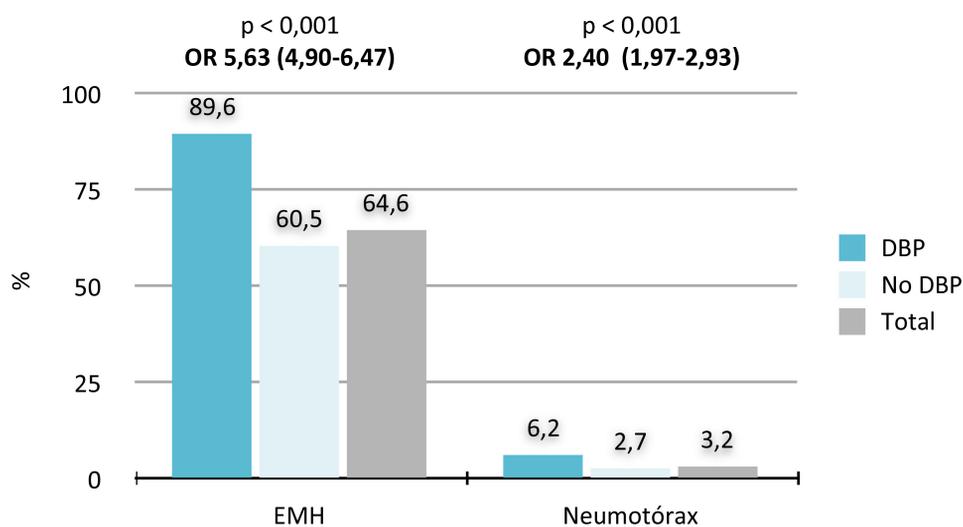


Figura 57. Morbilidad respiratoria y su asociación con la displasia broncopulmonar.

El 61% de los casos son diagnosticados de EMH durante los tres primeros años del estudio, con un aumento de la frecuencia del 10% en los dos últimos años (Figura 58).

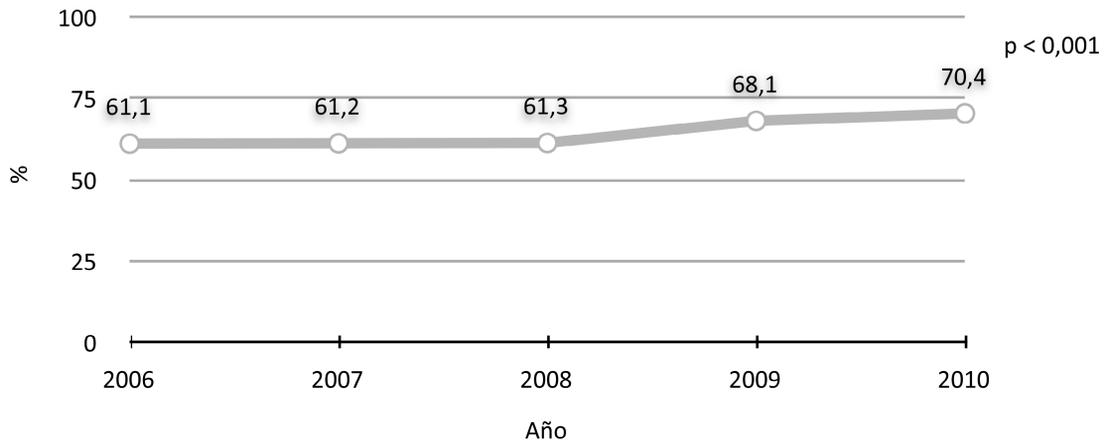


Figura 58. Enfermedad de membrana hialina. Variabilidad interanual.

El diagnóstico de enfermedad de membrana hialina es más frecuente a menor edad gestacional, siendo diagnosticados de EMH el 85,7% de los recién nacidos extremadamente prematuros; 42,9% de los prematuros de más de 30 semanas de gestación; 63,3% de los de 28-30 semanas; 83,7% de los de 26-27 semanas; y 89,9% de los menores de 26 semanas de gestación.

Aunque el neumotórax no es frecuente, sí aparece de forma más habitual en el Grupo-1 (6,2% *versus* 2,7%) (Figura 57). De aquellos pacientes diagnosticados de neumotórax, el 91,2% recibieron soporte ventilatorio con ventilación mecánica.

La ECN, con o sin necesidad de cirugía, con frecuencias de un 5,5% y 3% respectivamente, es también más frecuente en el Grupo-1 (13,3% *versus* 4,2% y 8,1% *versus* 2,1%, respectivamente) (Figura 59).

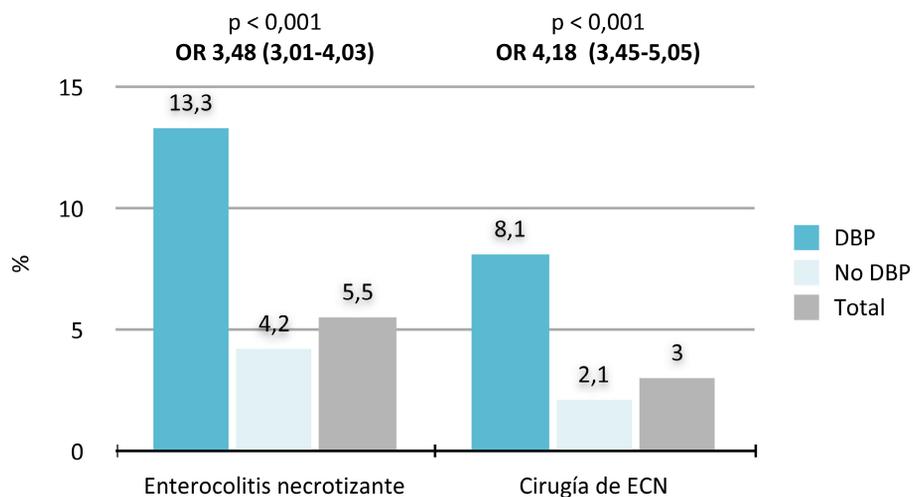


Figura 59. Morbilidad digestiva mayor y su asociación con la displasia broncopulmonar.

Un 3,6% de la población de RNMPT es diagnosticada de sepsis precoz, resultando esta tasa discretamente superior en la población diagnosticada de DBP (Figura 60).

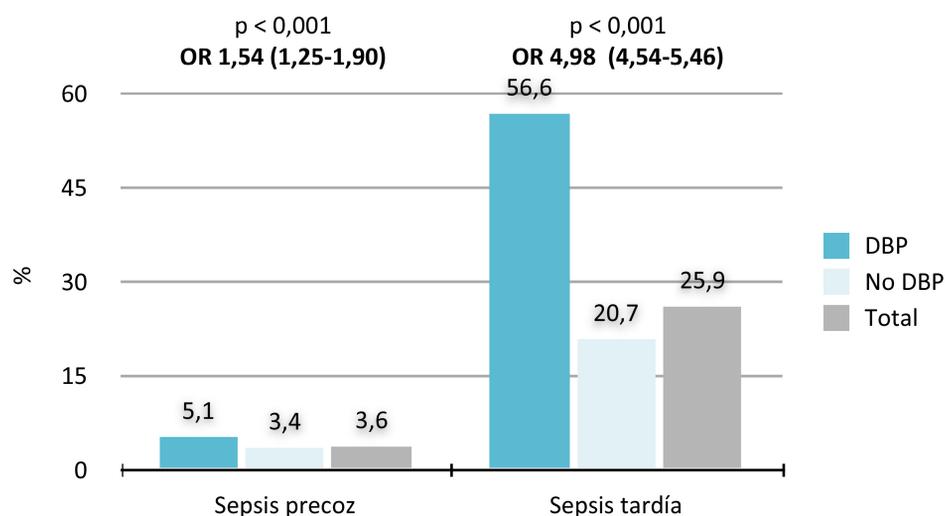


Figura 60. Morbilidad infecciosa y su asociación con la displasia broncopulmonar.

Escherichia coli es el germen aislado más reiterado en los casos diagnosticados de sepsis precoz (Tabla 21).

Tabla 21. Microorganismos aislados en los recién nacidos muy prematuros diagnosticados de sepsis precoz.

Microorganismo	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	18,4%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17,9%
Estreptococo beta-hemolítico del grupo B	12,1%
<i>Enterococcus faecalis</i> (<i>Streptococcus faecalis</i>)	6,3%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4,8%
Otros	40,5%

La menor edad gestacional aumenta la probabilidad de ser diagnosticado de sepsis precoz, diagnosticándose en un 2,3% de la población de más de 30 semanas de gestación y aumentando hasta un máximo de 6,4% en la población de 22 a 25 semanas de gestación (p<0,001). Este hecho no se repite en los pacientes del Grupo-1, donde las frecuencias máximas se dan en la población de menos de 26 semanas de gestación (7%) y descienden en la de 26 y 27 semanas (3,8%), para presentar un nuevo ascenso en la población de 28 a 30 semanas de gestación (5,5%), y desaparecer en la población de más de 30 semanas de gestación (0%) (p<0,001).

El diagnóstico de sepsis precoz se asocia a un aumento del empleo de VM, sobre todo en la población de más de 27 semanas de gestación ($p < 0,001$; OR 3,48; IC 95%: 2,02-5,97) (Figura 61).

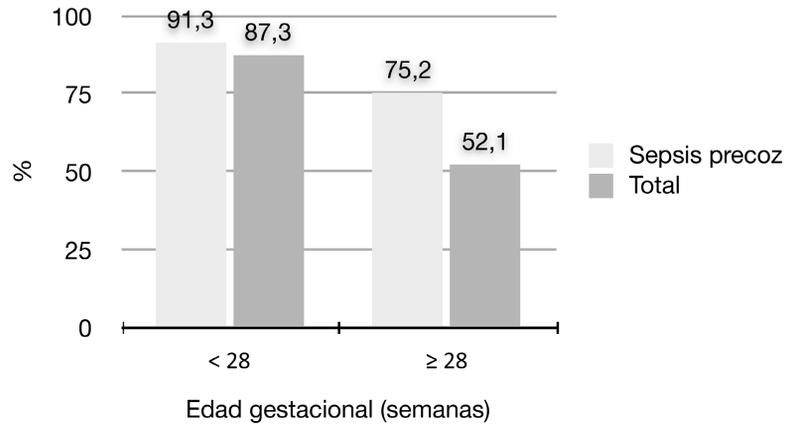


Figura 61. Necesidad de ventilación mecánica según edad gestacional y presencia de sepsis precoz.

El 25,9% de la población muestra sepsis tardía. La han presentado el 56,6% de los pacientes del Grupo-1, frente a una quinta parte de los pacientes sin DBP (Figura 60).

Al igual que la sepsis precoz, la sepsis neonatal tardía se diagnostica más frecuentemente en la población de menor edad gestacional (Figura 62), tanto en el Grupo-1 como en el Grupo-2.

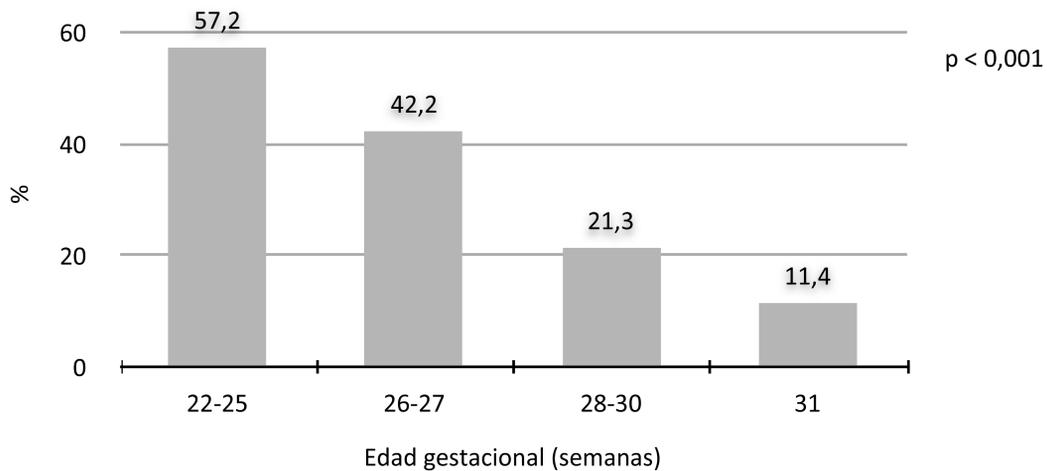


Figura 62. Diagnóstico de sepsis tardía según edad gestacional.

El microorganismo más frecuentemente aislado como causante de sepsis tardía es el *Staphylococcus epidermidis* (39,3%) (Tabla 22).

Tabla 22. Microorganismos aislados en los recién nacidos muy prematuros diagnosticados de sepsis tardía.

Microorganismo	Porcentaje
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	39,3%
Enterobacterias y enterococos (no <i>E coli</i>)	13,3%
<i>Klebsiella (pneumoniae, oxytoca...)</i>	11,8%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,9%
<i>Escherichia coli</i>	5,2%
Otros	23,5%

Se diagnostican de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo que precisa tratamiento un 31,6% de los RNMP, siendo más recurrente en el Grupo-1 (57,1% versus 27,2%). Del total de pacientes con DAP significativo, un 17,0% precisan tratamiento quirúrgico, siendo este porcentaje mayor en los pacientes con DBP (34,5%), en los que se constata una mayor frecuencia de tratamiento profiláctico (24,4 versus 17,3%) (Figura 63).

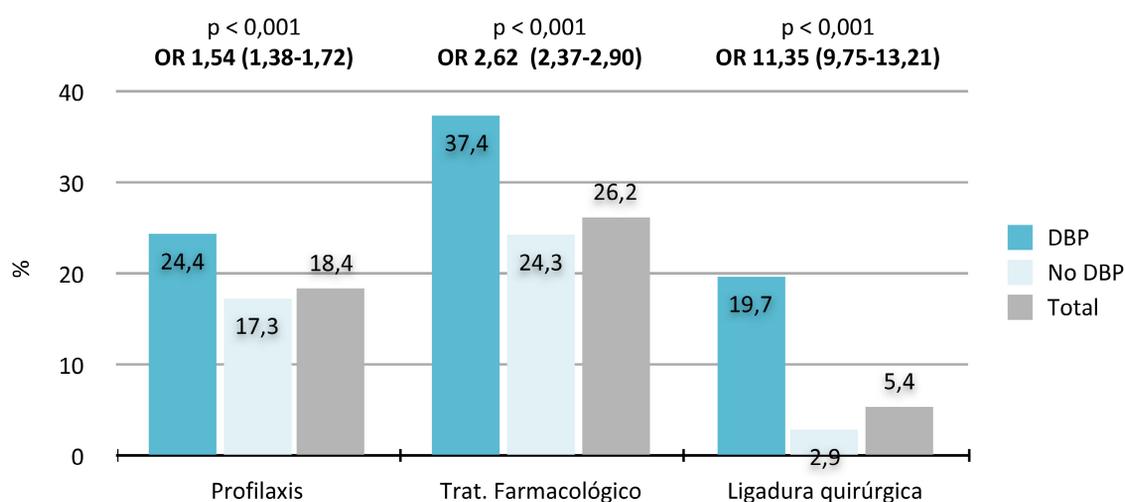


Figura 63. Estrategia de cierre del ductus arterioso y su asociación con la displasia broncopulmonar.

De todos los casos que reciben tratamiento para el DAP, en el 14,3% fracasa el tratamiento y el DAP se cierra mediante ligadura quirúrgica.

La ROP severa con necesidad de tratamiento con láser o crioterapia es más frecuente en el Grupo DBP, produciéndose en el 15,5% de los casos (p<0,001) (OR 8,22; IC95%: 7,00-9,65).

Globalmente, el grupo de cirugías de etiología variada que no incluyen las cirugías de cierre del DAP, ECN ni ROP, son necesarias en el 5,6% de los casos, siendo más comunes en el Grupo-1 o DBP (15,1% versus 4,1%) (p<0,001) (OR 4,20; IC95%: 3,64-4,84).

Los pacientes con DBP son diagnosticados más frecuentemente de HIV grado III o IV (12,6% *versus* 4,5%) y LPV (8,1% *versus* 4,3%), ambas de forma significativa (Figura 64).

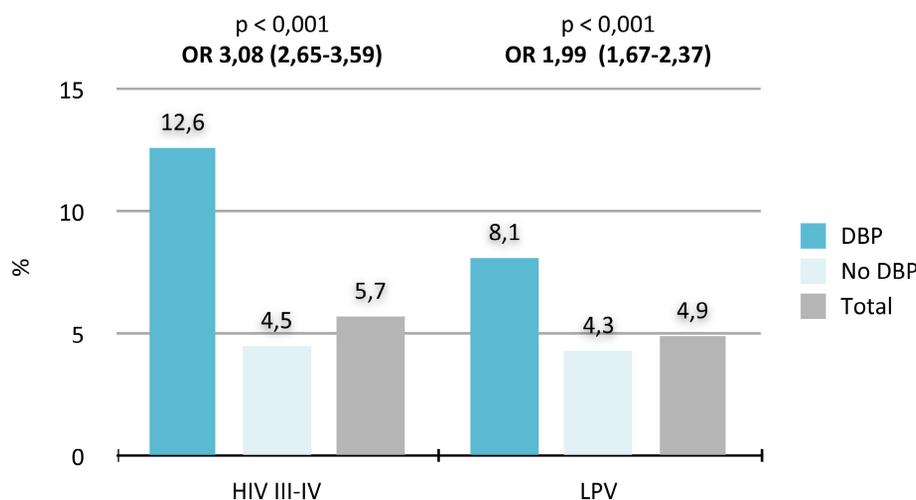


Figura 64. Morbilidad neurológica mayor y su asociación con la displasia broncopulmonar.

La mayor morbilidad se asocia a un incremento de la estancia hospitalaria, siendo la estancia media de la población global de 59 días (DE: ± 34 días) y aumentando en 47 días en los pacientes del Grupo-1 frente al Grupo-2 (media 99 ± 45 días y mediana 94 días *versus* media 52 ± 26 días y mediana 48 días) (Tabla 23).

Tabla 23. Estancia hospitalaria, edad gestacional al alta y peso al alta.

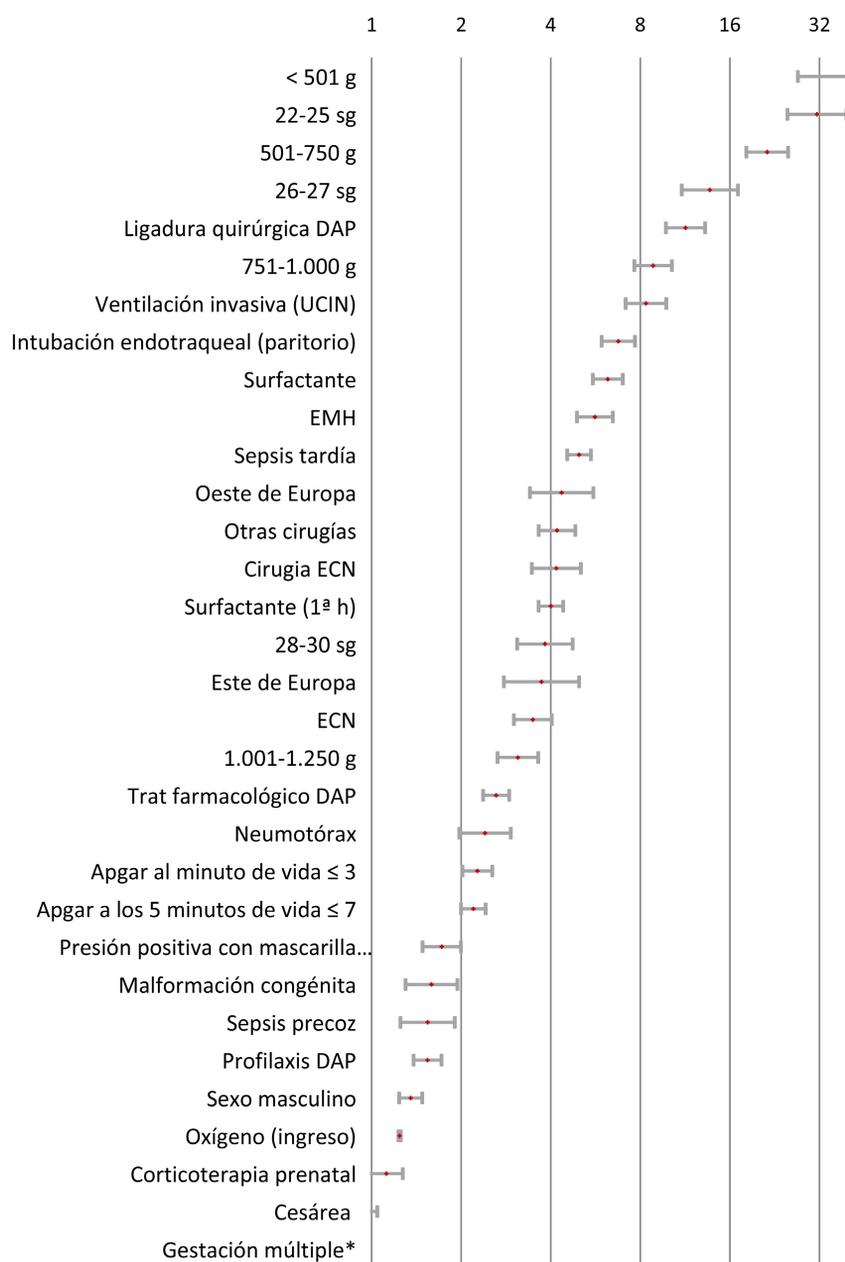
	DBP N = 2.319	No DBP N = 13.820	Total N = 16.139	p valor
Estancia hospitalaria días (DE, días)	99 (± 45)	52 (± 26)	59 (± 34)	<0,001
Edad postmenstrual al alta semanas (DE, semanas)	41 (± 6)	37 (± 3)	37 (± 4)	<0,001
Alta antes de la semana 36 de edad postmenstrual N (%)	164 (7,2%)	4.805 (35,3%)	4.969 (31,3%)	<0,001
Peso al alta gramos (DE, gramos)	3.204,8 ($\pm 880,1$)	2.553,4 ($\pm 493,1$)	2.713,1 ($\pm 671,9$)	<0,001

N: número de casos; DBP: displasia broncopulmonar; DE: desviación estándar

La mayor estancia hospitalaria de los pacientes diagnosticados de DBP también se ve reflejada en el hecho de que el 7,2% de ellos recibieron el alta hospitalaria antes de la semana 36 de EPM (media: 41 sg, DE: ± 6 sg), mientras que el 35,3% de los niños sin DBP fueron dados de alta antes de la semana 36 de EPM (media: 37 sg, DE: ± 3 sg), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (OR 6,99; IC95%: 5,95-8,20). El peso al alta es también superior en los pacientes del Grupo DBP (3.204 g; DE: ± 880 g *versus* 2.553 g; DE: ± 493 g) (Tabla 23).

6.2. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La *Figura 65* refleja el valor de la *odds ratio*, así como el intervalo de confianza correspondiente, para los factores que en el análisis univariante han sido identificados como posibles factores de riesgo para el desarrollo de DBP en los RNMP.



*Línea de intervalo de confianza no visualizada en la figura por tener un valor de *odds ratio* <1

Figura 65. Factores de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar (análisis univariante: *odds ratio* e intervalo de confianza).

6.2.1. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: FACTORES OBSTÉTRICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y PUNTUACIÓN DE APGAR

Al realizar el análisis multivariante y ajustar con las variables relacionadas con factores obstétricos, epidemiológicos y la puntuación de Apgar, se observa que la región europea de la que provienen los pacientes, la menor edad gestacional, el menor peso al nacimiento, el sexo masculino, la presencia de malformaciones congénitas y la menor puntuación de Apgar a los 5 minutos de vida se asocian al desarrollo de DBP (*Tabla 24*).

Tabla 24. Modelo de regresión logística binaria para los datos obstétricos, epidemiológicos y la puntuación de Apgar.

Variablen	p valor	OR (IC 95%)
Región de origen:	<0,001	
○ Norte	1	
○ Oeste	<0,001	2,52 (1,93-3,28)
○ Este	<0,001	1,86 (1,35-2,55)
Edad gestacional (semanas):	<0,001	
○ 22 – 25	<0,001	5,53 (4,23-7,23)
○ 26 – 27	<0,001	4,13 (3,24-5,27)
○ 28 – 30	<0,001	2,29 (1,83-2,87)
○ >30	1	
Peso (gramos):	<0,001	
○ < 501	<0,001	19,42 (12,54-30,05)
○ 501 – 750	<0,001	8,68 (7,08-10,64)
○ 751 - 1.000	<0,001	4,29 (3,60-5,11)
○ 1.001 - 1.250	<0,001	2,17 (1,83-257)
○ ≥1.251	1	
Sexo masculino	<0,001	1,65 (1,49-1,83)
Malformación congénita	<0,001	1,66 (1,30-2,10)
Apgar a los 5 minutos ≤7	<0,001	1,47 (1,32-1,64)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Pertenecer a un país de Europa del este o del oeste en lugar de Europa del Norte aumenta el riesgo de desarrollar DBP en 1,8 y 2,5 veces respectivamente (*Tabla 24*).

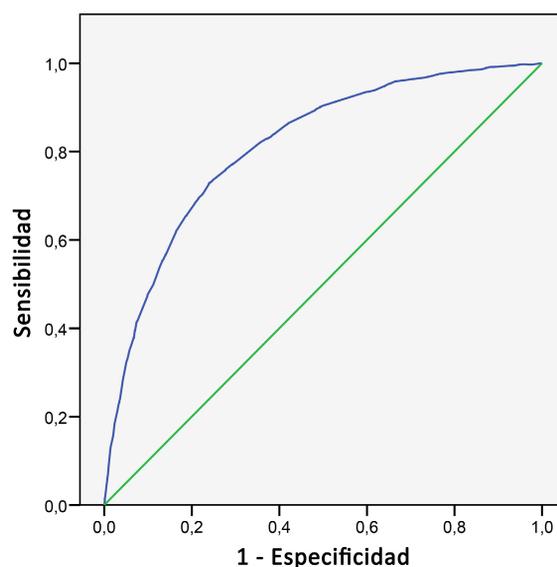
La edad gestacional también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP. Respecto al riesgo de DBP que presenta la población de más de 30 semanas de gestación (4,4%), el riesgo de DBP aumenta en 2,2 veces en la población de 28 a 30 semanas de gestación, en 4,1 veces

en los de 26 y 27 semanas de gestación, y en 5,5 veces en aquellos de 22 a 25 semanas de gestación (*Tabla 24*).

Asimismo, el menor peso al nacimiento aumenta el riesgo de DBP. Tomando como referencia la población con un peso al nacimiento mayor a 1.250 g, que presenta una tasa del 3,8%, el riesgo de DBP se duplica progresivamente cada 250 g de menos, hasta un riesgo 8 veces superior en los prematuros de 501 a 750 g y 19 veces mayor en los de menos de 501 g al nacimiento (*Tabla 24*).

El sexo masculino aumenta el riesgo de DBP 1,6 veces, igual que la presencia de defectos congénitos, siendo el riesgo de DBP 1,4 veces mayor en aquellos pacientes con una puntuación en el test de Apgar menor a 8 a los 5 minutos de vida (*Tabla 24*).

Este modelo perinatal de regresión logística tiene un valor de 0,329 en el test de Hosmer-Lemeshow, y la capacidad discriminativa del mismo, representada mediante el área bajo la curva ROC, es del 81,3% (IC 95% 80,3-82,2%) (*Figura 66*).



