

**ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO, PERIODO
2008 A 2011, PARA VALORAR FACTORES
PRONÓSTICOS Y MORBILIDAD ASOCIADA A LA
DISPLASIA BRONCOPULMONAR DEL RECIÉN NACIDO
PREMATURO DE MUY BAJO PESO**



Tesis doctoral

Universidad de Granada



Marita Lardón Fernández

1. ÍNDICE

ÍNDICE

	Págs
2. DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.....	9
3. DIRECCIÓN Y CERTIFICACIONES.....	13
4. INDICIOS DE CALIDAD.....	19
5. RESUMEN.....	37
6. INTRODUCCIÓN.....	41
6.1. Prematuridad.....	43
6.1.1. Definiciones.....	43
6.1.2. Epidemiología.....	43
6.1.3. Etiología.....	45
6.1.4. Mortalidad.....	46
6.1.5. Morbilidad.....	50
6.2. Displasia broncopulmonar.....	56
6.2.1. Definición.....	57
6.2.2. Incidencia.....	61
6.2.3. Patogenia.....	68
6.2.3.1. Generalidades.....	68
6.2.3.2. Factores de riesgo.....	70
6.2.4. Clínica.....	98
6.2.5. Características radiológicas.....	101
6.2.6. Pronóstico.....	106
6.2.7. Tratamiento.....	120
6.2.8. Prevención.....	177
7. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	191
8. MATERIAL Y MÉTODO.....	197
8.1. Definición de pacientes.....	199
8.2. Definición de variables.....	204
8.2.1. Variables continuas.....	204
8.2.2. Variables discretas.....	205
8.3. Material.....	209
8.3.1. Material empleado para la recogida y registro de datos.....	209
8.3.2. Material empleado en la búsqueda bibliográfica.....	209
8.3.3. Material empleado en las referencias bibliográficas.....	212
8.3.4. Material empleado en nuestra práctica clínica.....	212
8.4. Métodos.....	220

8.4.1. Método clínico.....	220
8.4.2. Método analítico.....	257
8.4.3. Método estadístico.....	260
8.4.3.1. Estadística descriptiva.....	260
8.4.3.2. Inferencia estadística.....	262
9. RESULTADOS.....	271
9.1. Análisis descriptivo.....	273
9.1.1. Análisis descriptivo para las variables cuantitativas.....	273
9.1.2. Análisis descriptivo para las variables categóricas.....	283
9.1.2.1. Factores maternos-obstétricos.....	283
9.1.2.2. Factores neonatales.....	290
9.1.2.3. Morbimortalidad.....	301
9.2. Inferencia estadística.....	310
9.2.1. Análisis de comparación de variables cuantitativas entre los recién nacidos con distintos grados de DBP.....	310
9.2.2. Análisis de comparación de variables categóricas entre los recién nacidos con distintos grados de DBP.....	345
9.2.3. Análisis de regresión logística multinomial para variables cuantitativas.....	376
9.2.4. Análisis de regresión logística multinomial para variables categóricas con dos o más categorías.....	402
9.2.5. Repercusiones de la nutrición en DBP.....	418
9.2.6. Repercusiones de la nutrición en enterocolitis necrosante.....	423
9.2.7. Repercusiones de la nutrición en retinopatía del prematuro.....	424
10. DISCUSIÓN.....	427
10.1. Consideraciones sobre la incidencia de DBP.....	429
10.2. Valor predictivo de los antecedentes obstétricos.....	431
10.2.1. Factores maternos.....	431
10.2.2. Factores obstétricos y relacionados con el parto.....	437
10.2.3. Factores de riesgo infecciosos.....	442
10.2.4. Factores relacionados con el momento del nacimiento.....	446
10.3. Valor predictivo de la edad gestacional y peso al nacimiento en el desarrollo de la DBP.....	448
10.4. Valor predictivo de los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos/Medios Neonatales en el desarrollo de la DBP.....	449
10.5. Valor predictivo de la asistencia respiratoria en el desarrollo de la DBP.....	450
10.5.1. Duración del soporte respiratorio.....	450
10.5.2. Tipo de soporte ventilatorio.....	451
10.5.3. Nivel de saturación de oxígeno y FiO ₂	458
10.5.4. Nivel de PaO ₂	461
10.6. Valor predictivo de las alteraciones del equilibrio ácido-base en el desarrollo de la DBP.....	462
10.6.1. Alteraciones de los niveles de PaCO ₂	462
10.6.2. Alteración de los valores de pH y administración de bicarbonato.....	464
10.7. Valor predictivo de los parámetros hematológicos en el desarrollo de la DBP.....	464
10.7.1. Alteraciones de la serie roja, blanca y/o plaquetaria.....	464