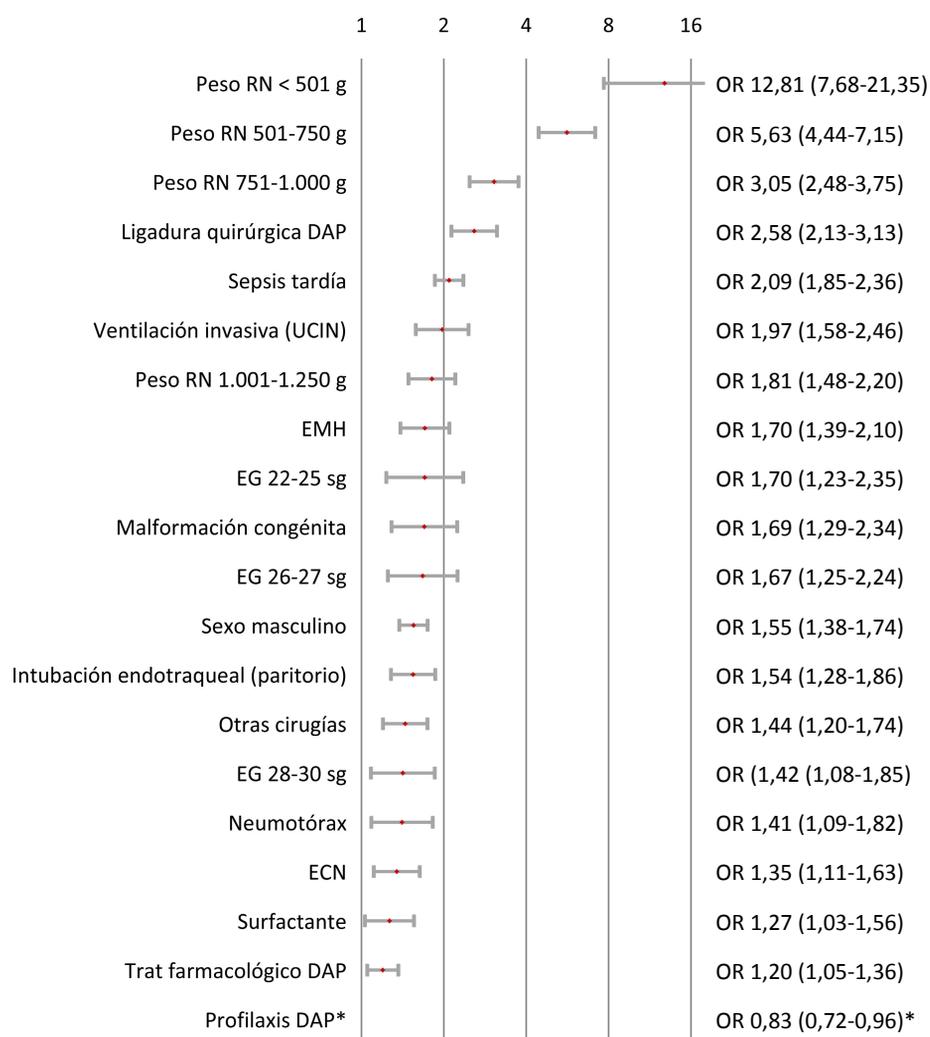
Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 66. Área bajo la curva ROC para los datos obstétricos, epidemiológicos y la puntuación de Apgar en los recién nacidos muy prematuros.

6.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: FACTORES OBSTÉTRICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, RELACIONADOS CON LA ESTABILIZACIÓN CARDIOPULMONAR, SOPORTE VENTILATORIO Y MORBILIDAD ASOCIADA

Tras el segundo ajuste, incluyendo las variables de tratamiento y evolución neonatal precoz, persisten como factores asociados al desarrollo de DBP los siguientes: la menor edad gestacional, el

menor peso al nacimiento, el sexo masculino y la presencia de alguna malformación congénita mayor. Se identifican también como factores de riesgo: la necesidad de intubación endotraqueal en sala de partos, la administración de surfactante intratraqueal, el empleo de ventilación mecánica, la presencia de EMH, neumotórax, enterocolitis necrotizante y sepsis tardía, la necesidad de tratamiento farmacológico y la ligadura quirúrgica del ductus y otras cirugías mayores. Se identifica como factor preventivo para el desarrollo de DBP el tratamiento profiláctico del DAP (*Figura 67*).



*Línea de intervalo de confianza no visualizada en la figura por tener un valor de *odds ratio* <1

Figura 67. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de displasia broncopulmonar en el recién nacido muy prematuro (*odds ratio* e intervalo de confianza al 95%).

A continuación, y desde la *Tabla 25* a la *Tabla 29*, se analiza por partes la regresión logística expresada en la figura previa.

La edad gestacional, el peso y el sexo masculino persisten como factores con asociación independiente con la DBP (Tabla 25).

Tabla 25. Modelo de regresión logística binaria (características obstétricas y epidemiológicas).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
Edad gestacional (semanas):	0,004	
○ 22 – 25	0,001	1,70 (1,23-2,35)
○ 26 – 27	0,001	1,67 (1,25-2,24)
○ 28 – 30	0,011	1,42 (1,08-1,85)
○ >30	1	
Peso (gramos):	<0,001	12,81 (7,68-21,35)
○ < 501	<0,001	5,63 (4,44-7,15)
○ 501 – 750	<0,001	3,05 (2,48-3,75)
○ 751 - 1.000	<0,001	1,81 (1,48-2,20)
○ 1.001 - 1.250	<0,001	1,55 (1,37-1,74)
○ ≥1.251	1	1,69 (1,29-2,24)
Sexo masculino	<0,001	
Malformación congénita	<0,001	1,70 (1,23-2,35)

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

La presencia de malformaciones congénitas mayores (excluidos los descritos en el anexo 10.2) muestra un efecto similar al sexo masculino (Tabla 25).

La única medida de estabilización inicial en sala de partos que se asocia al desarrollo de DBP es la ventilación invasiva tras intubación endotraqueal, que aumenta el riesgo de DBP en 1,5 veces respecto a la ausencia de medidas ventilatorias (Tabla 26).

Tabla 26. Modelo de regresión logística binaria (estabilización en sala de partos).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
Estabilización cardiopulmonar:	<0,001	
○ Presión positiva con mascarilla	0,408	1,08 (0,90-1,30)
○ Intubación endotraqueal	<0,001	1,54 (1,28-1,86)

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Aquellos recién nacidos que precisan ventilación invasiva durante el ingreso hospitalario en la UCIN, tienen prácticamente duplicado el riesgo de ser diagnosticados de DBP respecto a aquellos recién nacidos en los que sólo se emplea ventilación no invasiva (Tabla 27).

Tabla 27. Modelo de regresión logística binaria (manejo respiratorio).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
Soporte respiratorio:		
○ Ventilación invasiva	<0,001	1,97 (1,58-2,46)
Surfactante	0,025	1,27 (1,03-1,56)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

La administración de surfactante tiene una asociación marginal con el riesgo de DBP, mientras que una administración precoz del mismo no afecta al desarrollo de DBP (Tabla 27).

La EMH y la presencia de neumotórax incrementan el riesgo de DBP en 1,7 y 1,4 veces respectivamente. La morbilidad con un mayor impacto en la DBP es la sepsis tardía, que duplica la probabilidad de desarrollar DBP (Tabla 28).

La necesidad de cirugía en el período neonatal también incrementa el riesgo de DBP (Tabla 28).

Tabla 28. Modelo de regresión logística binaria (morbilidad).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
EMH	<0,001	1,70 (1,39-2,10)
Neumotórax	0,010	1,41 (1,09-1,82)
ECN	0,003	1,35 (1,11-1,63)
Sepsis tardía	<0,001	2,09 (1,85-2,36)
Otras cirugías	<0,001	1,44 (1,20-1,74)

EMH: enfermedad de membrana hialina; ECN: enterocolitis necrotizante; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

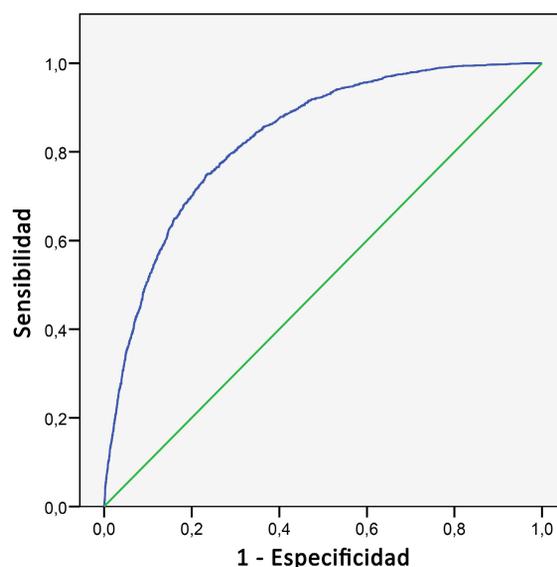
En relación con el DAP hemodinámicamente significativo que precisa tratamiento, bien sea médico o quirúrgico, se constata que aumenta el riesgo de desarrollo posterior de DBP, siendo la necesidad de ligadura quirúrgica uno de los factores con mayor asociación con la DBP. La necesidad de cierre quirúrgico del DAP mediante ligadura incrementa en 2,5 veces el posterior desarrollo de DBP respecto a aquellos pacientes sin diagnóstico de DAP. El tratamiento profiláctico del DAP ejerce un leve efecto preventivo sobre el desarrollo posterior de DBP (Tabla 29).

Tabla 29. Modelo de regresión logística binaria (morbilidad relacionada con el DAP).

Variabales	p valor	OR (IC 95%)
DAP hemodinámicamente significativo	<0,001	
○ Tratamiento médico	0,007	1,20 (1,05-1,36)
○ Ligadura quirúrgica	<0,001	2,58 (2,13-3,13)
Tratamiento profiláctico del DAP	0,010	0,83 (0,72-0,96)

DAP: ductus arterioso persistente; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

La capacidad predictiva evaluada mediante el test de Hosmer-Lemeshow es de 0,169 y se obtiene una capacidad discriminativa del 83,3% (82,3-84,2%), representada mediante el área bajo la curva ROC en la *Figura 68*.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 68. Área bajo la curva ROC del modelo de análisis multivariante en los recién nacidos muy prematuros.

6.2.3. MODELO PREDICTIVO

Al realizar la regresión logística se obtienen los coeficientes de riesgo β para cada una de las variables que resultan significativas a la hora de predecir el desarrollo de DBP (*Tabla 30*). Mediante estos coeficientes de riesgo, y con la fórmula indicada previamente en el *apartado 5.2.*, se podría calcular el riesgo de desarrollar DBP para un RNMPT concreto.

Tabla 30. Coeficientes de riesgo para las variables significativas en la regresión logística.

VARIABLES	β_i (RNMP)
Edad gestacional (semanas):	
○ 22 – 25	0,533
○ 26 – 27	0,515
○ 28 – 30	0,349
Peso (gramos):	
○ < 501	2,550
○ 501 – 750	1,729
○ 751 - 1.000	1,116
○ 1.001 - 1.250	0,593
Sexo femenino	-0,438
Sexo masculino	0,438
Malformación congénita	0,529
Estabilización cardiopulmonar	
○ Intubación endotraqueal	0,435
Surfactante	0,236
Ventilación mecánica (UCIN)	0,680
Enfermedad de membrana hialina	0,534
Neumotórax	0,341
Enterocolitis necrotizante	0,297
Sepsis tardía	0,738
Otras cirugías	0,368
Tratamiento profiláctico del DAP	-0,187
Manejo del DAP	
○ Tratamiento médico	0,179
○ Ligadura quirúrgica	0,949
Coefficiente β varones	-5,151
Coefficiente β mujeres	-4,713

RNMP: recién nacido muy prematuro; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; DAP: ductus arterioso persistente

Como ejemplo, se calcula la probabilidad de desarrollar DBP para cuatro modelos de RNMP:

- RNMP de 27 semanas de gestación y peso al nacimiento de 995 g, varón, que no precisa IOT en sala de partos, que recibe una dosis de surfactante por EMH.

$$f(p) = 1/1+e^{-(-5,151+0,515+1,116+0,438+0,236+0,534)} \rightarrow f(p) = 0,09$$

Se puede predecir que el riesgo de desarrollar DBP es de un 9%

- b. RNMPT de 27 semanas de gestación y peso al nacimiento de 995 g, varón, que no precisa IOT en sala de partos, que recibe una dosis de surfactante por EMH seguida de VM posterior.

$$f(p) = 1/1+e^{-(-5,151+0,515+1,116+0,438+0,236+0,534+0,680)} \rightarrow f(p) = 0,16$$

Se puede predecir que el riesgo de desarrollar DBP es de un 16%

- c. RNMPT de 25 semanas de gestación y peso al nacimiento de 600 g, varón, que precisa IOT en sala de partos, administración de una dosis de surfactante por EMH, VM y ligadura quirúrgica del DAP a la semana de vida.

$$f(p) = 1/1+e^{-(-5,515+0,533+1,729+0,438+0,236+0,534+0,680+0,949)} \rightarrow f(p) = 0,40$$

Se puede predecir que el riesgo de desarrollar DBP es de un 40%

- d. RNMPT de 25 semanas de gestación y peso al nacimiento de 600 g, mujer, que precisa IOT en sala de partos, administración de una dosis de surfactante por EMH y ligadura quirúrgica del DAP a la semana de vida.

$$f(p) = 1/1+e^{-(-4,713+0,533+1,729+0,438+0,236+0,534+0,680+0,949)} \rightarrow f(p) = 0,38$$

Se puede predecir que el riesgo de desarrollar DBP es de un 38%

6.3. SUBPOBLACIÓN DE RECIÉN NACIDOS EXTREMADAMENTE PREMATUROS

Según lo observado previamente en la *Figura 45*, representada de nuevo en la *Figura 69*, el diagnóstico de DBP es más frecuente en la población de recién nacidos extremadamente prematuros o de menos de 28 semanas de gestación (RNEPT). Por ello, se realiza un subanálisis de posibles factores de riesgo para el desarrollo de DBP en este grupo poblacional (N = 4.287).

La frecuencia de DBP según la necesidad de oxígeno suplementario en la semana 36 de edad postmenstrual o al alta hospitalaria en esta población de RNEPT es del 33,4% (IC 95% 32,0-34,8%) (1.434/4.287).

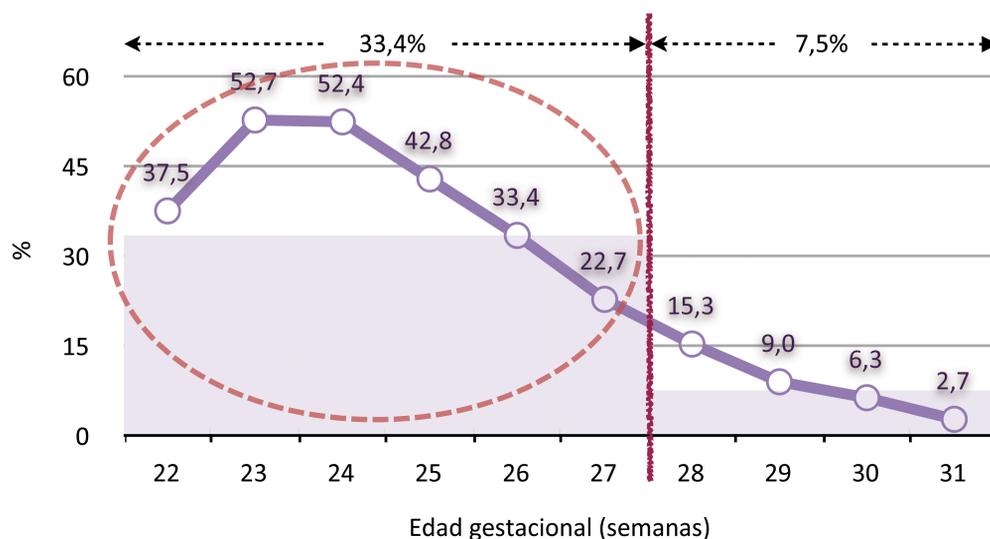


Figura 69. Frecuencia de displasia broncopulmonar según la edad gestacional.

Agrupando a esta subpoblación, del mismo modo que se ha realizado con los RNMPT, por la región europea de la que proceden, se obtienen unas frecuencias de DBP que oscilan entre el 15,7% y el 34,9% (Tabla 31).

Tabla 31. Displasia broncopulmonar en RNEPT según la región de origen.

	DBP N = 1.434	No DBP N = 2.853	Total N = 4.287	OR (IC 95%)	p valor
Norte N (%)	30 (15,7%)	161 (84,3%)	191	1	N/A
Oeste N (%)	1.307 (34,9%)	2.435 (65,1%)	3.742	2,88 (1,94-4,28)	<0,001
Este N (%)	97 (27,4%)	257 (72,6%)	354	2,03 (1,29-3,19)	0,002

N: número de casos; DBP: displasia broncopulmonar; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Al analizar las tres regiones europeas por países, se observa que el diagnóstico de DBP oscila entre el 5,5% y el 100%, con una media del 37,9% y una mediana del 29,1%. Destaca de nuevo la baja tasa del país número 11, donde se diagnostican de DBP únicamente el 5,5% de los RNEPT. Los países con las frecuencias más elevadas de DBP son los números 2 y 14 (100%), seguidos del número 10 (73,8%) (Tabla 32).

Tabla 32. Displasia broncopulmonar en los RNEPT según el país de origen.

Región de origen	N RNEPT (% respecto RNMPT)	Tasa DBP (IC 95%)		País de origen	N RNEPT (% respecto RNMPT)	Tasa DBP (IC 95%)
Norte	191 (11,4%)	15,7 (10,5-20,9)	→	11	110 (8%)	5,5 (1,2-9,8)
				16	81 (26,6%)	29,6 (19,7-39,5)
Oeste	3.742 (26,2%)	34,9 (33,4-36,4)	→	3	49 (24,7%)	22,4 (10,7-34,1)
				4	79 (30,9%)	38 (27,3-48,7)
				5	2.252 (28,3%)	31,1 (29,2-33,0)
				6	327 (21,8%)	29,1 (24,2-34,0)
				7	151 (27,1%)	28,5 (21,3-35,7)
				9	134 (30,3%)	22,4 (15,3-29,5)
				10	400 (31,8%)	73,8 (69,5-78,1)
				13	246 (46,8%)	25,6 (20,1-31,0)
				15	104 (18,3%)	37,5 (28,2-46,8)
				Este	354 (29,2%)	27,4 (22,7-32,0)
2	2 (6,4%)	100				
8	209 (32,8%)	23 (17,3-28,7)				
12	119 (39,5%)	28,6 (20,5-36,7)				
14	9 (4,8%)	100				
17	9 (25,7%)	33,3 (2,5-64,1)				

N: número de casos; RNEPT: recién nacido extremadamente prematuro; RNMPT: recién nacido muy prematuro; DBP: displasia broncopulmonar; IC: intervalo de confianza

6.3.1. CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS EXTREMADAMENTE PREMATUROS

En este subgrupo, el empleo de la terapia materna con corticoides previa al parto está muy generalizado, con una frecuencia global de un 85,6%, sin que existan diferencias significativas en entre el Grupo-1 y el Grupo-2 (Figura 70).

La presencia de gestaciones múltiples es elevada (26,1%), con similar incidencia en ambos grupos (Figura 70).

El 58,8% de los recién nacidos de menos de 28 semanas nacieron por cesárea, no existiendo diferencia entre los grupos 1 y 2 (Figura 70).

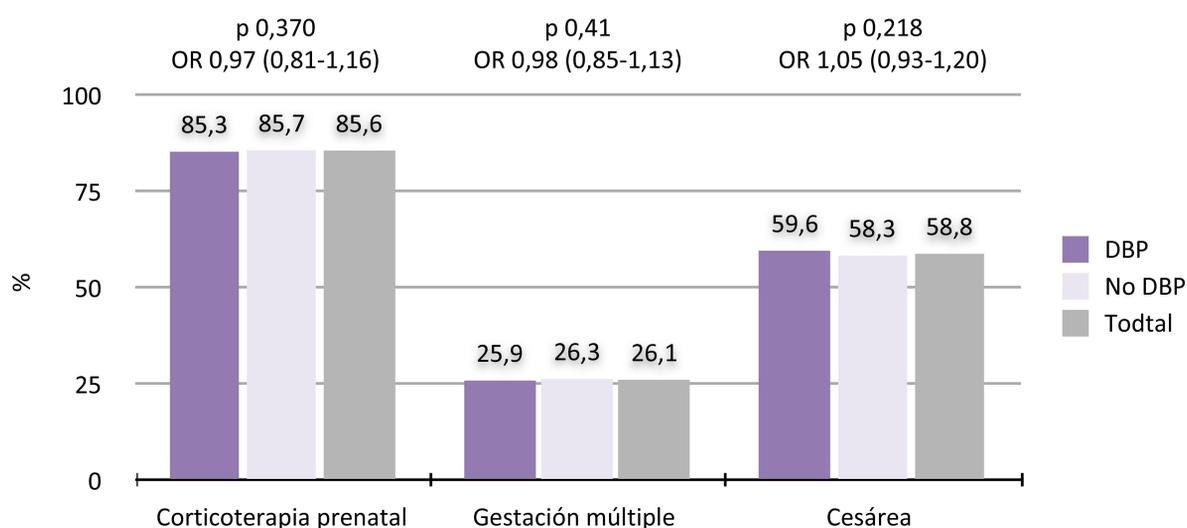


Figura 70. Características obstétricas y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

La edad gestacional media de este subgrupo de pacientes es de 26+2 semanas (DE: ±8 días), con una mediana de 26 semanas de gestación (Tabla 33). La edad gestacional media de los que desarrollan DBP es menor para el Grupo-1 (Tabla 33).

Tabla 33. Asociación de la edad gestacional y el peso al nacimiento con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

	DBP N = 1.434	No DBP N = 2.853	Total N = 4.287	p valor
Edad gestacional media semanas (DE, días)	25+6 (±8)	26+3 (±7)	26+2 (±8)	<0,001
Peso medio gramos (DE, gramos)	798,4 (±178,0)	911,7 (±190,1)	873,8 (±193,6)	<0,001

DBP: displasia broncopulmonar, N: número de casos; DE: desviación estándar

El peso medio al nacimiento es menor en el Grupo-1 (873,8 g) (DE: ±193,6 g) (Tabla 33).

Existe una proporción del 53,2% de varones, siendo de nuevo más frecuentes en el Grupo-1 o DBP (57,5% versus 51,1%) (Figura 71).

La presencia de defectos congénitos mayores (anexo 10.2) es significativamente mayor en el Grupo-1 (4,3% versus 2,2%) (Figura 71).

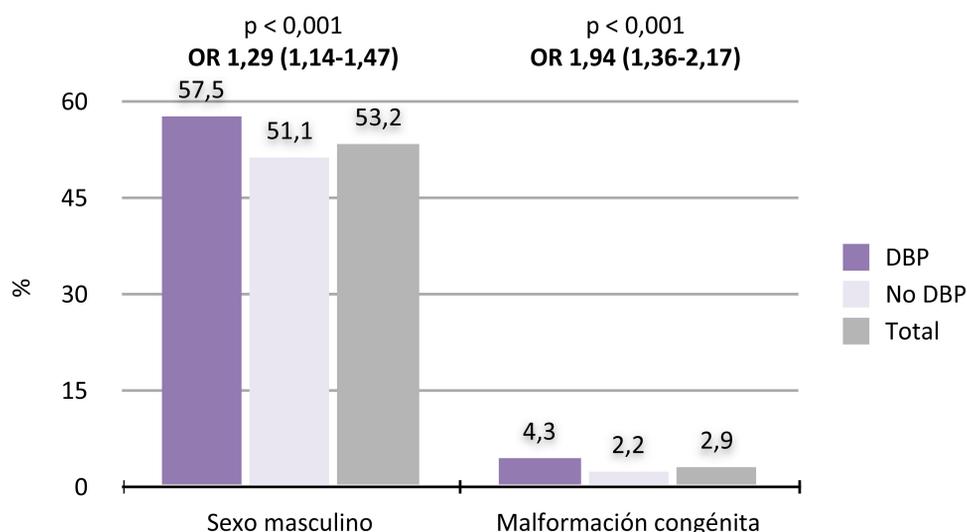


Figura 71. Asociación del sexo del recién nacido y la presencia de malformaciones congénitas con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

6.3.2. ESTABILIZACIÓN CARDIOPULMONAR EN SALA DE PARTOS EN LOS RECIÉN NACIDOS EXTREMADAMENTE PREMATUROS

Una quinta parte (22,6%) de los RNEPT, de menos de 28 semanas de gestación, presentan al minuto de vida una evaluación menor a 3 en el test de Apgar, no adaptándose adecuadamente al nacimiento y precisando una mayor ayuda para su estabilización inicial (*Figura 72*).

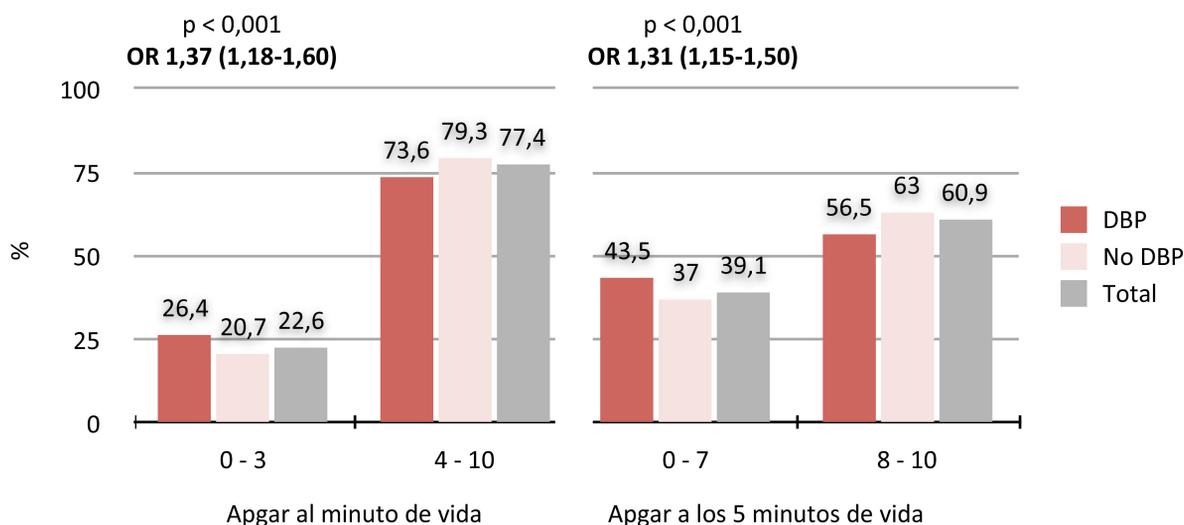


Figura 72. Apgar al minuto (izquierda) y a los 5 minutos de vida (derecha), y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

Este hecho se refleja en el elevado número de pacientes que precisan una ventilación con presión positiva intermitente a través de tubo endotraqueal (63,6%) y/o mascarilla (23,3%). Al analizar por

grupos, se observa que se intuba al 77,1% de los casos del Grupo-1 frente al 56,9% del Grupo-2. Del grupo de menores de 28 semanas de gestación, hay un 36,4% de la población que no ha precisado de intubación para la estabilización inicial, siendo este porcentaje menor en los pacientes con DBP (Figura 73).