10.7.1.1. Alteración de la serie roja.....	464
10.7.1.2. Alteración de la serie plaquetaria.....	465
10.7.1.3. Alteración de la serie blanca.....	466
10.7.2. Anemia, transfusión de concentrado de hematíes y poliglobulia.....	467
10.7.3. Alteración de la coagulación.....	469
10.7.4. Administración de eritropoyetina (EPO).....	469
10.8. Valor predictivo de las alteraciones cardiovasculares y hemodinámicas en el desarrollo de la DBP.....	470
10.8.1. Alteración de la tensión arterial.....	470
10.8.2. Parada cardiorrespiratoria, administración de drogas vasoactivas y cateterización de vasos umbilicales.....	472
10.8.3. Ductus arterioso persistente y tratamiento.....	473
10.9. Valor predictivo de la fluidoterapia, nutrición y del crecimiento en el desarrollo de la DBP.....	478
10.9.1. Fluidoterapia.....	478
10.9.2. Nutrición parenteral y colestasis.....	479
10.9.3. Nutrición enteral.....	481
10.9.4. Crecimiento.....	482
10.9.5. PEG y CIR.....	483
10.10. Valor predictivo de los niveles de glucosa alterados en el desarrollo de la DBP.....	485
10.11. Valor predictivo de las alteraciones hidroelectrolíticas en el desarrollo de la DBP.....	487
10.12. Valor predictivo de la hiperbilirrubinemia en el desarrollo de la DBP..	489
10.13. Valor predictivo de la patología infecciosa neonatal en el desarrollo de la DBP.....	490
10.13.1. Antibioterapia y proteína C reactiva.....	491
10.13.2. Sepsis bacteriana e infección fúngica.....	492
10.13.3. Neumonía e ITU bacteriana.....	494
10.13.4. Infección TORCH y meningitis neonatal.....	495
10.14. Valor predictivo de la patología respiratoria en el desarrollo de la DBP.....	495
10.14.1. Enfermedad de la membrana hialina y apnea de la prematuridad.....	495
10.14.2. Síndrome de escape aéreo y otras patologías respiratorias.....	496
10.15. Valor predictivo de las alteraciones neurológicas y de la sedoanalgesia en el desarrollo de la DBP.....	498
10.15.1. Convulsión neonatal y fenobarbital.....	498
10.15.2. Sedoanalgesia.....	499
10.16. Repercusiones de la medicación usada para la prevención/tratamiento de la DBP.....	499
10.16.1. Corticoides.....	499
10.16.1.1. Corticoides sistémicos.....	499
10.16.1.2. Corticoides inhalados.....	503
10.16.2. Diuréticos.....	504
10.16.3. Broncodilatadores.....	506
10.16.4. Oxígeno domiciliario.....	506
10.16.5. Vitamina A.....	508
10.16.6. Xantinas.....	509
10.16.7. Surfactante.....	511

10.17. Mortalidad y morbilidad asociada con el desarrollo de la DBP.....	512
10.17.1. Retinopatía del prematuro (ROP).....	512
10.17.2. Enterocolitis necrotizante (ECN).....	514
10.17.3. Patología renal, hepática y hormonal.....	515
10.17.4. Alteración de la neuroimagen.....	516
10.17.5. Alteración del neurodesarrollo.....	517
10.17.6. Mortalidad.....	526
10.18. Nutrición y comorbilidad.....	526
10.18.1. Aportes nutricionales y DBP.....	527
10.18.2. Nutrición y enterocolitis necrosante.....	529
10.18.3. Nutrición y retinopatía del prematuro.....	529
11. CONCLUSIONES.....	533
12. ABREVIATURAS.....	537
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	549

2. DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dña. Marita Lardón Fernández

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi marido

A mis padres

A mis sobrinas

Al finalizar esta memoria de Tesis Doctoral, con todos los esfuerzos, privaciones e ilusiones que ha conllevado, quiero mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda incondicional, sus directrices y dedicación han hecho posible que ésta se realice.

En primer lugar destacar lo afortunada que he sido por haber contado con tres directores de tesis con una gran calidad humana y profesional.

Quiero agradecer al Dr. D. José Uberos Fernández, su inmejorable labor de dirección de este trabajo, su apoyo, paciencia, dedicación y constante colaboración, sin las cuales este trabajo no hubiese llegado a su fin.

No menos privilegio ha sido contar con la dirección del Prof. D. Antonio Muñoz Hoyos, que por su talante abierto, capacidad investigadora, docente y calidad humana ha sabido despertar en mí la inquietud para llevar hasta el final esta labor.

También quiero agradecer al Prof. D. Eduardo Narbona López, su disponibilidad, amabilidad, apoyo, así como su entusiasmo por la actividad clínica e investigadora.