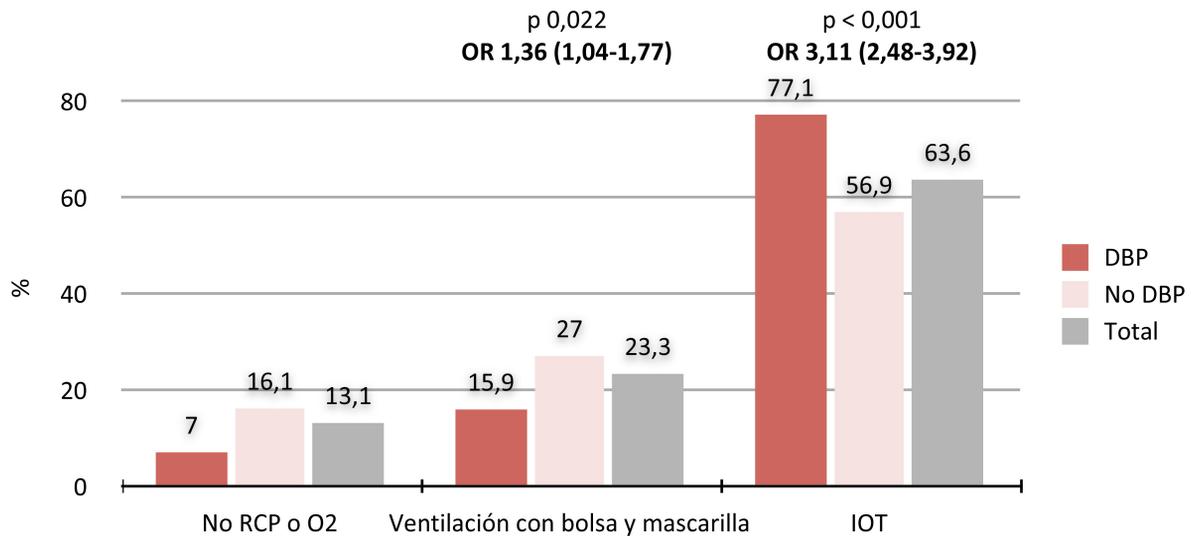


Figura 73. Medidas de estabilización cardiopulmonar en sala de partos y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

6.3.3. ESTRATEGIAS DE MANEJO RESPIRATORIO EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA EN LOS RECIÉN NACIDOS EXTREMADAMENTE PREMATUROS

El 96,3% de los pacientes que desarrollan DBP han recibido ventilación invasiva, frente a un 82,6% en el Grupo no DBP (Figura 74).

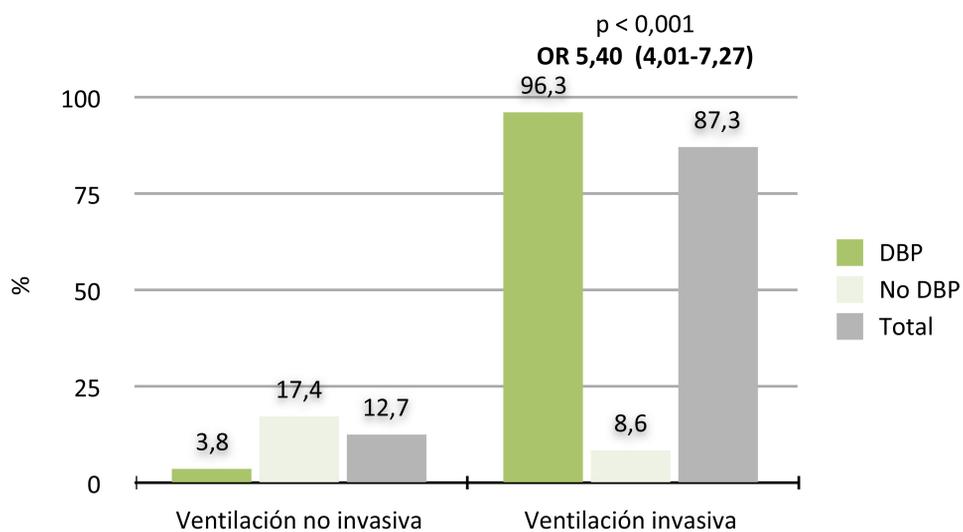


Figura 74. Soporte respiratorio en la Unidad de Neonatología y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

A pesar de que la necesidad de oxigenoterapia es muy elevada en el Grupo-2 (89,3%), la diferencia respecto al Grupo-1 resulta estadísticamente significativa (*Figura 75*). En ningún caso se hace referencia a la fracción inspirada de oxígeno administrado ni al tiempo de tratamiento.

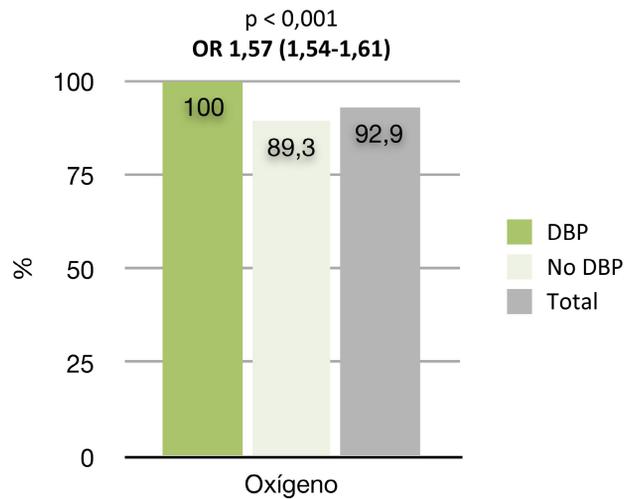


Figura 75. Terapia con oxígeno suplementario y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

Un 80,1% de los RNEPT reciben surfactante, con administración precoz del mismo en más de la mitad de los casos (54,6%), siendo significativamente mayor en los recién nacidos que desarrollan DBP (90,0% *versus* 75,1%), así como su administración en la primera hora de vida (64,0% *versus* 49,9%) (*Figura 76*).

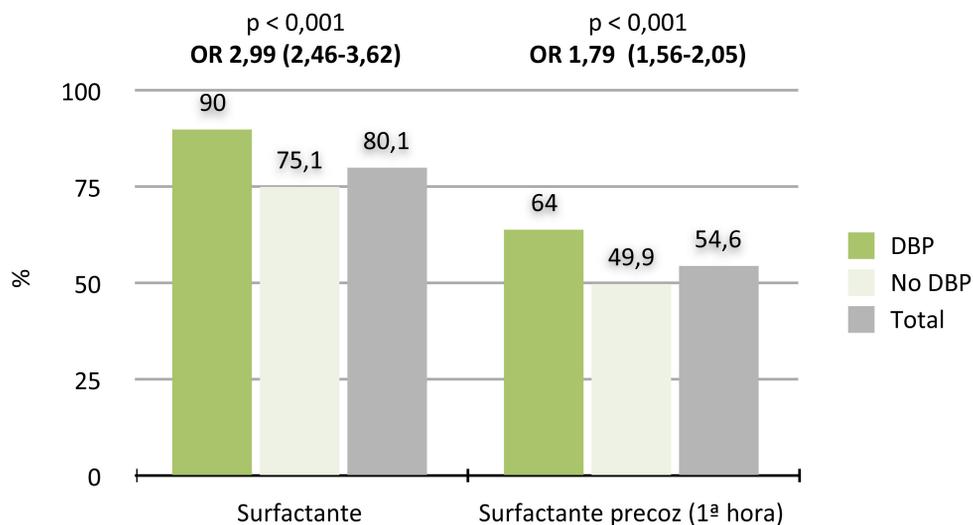


Figura 76. Terapia con surfactante y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

A los 28 días de vida, el 73% de los RNEPT recibían oxígeno, siendo esta frecuencia del 96,8% en el

Grupo-1 y del 60,5% en el Grupo-2 ($p < 0,001$) (OR 19,54; IC95%: 14,38-26,56). De los pacientes que han precisado oxígeno a los 28 días de vida, un 54,5% no lo necesita en la semana 36 de edad postmenstrual, representando este subgrupo el 37,6% de la población general.

El empleo de corticoides postnatales para la prevención o el tratamiento de la DBP es significativamente mayor (36,9%) en la población diagnosticada de DBP, aunque en un 9,2% de los que no se diagnostican de DBP también se emplearon ($p < 0,001$) (OR 5,76; IC95%: 4,86-6,83). El empleo global es de un 18,5%.

6.3.4. MORBILIDAD EN EL PERÍODO NEONATAL EN LOS RECIÉN NACIDOS EXTREMADAMENTE PREMATUROS

Dada su mayor inmadurez, esta subpoblación cuenta con un mayor riesgo de presentar morbilidad durante el periodo neonatal.

El diagnóstico de EMH es muy prevalente en la población de RNEPT (85,7%), siendo significativa la diferencia entre grupos. El neumotórax, aunque poco frecuente (4,0%), es más habitual en los pacientes del Grupo-1 (5,8% versus 3,1%) (Figura 77).

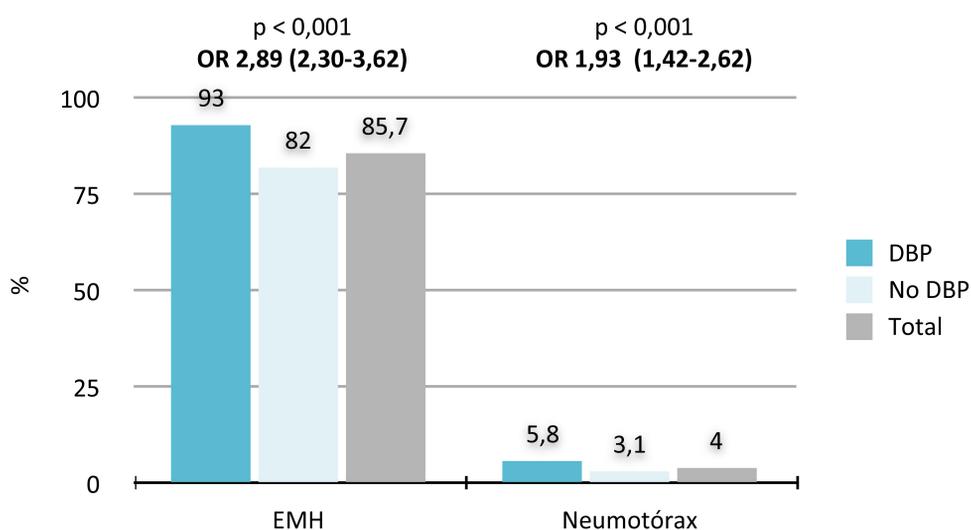


Figura 77. Morbilidad respiratoria y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

La ECN, con o sin necesidad de cirugía, es significativamente más frecuente en los pacientes diagnosticados de DBP (14,9% y 9,5% versus 8,1% y 4,8%, respectivamente) (Figura 78).

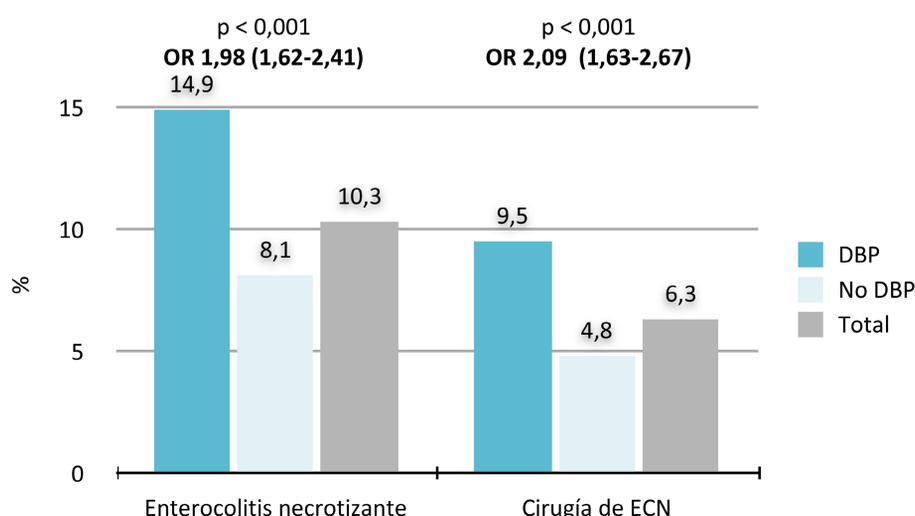


Figura 78. Morbilidad digestiva mayor y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

El diagnóstico de sepsis precoz se da en un 5,5% (Figura 79), sin hallarse diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, la sepsis tardía, con una frecuencia global del 46,9%, es significativamente más frecuente en el Grupo-1, donde la presentan dos tercios de los pacientes (63,8% versus 38,5%) (Figura 79).

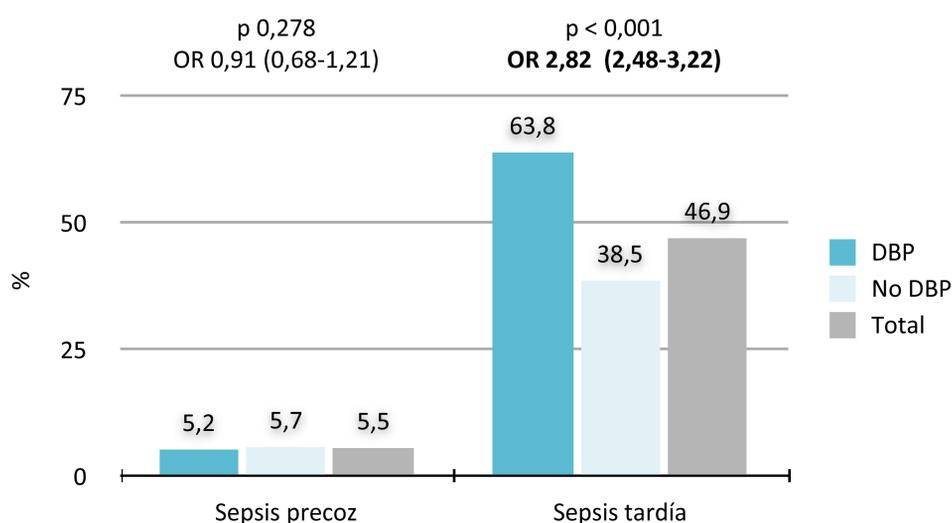


Figura 79. Morbilidad infecciosa y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

Son diagnosticados de DAP hemodinámicamente significativo que precisa tratamiento con ibuprofeno o indometacina aproximadamente la mitad de los recién nacidos de menos de 28 semanas de gestación (52,0%), siendo este diagnóstico ligeramente más frecuente en los diagnosticados de DBP (59,5% versus 48,2%). El 28,5% (362/2.252) de los pacientes extremadamente prematuros diagnosticados de DBP con presencia de DAP hemodinámicamente significativo que precisa tratamiento, han sido sometidos a ligadura quirúrgica (Figura 80).

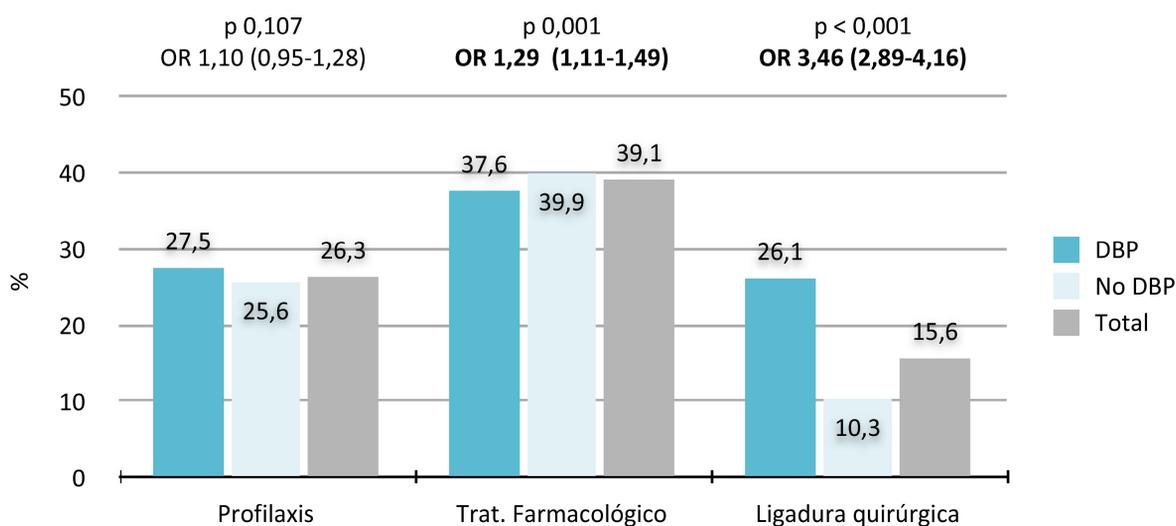


Figura 80. Estrategia de cierre del ductus arterioso y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

El 16,9% de los pacientes diagnosticados de DBP han sido intervenidos quirúrgicamente por alguna patología no relacionada con la ECN, DAP o ROP. Este número es significativamente mayor ($p < 0,001$) (OR 2,11; IC95%: 1,74-2,55) en este subgrupo de la población respecto a los no diagnosticados de DBP (8,8%).

Necesitan cirugía de ROP un 12,5%, precisándola con más frecuencia los pacientes que desarrollan DBP (22,0% *versus* 7,7%; $p < 0,001$, OR 3,37; IC95%: 2,79-4,05).

Al analizar la morbilidad neurológica, tanto la HIV grado III o IV, que está presente en el 16,0%, como la LPV, que afecta al 8,7%, se observa que son más frecuentes en los casos con DBP (*Figura 81*).

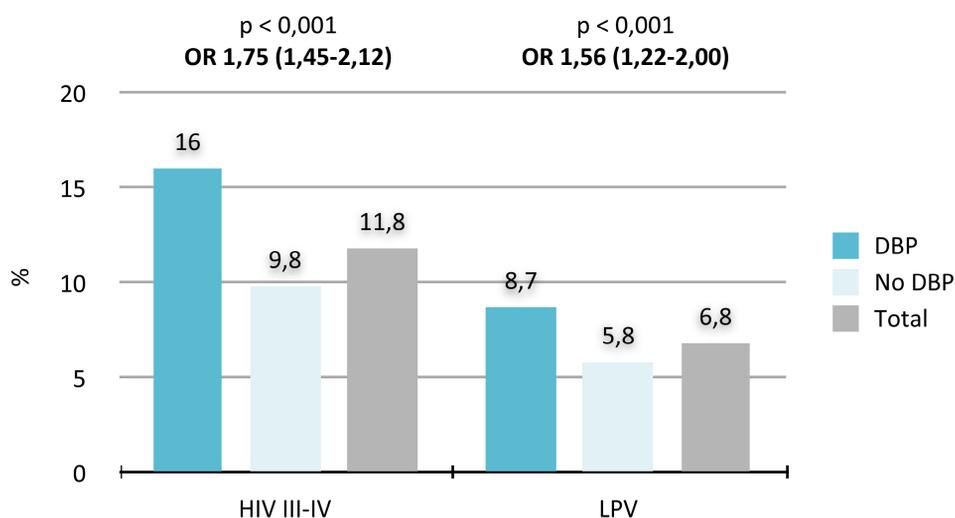


Figura 81. Morbilidad neurológica mayor y su asociación con la displasia broncopulmonar en los RNEPT.

La estancia media hospitalaria es de 88 días (DE: ± 36 días), incrementándose en 31 días en los pacientes diagnosticados de DBP respecto a los que no lo son. Los pacientes con DBP son dados de alta con una mayor edad gestacional (41 sg *versus* 38 sg) y un mayor peso (3.238 g *versus* 2.782 g) que los que no desarrollan DBP (Tabla 34).

Tabla 34. Estancia hospitalaria, edad gestacional al alta y peso al alta en los RNEPT.

	DBP N = 1.434	No DBP N = 2.853	Total N = 4.287	p valor
Estancia hospitalaria días (DE, días)	109 (± 43)	78 (± 27)	88 (± 36)	<0,001
Edad postmenstrual al alta semanas (DE, semanas)	41 (± 6)	38 (± 4)	39 (± 5)	<0,001
Alta antes de la semana 36 de edad postmenstrual N (%)	97 (6,8%)	714 (25,1%)	811 (19,0%)	<0,001
Peso al alta gramos (DE, gramos)	3.238,2 ($\pm 797,5$)	2.782,5 ($\pm 544,0$)	2.973,8 ($\pm 698,7$)	<0,001

DBP: displasia broncopulmonar; N: número de casos; DE: desviación estándar

6.3.5. IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO EN LOS RECIÉN NACIDOS EXTREMADAMENTE PREMATUROS

En la *Figura 82* se muestran las *odds ratio* con sus intervalos de confianza para los factores estudiados en el análisis univariante.

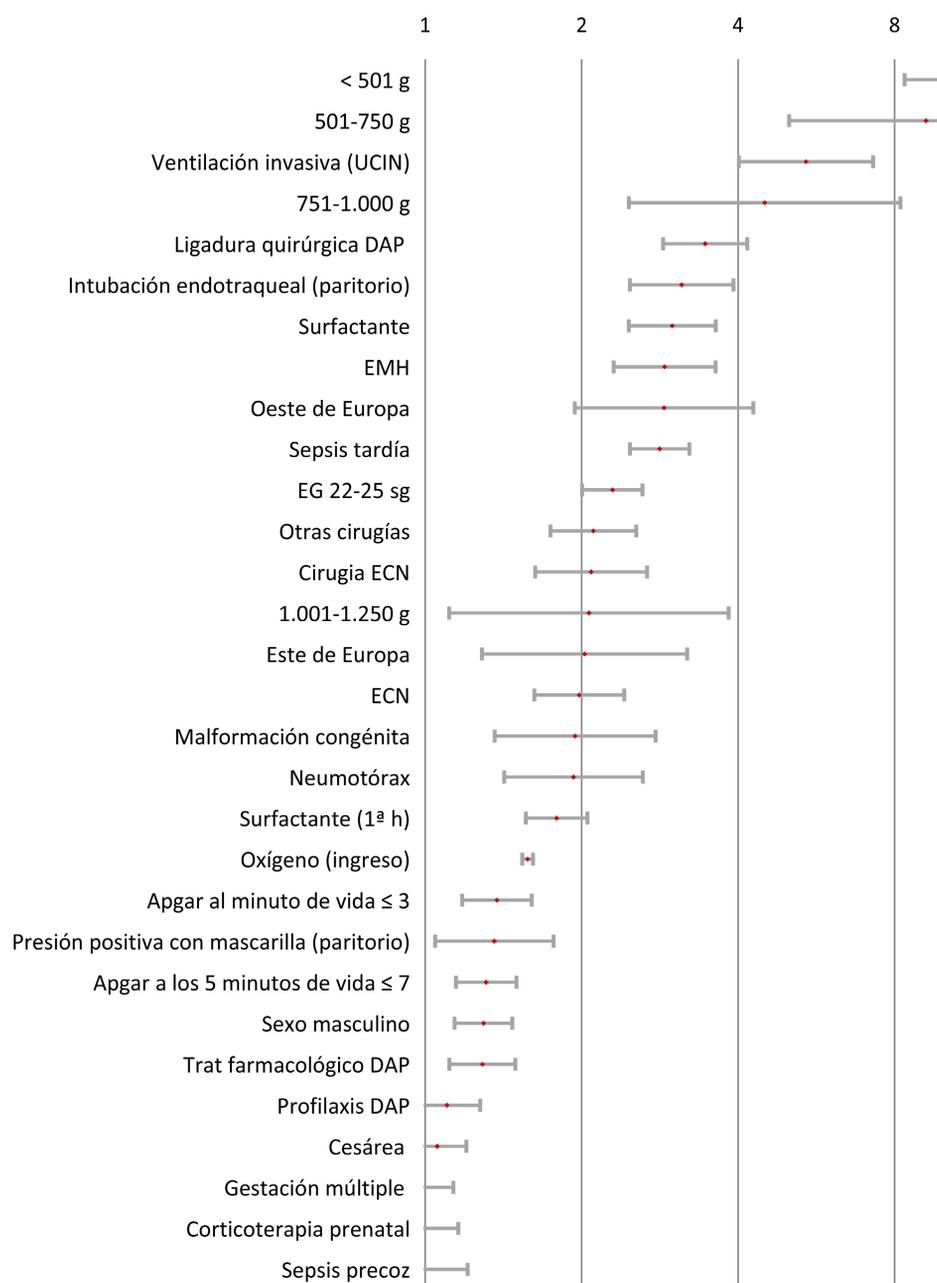


Figura 82. Factores de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar en los RNEPT (análisis univariante: *odds ratio* e intervalo de confianza).

6.3.5.1. Análisis multivariante en los recién nacidos extremadamente prematuros: factores obstétricos, epidemiológicos y puntuación de Apgar

Para los recién nacidos extremadamente prematuros, la población con mayor riesgo de desarrollar DBP, se ha ejecutado el análisis multivariante del mismo modo que para la población total; mediante regresión logística binaria para los datos epidemiológicos y el Apgar al nacimiento en un primer tiempo (*Tabla 35*), y ajustando según las medidas de soporte respiratorio, comorbilidad e

intervenciones quirúrgicas posteriormente (*Tabla 36 a Tabla 40*).

Tras el análisis de regresión múltiple inicial, no se identifican cambios significativos respecto a la población global, siendo factores asociados a la DBP la menor edad gestacional, el menor peso al nacimiento, el sexo masculino, la presencia de malformaciones congénitas, la puntuación de Apgar menor a 8 a los 5 minutos de vida y la zona europea de nacimiento del paciente (*Tabla 35*).

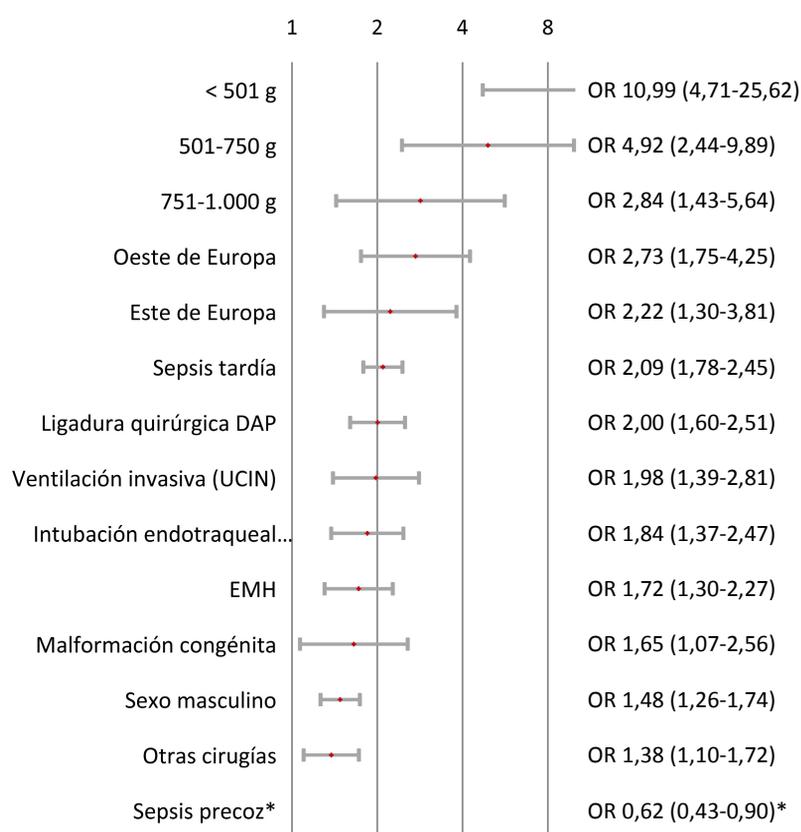
Tabla 35. Modelo de regresión logística binaria para los datos obstétricos, epidemiológicos y la puntuación de Apgar en los RNEPT.