Así mismo, quiero resaltar mi gratitud a Doña Concepción Robles Vizcaíno, neuropediatra de la Unidad de Atención Temprana del Hospital Clínico San Cecilio, quien me ha atendido en cualquier momento y para cualquier duda que me ha surgido, facilitándome el trabajo y siempre con esa actitud de acogida y buen trato que le caracterizan.

Mi agradecimiento también a los pediatras y enfermeros/as de la Unidad de Cuidados Intensivos y Medios Neonatales del Hospital Clínico San Cecilio por su colaboración, labor y dedicación a los niños prematuros.

A mi madrina, Doña Monserrat Cobo Peralta, porque con su sencillez, humanidad, entrega, coherencia y buen hacer, ha sido un referente para mí, ya que desde mi infancia desee ser pediatra como ella.

El haber llegado hasta aquí ha supuesto, la dedicación, sacrificio, esfuerzo e ilusión de mis padres. Siempre he contado con ellos cada vez que los he necesitado y me han transmitido unos valores y principios de los cuales me siento orgullosa. Mi profundo y justo agradecimiento.

A Juanma, mi marido, que ha sabido darme constantemente su apoyo, aliento y esa palabra de ánimo cuando más la he necesitado. También quiero agradecerle la confianza puesta en mí, su acompañamiento, cariño, comprensión y disponibilidad para ayudarme en cualquier tarea necesaria para realizar esta tesis.

A mis sobrinas, Isabel y Adriana, que nacieron en plena elaboración del proyecto y que me han proporcionado la alegría y fuerza necesaria para poder finalizarlo.

A mi hermana, abuelos, tíos, cuñados y suegros que han deseado y esperado que llegara este momento, siguiendo todo este proceso con interés y que me han apoyado una vez más, quiero expresarles mi gratitud.

3. DIRECCIÓN Y CERTIFICACIONES

DIRECCIÓN Y CERTIFICACIONES

**ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO, PERIODO 2008 A
2011, PARA VALORAR FACTORES PRONÓSTICOS Y
MORBILIDAD ASOCIADA A LA DISPLASIA
BRONCOPULMONAR DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO DE
MUY BAJO PESO**



**MEMORIA PRESENTADA PARA ASPIRAR
AL GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA**

Marita Lardón Fernández

D. Jose Uberos Fernandez,

D. Antonio Muñoz Hoyos,

Fdo. Marita Lardón Fernández

D. Eduardo Narbona López,

Doctoranda

Directores de la tesis doctoral

Dña. Marita Lardón Fernández

Universidad de Granada



D. José Uberos Fernández, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada y profesor asociado en Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que Dña. Marita Lardón Fernández, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de TESIS DOCTORAL, bajo mi dirección sobre el tema: “ **Estudio de cohortes retrospectivo, periodo 2008 a 2011, para valorar factores pronósticos y morbilidad asociada a la displasia broncopulmonar del recién nacido prematuro de muy bajo peso**”, la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, 10 de Noviembre de 2014

D. Jose Uberos Fernández

Dña. Marita Lardón Fernández

Universidad de Granada



D. Antonio Muñoz Hoyos, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada y profesor asociado en Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que Dña. Marita Lardón Fernández, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de TESIS DOCTORAL, bajo mi dirección sobre el tema: “ **Estudio de cohortes retrospectivo, periodo 2008 a 2011, para valorar factores pronósticos y morbilidad asociada a la displasia broncopulmonar del recién nacido prematuro de muy bajo peso**”, la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, 10 de Noviembre de 2014

D. Antonio Muñoz Hoyos

Dña. Marita Lardón Fernández

Universidad de Granada



D. Eduardo Narbona López, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada y profesor asociado en Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que Dña. Marita Lardón Fernández, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de TESIS DOCTORAL, bajo mi dirección sobre el tema: “ **Estudio de cohortes retrospectivo, periodo 2008 a 2011, para valorar factores pronósticos y morbilidad asociada a la displasia broncopulmonar del recién nacido prematuro de muy bajo peso**”, la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, 10 de Noviembre de 2014

D. Eduardo Narbona López

Dña. Marita Lardón Fernández

4. INDICIOS DE CALIDAD

INDICIOS DE CALIDAD

CARTA DEL EDITOR

De: journals2.dept@minervamedica.it [mailto:journals2.dept@minervamedica.it]

Enviado el: martes, 18 de noviembre de 2014 16:40

Para: juberos@ugr.es

Asunto: Manuscript no. Minerva Pediatr-4167 - Minerva Pediatrica

Dear Prof. JOSE UBEROS,

I am pleased to inform you that your manuscript entitled

Nutrition in very low birth weight infants: Impact on bronchopulmonary dysplasia

received by the editorial office of Minerva Pediatrica and registered under no. Minerva Pediatr-4167 has been accepted for publication as Original Article.

Before preparation of the proofs, the manuscript will undergo copy-editing to align it with the journal's editorial standards. You will be contacted by the editorial staff should any questions arise.