Variab les	p valor	OR (IC 95%)
Región de origen:	<0,001	
○ Norte	1	
○ Oeste	0,017	1,80 (1,11-2,91)
○ Este	<0,001	2,82 (1,85-4,29)
Edad gestacional (semanas):		
○ 22 – 25	<0,001	1,39 (1,19-1,64)
○ 26 – 27	1	
Peso (gramos):	<0,001	
○ < 501	<0,001	17,27 (8,15-36,56)
○ 501 – 750	<0,001	7,79 (4,18-14,51)
○ 751 - 1.000	<0,001	4,12 (2,24-7,58)
○ 1.001 - 1.250	0,025	2,04 (1,09-3,82)
○ ≥1.251	1	
Sexo masculino	<0,001	1,55 (1,340 -1,782)
Malformación congénita	0,003	1,82 (1,223-2,706)
Apgar a los 5 minutos ≤7	0,003	1,24 (1,079-1,436)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

6.3.5.2. Análisis multivariante en los recién nacidos extremadamente prematuros: factores obstétricos, epidemiológicos, relacionados con la estabilización cardiopulmonar , soporte ventilatorio y morbilidad asociada

El resultado del análisis multivariante completo se representa en la *Figura 83*, con el valor de OR y sus intervalos de confianza al 95%.



*Línea de intervalo de confianza no visualizada en la figura por tener un valor de *odds ratio* <1

Figura 83. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de displasia broncopulmonar en los recién nacidos extremadamente prematuros (*odds ratio* e intervalo de confianza al 95%).

A continuación, e igual que para la población de RNMP, se analizan los resultados de la regresión logística según las variables de agrupación empleadas durante todo el estudio.

En los RNEPT, procedentes de Europa del oeste como del este, el riesgo de desarrollar DBP es dos veces mayor respecto a los nacidos en el norte de Europa (*Tabla 36*).

La edad gestacional pierde la significación evidenciada en el análisis univariante, persistiendo como factor asociado al desarrollo de DBP el peso al nacimiento. Tomando como referencia a los recién nacidos con un peso al nacimiento mayor a 1.250 g, que presentan una frecuencia de DBP de un 9,4%, los pacientes con un peso al nacimiento de 751 a 1.000 g prácticamente triplican la frecuencia, los que presentan un peso al nacimiento entre 501 y 750 g lo multiplican por cinco, y el tener un peso al nacimiento menor a 501 g supone un incremento en el riesgo 11 veces superior (*Tabla 36*).

Entre los recién nacidos más inmaduros, el riesgo de desarrollar DBP es prácticamente 1,5 veces superior en los varones (*Tabla 36*).

Tabla 36. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (características obstétricas y epidemiológicas).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
Región:	<0,001	
○ Norte	1	
○ Oeste	<0,001	2,73 (1,75-4,25)
○ Este	0,004	2,22 (1,30-3,81)
Peso (gramos):	<0,001	
○ < 501	<0,001	10,99 (4,71-25,62)
○ 501 – 750	<0,001	4,92 (2,44-9,89)
○ 751 - 1.000	0,003	2,84 (1,43-5,64)
○ 1.001 - 1.250	0,137	1,70 (0,84-3,44)
○ ≥1.251	1	
Sexo masculino	<0,001	1,48 (1,26-1,74)
Malformación congénita	0,024	1,65 (1,07-2,56)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

La puntuación de Apgar menor a 4 al minuto y menor a 8 a los 5 minutos de vida no se asocian al desarrollo de DBP. La reanimación avanzada con necesidad de intubación endotraqueal en sala de partos se encuentra asociada a un mayor riesgo de desarrollar DBP, incrementando 1,8 veces el riesgo respecto a aquellos que no precisan medidas de estabilización en paritorio o que sólo precisan oxígeno suplementario. Sin embargo, este riesgo no aumenta en los pacientes que reciben ventilación mediante bolsa y mascarilla (*Tabla 37*).

Tabla 37. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (estabilización en sala de partos).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
Estabilización cardiopulmonar:	<0,001	
○ Intubación endotraqueal	<0,001	1,84 (1,37-2,47)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

La ventilación invasiva en la Unidad de Neonatología incrementa el riesgo de DBP respecto al soporte ventilatorio con ventilación no invasiva (VNI). La administración de surfactante, precoz o posterior, no ejerce efecto sobre el desarrollo de DBP (*Tabla 38*).

Tabla 38. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (manejo respiratorio).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
Soporte respiratorio:		
○ Ventilación invasiva	<0,001	1,98 (1,39-2,81)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Permanece la asociación identificada entre presencia de EMH y necesidad de cirugía para el desarrollo de DBP. La sepsis tardía duplica el riesgo de DBP. La sepsis precoz es el único factor que disminuye el riesgo de desarrollo de DBP (*Tabla 39*).

Tabla 39. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (morbilidad).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
EMH	<0,001	1,71 (1,30-2,27)
Sepsis precoz	0,012	0,62 (0,43-0,90)
Sepsis tardía	<0,001	2,09 (1,78-2,45)
Otras cirugías	0,005	1,38 (1,10-1,72)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; EMH: enfermedad de membrana hialina

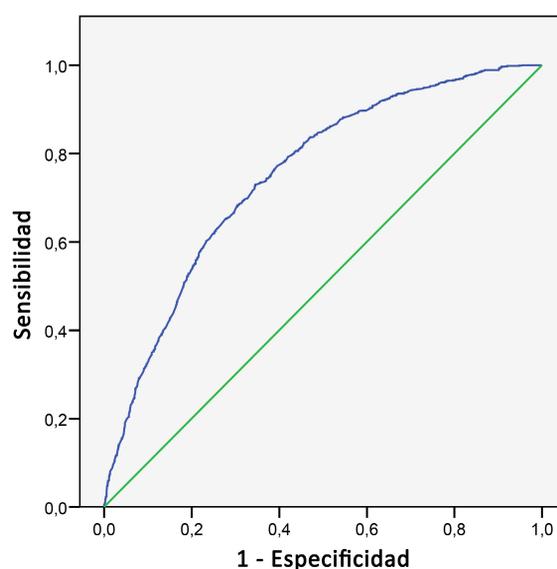
El DAP hemodinámicamente significativo cuando precisa tratamiento mediante ligadura quirúrgica se asocia a DBP, duplicando el riesgo de desarrollarla (*Tabla 40*).

Tabla 40. Modelo de regresión logística binaria en los RNEPT (morbilidad relacionada con el DAP).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
DAP hemodinámicamente significativo		
○ Ligadura quirúrgica	<0,001	2,00 (1,60-2,51)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; DAP: ductus arterioso persistente

La capacidad predictiva evaluada mediante el test de Hosmer-Lemeshow es de 0,161, y se obtiene una capacidad discriminativa del 75,1% (73,5-76,8%) (*Figura 84*).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 84. Área bajo la curva ROC del modelo de análisis multivariante en los recién nacidos extremadamente prematuros.

6.4. DIFERENCIAS EN LOS FACTORES DE RIESGO SEGÚN PAÍSES

Al analizar las características generales de la población se aprecia gran variabilidad en las tasas de DBP según el país de origen o la zona europea en la que han nacido los pacientes, persistiendo dichas diferencias en el análisis univariado. Por ello se analizan los factores que muestran una mayor asociación con los países que presentan peores tasas de DBP.

La *Tabla 41* refleja las características obstétricas y epidemiológicas de los pacientes según el país de origen.

Durante los 5 años de estudio, el empleo de esteroides prenatales es superior al 70% en todos los países, salvo en los números 2 (48,4%), 14 (42,2%) y 1 (4,8%). Los datos aportados por los países 1 y 2 son únicamente del año 2006, no así los del país 14, que incluye datos desde 2007 hasta 2010 (*Tabla 41*).

Las gestaciones múltiples oscilan entre 21-36%, salvo en el país número 2, donde destaca un elevado porcentaje de gestaciones múltiples (61,3%). Precisan parto por cesárea el 68,4%, con un rango que oscila entre 54-87% según país (*Tabla 41*).

Tabla 41. Características obstétricas y epidemiológicas según el país de origen.

País de origen	CC pren. (%)	Múltiple (%)	CST (%)	EG media (DE, días)	RNEPT (%)	Peso media (DE)	Varones (%)	Defecto c. (%)	Tasa DBP (%)
11	76,0	23,6	62,8	30+1 (±10)	8,0	1.499,1 (±341,4)	54,1	6,3	1,3
16	91,5	31,1	74,0	29+1 (±15)	26,6	1.241,9 (±393,6)	57,7	2,6	16,7
3	88,4	24,2	65,7	29+2 (±13)	24,7	1.251,6 (±364,5)	55,1	1,0	7,6
4	87,1	21,5	70,6	29+0 (±14)	30,9	1.148,0 (±331,2)	57,0	5,7	19,5
5	87,6	33,7	66,4	28+6 (±13)	28,4	1.134,1 (±266,9)	52,7	3,2	14,4
6	79,9	32,7	80,3	29+2 (±13)	21,8	1.268,3 (±370,9)	52,3	6,7	11,5
7	87,3	32,3	74,3	29+0 (±14)	27,1	1.201,1 (±376,8)	55,7	1,8	13,6
9	80,1	36,4	87,1	28+5 (±15)	30,3	1.134,7 (±307,8)	55,1	2,5	8,6
10	91,0	29,3	60,2	28+6 (±15)	31,8	1.217,9 (±374,1)	53,1	2,1	35,5
13	92,2	32,5	55,1	27+6 (±18)	46,8	1.056,6 (±395,5)	54,8	5,5	14,3
15	91,7	34,9	72,7	29+3 (±13)	18,3	1.230,7 (±363,2)	50,0	2,8	12,0
1	4,8	28,6	57,1	29+0 (±10)	28,6	1.165 (±195,2)	61,9	4,8	4,8
2	48,4	61,3	74,2	29+6 (±11)	6,5	1.266,3 (±189,6)	54,8	0	6,5
8	73,8	35,4	80,1	28+5 (±16)	32,8	1.170,7 (±369,0)	52,4	3,6	9,1
12	76,5	28,9	59,0	28+1 (±14)	39,5	1.074,7 (±236,0)	50,7	9,0	17,6
14	42,2	22,5	85,6	29+6 (±9)	4,8	1.447,3 (±383,6)	50,3	4,5	26,2
17	91,4	31,4	54,3	29+1 (±14)	25,7	1.207,6 (±370,9)	54,3	2,9	11,4

CC pren: corticoides prenatales; Múltiple: gestación múltiple; CST: nacimiento por cesárea; EG: edad gestacional; DE: desviación estándar; RNEPT: recién nacido extremadamente prematuro; Peso: peso de recién nacido; Defecto c.: defecto congénito

En cuanto a la edad gestacional, la mayoría de países presentan un porcentaje de RNEPT en torno al 20-30%. Sin embargo, el número de casos de RNEPT registrados por los países número 11 (8,0%), 2 (6,5%) y 14 (4,8%), es significativamente menor. Este hecho está ligado a mayores pesos medios al nacimiento (superiores a 1.400 g) en los países 11 y 14 (Tabla 41).

Existe predominio de varones en todos los países (Tabla 41).

Asumiendo una igualdad en las características de la población respecto a las variables epidemiológicas (edad gestacional, peso de recién nacido, gestación múltiple, modalidad de parto, sexo, administración de esteroides prenatales, y presencia de malformación congénita) y la puntuación obtenida en el test de Apgar, se obtiene una frecuencia de DBP esperada en cada país y/o zona de Europa reflejadas en la Tabla 42.

La frecuencia de DBP en el norte de Europa es similar a la prevista para las características perinatales de la población, alejándose de su tasa estimada en 0,1 puntos. Los países del oeste de Europa tienen

una frecuencia estimada de DBP del 14,6% teniendo en cuenta sus características poblacionales, mientras que su frecuencia real es superior en 1,1 puntos, aunque la diferencia ponderada respecto al número de pacientes es la menor (Tabla 42).

Tabla 42. Frecuencia real y estimada de displasia broncopulmonar según la región de origen.

Región de origen	Tasa real (%)	Tasa estimada (%)	Diferencia	Diferencia ponderada
Norte	4,1%	4,0%	0,1	0,00003047
Oeste	15,7%	14,6%	1,1	0,00000008
Este	13,8%	13,1%	0,7	0,00057049

Si se tienen en cuenta cada uno de los 17 países incluidos en la base de datos, la relación entre las frecuencias de DBP reales y estimadas para cada país se refleja en la Figura 85.

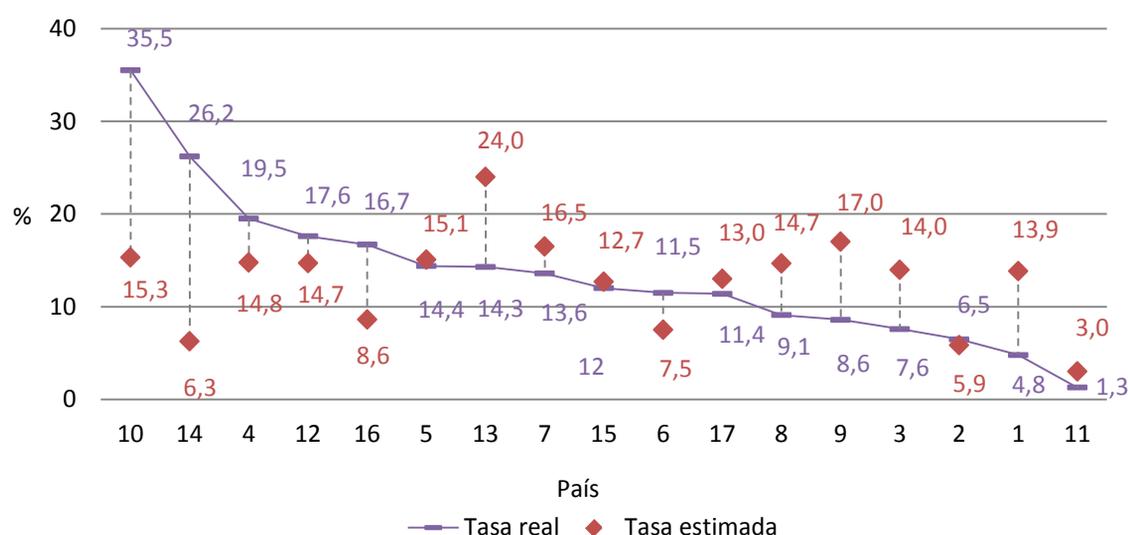


Figura 85. Frecuencias estimadas y reales de displasia broncopulmonar según el país de origen.

Con el objetivo de identificar los factores que presentan una mayor asociación con los países con peores tasas de DBP, se realiza un análisis de regresión logística que compara los factores asociados a la DBP entre los pacientes nacidos en los países con un mejor (países 1 y 11) y peor (países 10 y 14) resultado en la evolución respiratoria, tras realizar un ajuste inicial por las variables perinatales precoces (Tabla 43).

En los RNMP nacidos en los países con peores resultados en cuanto al desarrollo de DBP, destacan un mayor número de intubaciones en sala de partos, una mayor administración de surfactante intratraqueal, un diagnóstico más frecuente de ECN y sepsis tardía, y un mayor empleo de ventilación

mecánica. En aquellos países con peor tasa real de DBP, el diagnóstico de neumotórax es inferior y destaca una menor administración precoz de surfactante intratraqueal (*Tabla 43*).

Tabla 43. Regresión logística entre los países con mejor y peor resultado en las tasas estimadas de displasia broncopulmonar.

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
Estabilización cardiopulmonar	<0,001	
○ Ventilación con mascarilla	<0,001	2,81 (2,14-3,68)
○ Intubación endotraqueal	<0,001	15,02 (9,48-23,81)
Surfactante	<0,001	3,61 (2,47-5,28)
Surfactante (1ª hora)	<0,001	0,32 (0,21-0,48)
Ventilación invasiva	<0,001	2,74 (1,96-3,84)
Neumotórax	0,045	0,51 (0,27-0,99)
Enterocolitis necrotizante	0,012	2,75 (1,25-6,06)
Sepsis tardía	<0,001	4,12 (2,98-5,71)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Se obtiene un valor de 0,164 en el test de Hosmer-Lemeshow y una capacidad discriminativa de un 87,6% (86,1-89,0%).

Entre los pacientes diagnosticados de DBP, en aquellos países con peores tasas reales de DBP, destaca el frecuente diagnóstico de EMH y sepsis tardía, y el mayor soporte respiratorio con ventilación invasiva precoz desde la sala de partos (*Tabla 44*).

Tabla 44. Regresión logística entre los países con mejor y peor resultado en las tasas estimadas de displasia broncopulmonar (neonatos con displasia broncopulmonar).

VARIABLES	p valor	OR (IC 95%)
Estabilización cardiopulmonar	0,010	
○ Intubación endotraqueal	0,026	9,49 (1,31-68,50)
EMH	<0,001	49,40 (11,18-218,31)
Sepsis tardía	0,007	9,88 (1,86-52,56)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; EMH: enfermedad de membrana hialina



7. DISCUSIÓN

Los nacimientos prematuros suponen entre el 5% y el 18% de los nacimientos en el mundo ^(1,2,14), situándose la tasa en un 7-8% en los países desarrollados ^(2,316). En España, según los datos aportados en el año 2012 por el Instituto Nacional de Estadística, el 6,9% de los nacimientos son prematuros, es decir, ocurren antes de la semana 37 de gestación, de los cuales el 13,3% son recién nacidos muy prematuros, menores de 32 semanas de gestación.

Una publicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que dispone de datos sobre tendencias en 65 países a nivel mundial, señala que todos, excepto tres países, han registrado un aumento en las tasas de nacimientos prematuros en los últimos 20 años. Este hecho puede explicarse, entre otras cosas, por un aumento de la edad materna y de los problemas de salud materna subyacentes, por un mayor uso de los tratamientos contra la infertilidad, que dan lugar a una mayor tasa de embarazos múltiples, y por los cambios en las prácticas obstétricas, como el aumento de las cesáreas realizadas antes de que el embarazo llegue a término ^(3,13).

Las complicaciones directas del nacimiento prematuro resultan en un millón de muertes al año en el mundo. Es posible afirmar que las estrategias de manejo descritas en la historia de la Neonatología han dado lugar a que la mortalidad de los recién nacidos muy prematuros disminuya progresivamente a lo largo de los años, con un descenso de la mortalidad hospitalaria de aproximadamente un 2% en los últimos 10 años (14,3% en el año 2000 *versus* 12,4% en el año 2009) ⁽⁷⁾. Aunque el mayor incremento de la supervivencia se ha producido principalmente en aquellas edades gestacionales más extremas, siguen representando el grupo de prematuros con mayor mortalidad ^(7,8,317). La mortalidad varía desde un 4,5% en los recién nacidos de más de 30 semanas de gestación hasta un 81,2% en los de menos de 23 semanas ⁽³¹⁸⁾. Al igual que ocurre con la edad gestacional al nacimiento, la mortalidad de los recién nacidos prematuros aumenta cuanto menor es el peso al nacimiento, oscilando en una población española de recién nacidos de muy bajo peso de principios de este siglo desde un 4,8% en aquellos recién nacidos de 1.251 a 1.500 g hasta un 74,4% en aquellos de menos de 501 g al nacimiento ⁽³¹⁸⁾.

Para estimar la mortalidad de la población total estudiada en el presente proyecto de investigación, además de los 16.139 casos analizados, se han incluido a aquellos recién nacidos muy prematuros nacidos vivos que fallecieron antes de las 36 semanas de gestación. Por lo tanto, la mortalidad global de esta población de recién nacidos muy prematuros nacidos vivos (19.145) en 17 países europeos entre los años 2006 a 2010 es de un 16,6% (3.173/19.145). Este porcentaje es ligeramente superior al descrito por Horbar en el año 2009 ⁽⁷⁾ y similar al publicado el año 2003 en el estudio MOSAIC (14,2%), que incluye a 4.908 recién nacidos muy prematuros de 10 países europeos. Dicho estudio

recoge un análisis independiente de la mortalidad en cada uno de los países participantes y evidencia una gran variabilidad en la mortalidad (desde un 7,9% en Alemania hasta un 24,7% en Polonia)⁽¹³⁾. Teniendo en cuenta la mortalidad estratificada por edad gestacional, las tasas descritas en la cohorte de este proyecto de Tesis se pueden superponer a las detalladas en un estudio de supervivencia y morbilidad realizado recientemente en una población francesa de recién nacidos de entre 22 y 34 semanas de gestación, donde la mortalidad en la población de prematuros de 25 semanas de gestación es del 59% y aumenta hasta el 93% en los prematuros de entre 27 y 31 semanas de gestación⁽⁹⁾. Cabe destacar la menor mortalidad de los pacientes en edades gestacionales más extremas, de menos de 25 semanas de gestación, hallada en la cohorte europea analizada en este proyecto respecto a la cohorte francesa mencionada previamente, donde la supervivencia de los pacientes de menos de 24 semanas de gestación es prácticamente nula⁽⁹⁾.

Este descenso de la mortalidad del prematuro conlleva un incremento global del número de recién nacidos prematuros. Este hecho, unido al aumento de la incidencia de la prematuridad^(5,319) y al descenso en el límite de la viabilidad, ha provocado que hoy en día la prematuridad sea considerada un problema de salud pública. Aunque la supervivencia sin ninguna morbilidad neonatal mayor (DBP, HIV, ECN) es de aproximadamente un 70% en los recién nacidos de muy bajo peso^(4,7,317), la prematuridad continúa siendo la principal causa de morbimortalidad perinatal en los países desarrollados, y condiciona un consumo importante de recursos y atención sanitaria a lo largo de posteriores períodos de la vida^(5,7,9).

En las últimas décadas, a pesar de la mejora en las estrategias de manejo respiratorio del prematuro y la profundización en el conocimiento fisiopatológico de la displasia broncopulmonar, no se ha documentado un descenso significativo en la incidencia de DBP en las diversas cohortes existentes a nivel mundial^(6,7,12,28,47,320). Hay publicaciones que asocian esta ausencia de descenso en las tasas de DBP al aumento de las tasas de prematuridad y de la supervivencia de los prematuros descritas previamente^(321,322), principalmente en aquellos prematuros de mayor riesgo para el desarrollo DBP, como los recién nacidos extremadamente prematuros y de extremado bajo peso^(6,7,28,323).

Existe una gran variabilidad en cuanto a la incidencia de la enfermedad en los diferentes estudios realizados, dificultando la comparación entre las diferentes publicaciones. Esta disparidad puede explicarse por las diferencias en el denominador empleado (total de recién nacidos, prematuros de menos de 37 semanas de gestación, recién nacido muy prematuro o recién nacido extremadamente prematuro) y debido a las numerosas definiciones empleadas para la DBP, desde sus inicios hasta la actualidad^(39,46).

La cohorte MOSAIC comunica una incidencia de DBP en Europa del 15,8%, definida como la necesidad de oxígeno en la semana 36 de edad postmenstrual en RNMP nacidos vivos⁽¹³⁾. Se trata de una tasa similar a la hallada por Ruegger en el año 2008 (14,7%)⁽³¹⁷⁾ y por Gagliardi⁽³²⁴⁾ entre 1999-2002 (15,9%), ambos en poblaciones de pacientes menores de 32 semanas de gestación o de menos de 1.500 g al nacimiento. En el presente proyecto de investigación no ha sido posible calcular incidencias de DBP por la falta de datos de algunos pacientes. A pesar de ello, es posible afirmar que la tasa de DBP según la definición de consenso del NICHD del año 2001, referida a la necesidad de oxígeno en la semana 36 de edad postmenstrual y que incluye los casos de DBP moderada-severa, es del 14,4%. Esta tasa se sitúa en la zona baja de las incidencias descritas, donde se citan incidencias de hasta un 20% o un 40%^(6,319,325,326). En referencia a los prematuros en mayor riesgo de desarrollar DBP, los recién nacidos extremadamente prematuros, la tasa de DBP hallada en el proyecto es del 33,4%, también discretamente inferior a la descrita en la publicación del NICHD en el año 2010 (42%)⁽¹²⁾.

La conferencia de consenso del NICHD del año 2001 estableció que la necesidad de oxígeno durante los primeros 28 días de vida representa el mayor valor predictivo en cuanto a la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual y, por lo tanto, de desarrollar DBP. Teniendo en cuenta este criterio de oxígeno durante 28 días en una población valenciana de recién nacidos extremadamente prematuros (intervalo de años 2000-2005), se describen tasas del 40% en los prematuros de 25-27 semanas y 67% en los menores de 800 g⁽³²²⁾.

El registro de EuroNeoNet no hace referencia en ninguna de sus variables a la necesidad de oxígeno durante 28 días. Recoge la variable de necesidad de oxígeno a los 28 días de vida, que en algunos estudios se emplea como criterio diagnóstico de DBP. De la cohorte global estudiada en esta Tesis Doctoral, el 35,2% recibe oxígeno a los 28 días de vida y el 44,9% de los pacientes que precisaron oxígeno a los 28 días de vida fueron diagnosticados de DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual. En los recién nacidos extremadamente prematuros analizados, el 73% precisó oxígeno a los 28 días de vida.

La definición de consenso del NICHD clasifica la displasia broncopulmonar según distintos grados por severidad: leve, moderada y severa. El empleo de esta definición aumenta el número de casos diagnosticados de DBP respecto a la definición que contempla el oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, ya que incorpora a los recién nacidos que, a pesar de no recibir oxígeno en la semana 36 de EPM, sí lo han recibido durante 28 días. Existen publicaciones que describen incrementos en la tasa de DBP de hasta un 26% (42% *versus* 68%)⁽¹²⁾. En la cohorte de recién nacidos muy prematuros

de este proyecto de investigación es posible realizar una aproximación a las tasas de DBP leve, ya que el 55,1% de los pacientes que precisaron oxígeno a los 28 días de vida no lo necesitaron en la semana 36 de edad postmenstrual. Es decir, un 55% del 35,2% que recibía oxígeno a los 28 días, no lo precisó a las 36 semanas de EPM. Teniendo este dato en cuenta, la clasificación por gravedad de la DBP se divide en un 16,2% de casos de DBP leve y un 14,4% de casos de DBP moderada-severa, siendo la tasa global de DBP en los recién nacidos muy prematuros del 30,6%.

A pesar de que existen grandes diferencias en las tasas de DBP de los recién nacidos prematuros en función del lugar de nacimiento, destaca la baja tasa de DBP presente en los países englobados en el conjunto del norte de Europa (4,1%), situación que persiste a pesar de ajustar las tasas de DBP por las características epidemiológicas de la población (edad gestacional, peso de recién nacido, gestación múltiple, modalidad de parto, sexo, administración de esteroides prenatales, presencia de malformación congénita y la puntuación obtenida en el test de Apgar). Por otro lado, resulta significativa la mayor tasa del oeste de Europa respecto al este (15,7% *versus* 13,8%).

Es sabido que la DBP es el resultado final de un proceso inflamatorio dinámico modulado por numerosos factores. Múltiples estudios han evaluado los factores perinatales que pudieran tener impacto en la incidencia y evolución posterior de la DBP. La mayoría de ellos se han realizado en cohortes de reducido tamaño, resultando complicado extraer conclusiones. Además, existe cierta dificultad a la hora de compararlos por la disparidad en el criterio empleado para la selección de la cohorte a estudio, bien edad gestacional o el peso al nacimiento. El presente proyecto de investigación es un estudio multicéntrico que incorpora a 17 países europeos, englobados en tres regiones diferenciadas geográficamente, que aporta un gran número de pacientes, seleccionando la población menor de 32 semanas para intentar identificar los factores asociados al desarrollo de la DBP.

Siendo el pulmón inmaduro el factor fundamental sobre el cual se inicia el proceso que finaliza con el desarrollo de la displasia broncopulmonar, es de esperar que la incidencia de la DBP sea inversamente proporcional a la edad gestacional, hipótesis que ha sido confirmada en numerosos estudios a lo largo de la historia de la Neonatología, con incidencias que oscilan entre un máximo del 100% en aquellos prematuros de menos de 23 semanas de gestación, y una incidencia menor al 1% en los prematuros de más de 30 semanas de gestación^(327,328). La cohorte analizada en el presente proyecto también mantiene una asociación negativa respecto a la edad gestacional, con una tasa de DBP, definida como la necesidad de oxígeno en la semana 36 de edad postmenstrual, del 52,7% en la población de 23 semanas, 15,3% en los prematuros de 28 semanas y 2,7% en los de 31 semanas de

gestación. La tasa global para los recién nacidos de menos de 28 semanas de gestación es del 33,4%.

Además del descenso de la incidencia de DBP que ocasiona el aumento de la edad gestacional, también ha sido identificada como factor de riesgo independiente para el desarrollo de displasia broncopulmonar. Tomando como referencia la edad gestacional superior a 30 semanas, con una frecuencia de DBP del 2,7%, el nacimiento con una edad gestacional de 28 a 30 semanas incrementa el riesgo de desarrollar DBP 1,4 veces, y nacimientos con una edad gestacional de 26-27 semanas o 22-25 semanas lo incrementan 1,7 veces.

La tasa de displasia broncopulmonar también presenta una relación inversa con el peso al nacimiento, habiéndose publicado tasas de DBP que varían desde un 57% en aquellos recién nacidos de 501 a 750 g al nacimiento, a un 32% en los que pesan 751 a 1.000 g, 14% en los que pesan 1.001 a 1.250 g y 6% en los pacientes entre 1.251 y 1.500 g⁽⁶⁾. En el presente estudio, donde la tasa media de DBP es de un 14,4%, las tasas estratificadas por el peso al nacimiento son ligeramente menores a las descritas previamente por Fanaroff: 61,0% en los recién nacidos de menos de 501 g; 45,5% en los de 501-750 g; 25,7% en los de 751 a 1.000 g; 10,8% en los de 1.001 a 1.250 g; y 3,8% en los de más de 1.250 g al nacimiento. Mediante el análisis de regresión logística, también se ha identificado el peso al nacimiento como un factor de riesgo independiente de DBP. En este caso, y tomando como referencia la población de más de 1.250 g al nacimiento, con una tasa de DBP de un 3,8%, un peso al nacimiento de 1.001 a 1.250 g duplica el riesgo de DBP; un peso al nacimiento entre 751 y 1.000 g prácticamente triplica el riesgo; y un peso menor a 501 g lo multiplica por 12.

La evidencia disponible y los estudios sobre epidemiología muestran que la DBP afecta de manera predominante a recién nacidos con peso al nacimiento inferior a 1.250 g⁽⁴¹⁾, siendo su incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional.

En esta Tesis Doctoral destaca la mayor repercusión que supone en el incremento de las tasas de DBP el extremado bajo peso al nacimiento respecto a la extremada prematuridad. Este hecho podría explicarse debido a la presencia de pacientes pequeños para su edad gestacional y a la presencia de pacientes con restricción del crecimiento intrauterino en la cohorte, teniendo en cuenta que hay estudios que demuestran una asociación positiva entre la DBP y la restricción del crecimiento intrauterino⁽³²⁸⁾. Así como la edad gestacional es una medida fija e independiente tanto del peso al nacimiento como del crecimiento intrauterino, no ocurre lo mismo con el peso al nacimiento que depende tanto de la edad gestacional como del crecimiento intrauterino. Por lo tanto, la presencia de neonatos con RCI agrava el efecto del peso, en probable relación a un peor desarrollo pulmonar

asociado al RCI.

Las tasas de DBP en relación a la edad gestacional y el peso al nacimiento que se han descrito en esta Tesis Doctoral, son similares a las publicaciones más recientes que describen la DBP como una enfermedad del recién nacido más inmaduro y de menor peso al nacimiento⁽⁴⁰⁾. De hecho, la edad gestacional media de nuestros casos diagnosticados de DBP es de 27 semanas de gestación y el peso medio al nacimiento de 913 g, ambos significativamente menores en el grupo no diagnosticado de DBP.

Aunque la menor edad gestacional y el bajo peso neonatal asociados a un menor desarrollo pulmonar son claves en el desarrollo de DBP, el daño pulmonar se agrava considerablemente con la presencia de otros factores como la restricción al crecimiento intrauterino citada previamente, la exposición a oxígeno suplementario, los mecanismos proinflamatorios pre y/o postnatales, y los déficits nutricionales que comprometen la maduración y reparación pulmonar. Recientemente se investiga también la importancia de factores que ocasionan predisposición genética para el desarrollo de la displasia broncopulmonar, clásicamente ligada a factores extrínsecos.

Es bien conocido que el tratamiento esteroideo en la gestante con amenaza de parto prematuro reduce tanto la morbilidad como la mortalidad cuando acontece el nacimiento prematuro. De forma progresiva y tras la recomendación publicada en 1994 por el NICHD, se ha generalizado el empleo de la terapia materna con corticoides en aquellas gestantes con amenaza de parto prematuro. En la actualidad, tanto en el presente proyecto de investigación como en otras publicaciones, el porcentaje de pacientes con una edad gestacional inferior a 32 semanas de gestación que reciben tratamiento prenatal con corticoides es de un 80-85%^(6,317,324,328,329). En la cohorte del presente proyecto se evidencia un aumento en el tratamiento con corticoides prenatales en los dos últimos años de estudio, siendo este incremento superior en los pacientes que no desarrollan DBP. ¿Podría este hecho sugerir un menor desarrollo de DBP tras el tratamiento prenatal con corticoides? La respuesta no está soportada por el diseño de este proyecto de investigación.

Aunque algunos estudios refieren un menor empleo de corticoterapia prenatal a menor edad gestacional⁽³²⁹⁾, este estudio arroja lo contrario, siendo precisamente mayor el empleo de corticoides prenatales en las edades gestacionales más extremas, tanto en el grupo DBP como no DBP.

Ante la recomendación de emplear corticoides prenatales en aquellas gestantes en riesgo de parto prematuro, además de señalarse el descenso de la mortalidad, se enfatizó en el descenso en la incidencia de enfermedad de membrana hialina para la mayoría de los autores. El análisis de este

proyecto de investigación confirma el descenso en la frecuencia de EMH (4,7%). Asociado a este descenso en la EMH, se observa un descenso significativo en la necesidad de soporte respiratorio invasivo y oxigenoterapia, sin que la generalización de la corticoterapia prenatal suponga un aumento en la frecuencia de sepsis precoz ni enterocolitis necrotizante.

Estos hallazgos han ocasionado que la terapia materna con esteroides prenatales haya sido propuesta como factor preventivo de DBP ^(149,330). No obstante, en la cohorte analizada de recién nacidos muy prematuros, donde la terapia materna con corticoides prenatales está ampliamente extendida, con una frecuencia media de empleo del 84,8%, el análisis univariante no muestra diferencias estadísticamente significativas en el empleo de corticoide prenatal entre los prematuros que desarrollan DBP y los que no la desarrollan (86,1% *versus* 84,6%). El análisis multivariante tampoco identifica a la terapia prenatal con corticoides como factor preventivo independiente para el desarrollo de DBP. El resultado obtenido en el análisis de los recién nacidos más inmaduros, de menos de 28 semanas de gestación, ha sido similar. Una explicación a la no asociación entre la DBP y el empleo de corticoides prenatales pudiera residir en el aumento de la supervivencia producido en los recién nacidos más inmaduros que posteriormente serán candidatos a desarrollar DBP. Otros estudios con resultados similares, además de la causa previa, refieren que esta ausencia de asociación puede deberse a la introducción en el análisis multivariante de otros factores que actúan de forma intermedia entre la administración de corticoides prenatales y la DBP, y que se asociarían negativamente con la administración de corticoides prenatales, como es el caso de la VM y el DAP ^(324,328,331,332). De esta manera se oculta el efecto protector de los corticoides prenatales en el desarrollo de la DBP ⁽³²⁴⁾.

Sin embargo, sí que existen publicaciones que identifican una capacidad preventiva del tratamiento con corticoides prenatales en el desarrollo de DBP, pero sólo en el caso de los prematuros que han recibido un tratamiento completo, y no parcial ⁽³³⁰⁾. En esta Tesis Doctoral se han incluido ambas situaciones bajo el mismo ítem, no pudiendo ser valorado el efecto del tratamiento completo respecto al tratamiento parcial o incompleto.

El 2-4% de los recién nacidos en Europa proviene de una gestación múltiple, con un incremento de este porcentaje a lo largo de los últimos 20 años ^(127,323). La tasa de gestaciones múltiples en la cohorte de este estudio de recién nacidos de menos de 32 semanas es del 32%, similar a lo señalado por otros autores para poblaciones de características similares ⁽³¹⁷⁾. En publicaciones que incluyen población estadounidense, las tasas de gestaciones múltiples son discretamente menores a las europeas ⁽³²³⁾. El aumento del número de gestaciones múltiples ha sido identificado como una de las

causas que justifica el aumento del número de partos prematuros, ya que la prematuridad ocurre en el 5-10% de las gestaciones únicas y aumenta hasta un 40-60% en las gestaciones múltiples^(127,333). La asociación entre prematuridad y gestaciones múltiples puede inducir a pensar que los pacientes que nacen tras una gestación múltiple pueden presentar un mayor riesgo para el desarrollo de DBP. Este hecho no ha sido probado en esta Tesis Doctoral. Contrariamente a lo que se podría esperar, en este estudio los prematuros nacidos tras una gestación múltiple presentan una menor tendencia a desarrollar DBP, sin que sea una característica que se asocie de forma independiente con el desarrollo de DBP. El hecho de que en esta cohorte exista una presencia superior de gestaciones múltiples en los recién nacidos menos prematuros, puede apoyar este hallazgo (26,1% en los menores de 28 semanas *versus* 32,0% del total de menores de 32 semanas de gestación).

En publicaciones de las últimas cinco décadas, el nacimiento por cesárea ha sido propuesto como factor de riesgo para el desarrollo de DBP, en relación a la mayor presencia de edema pulmonar en los neonatos nacidos tras cesárea, principalmente cesáreas electivas sin que se haya iniciado el trabajo de parto⁽³³⁴⁾. En el análisis de este estudio, donde más de dos tercios (68,4%) de la población nacen mediante cesárea, se evidencia que el número de nacimientos por cesárea ha ido en aumento a lo largo de los cinco años del estudio. Este aumento en el número de cesáreas puede estar relacionado con la modificación de las indicaciones sobre la misma, en función del aumento de la supervivencia y la disminución de secuelas a largo plazo en los recién nacidos más inmaduros. Aún así, la indicación de nacimiento mediante cesárea es menor en aquellos prematuros más inmaduros (68,4% en los RNMP *versus* 58,8% en los RNEPT), resultando este hallazgo en consonancia con las recomendaciones actuales⁽³²⁹⁾.

Aunque el nacimiento por cesárea ha sido propuesto como factor de riesgo para el desarrollo de DBP, y a pesar de que el porcentaje de cesáreas es mayor en la población más inmadura (menor de 28 semanas de gestación) diagnosticada de DBP y no así en la cohorte global (menores de 32 semanas de gestación) con DBP, en ninguna de las dos muestras analizadas en esta Tesis Doctoral se observa que el nacimiento por cesárea sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP.

El nacimiento prematuro es al mismo tiempo más común en el sexo masculino, siendo varones alrededor el 55% de todos los nacimientos prematuros. El sexo masculino ha sido uno de los factores que desde hace varias décadas se ha relacionado con una mayor morbilidad neonatal⁽²⁾. Los resultados de este estudio muestran que el 53% de los recién nacidos muy prematuros y extremadamente prematuros son varones, existiendo en ambas series una tendencia a la asociación

del sexo masculino con la DBP. Tanto la literatura clásica como la más reciente, identifica el sexo masculino como un factor de riesgo independiente de DBP ^(326,328,335), hecho que se confirma en los resultados obtenidos en este proyecto, donde los varones tienen un riesgo para desarrollar DBP 1,5 veces superior respecto a las mujeres.

Otro factor intrínseco al paciente que ha sido analizado como factor asociado a la DBP es la presencia de malformaciones congénitas mayores, habiéndose excluido las trisomías, las malformaciones incompatibles con la vida y las malformaciones cardiopulmonares graves. A pesar de ello, los defectos congénitos mayores identificados en los pacientes de esta serie se han asociado al desarrollo de DBP, encontrándose entre las más frecuentemente descritas las comunicaciones interventriculares e interauriculares, las anomalías genitourinarias y las anomalías digestivas. La presencia de un defecto congénito mayor, tanto en un paciente extremadamente prematuro como muy prematuro, aumenta el riesgo de desarrollo de DBP en 1,6-1,7 veces. Este hecho puede deberse a que entre las malformaciones congénitas más frecuentemente diagnosticadas están tanto la comunicación interauricular como la interventricular, que pueden ocasionar un mayor edema pulmonar y peor pronóstico respiratorio.

La mayoría de los prematuros presentan una adecuada adaptación a la vida extrauterina, reflejada mediante la puntuación en el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida. Clásicamente, la puntuación de Apgar al minuto de vida y a los cinco minutos de vida se han asociado respectivamente a la supervivencia y al pronóstico en cuanto a secuelas en el recién nacido. Se ha detectado que el Apgar al minuto de vida parece estar asociado al desarrollo de DBP, ya que es más frecuente una menor puntuación en este grupo, pero no se ha identificado como factor de riesgo independiente. Este hecho está en consonancia con la no asociación de la puntuación de Apgar al minuto de vida con las secuelas a largo plazo.

Una menor puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos de vida también se asocia a mayor desarrollo de DBP. Ello puede reflejar una peor situación pulmonar basal y mayor necesidad de asistencia para la estabilización neonatal al nacimiento, pudiendo condicionar un mayor soporte respiratorio postnatal, con mayor necesidad de oxígeno e intubación endotraqueal. Al realizar el análisis multivariante en el que se incluyen todos estos factores intermediarios entre la baja puntuación de Apgar y la DBP, la puntuación de Apgar a los 5 minutos de vida no se identifica como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP en los RNMPT ni en los RNEPT.

Se ha reseñado que la puntuación de Apgar se relaciona con la adecuación y la necesidad de medidas

de estabilización cardiopulmonar al nacimiento. La medida de soporte respiratorio más clásica y estudiada de un modo más precoz fue la administración de oxígeno suplementario. Saugstad y Vento alertaron de los efectos deletéreos de la hiperoxia en el período postnatal precoz y del empleo de oxígeno suplementario en la estabilización del prematuro al nacimiento ^(99,101). La exposición a hiperoxia durante la resucitación, incluso durante un período breve, aumenta la duración de la VM y la incidencia de DBP ⁽¹⁰¹⁾. Además, la hiperoxia en el período perinatal precoz ocasiona un retraso en el inicio de un esfuerzo respiratorio espontáneo, causando un mayor empleo de estrategias de estabilización respiratoria.

La recomendación actual sobre el empleo de oxígeno en la estabilización del prematuro al nacimiento hace referencia a un uso restrictivo del oxígeno suplementario y titulación de la concentración de oxígeno mediante pulsioximetría ^(105,107,336). No hay un valor de consenso al definir la FiO₂ inicial, aunque según las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología, se propone iniciar la estabilización en sala de partos con FiO₂ 0,3 e ir ajustando según pulsioximetría para los prematuros de menos de 32 semanas de gestación. Sin embargo, la saturación de oxígeno óptima del recién nacido prematuro desde su nacimiento y asistencia en sala de partos continúa siendo motivo de controversia. En este proyecto de investigación, debido al desconocimiento de la FiO₂ administrada y de los objetivos de oximetría de cada centro, no ha sido posible evaluar de forma óptima la repercusión del empleo de oxigenoterapia precoz en sala de partos. La variable recogida hace referencia a la ausencia de medidas de estabilización inicial o la administración de oxígeno libre.

Durante años se ha demostrado el efecto beneficioso de la intubación y administración de surfactante en sala de partos como estrategia de prevención de la morbilidad respiratoria. Hoy en día, hasta dos tercios de los RNMPT son capaces de establecer y mantener una adecuada ventilación al nacimiento sin necesidad de recibir VM y un tercio de los RNEPT no precisa de intubación en paritorio ⁽³³⁷⁾, datos confirmados en el presente trabajo.

La intubación endotraqueal en sala de partos, ligada a la DBP en los RNMPT y RNEPT, ha sido identificada en este estudio como factor asociado a la DBP, aumentando su riesgo 1,5 veces en los RNMPT y duplicándolo para los RNEPT. La misma conclusión se obtiene en un estudio español realizado en una población de RNMPT, que concluye que la necesidad de ventilación mecánica durante más de dos horas inmediatamente tras el nacimiento predice el desarrollo de DBP en los prematuros de más de 26 semanas de gestación ⁽³³⁸⁾. Los centros con elevadas tasas de intubación en sala de partos presentan frecuencias mayores de VM y DBP. Varios metaanálisis ^(191,339,340) y ensayos clínicos ^(166,189) realizados en recién nacidos de entre 24 y 32 semanas de gestación, describen

descensos en las tasas de DBP del 3,2%-5% al evitar la intubación endotraqueal al nacimiento. Hay estudios en los que se han realizado análisis estratificados, según edad gestacional y la necesidad de medidas de estabilización postnatal, que muestran un efecto más intenso en la asociación entre DBP y resucitación postnatal agresiva en aquellas edades gestacionales mayores ⁽³²⁸⁾.

A pesar de las recomendaciones actuales, debido a la alta prevalencia de EMH, la inmadurez pulmonar asociada a la prematuridad y el escaso esfuerzo y estímulo respiratorio presente en el prematuro, la VM continúa siendo una herramienta esencial en el manejo del prematuro. En la cohorte de recién nacidos de menos de 32 semanas de gestación analizada en este trabajo, el 44,9% de los recién nacidos no intubados al nacimiento han precisado de intubación endotraqueal y ventilación invasiva en algún momento durante su ingreso hospitalario, aumentando este porcentaje hasta un 81,6% en los diagnosticados de DBP.

La *Vermont Oxford Network* (VON) en el año 2008 documenta que el 64% de los RNMBP precisan de VM, porcentaje similar al hallado en el presente trabajo, donde se diagnostican de DBP el 24,1% de los prematuros que han recibido ventilación invasiva. La ventilación invasiva ha sido identificada como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP, duplicando de la misma respecto al paciente que solo recibe VNI. Acorde con estos resultados, un metaanálisis publicado en el año 2013 sobre 3.289 prematuros de menos de 30 semanas de gestación concluye que el empleo de estrategias ventilatorias que evitan la VM tiene un efecto beneficioso en la prevención de muerte o DBP (OR 0,83; IC 95% 0,71-0,96), con un NNT de 35 ⁽¹⁹⁵⁾.

En los recién nacidos extremadamente prematuros el empleo de VM es aún más frecuente que en el recién nacido muy prematuro, con tasas globales del 90%, que aumentan hasta el 96% en los pacientes que desarrollarán DBP. Entre los RNEPT, el 38% de los que reciben VM son diagnosticados de DBP, siendo la necesidad de ventilación mecánica un factor que muestra asociación independiente con la DBP y duplica el riesgo de desarrollarlo respecto al paciente que recibe soporte sólo con VNI.

Las investigaciones más recientes se están centrando en el hecho de que la ventilación invasiva es una causa potencialmente modificable de DBP, dirigiendo los estudios a desarrollar estrategias ventilatorias de protección pulmonar que eviten la sobredistensión pulmonar y el atelectrauma, que son la base de la lesión pulmonar asociada a la VM. El presente trabajo no analiza el tipo de estrategia ventilatoria que ha resultado ser menos perjudicial. La Colaboración Cochrane ha realizado una revisión que compara la ventilación por volumen con la ventilación por presión. Concluye que la

ventilación por volumen resulta en una disminución de éxitus o DBP (RR 0,73; IC95% 0,57-0,93), siendo necesarios ocho casos de ventilación por volumen para disminuir un caso de muerte o DBP (NNT 8; IC 95% 5-33). Además, la ventilación por volumen se asocia a menor presencia de neumotórax (RR 0,46; IC 95%: 0,25-0,84) y una disminución del número de días de ventilación mecánica (RR -2,36; IC 95%: -3,9 a -0,8) ⁽¹⁷⁹⁾.

Collards y cols determinaron que en los recién nacidos prematuros conectados a ventilación mecánica, otros factores además del biotrauma se relacionan con el desarrollo de DBP, como por ejemplo la infección endotraqueal, la septicemia y la edad gestacional ⁽²⁷²⁾.

Debido a las complicaciones asociadas al uso de ventilación mecánica en el neonato, existe gran interés en obtener métodos de apoyo respiratorio menos invasivos. Una de las alternativas que ha despertado más expectativas ha sido la presión positiva continua en la vía aérea mediante nCPAP, método introducido en la década de los años 70 en las UCIN y cuyo empleo ha aumentado progresivamente en las Unidades de Neonatología desde entonces. Tanto estudios observacionales como ensayos clínicos aleatorizados, que incluyen un elevado número de pacientes extremadamente prematuros, reflejan una menor presencia de DBP con el empleo precoz de nCPAP y evitando la VM ^(48,163,165,317,341).

Existen diversos estudios europeos que hacen referencia al manejo respiratorio del prematuro mediante nCPAP, siendo las tasas de empleo muy variables, con tasas de hasta un 73% en RNMPT y que han ido en aumento progresivo ⁽³¹⁷⁾. En la presente Tesis Doctoral el 37,2% de los RNMPT y el 12,7% de los RNEPT no han precisado VM en ningún momento de su ingreso hospitalario y sólo han recibido ventilación no invasiva como estrategia ventilatoria. Esta proporción es menor en el grupo de DBP respecto al grupo no DBP, tanto en los RNMPT como en los RNEPT (8,3% *versus* 42,9% y 3,8% *versus* 17,4%, respectivamente).

No se ha constatado que el oxígeno actúe como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la DBP en el RNMPT ni en el RNEPT, probablemente debido al desconocimiento de la FiO₂ administrada a los pacientes, siendo el rango muy amplio, y al desconocimiento de los objetivos oximétricos empleados en cada caso, no existiendo un consenso formal en los criterios sobre cuándo discontinuar la oxigenoterapia. En la población de RNEPT la necesidad de oxigenoterapia es superior respecto a la población de RNMPT (92,9% *versus* 79,2%), objetivándose en ambas cohortes analizadas una tendencia a menor presencia de DBP en los pacientes que no han precisado oxígeno suplementario.

En relación a la terapia con surfactante, los resultados de este proyecto de investigación muestran que el 38,2% de los recién nacidos muy prematuros no intubados al nacimiento y el 89,6% de los intubados han recibido tratamiento con surfactante en algún momento, tasas similares a las descritas en un análisis multivariante publicado recientemente y realizado en una población de características similares ⁽¹⁹¹⁾.

El empleo de técnicas de ventilación no agresivas desde el paritorio, evitando la intubación endotraqueal, ha conducido a un descenso en las tasas de administración de surfactante en los últimos años ⁽³⁴²⁾. En la población de este proyecto de investigación el 51% de los prematuros de menos de 32 semanas de gestación y el 80,1% de los recién nacidos extremadamente prematuros han recibido tratamiento con surfactante, siendo estos datos similares a los hallados en una población de prematuros de entre 23 y 29 semanas de gestación y de menos de 1.500 g al nacimiento ⁽³⁴³⁾. Estas observaciones estimularon a la VON a implementar una iniciativa para aumentar la calidad y promover el tratamiento precoz con surfactante.

En la base de datos del presente estudio no se analiza la administración profiláctica, sino la administración precoz, entendida ésta como la administración en la primera hora de vida. Se ha observado que el 10% de los pacientes no diagnosticados de EMH reciben tratamiento con surfactante, en probable relación a otra patología de base o como terapia profiláctica, ya que el 66% reciben surfactante de forma precoz y el 34% tienen una edad gestacional inferior a 28 semanas. La precocidad del tratamiento es superior a menor edad gestacional. La mayor administración de surfactante a menor edad gestacional, bien por indicación profiláctica por un mayor riesgo de EMH, ha sido descrita previamente en otros estudios con tasas muy similares a las de este trabajo ⁽³¹⁷⁾.

Un análisis realizado por la Colaboración Cochrane concluye que el tratamiento precoz con surfactante, definido como el recibido en las dos primeras horas de vida, seguido de una posterior ventilación breve o la administración profiláctica de surfactante en los RNMP, en comparación con la terapia selectiva posterior, revierte en una menor necesidad posterior de ventilación mecánica y menor diagnóstico de DBP definido como necesidad de oxígeno a los 28 días de vida ^(33,162). En las dos cohortes europeas de EuroNeoNet que se han analizado, el empleo de surfactante precoz parece asociarse a un mayor desarrollo de DBP, aunque no ha podido ser identificado como factor de riesgo independiente de DBP.

A pesar de que la DBP a menudo se asocia a una lesión pulmonar temprana en un recién nacido con enfermedad de membrana hialina, hay estudios en los que se emplea surfactante profiláctico para

evitar la EMH sin que se observe una disminución en las tasas de DBP⁽¹⁶⁵⁾. En la población incluida en este proyecto, el diagnóstico de EMH es prácticamente universal en los pacientes que reciben surfactante precoz, por lo que no podremos analizar el efecto del surfactante profiláctico (91,7%). El análisis multivariante llevado a cabo es insuficiente para apoyar la estrategia de tratamiento con surfactante precoz para la prevención en ninguna de las poblaciones. Otros autores que han analizado este mismo concepto tampoco han podido demostrarlo, aunque se continúa recomendando la terapia más precoz posible, siempre que sea necesaria en la evolución de la EMH⁽¹⁵⁹⁾. La ausencia de beneficio observada con la administración de surfactante precoz pudiera deberse a aquellos casos que reciben el tratamiento de forma innecesaria, y que podrían evitarlo, principalmente desde la estandarización del empleo precoz de nCPAP desde la sala de partos. De hecho, hay estudios recientes en los que la administración poblacional de esteroides prenatal es elevada, y muestran un mayor beneficio del empleo de nCPAP precoz y surfactante de rescate precoz respecto a la terapia profiláctica con surfactante, en cuanto a la necesidad de VM y al desarrollo posterior de DBP^(159,165,166,339,344).

El análisis univariante realizado en esta población de EuroNeoNet también muestra una mayor administración de surfactante, en cualquier momento, en los recién nacidos que desarrollan DBP. Este hecho pudiera deberse a. aumento de la supervivencia de los pacientes más prematuros por la terapia con surfactante, que al mismo tiempo serán los que de un modo más frecuente y con mayor severidad presenten DBP. En el análisis multivariante, a pesar de ajustar por la edad gestacional y otras morbilidades que indicarían gravedad, la administración de surfactante es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de DBP en los RNMPT, no así en los RNEPT. Su papel en el descenso de las tasas de DBP en el RNEPT puede verse enmascarado por la mayor supervivencia de aquellos prematuros en riesgo de fallecer y el progresivo aumento de la utilización de corticoides prenatales. En esa línea, existen publicaciones en las que el empleo de surfactante se ha asociado con una mayor morbilidad neonatal como indicativo de gravedad, aumentando la presencia de DAP, HIV de grado mayor o igual a 3, ROP de grado mayor o igual a 3, sepsis y también displasia broncopulmonar⁽³⁴²⁾. La administración de surfactante tardía, de rescate, seguida de VM, también se ha asociado con un aumento en el número de días de VM, escapes aéreos, así como DBP, al compararlo con la administración precoz de surfactante seguida de VNI⁽¹⁶⁴⁾.

Es posible que la mejor forma de administrar surfactante sea sin ventilación mecánica posterior⁽¹⁶⁵⁾. Hay estudios publicados previamente que apoyan la observación de que la administración de surfactante a través de un corto período de intubación endotraqueal en los recién nacidos no ventilados mecánicamente y bajo soporte con nCPAP reduce entre el 30% y el 50% la necesidad de

VM, disminuyendo al mismo tiempo el riesgo de neumotórax⁽³⁴⁵⁾. Esta reducción de la VM podría conllevar por si misma a una reducción en la incidencia de DBP⁽¹⁷⁶⁾. Los resultados de esta Tesis Doctoral muestran que sólo el 8,8% de los recién nacidos muy prematuros que reciben surfactante y el 7,3% de los que lo reciben de forma precoz, son ventilados exclusivamente mediante VNI. Se ha observado un aumento en el empleo de surfactante asociado a un discreto descenso en el empleo de ventilación mecánica, sugiriendo el empleo de técnicas de INSURE.

Los resultados de los estudios citados previamente y su coincidencia con los hallazgos de esta Tesis Doctoral, sugieren que la práctica de tratar a los recién nacidos muy prematuros que presentan esfuerzo respiratorio al nacimiento con nCPAP profiláctico y una administración posterior de surfactante pulmonar según inicie síntomas compatibles con EMH, es por ahora la mejor estrategia de manejo del prematuro al nacimiento, sobre todo en aquellos RNMPT que han recibido corticoterapia prenatal⁽¹⁵⁹⁾. La estrategia de administrar surfactante a través del procedimiento denominado INSURE, ha arrojado resultados exitosos en el manejo del prematuro desde su aplicación inicial hace ya más de 10 años⁽¹⁵⁹⁾.

Si el síndrome de dificultad respiratoria se define como la necesidad de recibir tratamiento con surfactante, su incidencia es del 16% en una población de recién nacidos de menos de 1.250 g al nacimiento⁽³³⁷⁾. Esta incidencia es muy diferente respecto a los datos aportados en el año 2000 por la VON, en la cual el 80% de los recién nacidos que pesaron menos de 1.500 g recibieron tratamiento con surfactante⁽³⁴³⁾. Una revisión realizada por Bancalari⁽¹²⁸⁾ refiere que la enfermedad de membrana hialina se diagnostica en dos tercios de los recién nacidos prematuros, con un aumento de la incidencia según disminuye la edad gestacional, pudiendo alcanzar incidencias de hasta 95% en los RNEPT. Como se ha podido comprobar, las incidencias descritas son muy variables, debiéndose en cierta medida a la edad gestacional a la que se realiza referencia y a los criterios empleados para el diagnóstico de EMH, ya que algunas publicaciones aplican únicamente criterios clínicos y otros exigen la presencia de una radiografía compatible o la necesidad de tratamiento con surfactante. Otro factor que podría ser causa de confusión en el diagnóstico de EMH es la morbilidad asociada, como la corioamnionitis, que podría dificultar el diagnóstico diferencial entre la EMH y la neumonía neonatal⁽¹²⁸⁾. Los resultados del presente estudio indican que son diagnosticados de EMH el 64,6% de los recién nacidos muy prematuros, aumentando su frecuencia según disminuye la edad gestacional, hasta alcanzar el 85,7% en los RNEPT. Un estudio reciente sobre la EMH documenta una frecuencia similar en la población de recién nacidos muy prematuros (70,2%), observando también un aumento del diagnóstico en los 5 años que abarca el estudio (2006-2010), y destacando una baja tasa de terapia prenatal con corticoides (49,3%)⁽³³⁴⁾.

Si bien con el uso de esteroides prenatales para la inducción de la madurez pulmonar disminuye la incidencia de EMH, la severidad de la misma y el diagnóstico de escapes aéreos, el descenso en la mortalidad del prematuro unido a la mayor incidencia de prematuridad son variables que pueden incidir en la intervención farmacológica para explicar la falta de descenso de las tasas de DBP severa asociado al empleo de esteroides prenatales ^(154,334). En el trabajo presentado en esta Tesis Doctoral, curiosamente, a pesar de la alta incidencia de empleo de esteroides prenatales, la frecuencia de EMH continúa siendo elevada, incluso ha aumentado en los últimos años, quizás en relación con el aumento de la supervivencia de aquellos recién nacidos más prematuros y a la vez más susceptibles de padecer EMH ⁽³¹⁷⁾, aunque la severidad del cuadro de distrés respiratorio debería ser menor y precisar de menos VM.

Este hecho es la causa de que hoy en día aún persista una gran morbilidad asociada a los trastornos respiratorios precoces o a su tratamiento en el período neonatal. Algunos autores asocian el aumento de la incidencia de EMH con el mayor número de cesáreas realizado en los RNMP en las últimas décadas y, especialmente, en aquellos prematuros de edades gestacionales más extremas. Los resultados del presente trabajo en prematuros de menos de 32 semanas de gestación muestran esta asociación, siendo diagnosticados de EMH el 66,8% de los que nacen por cesárea y el 59,9% de los que nacen vía vaginal ($p < 0,001$) (OR 1,35; IC 95% 1,26-1,44).

Cabe esperar que los pacientes con EMH, especialmente los de mayor gravedad, precisen con mayor frecuencia intubación endotraqueal y VM, favoreciendo el desarrollo posterior de DBP ⁽³⁴⁶⁾. La serie que se ha analizado también muestra la asociación entre EMH y DBP, aumentando la tasa de EMH hasta un 89,6% y 93,0% en los pacientes muy prematuros y extremadamente prematuros con DBP. Esta asociación con la DBP es más intensa en los RNMP con cuadros de EMH más severa, identificados por la necesidad de VM. La tasa de DBP en el subgrupo de pacientes con EMH que reciben VM es superior a los que no la reciben (25,4% *versus* 6,9%) precisando VM el 90,1% de los pacientes afectados de EMH que desarrollarán DBP y el 66,5% de los que no lo harán.

La asociación entre la EMH y la DBP es independiente a la edad gestacional y la administración de VM, ya que tras la realización del análisis multivariante, la EMH se reafirma como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP y aumenta el riesgo 1,7 veces, tanto en los RNMP como en los RNEPT.

La presencia de aire extra-alveolar, principalmente representada como neumotórax, se considera una de las principales complicaciones de la VM. El neumotórax aparece en el 5,4% de los pacientes

que han recibido VM, respecto al 0,8% de los que no la han recibido, probablemente en relación con volutrauma. Conclusión similar obtuvieron Wheeler y cols en una revisión Cochrane del año 2011⁽¹⁷⁹⁾. Al igual que se asocia al empleo de VM, es esperable que la presencia de neumotórax se haya asociado al desarrollo posterior de DBP, especialmente entre los casos que también recibían VM. En el RNMPPT aumenta el riesgo de desarrollo de DBP 1,4 veces. No obstante, esta asociación no se ha demostrado en la población de RNEPT. ¿Podría deberse este hecho al empleo de estrategias dirigidas a la protección pulmonar de forma más precoz, como por ejemplo la administración de surfactante profiláctico, en aquellos recién nacidos de menor edad gestacional?.

La ruptura prematura de membranas, la corioamnionitis materna crónica y la colonización fetal por *Ureaplasma* han sido previamente documentados como factores de riesgo para la DBP^(89,95,226). En la base de datos de EuroNeoNet no se recoge la variable de corioamnionitis, aunque sí se recoge una variable denominada como sepsis precoz, factor que podría presentar cierta asociación con el diagnóstico de infección materna. Acorde a lo descrito, el porcentaje de RNMPPT y RNEPT diagnosticados de sepsis precoz es poco frecuente, aunque aumenta según disminuye la edad gestacional, coincidiendo con la afirmación que hace la literatura en cuanto a que la detección de corioamnionitis histológica es mayor a menor edad gestacional del parto prematuro⁽¹²²⁾.

El intervalo entre la exposición fetal a corioamnionitis y la inflamación o la maduración pulmonar no se ha definido en el ser humano, sobre todo debido a la falta de precisión acerca del diagnóstico de corioamnionitis.

La puesta en marcha de mecanismos inflamatorios en el contexto de sepsis podría apoyar la hipótesis de una asociación positiva entre sepsis y DBP. Sin embargo, en el trabajo presentado, tras la realización del análisis multivariante y ajustar según el resto de variables incluidas en el modelo, entre ellas la edad gestacional y la ventilación mecánica, no es posible afirmar que la sepsis precoz sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP. Al contrario, en los recién nacidos de menos de 28 semanas de gestación, se comporta como un factor protector para el desarrollo de DBP. Tal vez pueda relacionarse con que el efecto madurativo que en un primer momento provoca la infección (con menor presencia de EMH⁽³⁴⁷⁾ y menor necesidad de soporte ventilatorio, entre otros), que resulta más intenso a menor edad gestacional. De hecho, de los pacientes con diagnóstico de sepsis precoz precisan VM el 91,3% de los menores de 28 semanas de gestación y el 75,2% de los mayores de 27 semanas de gestación ($p < 0,001$) (OR 3,48; IC95% 2,02-5,97,), cuando las tasas de necesidad de VM en la población total son de 87,3% en los RNEPT y 52,1% en los prematuros de entre 28+0 y 31+6 semanas ($p < 0,001$) (OR 6,30; IC95% 5,69-6,97). Es decir, la infección precoz en el

RNEPT, aún aumentando la necesidad de VM, provoca un marcado descenso en la diferencia de necesidad de VM respecto a la población de 28 o más semanas de gestación. ¿Podrían suponer los mediadores inflamatorios un aumento de la maduración pulmonar?

La sepsis neonatal tardía continúa siendo una morbilidad de gran relevancia, con una gran morbimortalidad que afecta a un 29% de los RNEPT⁽³⁴⁸⁾, aunque se han publicado tasas de hasta un 50% en los prematuros de menos de 1.000 g al nacimiento⁽²³⁶⁾. La presencia de sepsis tardía es más frecuente a menor edad gestacional, oscilando entre un 57,2% en los menores de 26 semanas de gestación hasta un 11,4% en los mayores de 30 semanas. En la serie analizada en este trabajo, del mismo modo que sucede en otras publicaciones⁽¹²⁵⁾, la sepsis tardía, según lo esperado, mostró una asociación positiva con el diagnóstico de DBP, tanto en el RNMPT como en el RNEPT. Y, a diferencia de la sepsis precoz, sí se ha identificado como factor de riesgo independiente en el desarrollo de DBP, duplicando el mismo, ya que además de asociarse a una mayor lesión por ventilación mecánica, provoca en el pulmón prematuro una alteración del proceso de reparación pulmonar iniciado ante agresiones más precoces. Por lo tanto, la prevención de la sepsis tardía, asociada sobre todo a la infección por el Estafilococo coagulasa negativo en hasta un 50% de los casos⁽²³⁶⁾, será un firme objetivo para poder disminuir la lesión del pulmón prematuro, siendo uno de los factores que podría explicar la variabilidad intercentros que se ha detectado en el diagnóstico de DBP del presente estudio y citado en otros trabajos⁽¹²⁵⁾.

En pacientes con enterocolitis necrotizante o con sepsis neonatal, existen mediadores inflamatorios que pueden actuar modulando el desarrollo pulmonar y dificultando el correcto desarrollo, favoreciendo la aparición de DBP⁽¹²³⁾. El 5,5% de los RNMPT analizados en este estudio son diagnosticados de enterocolitis necrotizante, aumentando claramente su diagnóstico a menor edad gestacional. La ECN, especialmente en aquellos casos que han precisado intervención quirúrgica, muestra una tendencia a la asociación con la DBP, tanto en el RNMPT como en el RNEPT. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante se aprecia que la presencia de enterocolitis necrotizante, con o sin cirugía, es un factor de riesgo independiente de DBP sólo para la población de RNMPT.

Otro de los factores clásicamente propuestos como favorecedores del desarrollo de DBP es la persistencia del ductus arterioso, que al mismo tiempo está ligada a la prematuridad, siendo más prevalente a menor edad gestacional, y a un desbalance hídrico positivo en los primeros días de vida del prematuro^(115,326,349). En la serie de RNMPT de este proyecto de Tesis Doctoral se han descrito tasas de un 13,5% en los prematuros de 30 y 31 semanas de gestación, incrementándose progresivamente hasta un máximo de 60,1% en los RNMPT de 22-25 semanas de gestación. De los

prematuros diagnosticados de DAP, un tercio recibirá tratamiento para el cierre del mismo ^(350,351). El 31,6% de los casos del presente estudio fueron diagnosticados de ductus arterioso hemodinámicamente significativo que requiere tratamiento, realizando ligadura quirúrgica en un 17,0%.

En los RNEPT se ha documentado la necesidad de tratamiento debido al diagnóstico de ductus permeable en un mayor número de pacientes, con cifras que oscilan entre el 55% y el 70% ⁽¹¹⁶⁾. Concretamente el 52% en el caso del presente estudio, precisando cierre quirúrgico el 28,5% de los mismos.

En la cohorte de EuroNeoNet analizada el diagnóstico de DAP hemodinámicamente significativo que precisa de tratamiento médico se ha asociado a DBP tanto en los RNMPT, como en los RNEPT, siendo un factor de riesgo independiente de DBP sólo en los RNMPT. En la población estudiada de RNEPT, el hecho de no precisar de ligadura quirúrgica para el cierre del DAP no se identifica como factor de riesgo de DBP. Alguna publicación concluye que el DAP que no se somete a cierre quirúrgico sólo se asocia a DBP y a una mayor severidad de la misma, en los casos en los que exista un DAP hemodinámicamente sintomático prolongado ⁽²¹⁶⁾.

Varios estudios han mostrado un aumento aproximado del doble en la incidencia de DBP en recién nacidos prematuros con historia de ligadura del DAP ⁽³⁵²⁾, similar a lo descrito en esta población. Un metaanálisis reciente concluye que la ligadura quirúrgica disminuye la mortalidad del RNMPT respecto al tratamiento médico del DAP ⁽³⁵²⁾. Actualmente resulta muy complejo elaborar una conclusión clara basada en estudios observacionales que no ajustan para todos los factores de confusión posibles, aunque tras realizar un análisis de regresión logística multivariante, al igual que en la población analizada en este proyecto, la ligadura quirúrgica se ha asociado a una mayor morbimortalidad ^(117,353), siendo identificado como un factor de riesgo independiente de DBP, tanto en el RNMPT como en el RNEPT. Este hecho podría tener relación directa con los cambios descritos anteriormente, desencadenados con la cirugía, y con la presencia de un ductus arterioso de mayor tamaño o un cierre más tardío del mismo tras el fracaso del tratamiento médico.

Con la evidencia disponible no es evidente la actitud a tomar ante el diagnóstico de DAP y el fracaso del tratamiento farmacológico, debido a que tanto la presencia de un ductus hemodinámicamente significativo prolongado como la ligadura quirúrgica del mismo se han relacionado con la DBP. Se podría pensar que al evitar la persistencia del ductus mediante el cierre profiláctico del mismo disminuirían las tasas de DBP. En este contexto se plantea el empleo de la terapia profiláctica con

indometacina o ibuprofeno. Los resultados del presente análisis multivariante en el RNMPT muestran que el tratamiento con indometacina o ibuprofeno profiláctico es un factor preventivo del desarrollo de DBP, disminuyendo el riesgo de DBP 1,2 veces, circunstancia que no aplica a los RNEPT. Una hipótesis que podría explicar este hallazgo se basa en el hecho de que el tratamiento con ibuprofeno o indometacina, al inhibir la actividad ciclooxigenasa, aumentaría la expresión pulmonar de los canales de sodio sensibles a amilorida presentes en la superficie alveolar, facilitando el aclaramiento del líquido pulmonar⁽¹¹⁷⁾. En la literatura existen resultados controvertidos en relación a este aspecto^(118,216,354,355), y hay estudios en los que no se llega a esta misma conclusión, justificando esta ausencia de beneficio por el hecho de que el retraso en el cierre del ductus es el reflejo de algún proceso subyacente, que tal como retrasa el cierre del conducto produciría diversas morbilidades asociadas con el DAP⁽³⁵⁶⁾.

La HIV es una de las morbilidades mayores que clásicamente se diagnostica en el paciente prematuro y su presencia se ha relacionado con el diagnóstico de DBP. En la población europea analizada, las tasas de HIV grado III-IV se han mantenido estables a lo largo de los cinco años del estudio. En general, las tasas de HIV severa han disminuido a lo largo de las últimas décadas, mientras que la LPV permanece algo más estable⁽³¹⁷⁾. Tanto la HIV severa como la LPV son factores predictivos de PCI en el niño, diagnosticándose en el 5-10% de los RNMPT⁽¹²⁷⁾. En la cohorte de RNMPT analizada la HIV grado III-IV se diagnostica en el 5,7% y la LPV en el 4,9%. Tanto la HIV III-IV como la LPV se diagnostican con mayor frecuencia en el grupo DBP, que ha sido identificado como factor de riesgo de PCI en el RNMPT^(298,308), y en el que se ha descrito una incidencia de PCI de hasta un 15%^(41,298,308,309).

La retinopatía de la prematuridad también se ha descrito clásicamente con mayor frecuencia en pacientes con DBP. En este trabajo se ha identificado la retinopatía de mayor severidad, basándonos en la necesidad de tratamiento, hasta en un 15,1% de los pacientes del grupo DBP. La mayor afectación del desarrollo ocular en los pacientes con DBP ha sido relacionada con la necesidad de oxígeno suplementario durante más tiempo y a mayores concentraciones.

Debido a su mayor morbilidad, es lógico que los pacientes con DBP precisen mayor estancia hospitalaria⁽³¹⁷⁾. Hay estudios con estancias muy variables, dependiendo de las estrategias propias de cada centro y de la organización asistencial de cada país o región analizada. En un estudio publicado en el año 2010 por el NICHD sobre una población de recién nacidos de muy bajo peso y extremadamente prematuros, la estancia oscilaba desde 9 semanas en aquellos pacientes de 28 semanas de gestación, hasta un máximo de 20 en los de 22 semanas de gestación al nacimiento. Del

mismo modo, la edad postmenstrual al alta aumentaba según disminuía la edad gestacional al nacimiento ⁽¹²⁾. En el presente estudio la estancia media de los pacientes diagnosticados de DBP es 47 días superior a los pacientes sin DBP en los RNMPT, y la diferencia disminuye hasta 31 días en los RNEPT. Además de un mayor número de días de hospitalización, los pacientes con diagnóstico de DBP reciben el alta hospitalaria con un peso superior a los que no están diagnosticados de DBP y una edad postmenstrual 4 semanas mayor (41 semanas de gestación *versus* 37 semanas de gestación).

Entre las medidas terapéuticas empleadas para prevenir y/o modificar el desarrollo de DBP se encuentran los corticoides, tanto sistémicos como inhalados. Desafortunadamente, varios estudios han detectado asociación entre el tratamiento, principalmente de forma precoz, con corticoides sistémicos y el desarrollo de déficits cognitivo-motores y atrofia cerebral. A pesar de la controversia existente y de los hallazgos que asocian su empleo a alteraciones del neurodesarrollo, un 6,7% de los pacientes de la serie europea analizada han recibido tratamiento con corticoides postnatales, siendo más frecuente su administración a menor edad gestacional, aumentando las tasas de empleo hasta un 18,5% en los RNEPT, porcentaje similar al referido por otros autores ^(357,358).

Con la disminución de la edad gestacional, el número de pacientes que reciben tratamiento con corticoides en el subgrupo de pacientes con DBP es superior, donde el 30,8% reciben dicho tratamiento. La recomendación inicial de la AAP del año 2002 ⁽³⁵⁹⁾ de no emplear corticoides postnatales inicialmente disminuyó de forma llamativa el empleo de los mismos, pero en años posteriores, ante estudios analizando el tipo de esteroides (hidrocortisona *versus* dexametasona), la duración y el momento de empleo (precoz, 7 a 14 días, *versus* tardío), surgieron nuevos datos que están permitiendo un empleo de forma más segura que, sin llegar a las tasas previas a la recomendación citada, han vuelto a aumentar ligeramente su empleo ^(357,360). Este menor empleo de esteroides postnatales es otra de las razones probables por las cuales no se ha reducido la incidencia de la DBP en los últimos años ^(357,358), aunque tampoco se ha objetivado un incremento significativo en las tasas de la misma.

El impacto de un trastorno respiratorio como la displasia broncopulmonar no sólo obedece a su elevada incidencia y al costo durante su ingreso hospitalario, más prolongado y con mayor asistencia, sino también a la cronicidad de la enfermedad y a la asociación con una mayor morbimortalidad. Debido al impacto económico y las consecuencias a largo plazo de la DBP, el objetivo actual es el estudio y la identificación de nuevas terapias preventivas. La heterogeneidad de las vías causales que conducen al desarrollo de la DBP, la potencial presencia de numerosos factores de riesgo asociados con la DBP, la heterogeneidad en la gravedad de la enfermedad, la falta de uniformidad en la

definición de la enfermedad y las limitaciones en el diseño de los estudios, hacen que parezca imposible definir la importancia de un evento individual en la patogénesis de la DBP en el prematuro y parece poco probable que una única estrategia de prevención tenga un impacto importante en la reducción de la DBP. Por todo ello sería deseable identificar a aquellos recién nacidos prematuros en riesgo de desarrollar DBP mediante el conocimiento de marcadores precoces, variables clínicas y demográficas, y poder estudiar las terapias preventivas o terapéuticas que pudieran modificar la evolución de estos pacientes. En este contexto, se han diseñado estudios con el objetivo de identificar marcadores clínicos predictores de DBP. La mayoría han sido realizados sobre población de un único centro hospitalario, mostrando una capacidad discriminativa identificada mediante el área bajo la curva ROC que oscila entre el 50% y el 76%, con una pobre predicción del desarrollo de DBP y no habiendo sido validados en otras poblaciones^(327,361,362). En el caso de la cohorte analizada en esta Tesis Doctoral, se ha pretendido crear un modelo predictivo en el RNMPT que ha resultado en un área bajo la curva ROC de un 83,3%, aunque debería ser validado en otra población. En este modelo predictivo los factores que tienen mayor importancia son el menor peso al nacimiento y la menor edad gestacional.

Además de la propuesta de un modelo predictivo para la identificación de aquellos pacientes en mayor riesgo de desarrollar DBP, ha resultado interesante conocer la situación en relación a esta patología en distintos países europeos, así como las distintas estrategias de manejo y disponer de la posibilidad de comparar aquellos países pertenecientes a la base de datos de EuroNeoNet que han presentado una peor tasa de DBP respecto a su tasa esperada según las características de su población, con aquellos países con un resultado más favorable.

Esta variabilidad interpaíses, incluso entre hospitales, ya ha sido citada en otras publicaciones⁽³⁶³⁾, como el estudio realizado por el NICHD en el que definían la DBP como la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de EPM, y donde la incidencia intercentros en Estados Unidos osciló entre el 32 y el 74%, y en la cohorte europea MOSAIC entre un 10,5% y un 21,5%^(13,325). En la población europea analizada perteneciente a la red de EuroNeoNet, tal y como se ha expuesto al comienzo de la discusión, destaca la baja tasa de DBP presente en los países del norte de Europa, y la presencia de una mayor tasa de DBP en los países del oeste de Europa respecto a los países del este.

Al analizar por separado cada uno de los 17 países participantes en la iniciativa EuroNeoNet, la variabilidad es aún mayor, con tasas que oscilan desde un 1,3% hasta un 35,5%, encontrándose 5 países por encima de la media de 14,4%. Las cohortes de la VON y MOSAIC también presentan tasas de DBP, según la necesidad de oxígeno en la semana 36 de EPM, muy dispersas, de entre 4% y 58,3%

para los recién nacidos de menos de 1.500 g al nacimiento y entre 10,5% y 21,5% para los prematuros de menos de 32 semanas de gestación^(13,364).

Esta variabilidad en las tasas de DBP puede estar relacionada con diferencias reales en la identificación de la DBP, debido al empleo de criterios variables para diagnosticar la oxígeno dependencia⁽³⁶⁵⁾. Una encuesta de los miembros de la VON destacó que la saturación umbral medida mediante pulsioximetría para la instauración de oxígeno suplementario variaba desde una saturación de oxígeno menor a 84% hasta SatO₂ 96%, con sólo el 41% de los encuestados utilizando el mismo criterio⁽³⁶⁵⁾. Con el objetivo de disminuir esta variabilidad, en las últimas recomendaciones sobre criterios diagnósticos de DBP, se hace referencia al test de reducción de oxígeno para poder identificar la necesidad de terapia con oxígeno⁽⁴³⁾.

Otro de los factores a analizar a la hora de interpretar las diferentes tasas de DBP en los países europeos son las características epidemiológicas y antropométricas de la población, ya que la variabilidad de las tasas de DBP puede estar relacionada, entre otras, con la presencia de pacientes de mayor edad gestacional y peso al nacimiento en los países con menores tasas de DBP. Otros factores catalogados como epidemiológicos y que podrían modificar las tasas de DBP son el empleo prenatal de corticoides en la gestante, el número de gestaciones múltiples, el sexo de los recién nacidos, la presencia de defectos congénitos mayores, la modalidad de parto y la situación al nacimiento de los niños, estratificada según la puntuación de Apgar.

Entre los factores citados previamente destaca que aunque la mayoría de los países emplean de forma generalizada la terapia prenatal con corticoides, hay tres países en los que el porcentaje de gestantes con parto prematuro tratadas prenatalmente con corticoides es inferior al 50%. El número de gestaciones múltiples muestra una mayor homogeneidad, al igual que el sexo de los recién nacidos y las tasas de defectos congénitos mayores. Sin embargo, la modalidad de parto, con un predominio de las cesáreas, oscila desde un 54,3% hasta un 87,1%. Este hecho también lo han reflejado cohortes europeas como MOSAIC, donde las tasas de cesáreas, además de variar con la edad gestacional variaban considerablemente según el país de pertenencia, destacando países como Alemania y Dinamarca por la realización de cesáreas en mayor número en edades gestacionales extremas⁽³²⁹⁾.

Con el objetivo de comparar las estrategias de manejo entre aquellos países con mejores y peores tasas de DBP, se han obtenido las tasas estimadas de DBP en cada país para igualdad de características epidemiológicas y puntuación de Apgar. Estas tasas de DBP oscilan desde un 5,9%

hasta un 24,0% en los 17 países participantes, siendo del 4% en el norte de Europa, 13,1% en los países pertenecientes a Europa del este y 14,6% en los países incluidos en el oeste de Europa.

Al comparar las tasas estimadas con las tasas observadas de DBP en los 17 países, y tras su ponderación según el número de pacientes de cada uno de los países, se considera que aquellos países identificados con el número 10 y 14 son los que presentan un mejor resultado, y aquellos identificados con el número 1 y 11 presentan un peor resultado real respecto al esperado a igualdad de características poblacionales.

Al comparar estos países que presentan un mejor y peor resultado respecto a su tasa estimada de DBP, se concluye que aquellos países con peores resultados en cuanto a las tasas de DBP reciben un mayor soporte respiratorio al nacimiento, destacando la intubación endotraqueal en sala de partos, emplean más surfactante, y en este contexto de mayor patología respiratoria, un mayor número de pacientes recibe soporte ventilatorio con ventilación invasiva. Además, se objetiva la presencia significativamente superior de diagnósticos de enterocolitis necrotizante y sepsis tardía. Sin embargo, a pesar de emplear más VM, los países con peor resultado en cuanto a las tasas de DBP tienen un menor diagnóstico de neumotórax y reciben menos frecuentemente tratamiento con surfactante precoz.

Por lo tanto, las propuestas para disminuir las tasas de DBP son el fomento de estrategias para disminuir la ventilación invasiva y la necesidad de surfactante, el impulso de la terapia precoz con surfactante, y la prevención de sepsis tardía como de enterocolitis necrotizante.

Al ejecutar el mismo análisis de búsqueda de diferencias entre los países con mejores y peores tasas de DBP, pero sólo para aquellos pacientes con diagnóstico de DBP, intentando identificar las diferencias de manejo exclusivamente en este subgrupo de pacientes, destaca la importancia de evitar la intubación en sala de partos, la presencia de EMH y la sepsis tardía. Aunque no todas las diferencias presentes en la morbilidad intercentros se debe a las intervenciones empleadas, se recomienda la estandarización de los cuidados neonatales en el RNMPT.

Hasta la fecha son pocos los estudios publicados con datos sobre morbilidades perinatales de base poblacional, y los existentes se centran principalmente en aquellos recién nacidos más inmaduros. Un registro poblacional como el de EuroNeoNet proporciona una información más valiosa que uno de base hospitalaria, permitiendo describir las características de los pacientes y profundizar en el conocimiento de sus enfermedades con el fin de mejorar su calidad de vida.

La principal aportación de esta Tesis Doctoral al conocimiento actual sobre la displasia broncopulmonar se debe al reconocimiento de los factores clásicamente descritos como favorecedores del desarrollo de DBP en una población muy amplia y multicéntrica, y a la posibilidad de identificar los distintos puntos de mejora al comparar las estrategias empleadas entre las subpoblaciones de la base de datos. Estos resultados se encaminan a reducir la necesidad de VM y de tratamiento con surfactante como parte del tratamiento del prematuro, sugiriendo modificar el manejo ventilatorio precoz que recibe el prematuro. Pero, además de este manejo ventilatorio precoz, se debe incidir en la evitación de las infecciones nosocomiales, entre otros.

No obstante, este proyecto de investigación presenta algunas limitaciones que se analizan a continuación.

Al igual que en otros muchos estudios relacionados con la DBP, destaca la limitación ocasionada por la definición del concepto de displasia broncopulmonar. Esta definición se basa en la oxígeno dependencia en la semana 36 de edad postmenstrual, que sólo permite identificar los casos de displasia broncopulmonar moderada-severa, y es imprecisa, dado que no incluye un evaluación fisiológica de la función pulmonar. Además, los criterios para diagnosticar oxígeno dependencia no están establecidos, empleando cada Servicio participante en la base de datos europea del estudio un criterio propio.

Otra de las limitaciones, común a todos los registros poblacionales existentes, recae sobre la rigurosidad en la introducción de los datos. Supone limitaciones en el control, recayendo la responsabilidad de introducir los datos sobre cada uno de los colaboradores de cada uno de los centros participantes.

Se da la circunstancia de que los responsables de algunos de los Hospitales colaboradores no aportaron información sobre ciertas variables de interés, lo que origina una pérdida de datos nada desdeñable. El número de casos perdidos (19,8%) provoca que la población analizada pierda potencia de estudio. Entre los datos perdidos, destaca que pertenecen a pacientes con una menor edad gestacional, por lo que podría tratarse de pacientes que han sido trasladados a otros centros durante su evolución clínica, bien por necesitar una asistencia más cualificada al nacimiento, bien por remitirse a centros de menor nivel tras la estabilidad clínica perinatal precoz, permitiendo un mayor acercamiento a sus domicilios. Si esta suposición fuese cierta, los pacientes que han precisado traslados podrían ser la explicación para que la variable de oxígeno dependencia en la semana 36 de edad postmenstrual no se haya recogido. El resto de diferencias en las variables epidemiológicas son

cuantitativamente poco significativas.

También se debe comentar que el registro fue creado con anterioridad al diseño de este proyecto de investigación, motivo por el que no se incluyen factores que han sido propuestos como modificadores del desarrollo de DBP, como podrían ser la corioamnionitis, la administración de vitamina A o el empleo de cafeína, entre otros.

Estas limitaciones ocasionan cierta falta de precisión a la hora de realizar un análisis predictivo.



8. CONCLUSIONES

Conclusiones que se derivan del análisis de los resultados de una cohorte europea de recién nacidos muy prematuros, sin malformaciones congénitas mayores y vivos a las 36 semanas de edad postmenstrual:

1. La frecuencia de displasia broncopulmonar moderada-severa en recién nacidos muy prematuros y en los recién nacidos extremadamente prematuros es similar o algo menor a las comunicadas en otros estudios.
2. El riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar en el norte de Europa es menor que en el oeste y en el este de Europa.
3. Los países con menores frecuencias de displasia broncopulmonar emplean medidas de estabilización inicial neonatal menos agresivas, tienen menor necesidad de administrar surfactante y soporte respiratorio con ventilación mecánica, y tienen menos enterocolitis necrotizante y sepsis nosocomial.
4. Los países con menores frecuencias de displasia broncopulmonar administran surfactante precoz, en la primera hora de vida, de forma más frecuente.
5. El menor peso al nacimiento es el factor de riesgo principal para desarrollar displasia broncopulmonar.
6. Otros factores asociados son: la menor edad gestacional, el sexo masculino, las malformaciones congénitas, la intubación endotraqueal en sala de partos, la administración de surfactante, la ventilación mecánica durante el ingreso hospitalario, la enfermedad de membrana hialina, el neumotórax, la enterocolitis necrotizante, la sepsis tardía, la cirugía, salvo la relacionada con la enterocolitis y la retinopatía del prematuro, y el cierre tanto farmacológico como quirúrgico del ductus arterioso persistente significativo.
7. El tratamiento profiláctico con indometacina o ibuprofeno disminuye el riesgo de displasia broncopulmonar.

8. En los recién nacidos extremadamente prematuros los factores de riesgo de displasia broncopulmonar son idénticos a los recién nacidos muy prematuros, excepto para la edad gestacional, el tratamiento con surfactante, el neumotórax, la enterocolitis necrotizante y el tratamiento médico del ductus arterioso persistente, que no se identifican como factores de riesgo de displasia broncopulmonar en dicho grupo.
9. En los recién nacidos extremadamente prematuros el nacimiento en el norte de Europa es un factor que disminuye el riesgo de displasia broncopulmonar.
10. En los recién nacidos extremadamente prematuros el tratamiento profiláctico del ductus arterioso no disminuye el riesgo de displasia broncopulmonar.
11. En los recién nacidos extremadamente prematuros de menos de 28 semanas de gestación la sepsis precoz se comporta como un factor protector para el desarrollo posterior de displasia broncopulmonar.
12. El modelo predictivo desarrollado identifica la presencia de displasia broncopulmonar en el 83,3% de los recién nacidos muy prematuros.
13. La base de datos de la *European Neonatal Network* tiene debilidades en relación a la recogida de datos y actualización de las variables que son susceptibles de mejora.



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kinney MV, Howson CP, McDougall L, et al. Nacidos demasiado pronto: Informe de acción global sobre nacimientos prematuros. 2012.
2. Blencowe H; Cousens S; Chou D; et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod health*. 2013; 10: S2-S15.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75-84.
4. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al, for the NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196: e1-e8.
5. Battin MR, Knight DB, Kuschel CA, et al. Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: The 50-year experience of one perinatal centre. *J Paediatr Child H*. 2012; 48: 596-599.
6. Fanaroff AA, Maureen H, Walsh MC. The NICHD Neonatal Research Network: Changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol*. 2003; 27: 281-287.
7. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012; 129: 1019-1026.
8. Marlow N. Keeping up with outcomes for infants born at extremely low gestational ages. *JAMA Pediatr*. 2015; 3: 207-208.
9. Ancel PY, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011. Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2015; 169: 230-238.
10. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001; 107: e1-e8.
11. Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94: F158-F163.
12. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010; 126: 443-456.

13. Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2004; 113: 781-789.
14. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*. 2012; 379: 2162-2172.
15. Donald I, Lord J. Augmented respiration; studies in atelectasis neonatorum. *Lancet*. 1953; 1: 9-17.
16. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child*. 1959; 97: 517-523.
17. Wilson MG, Mikity VG. A new form of respiratory disease in premature infants. *Am J Dis Child*. 1960; 99: 489-499.
18. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967; 276: 357-368.
19. Bancalari E, Abdenour G, Feller R, et al. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatrics*. 1979; 95: 819-823.
20. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1979; 85: 851-855.
21. Swyer PR. Summary of conference proceedings. Symposium on artificial ventilation. *Biol Neonate*. 1970; 16: 191-195.
22. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med*. 1971; 284: 1333-1340.
23. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. The Provo multicenter early high frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1996; 98: 1044-1057.
24. Krauss AN, Klain DB, Auld PA. Chronic pulmonary insufficiency of prematurity (CPIP). *Pediatrics*. 1975; 55: 55-58.
25. Sánchez Luna M, Moreno J, Botet F, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79: e1-e6.
26. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987; 79: 26-30.
27. Sinkin RA, Cox C, Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics*. 1990; 86: 728-736.

28. de Kleine MJ, den Ouden AL, Kollee LA, et al. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007; 21: 15-25.
29. Ambalavanan N, Carlo WA, D'Angio CE, et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weights infants. *Pediatrics.* 2009; 123: 1132-1141.
30. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr.* 2010; 157: 733-739.
31. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.* 1980; 12: 55-59.
32. OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant-the judgement OSIRIS. The OSIRIS Collaborative Group. *Lancet.* 1992; 340: 1363-1369.
33. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2: CD000510.
34. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972; 50: 515-525.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroids therapy for fetal maturation. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995; 48: 340-342.
36. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4: CD004454.
37. Jobe AH. The new BPD. *Neo Reviews.* 2006; 7: e531-e545.
38. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988; 82: 527-532.
39. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003; 8: 63-71.
40. Jobe A, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary - Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1723-1729.
41. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005; 116: 1353-1360.
42. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, et al. Safety, reliability and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003; 23: 451-456.

43. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. NICHD Neonatal Research Network: Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004; 114: 1305-1311.
44. Synnes A, Miller SP. Oxygen therapy for preterm neonates. The elusive optimal target. *JAMA Pediatr*. 2015; 169: E1-E2.
45. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen sturation target range for extremely preterm infants. *JAMA Pediatr*. 2015; 169: E2-E9.
46. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, et al. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992 and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 85: F33-F35.
47. Shah PS, Sankaran K, Aziz K, et al. Canadian Neonatal Network. Outcomes of preterm infants < 29 weeks' gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern?. *J Perinatol*. 2012; 32: 132-138.
48. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics*. 2010; 126: 291-297.
49. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr*. 2005; 146: 469-473.
50. Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, et al. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11: 135-142.
51. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev*. 2007; 83: 789-794.
52. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatal*. 2003; 8: 73-81.
53. Kajekar R. Environmental factors and development outcomes in the lung. *Pharmacol Therap*. 2007; 114: 129-145.
54. Deutsch GH, Pinar H. Prenatal lung development. In Norbert WM , Voelkel F , editors. *Chronic obstructive lung diseases.*: PMPH-USA; 2002.
55. Moore KL, Persaud TVN, et al. Aparato respiratorio. En: *Embriología clínica*. Elsevier Saunders; 2008; 10: 198-209.
56. Ornitz DM, Yin Y. Signaling networks regulating development of the lower respiratory tract. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4: 1-19.
57. Morrisey EE, Hogan BL. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanism in lung development. *Dev Cell*. 2010; 18: 8-23.

58. Bancalari A. Actualización en presentación y patogénesis de la displasia broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr.* 2009; 80: 213-224.
59. Speer CP. Role of inflammation in the pathogenesis of acute and chronic neonatal lung disease. En: *The Newborn lung: Questions and Controversies in Neonatology.* Saunders. 2008; 8: 166-186.
60. Kunzmann S, Collins JJ, Kuypers E, et al. Thrown off balance: the effect of antenatal inflammation on the developing lung and immune system. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: 429-4434.
61. Bose CL, Dammann CEL, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2008; 93: F455-F461.
62. de Dooy J, Mathieu LM, van Bever H. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. *Eur J Pediatr.* 2001; 160: 457-463.
63. Vento G, Capoluongo E, Matassa PG, et al. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med.* 2006; 3: 723-730.
64. Aghai ZH, Camacho J, Saslow JG, et al. Impact of histological chorioamnionitis on tracheal aspirate cytokines in premature infants. *Am J Perinatol.* 2012; 29: 567-572.
65. Kinsella JP, Greenough A, Abman S. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet.* 2006; 367: 1421-1431.
66. Saugstad OD. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2010; 38: 571-577.
67. Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? *Pediatrics.* 2011; 128: 111-126.
68. Popova AP, Bozyk PD, Bentley JK, et al. Isolation of tracheal aspirate mesenchymal stromal cells predicts bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010; 126: e1127-e1133.
69. Qi Y, Jiang Q, Chen C, et al. Circulating endothelial progenitor cells decrease in infants with bronchopulmonary dysplasia and increase after inhaled nitric oxide. *PLoS ONE.* 2013; 8:1-7.
70. Thompson A, Bhandari V. Pulmonary biomarkers of bronchopulmonary dysplasia. *Biomarker insights.* 2008; 3: 361-373.
71. Bhandari A, Bhandari V. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respi Rev.* 2013; 14: 173-179.

72. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res*. 2004; 55: 1009–1017.
73. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1946-1955.
74. Abman SH, Mourani PM, Sontag M. Bronchopulmonary dysplasia: a genetic disease. *Pediatrics*. 2008; 122:658-659.
75. Shaw GM, O’Brodivich HM. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013; 37: 85-93.
76. Lavoie PM, Dubé MP. Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 134-138.
77. Nickerson BG, Taussig LM. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2004; 24: 30-35.
78. Naeye RL, Burt LS, Wright DL, et al. Neonatal mortality, the male disadvantage. *Pediatrics*. 1971; 48: 902-906.
79. Binet ME, Bujold E, Lefebvre F, et al. Role of gender in morbidity and mortality of extremely premature neonates. *Am J Perinatol*. 2012; 29: 159-166.
80. Carey MA, Card JW, Voltz JW, et al. It’s all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2007; 18: 308-313.
81. Boezen HM, Jansen DF, Postma DS. Sex and gender differences and their clinical significance. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 237-245.
82. Sweezey N, Tchepichev S, Gagnon S, et al. Female gender hormones regulate mRNA levels and function of the rat lung epithelial Na channel. *Am J Physiol*. 1998; 274: 379-386.
83. Enninga EA , Nevala WK , Creedon DJ , et al. Fetal sex-based differences in maternal hormones, angiogenic factors, and immune mediators during pregnancy and the postpartum period. *Am J Reprod Immunol*. 2015; 73: 251-262.
84. Frank L, Sosenko IR. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 725-729.
85. Lal MK , Manktelow BN , Draper ES , et al. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics*. 2003; 111: 483-487.

86. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, et al. Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009; 124: e450-e458.
87. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function. *Pediatr Respir Rev*. 2013; 14: 256-262.
88. Henderson-Smart D, Hutchinson JL, Donogue DA, et al. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. *Arch Dis Child Neonatal Ed*. 2006; 91: F40-F45.
89. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996; 97: 210-215.
90. Jobe AH. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin Perinatol*. 2012; 39: 441-457.
91. Dessardo NS, Mustac E, Dessardo S, et al. Chorioamnionitis and chronic lung disease of prematurity: a path analysis of causality. *Am J Perinatol*. 2012; 29: 133-140.
92. Nasef N, Shabaan AE, Schurr P, et al. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants. *Am J Perinatol*. 2013; 30:59-68.
93. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systemic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97: F8-F17.
94. Paul DA, Zook K, Mackley A, et al. Reduced mortality and increased BPD with histological chorioamnionitis and leukocytosis in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2010; 30: 58-62.
95. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2002; 140: 171-176.
96. Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2009; 95: 353-361.
97. Zimmermann LJ, Jansen DJ, Tibboel D, et al. Surfactant metabolism in the neonate. *Biol Neonate*. 2005; 87: 296-307.
98. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res*. 2004; 56: 918-926.
99. Saugstad OD, Aune D. In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2011; 100: 1-8.

100. Chow LC, Wright KW, Sola A. CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003; 111: 339–345.
101. Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009; 124: e439-e449.
102. Vento M, Escobar J, Cernada M, et al. The use and misuse of oxygen during the neonatal period. *Clin Perinatol*. 2012; 39: 165-176.
103. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010; 125: e1340-e1347.
104. Cherian S, Morris I, Evans J, et al. Oxygen therapy in preterm infants. *Pediatric Respiratory Rev*. 2014; 15: 135-141.
105. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al. Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010; 122: S909-S919.
106. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics*. 2000; 105: 295-310.
107. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003; 326: 1050-1054.
108. Carlo WA, Finner NN, Walsh MC, et al. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1959-1969.
109. Stenson P, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. UK and Australian and New Zealand BOOST II trials. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1680-1682.
110. Di Fiore JM, Walsh M, Wrage L, et al. Low Oxygen Saturation Target Range is Associated with Increased Incidence of Intermittent Hypoxemia. *J Pediatr*. 2012; 161: 1047–1052.
111. Clucas L, Doyle LW, Dawson J, et al. Compliance with alarm limits for pulse oximetry in very preterm infants. *Pediatrics*. 2007; 119: 1056–1060.
112. Clark RH, Slutsky S, Gerstmann DR. Lung protective strategies of ventilation in the neonate: what are they? *Pediatrics*. 2000; 105: 112-114.

113. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 34-43.
114. Bland RD, Carlton DP, Jain L. Balance del líquido pulmonar durante el desarrollo y en la enfermedad pulmonar neonatal. En: *El pulmón del recién nacido: preguntas y controversias en Neonatología.* Saunders. 2012; 7: 149-174.
115. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2005; 147: 786-790.
116. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics.* 2010; 125: 1020-1030.
117. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2013; 37: 102-107.
118. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97: F80-F82.
119. Gonzales A, Sosenko IR, Chandar J, et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr.* 1996; 128: 470-478.
120. Groneck P, Schmale J, Soditt V, et al. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 31: 331-338.
121. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics.* 2009; 123: 1314-1319.
122. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al, in collaboration with the Israel Neonatal Network. Outcome of early-onset sepsis in a National Cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2010; 125: e736-e740.
123. Adams-Chapman I. Long-term impact of infection on the preterm neonate. *Semin Perinatol.* 2012; 36: 462-470.
124. Ikegami M, Jobe A. Postnatal lung inflammation increased by ventilation of preterm lambs exposed antenatally to *Escherichia coli* endotoxin. *Pediatr Res.* 2002; 52: 356-362.
125. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002; 110: 285-291.
126. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 179-184.

127. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewnik N, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*. 2013; 120: 1356-1365.
128. Bancalari E, Jobe A. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr*. 2012; 161: 585-588.
129. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013; 37: 124-131.
130. Wilson AC. What does imaging the chest tell us about bronchopulmonary dysplasia? *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11: 158-161.
131. Ochiai M, Hikino S, Yaabuchi H, et al. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2008; 152: 90-95.
132. Shin SM, Kim W, Cheon JE, et al. Bronchopulmonary dysplasia: new high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity. *Korean J Radiol*. 2013; 14: 350-360.
133. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 2: CD000490.
134. Brocklehurst P, Gordon A, Hearley E. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD000262.
135. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12: CD001058.
136. Dodd JM, Jones L, Flenady V. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 7: CD004947.
137. van den Broek NR, White SA, Goodall M, et al. The APPLe Study: A randomized, community-based, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of preterm birth, with meta-analysis. *PLoS Med*. 2009; 6: e1000191.
138. Richardson CJ, Pomerance JJ, Cunningham MD, et al. Acceleration of fetal lung maturation following prolonged rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1974; 118: 1115-1118.
139. Sims EJ, Vermillion ST, Soper DE. Preterm premature rupture of the membranes is associated with a reduction in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 268-272.

140. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 989-994.
141. García-Marqués E, Iniesta S, Marbán E, et al. Rotura prematura de membranas. En: *Guía práctica de urgencias en obstetricia y ginecología*. 2008; 7: 29-31.
142. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetric. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2007; 109: 1007-1019.
143. Grigsby PL, Novy MJ, Sadowsky DE, et al. Maternal azithromycin therapy for Ureaplasma intraamniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207: e1-e14.
144. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 979-988.
145. Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3: CD003935.
146. Surbek D, Drack G, Irion O, et al. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286: 277-281.
147. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 2143-2151.
148. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD000065.
149. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al. Australasian Collaborative Trial of repeat doses of steroids Study Group. Neonatal Respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled-trial. *Lancet*. 2006; 367: 1913-1919.
150. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochr Database Syst Rev*. 2008; 3: CD003935.
151. Crowther CA, Alfirevic Z, Han S, et al. Thyrotrophin releasing hormone added to corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2: CD000019.

152. Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 1: CD005946.
153. Obladen M. History of surfactant up to 1980. *Biol Neonate.* 2005; 87: 308-316.
154. Polin RA, Carlo WA, Committee on fetus and newborn. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014; 133: 156-163.
155. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2: CD007836.
156. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD001079.
157. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2013 update. *Neonatology.* 2013; 103: 353-368.
158. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics.* 2008; 121: 419-432.
159. Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Early Hum Dev.* 2013; 89: S22-S24.
160. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD000511.
161. Bahaue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD001456.
162. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4: CD003063.
163. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3: CD000510.
164. Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al, for the CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010; 125: e1402-e1409.
165. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al, Vermont Oxford Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics.* 2011; 128: 1069-1076.

166. Finner NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1970-1979.
167. Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: CD006069.
168. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2011; 378: 1627-1634.
169. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7:CD008309.
170. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst rev.* 2012; 10:CD008310.
171. Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev.* 2013; 89: 875-880.
172. Dargaville PA, Aiyappan A, de Paoli AG, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F122-F126.
173. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002; 347:643–652.
174. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, et al. High frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease. *N Engl J Med.* 2002; 347: 633-642.
175. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 3: CD000104.
176. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 192-199.
177. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, et al. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: CD000456.

178. Claire N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F508-F512.
179. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 6: CD003666.
180. Peng WS, Zhu HW, Shi H, et al. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systemic review and meta-analysis. *Arch Dis Chil Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99: F158-F165.
181. Wheeler K, Klingenberg C, Morley C. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2011; 100:219-227.
182. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnea for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2: CD002061.
183. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Hipercapnia permisiva para la prevención de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos con asistencia respiratoria mecánica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3.
184. Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19: 142-144.
185. Ryu J, Haddad G, Carlo WA. Clinical effectiveness and safety of permissive hypercapnia. *Clin Perinatol.* 2012; 39: 603-612.
186. Carlo WA. Permissive hypercapnia and permissive hypoxemia in neonates. *J Perinatol.* 2007; 27: S64-S70.
187. Chowdhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, et al. CPAP review. *Eur J Pediatr.* 2012; 171: 1441-1448.
188. Bancalari E, Claire N. The evidence for non-invasive ventilation in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F98-F102.
189. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or Intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008; 358: 700-708.
190. Carlo WA. Gentle ventilation: the new evidence from the SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network, and Neocosur Network trials. *Early Hum Dev.* 2012; 88: S81-S83.
191. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347: 1-8.

192. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, et al. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of < 29 week's gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96: F343-F347.
193. Lemyre B, Davis PG, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3: CD003212.
194. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013; 360: 611-620.
195. Fischer HS, Bühler C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2013; 132: e1351-e1360.
196. Bhandari V. The potential of non-invasive ventilation to decrease BPD. *Semin Perinatol.* 2013; 37: 108-114.
197. Hillman N, Jobe AH. Noninvasive strategies for management of respiratory problems in neonates. *NeoReviews.* 2013; 14: e227-e234.
198. Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12: 196-205.
199. Wyckoff MH, Salhab WA, Heyne RJ, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Outcome of extremely low birth weight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J Pediatr.* 2012; 160: 239-244.
200. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 5: CD006405.
201. van Kaam AH, Rimensberger PC. Lung-protective strategies in neonatology: what do we know - what do we need to know? *Crit Care Med.* 2007; 35: 925-931.
202. Castillo A, Sola A, Baquero H, et al. Pulse oxygen saturation levels and arterial oxygen tension values in newborns receiving oxygen therapy in the neonatal intensive care unit: is 85% to 93% an acceptable range? *Pediatrics.* 2008; 121: 882-889.
203. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systemic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2014; 105: 55-63.
204. Henderson-Smart DJ, de Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2010; 12: CD000140.

205. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 3: CD000139.
206. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2010; 1: CD000273.
207. Kreutzer K, Bassler D. Caffeine for apnea of prematurity: a neonatal success story. *Neonatology.* 2014; 105: 332-336.
208. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: CD000503.
209. Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 9: CD001453.
210. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 9: CD001817.
211. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD001694.
212. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *BioMed Res International.* 2013; 2013:1-15.
213. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med.* 1976; 295: 530-533.
214. Gimeno A, Modesto V, Morcillo F, et al. Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso del prematuro: revisión sistemática y metaanálisis. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67: 309-318.
215. Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: A population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology.* 2015; 107: 87-92.
216. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms (TIPP). *J Pediatr.* 2006; 148: 730-734.
217. Fowlie PW. Intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD000174.

218. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Rev Database Syst*. 2013; 4: CD004213.
219. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: F498–F502.
220. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, et al. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2009; 154: 873–876.
221. Waleh N, McCurnin D, Yoder B, et al. Patent ductus arteriosus ligation alters pulmonary gene expression in preterm baboons. *Pediatr Res*. 2011; 69: 212–216.
222. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, et al. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 1033-1039.
223. Gancia P, Delogu A, Pomero G. *Ureaplasma* and bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev*. 2014; 90: S39-S41.
224. Kallapur SG, Kramer BW, Jobe AH. *Ureaplasma* and BPD. *Semin Perinatol*. 2013; 37: 94-101.
225. Castro-Alcaraz S, Greenberg EM, Bateman DA, et al. Patterns of colonization with *Ureaplasma urealyticum* during neonatal intensive care unit hospitalizations of very low birth weight infants and the development of chronic lung disease. *Pediatrics*. 2002; 110: e45-e51.
226. Oue S, Hiroi M, Ogawa S, et al. Association of gastric fluid microbes at birth with severe bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94: F17-F22.
227. Turner MA, Jacqz-Aigrain E, Kotecha S. Azithromycin, *Ureaplasma* and chronic lung disease of prematurity: a case study for neonatal drug development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97: 573-577.
228. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46: 111-118.
229. Ozdemir R, Erdevi O, Dizdar EA, et al. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in *Ureaplasma urealyticum*-positive preterm infants. *Pediatrics*. 2011; 128: e1496-e1501.
230. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, et al. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 4: CD003744.

231. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and a meta-analysis. *Neonatology*. 2014; 106: 337-347.
232. Bentlin MR, Rugolo LM, Ferrari LS, on behalf of the Brazilian Neonatal Research Network. Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 222: 1-7.
233. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, et al. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2014.
234. Kilbride HW, Powers R, Wirtschafter DD, et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia. *Pediatrics*. 2003; 111: 504-518.
235. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, et al. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics*. 2003; 111: 519-533.
236. Craft A, Finan NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1: CD001971.
237. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1: CD006179.
238. Deshpande G, Rao S, Patole S, et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010; 125: 921-930.
239. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 16: CD005496.
240. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics*. 2012; 130: e1113-e1120.
241. Schulzke SM, Pillow JJ. The management of evolving bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 3: 143-148.
242. Lai NM, Rajadurai SV, Tan KHH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD005093.
243. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006; 30: 200-208.

244. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2011; 69: 522–529.
245. Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr.* 1993; 123: 975–982.
246. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 77: F4-F11.
247. Tin W, Wiswell TE. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. *Semin Fetal Neonatal M.* 2009; 14: 383-390.
248. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3: CD000366.
249. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 10: CD000501.
250. Halliday HL. Guidelines on neonatal steroids. *Prenat Neonat Med.* 2001; 6: 371-373.
251. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics.* 2002; 109: 330-338.
252. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD001145.
253. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD001145.
254. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Kooij BJ, et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants. *J Pediatr.* 2013; 163: 666-671.
255. Rademaker KJ, de Vries LS, Uitewaal CS, et al. Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn and long-term neurodevelopmental follow-up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F58-F63.
256. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology.* 2010; 98: 111-117.

257. Parikh NA, Kennedy KA, Lasky RE, et al. Pilot randomized trial of hydrocortisone in ventilator-dependent extremely preterm infants: effects on regional brain volumes. *J Pediatr.* 2013; 162: 685-690.
258. Yates HL, Newell SJ. Minidex: very low dose dexamethasone (0,05 mg/kg/día) in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96: F190-F194.
259. Watterberg KL, American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Policy statement—postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010; 126: 800–808.
260. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, et al. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2014; 165: 1258-1260.
261. Onland W, de Jaegere AP, Offringa M, et al. Effects of higher versus lower dexamethasone doses on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in preterm infants at risk for chronic lung disease: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2008; 122: 92-101.
262. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 5: CD001969.
263. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2012; 5: CD002058.
264. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2012; 4: CD002311.
265. Wu SY, Chen CM, Kuo YT, et al. Budesonide therapy in preterm infants to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews.* 2012; 13: e467-e475.
266. Kumar P, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics.* 2014; 133: 164-170.
267. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 12: CD000509.
268. Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, et al for the EUNO Study Group. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 346-354.

269. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2006; 355: 354-364.
270. Donohue PK, Gilmore MM, Cristofalo E, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: a systemic review. *Pediatrics.* 2011; 127: e414-e422.
271. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, et al. NIH consensus development conference statement: Inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics.* 2011; 127: 363-369.
272. Collard KJ, Godeck S, Holley JE. Pulmonary antioxidant concentrations and oxidative damage in ventilated premature babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F412-F416.
273. Davis JM, Parad RB, Michele T, et al. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics.* 2003; 111: 469-476.
274. Suresh GK, Davis JM, Soll RF. Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 1: CD001968.
275. Brion LP, Bell EF, Rughveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4: CD003665.
276. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2003; 143: 713-719.
277. Ghanta S, Leeman KT, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2013; 37: 115-123.
278. Cotton RB, Hazinski TA, Morrow JD, et al. Cimetidine does not prevent lung injury in newborn premature infants. *Pediatr Res.* 2006; 59: 795-800.
279. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73: F27-F31.
280. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K. Elastase and alpha 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. Role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest.* 1983; 72: 656-666.
281. Stiskal JA, Dunn MS, Shennan AT. Alpha 1-proteinase inhibitor therapy for the prevention of chronic lung disease of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 1998; 101: 89-94.
282. Vosdoganes P, Lim R, Moss TJ, et al. Cell therapy: a novel treatment approach for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2012; 130: 727-737.

283. Thébaud B. Chronic lung disease in the neonate: past, present, and future. *NeoReviews*. 2013; 14: e252-e258.
284. Sutsko RP, Young KC, Ribeiro A, et al. Long-term reparative effects of mesenchymal stem cell therapy following neonatal hyperoxia-induced lung injury. *Pediatr Res*. 2013; 73: 46-53.
285. Chang YS, Ahn YA, Yoo HS, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr*. 2014; 165: 966-972.
286. Pierro M, Ionescu L, Montemurro T, et al. Short-term, longterm and paracrine effect of human umbilical cord-derived stem cells in lung injury prevention and repair in experimental bronchopulmonary dysplasia. *Thorax*. 2013; 68: 475-484.
287. O'Reilly M, Thébaud B. Cell-based strategies to reconstitute lung function in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 2012; 39: 703-725.
288. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5: CD002057.
289. Bhandari A, Schramm CM, Kimble C, et al. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2008; 121: e344-e348.
290. Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6: CD003214.
291. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB, et al. Variation in the use of diuretic therapy for infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013; 131: 716-723.
292. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25: 329-337.
293. Bhandari A, McGrath-Morrow S. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013; 37: 132-137.
294. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006; 30: 227-232.
295. Gibson AM, Doyle LW. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonat M*. 2014; 19: 105-111.
296. Carlo WA. Long-term respiratory morbidities after bronchopulmonary dysplasia despite current therapies. *J Pediatr*. 2014; 164: 12-13.

297. Pérez G, Navarro M. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y largo plazo. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: e1-e79.
298. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonat M*. 2009; 14: 391-395.
299. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2004; 144: 799-803.
300. Groothuis JR, Makari D. Definition and outpatient management of the very low-birth-weight infant with bronchopulmonary dysplasia. *Adv Ther*. 2012; 29: 297-311.
301. vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, et al. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr*. 2014; 164: 40-45.
302. McCubbin M, Frey EE, Wagener JS, et al. Large airway collapse in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1989; 114: 304-307.
303. Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 874-879.
304. Committee on Infectious Diseases. Updated guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014; 134: 415-420.
305. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, et al. IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 823-827.
306. Andabaka T, Nickerson J, Reyes-Rojas M, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4: CD006602.
307. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007; 120: 1260-1269.
308. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: Impact of the physiologic definition. *Early Human Dev*. 2012; 88: 509-515.

309. van Marter LJ, Kuban KC, Allred E, et al. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96: F20-F29.
310. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: F134-F140.
311. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161:1082-1087.
312. Zanchetta S, Resende LA, Bentlin MR, et al. Conductive hearing loss in children with bronchopulmonary dysplasia: a longitudinal follow-up study in children aged between 6 and 24 months. *Early Hum Dev.* 2010; 86: 385-389.
313. Natarajan G, Johnson YR, Brozanski B, et al. Postnatal weight gain in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol.* 2014; 31: 223-230.
314. Shankaran S, Szego E, Eizert D, et al. Severe bronchopulmonary dysplasia: predictors of survival and outcome. *Chest.* 1984; 86: 607-610.
315. Gray PH, Rogers Y. Are infants with bronchopulmonary dysplasia at risk for sudden infant death syndrome? *Pediatrics.* 1994; 93: 774-777.
316. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, et al. Annual Summary of Vital Statistics: 2010-2011. 2013; 131: 548-558.
317. Rügger C, Hegglin M, Adams M, et al. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatrics.* 2012; 12: 17-28.
318. Moro M, Pérez-Rodríguez J, Figueras-Aloy J, et al. Grupo SEN 1500. Predischage morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol.* 2009; 26: 335-343.
319. Santesteban E, Rodríguez A, Goñi C, et al. Mortalidad y morbilidad de neonatos de muy bajo peso asistidos en el País Vasco y Navarra (2001-2006): estudio de base poblacional. *An Pediatr (Barc).* 2012; 77: 317-322.
320. van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonat M.* 2009; 14: 358-366.

321. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1992; 90: 663-668.
322. Izquierdo MI, López JA, Morcillo F. Displasia broncopulmonar. En: *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. Neonatología*. 2008. 10: 316-334.
323. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, et al. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics*. 2009; 124: 866-874.
324. Gagliardi L, Bellù R, Rusconi F, et al. and the Network Neonatale Lombardo Study Group. Antenatal steroids and risk of bronchopulmonary dysplasia: a lack of effect or a case of over-adjustment? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21: 347-353.
325. Ambalavanan N, Walsh M, Bobashev G, et al, for the NICHD Neonatal Research Network. Intercenter differences in bronchopulmonary dysplasia or death among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2011; 127: e106-e116.
326. Farstad T, Bratlid D, Medbo S, et al. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr*. 2011; 100: 53-58.
327. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, et al. for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 1715-1722.
328. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, et al. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208: e1-e9.
329. Kollée L, Cuttini M, Delmas D, et al. Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. *BJOG*. 2009; 116: 1481-1491.
330. Figueras Aloy J, Serrano MM, Rodríguez JP, et al. The SEN 1500 Spanish Neonatal Network. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23 to 28 week gestational age preterm infants. *Am J Perinatol*. 2005; 22: 441-448.
331. Egreteau L, Pauchard J-Y, Semama DS, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2001; 108: e26-30.
332. van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, et al. and the Neonatology Committee for the Developmental Epidemiology Network. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr*. 2001; 138: 198-204.

333. Iams JD. The epidemiology of preterm birth. *Clin Perinatol.* 2003; 30: 651-664.
334. Sun H, Xu F, Xiong H, et al. Characteristics of respiratory distress syndrome in infants of different gestational ages. *Lung.* 2013; 191: 425-433.
335. Shinwell ES, Reichman B, Lerner-Geva L, et al. in collaboration with the Israel Neonatal Network. "Masculinizing" effect on respiratory morbidity in girls from unlike-sex preterm twins: a possible transchorionic paracrine effect. *Pediatrics.* 2007; 120: e447-e453.
336. Rook D, Schierbeek H, Vento M, et al. Resuscitation of preterm infants with different inspired oxygen fractions. *J Pediatr.* 2014; 164: 1322-1326.
337. Ammari A, Suri MS, Milisavljevic V, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2005; 147: 341-347.
338. Sanz E, Maderuelo E, Ramos C, et al. Initial respiratory management in preterm infants and bronchopulmonary dysplasia. *Clinics.* 2011; 66:823-827.
339. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3: CD001243.
340. O'Donnell C, Davis P, Morley C. Positive end-expiratory pressure for resuscitation of newborn infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 4: CD004341.
341. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, et al. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2: CD002271.
342. Chong E, Greenspan J, Kirkby S, et al. Changing use of surfactant over 6 years and its relationship to chronic lung disease. *Pediatrics.* 2008; 122: e917-e921.
343. Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, et al. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics.* 2004; 113: 1593-1602.
344. Rojas MA, Iozano JM, Rojas MX, et al. Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2009; 123: 137-142.
345. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salomon M, et al. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol.* 2007; 27: 422-427.
346. Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandiali S, et al. Bronchopulmonary dysplasia - trends over three decades. *Paediatr Child Health.* 2013; 18: 86-90.

347. Been LV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94: F218-F225.
348. Polin RA, Saiman L. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews.* 2003; 4: e81-e88.
349. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008; 28: 123-128.
350. Bancalari E, Claure N, González A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate.* 2005; 88: 192-201.
351. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8 year old outcomes. *Pediatrics.* 2003; 112: e359-e366.
352. Weisz DE, More K, McNamara PJ, et al. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014; 133: e1024-e1046.
353. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012; 161: 689-694.
354. Clyman RI, Shah S, Jobe A, et al. Indomethacin prophylaxis for preterm infants: the impact of 2 multicentered randomized controlled trials on clinical practice. *J Pediatr.* 2007; 150: 46-50.
355. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 4: CD003481.
356. Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C, et al. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 2000; 105: 320-324.
357. Cheong JL, Anderson P, Roberts G, et al. Postnatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in extremely low birthweight or extremely preterm infants: 15-year experience in Victoria, Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F32-F36.
358. Shinwell ES, Lerner-Geva L, Lusky A, et al. Less postnatal steroids, more bronchopulmonary dysplasia: a population-based study in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F30-F33.
359. American Academy of Pediatrics (AAP). Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics.* 2002; 109: 30-38.

360. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, et al. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics*. 2006; 1: e1328-e1335.
361. Onland W, Debray TP, Laughon MM, et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatrics*. 2013; 13: 1-20.
362. May C, Kavadia V, Dimitriou G, et al. A scoring system to predict chronic oxygen dependency. *Eur J Pediatr*. 2007; 166: 235-240.
363. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr*. 2015; 169: 1-7.
364. Payne NR, LaCorte M, Sun S, et al. Evaluation and development of potentially better practices to reduce bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118: S65-S72.
365. Ellsburly DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, et al. Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2002; 149: 247-249.



10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1. UNIDADES PARTICIPANTES EN LA EUROPEAN NEONATAL NETWORK

Tabla 45. Unidades colaboradoras con la *European Neonatal Network*.

Hospital	Ciudad	País	Recogida de datos
Virchow Klinikum und Klinikum Charite Mitte	Berlin	Alemania	-
SHB	Berlín	Alemania	-
Klinikum Braunschweig	Braunschweig	Alemania	-
Datteln Hospital	Datteln	Alemania	-
University of Heidelberg Hospital	Heidelberg	Alemania	-
University Hospital Leipzig	Leipzig	Alemania	-
Kinderklinik, Ludwig-Maximilian-Universität München	Munich	Alemania	-
HBH-Kliniken in Singen	Singen	Alemania	✓
University of Tuebingen Hospital	Tuebingen	Alemania	✓
University Children´s Hospital	Ulm	Alemania	✓
Klinische Abteilung für Neonatologie	Graz	Austria	✓
LKH Klagenfurt	Klagenfurt	Austria	✓
Leoben	Leoben	Austria	✓
Salzburg Universitäts-Kinderklinik	Salzburg	Austria	✓
Antwerp University Hospital	Ambers	Bélgica	✓
Hospital Erasme	Anderlecht	Bélgica	✓
AZ Sint-Jan Brugge	Brugge	Bélgica	✓
CHU Saint Pierre	Brussels	Bélgica	✓
Clinique Edith Cavell	Brussels	Bélgica	✓
Clinique Universitaires Saint-Luc	Brussels	Bélgica	✓
Hospital Universitaire des Enfants Reine Fabiola	Brussels	Bélgica	✓
UZ Brussels	Brussels	Bélgica	✓
CHU de Charleroi	Charleroi	Bélgica	✓
Grand Hospital de Charleroi	Charleroi	Bélgica	✓
Ziekenhuis Oost-Limburg	Genk	Bélgica	✓
CHU Tivoli	La Louviere	Bélgica	✓
UZ Leuven	Leuven	Bélgica	✓
CHR de la Citadelle	Liege	Bélgica	✓
CHU Saint Vincent (Chetien)	Rocourt	Bélgica	✓
GZA Saint Agustinus	Wilrijk	Bélgica	✓
Sheynovo Maternity Hospital	Sofia	Bulgaria	-

Rigshospitalet	Copenhagen	Dinamarca	✓
University Hospital Martin	Martin	Eslovaquia	-
Faculty Hospital	Nove Zamky	Eslovaquia	-
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC)	A Coruña	España	✓
Hospital General Universitario de Alicante	Alicante	España	✓
Hospital Germans Trias i Pujol	Badalona	España	✓
Clínica Universitaria Dexeus	Barcelona	España	✓
Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona	España	✓
Hospital de la Creu i Santa Pau de Barcelona	Barcelona	España	✓
Hospital Sant Joan de Déu	Barcelona	España	✓
SCIAS Hospital de Barcelona	Barcelona	España	✓
Hospital de Basurto	Bilbao	España	✓
Hospital de Cruces	Bilbao	España	✓
Hospital Montepíncipe	Boadilla del Monte	España	✓
Hospital General Yagüe de Burgos	Burgos	España	✓
Hospital San Pedro de Alcántara	Cáceres	España	✓
Hospital Universitario Puerta del Mar	Cádiz	España	✓
Hospital General de Castellón	Castellón de la Plana	España	✓
Hospital General de Ciudad Real	Ciudad Real	España	✓
Hospital Universitario Reina Sofia de Córdoba	Córdoba	España	✓
Virgen de la Luz de Cuenca	Cuenca	España	✓
Hospital General Universitario de Elche	Elche	España	✓
Complejo Hospitalario A Marcide	Ferrol	España	✓
Hospital General Universitario de Getafe	Getafe	España	✓
Hospital de Cabueñes	Gijón	España	✓
Hospital Universitari Josep Trueta de Girona	Girona	España	✓
HUMNIC	Gran Canaria	España	✓
Hospital Clínica San Cecilio	Granada	España	✓
Hospital Universitario de Granada	Granada	España	✓
Hospital Virgen de las Nieves	Granada	España	✓
Hospital General de Granollers	Granollers	España	✓
Hospital Juan Ramón Jiménez	Huelva	España	✓
Hospital Universitario de Canarias	La Laguna. Santa Cruz de Tenerife	España	✓
Hospital Materno Infantil	Las Palmas de Gran Canaria	España	✓
Hospital Severo Ochoa	Leganés	España	✓

Hospital de León	León	España	✓
Hospital Universitari Arnau de Vilanova	Lleida	España	✓
Hospital San Pedro	Logroño	España	✓
H.U. Fundación de Alcorcón	Madrid	España	✓
Hospital 12 de Octubre	Madrid	España	✓
Hospital Clínico San Carlos	Madrid	España	✓
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Madrid	España	✓
Hospital Infantil "La Paz" de Madrid	Madrid	España	✓
Hospital Madrid Torreldones	Madrid	España	✓
Universidad Complutense de Madrid	Madrid	España	✓
Hospital Materno Infantil Carlos Haya	Málaga	España	✓
Hospital de Móstoles	Móstoles	España	✓
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Murcia	España	✓
Hospital Central de Asturias	Oviedo	España	✓
Hospital Universitari Son Dureta	Palma de Mallorca	España	✓
Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona	España	✓
Hospital Virgen del Camino	Pamplona	España	✓
Hospital de Bierzo	Ponferrada	España	✓
Complejo Hospitalario de Pontevedra	Pontevedra	España	✓
Hospital Parc Taulí de Sabadell	Sabadell	España	✓
Hospital Universitario de Salamanca	Salamanca	España	✓
Hospital San Juan de Alicante	San Juan de Alicante	España	✓
Hospital Universitario Donostia	San Sebastián	España	✓
Hospital de Cantabria	Santander	España	✓
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	Santiago	España	✓
Hospital Universitario de Valme	Sevilla	España	✓
Hospital Virgen de la Macarena	Sevilla	España	✓
Hospital Virgen del Rocío	Sevilla	España	✓
Hospital Joan XXIII	Tarragona	España	✓
Hospital de Terrassa	Terrassa	España	✓
Hospital Virgen de la Salud de Toledo	Toledo	España	✓
Hospital Clínico de Valencia	Valencia	España	✓
Hospital La Fe	Valencia	España	✓
Hospital Rio Hortega	Valladolid	España	✓
Hospital Comarcal de la Axarquía	Vélez-Málaga	España	✓
CHUVI	Vigo	España	✓
Complejo Hospitalario Xeral	Vigo	España	✓

Hospital de la Plana	Vila-Real	España	✓
Hospital de Txagorritxu	Vitoria	España	✓
Hospital Virgen de la Concha	Zamora	España	✓
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Zaragoza	España	✓
Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza	España	✓
Hospital de Zumárraga	Zumárraga	España	✓
East-Tallinn Central Hospital	Tallin	Estonia	-
Oulu University Hospital	Oulu	Finlandia	✓
CHU Morvan	Brest	Francia	✓
CH Calais	Calais	Francia	✓
Hospital Louis Mourier	Colombes	Francia	✓
CHU Dijon	Dijon	Francia	✓
Hospital Edouard Herriot	Lyon	Francia	✓
Hospital de la Concepcion	Marseille	Francia	✓
CH Saint Briec	Saint Briec	Francia	✓
Aghia Sophia Children's Hospital	Athens	Grecia	-
Attikon University Hospital	Athens	Grecia	✓
Aristotle University of Thessalyniki	Thessaloniki	Grecia	-
National Institute of Child Health	Budapest	Hungría	✓
Erinville Hospital	Cork	Irlanda	✓
Lazio Neonatal Network		Italia	✓
Azienda Ospedaliero - Universitaria	Ancona	Italia	✓
University Hospital	Ferrara	Italia	✓
Fondazione Policlinico San Matteo	Pavia	Italia	✓
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Rome	Italia	✓
Ospedale San Giovanni Calibita-Fatebenefratelli	Rome	Italia	✓
Kaunas Medical University Hospital	Kaunas	Lituania	-
Centre de Recherche Public	Strassen	Luxemburgo	✓
Ullevaal Univ. Hospital	Oslo	Noruega	✓
Radbon University Nijmegen Medical Center	Nijmegen	Países Bajos	✓
Ginekologiczno Polozniczy Szpital Kliniczny	Lodz	Polonia	✓
Ginekologiczno Polozniczy Szpital Kliniczny	Poznan	Polonia	✓
Departament of neonatology and NICU	Rzeszow	Polonia	✓
Neonatal and Intensive Care Department Warsaw Medical University	Warsaw	Polonia	✓
Portuguese National Network		Portugal	✓
Altnagelvin Area Hospital	Altnagelvin	Reino Unido	✓
Antrim Area Hospital	Antrim	Reino Unido	✓

Royal Maternity Hospital	Belfast	Reino Unido	✓
Craigavon Area Hospital	Craigavon	Reino Unido	✓
The Ulster Hospital	Dundonald	Reino Unido	✓
Liverpool Women's Hospital	Liverpool	Reino Unido	✓
University of Southampton	Southampton	Reino Unido	✓
General Faculty Hospital	Prague	República Checa	✓
QKREINO UNIDO Pediatrics Clinics	Pristine	República de Kosovo	-
University Clinic for Obs Gyn	Skopje	República de Macedonia	-
Profesor Doctor Panait Sarbu Hospital	Bucharest	Rumanía	-
Univ and Pharmacy Iuliu Hatieganu	Cluj-Napoca	Rumanía	-
Kirov Regional Perinatal Care Center	Kirov	Rusia	✓
Children's Hospital Nº 1	Saint Petersburg	Rusia	✓
Severodvinsk Child Hospital	Severodvinsk	Rusia	✓
Clinical Hospital Centre Zemun-Belgrade	Belgrade	Serbia	-
Embassy of Balarus to Serbia	Belgrade	Serbia	-
University Medical Hospital Ljubljana	Ljubljana	Slovenia	✓
PNQ Swedish National Network		Suecia	✓
Hospital of Aarau	Aarau	Suiza	✓
Hospital of Basel	Basel	Suiza	✓
Inselspital Children Hospita	Berne	Suiza	✓
Hospital of Chur	Chur	Suiza	✓
Hospital of Geneva	Geneva	Suiza	✓
Hospital of Lausanne	Lausanne	Suiza	✓
Kinderspital Lucern	Lucerne	Suiza	✓
Hospital of St. Gallen	St. Gallen	Suiza	✓
Neonatology Clinic	Zurich	Suiza	✓
Gazi University Hospital	Ankara	Turquía	✓
Meram Medical Faculty	Konya	Turquía	✓
Luhansk State Medical University	Luhansk	Ucrania	-

10.2. ANEXO 2. MALFORMACIONES CONGÉNITAS MAYORES

Tabla 46. Listado de malformaciones congénitas mayores que actúan como criterio de exclusión.

Grupo	Patología
Cromosomopatías	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 18 • Trisomía 21 • Otras trisomías • Síndrome de Wolf-Hirschhorn
Malformaciones cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> • Truncus arterioso • Ventrículo derecho de doble salida • Transposición de grandes vasos • Atresia de arteria pulmonar • Otras malformaciones de la arteria pulmonar • Coartación de aorta • Tetralogía de Fallot • Otras malformaciones congénitas de los grandes vasos • Atresia pulmonar • Estenosis pulmonar • Estenosis congénita de válvula aórtica • Malformaciones congénitas de válvula tricúspide • Anomalía de Ebstein • Canal auriculo-ventricular completo • Defecto completo de retorno venoso pulmonar • Defecto parcial del retorno venoso pulmonar • Defectos septales auriculo-ventriculares • Otras malformaciones congénitas de los septos cardíacos • Otras malformaciones cardíacas
Malformaciones pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> • Hernia diafragmática congénita
Malformaciones neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Anencefalia y similares
Malformaciones nefrourológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Riñones poliquísticos, multiquísticos o displásicos bilaterales • Agenesia renal bilateral
Errores innatos del metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos grasos • Otros defectos metabólicos

10.3. ANEXO 3. POBLACIÓN INCLUIDA FRENTE A POBLACIÓN PERDIDA

De los 20.139 pacientes que cumplen los criterios de inclusión se han analizado 16.139 casos, ya que la recogida de datos en los 4.000 pacientes restantes ha resultado incompleta.

10.3.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se comparan las características obstétricas, epidemiológicas y la puntuación de Apgar de la población perdida debido a la falta de datos respecto a la población incluida (*Tabla 47*).

Tabla 47. Análisis univariante comparando la población incluida con la población perdida.

Variables	Incluidos N = 16.139	Perdidos N = 4.000	OR (IC 95%)	p valor
Región N (%)				<0,001
○ Norte	1.678 (10,4%)	1.791 (44,8%)	1	-
○ Oeste	13.248 (82,1%)	1.974 (49,4%)	7,16 (6,60-7,77)	<0,001
○ Este	1.213 (7,5%)	235 (5,9%)	5,51 (4,72-6,43)	<0,001
Corticoterapia prenatal N (%)	13.499 (84,8%)	3.276 (83,0%)	1,14 (1,04-1,26)	0,003
Gestación múltiple N (%)	5.160 (32,0%)	1.300 (32,5%)	0,98 (0,91-1,05)	0,269
Cesárea N (%)	11.035 (68,4%)	2.654 (66,4%)	1,10 (1,02-1,18)	0,008
Edad gestacional media semanas (DE, días)	29+0 (±14)	28+3 (±16)	-	<0,001
Peso medio gramos (DE, gramos)	1.195,5 (±335,8)	1.148,7 (±370,0)	-	<0,001
Sexo masculino N (%)	8.564 (53,1%)	2.126 (53,2%)	1,00 (0,94-1,07)	0,473
Malformación congénita N (%)	614 (3,8%)	316 (8,3%)	0,44 (0,38-0,51)	<0,001
Apgar al minuto ≤ 3 N (%)	1.888 (12,8%)	627 (16,0%)	0,77 (0,70-0,85)	<0,001
Apgar a los 5 minutos ≤ 7 N (%)	3.869 (25,0%)	1.211 (30,9%)	0,74 (0,69-0,80)	<0,001

N: número de casos; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar

10.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Tras una regresión logística con las variables enumeradas en el apartado previo, las variables que continúan mostrando una asociación significativa entre los pacientes incluidos y perdidos se recogen en la *Tabla 48*.

Tabla 48. Análisis multivariante: Pacientes incluidos *versus* perdidos.

Variables	p valor	OR (IC 95%)
Región	<0,001	
○ Norte	-	1
○ Oeste	<0,001	8,44 (7,73-9,22)
○ Este	<0,001	6,28 (5,35-7,37)
Gestación múltiple	0,009	0,82 (0,75-0,89)
Edad gestacional	<0,001	1,13 (1,10-1,17)
Malformación congénita	<0,001	0,65 (0,55-0,76)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

*El éxito no se encuentra en el resultado,
sino en el intento por hacer posible lo imposible.*

Ezinaren bila ekinez.