Thank you for considering the journal Minerva Pediatrica for publication of your paper.

Sincerely,

Prof. Gianni Bona
Chief Editor
Minerva Pediatrica

.....
Edizioni Minerva Medica
Corso Bramante 83-85
10126 Torino, Italy
Phone +39-011-678282, fax +39-011-674502
www.minervamedica.it

MINERVA PEDIATR.

Journal ISSN: 0026-4946

Factor impact 2013/2014: 0.723

Dña. Marita Lardón Fernández

Nutrition in very low birth weight infants: Impact on bronchopulmonary dysplasia

J. Uberos. * juberos@ugr.es

M. Lardón-Fernández * arrayamar@hotmail.com

I. Machado-Casas. * ireso77@yahoo.es

M. Molina-Oya. * mamoloya@hotmail.com

E. Narbona-López. * eduardo_narbona@hotmail.com

* Pediatric Service. Clinical Hospital San Cecilio. Avda. Dr. Oloriz 16, 18012
Granada, Spain.

Word count: 2725

Total Figures: 0

Total Tables: 5

RUNNING TITLE

Bronchopulmonary dysplasia and nutrition

Address for correspondence: Dr. José Uberos. Pediatric Service. Clinical Hospital San Cecilio. Avda. Dr. Oloriz 16, 18012 Granada, Spain. eMail: juberos@ugr.es. FAX +34 958023411.

Conflict of interest. No conflict of interest

Whats is known

The nutritional intake or concomitant infections, play an important role in the development of this “new bronchopulmonary dysplasia”. Like some authors, we believe that children with bronchopulmonary dysplasia receive a lower intake of calories than do infants without bronchopulmonary dysplasia. Our results show that children who develop bronchopulmonary dysplasia achieve full enteral nutrition later than do infants without bronchopulmonary dysplasia. Our study supports the view of the importance of parenteral fluid inputs during the first weeks of life on bronchopulmonary dysplasia. Like other authors reported a decrease in the severity of bronchopulmonary dysplasia following the introduction of nutritional strategies that include an increased caloric intake from the first day of life, our study shows that infants who develop bronchopulmonary dysplasia receive a lower enteral intake of calories and lipids during the first 14 days of life.

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease that affects premature infants with multifactorial etiology. Some authors have considered malnutrition to be a major factor promoting BDP. The aim of our study was to examine the contribution of enteral and parenteral nutritional intake in the first 14 days of life to the development of bronchopulmonary dysplasia in a sample of preterm infants. A prospective cohort study was conducted on all preterm infants born between 1 January 2008 and 31 December 2013. The nutritional parameters compiled included the cumulative amount of fluids, calories, proteins, carbohydrates and lipids consumed. Statistical analysis of the data consisted of a descriptive analysis, Mann-Whitney pairwise comparison test and logistic regression. The total caloric intake in the infants studied was significantly lower in patients with subsequent bronchopulmonary dysplasia (76.1 kCal/Kg; CI95%:71.2-81.1 vs 91.1 kCal/Kg; CI95%:87.5-94.8). The intake of carbohydrate and fat was significantly lower in the patients with BPD (11.6 g/Kg; CI95%:11.1-12.0 vs 12.6 g/Kg; CI 95%:12.1-13 and 2.5 g/Kg; CI 95%:2.3-2.7 vs 3.4 g/Kg; CI 95%:2.9-3.9 respectively). *Conclusions:* Our study shows that infants who develop bronchopulmonary dysplasia receive a lower enteral intake of calories and total lipids during the first 14 days of life.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Nutrition; Caloric intake; Newborn; Very Low Birth Weight

Abbreviations.

BPD: Bronchopulmonary dysplasia

CI: Confidence interval.

CPAP: Continuous positive airway pressure.

kCal: Kilocalories.

NEC: Necrotizing enterocolitis

NBPD: No bronchopulmonary dysplasia

NIHCD: National Institutes of Health consensus definition

ROP: Retinopathy of prematurity

INTRODUCTION

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease that affects premature infants and is an important cause of morbidity and mortality in this population. Compared with term infants, very low birth weight (VLBW) infants have a higher proportion of extracellular water, which decreases naturally during the first days of life with increased lung fluid content and decreased lung compliance, requiring greater concentrations of inspired oxygen, which might provoke BPD¹. Furthermore, some authors have observed that most extremely low birth weight (ELBW) infants, ie those born at less than 1000 g, with BPD present severe extrauterine growth restriction, increased water intake² and reduced caloric intake^{3 4}.

In recent decades, the use of antenatal steroids and pulmonary surfactant has reduced the incidence of BPD, the severity of which is graded in accordance with the need for supplemental oxygen or positive airway pressure at 36 weeks' corrected gestational age⁵. The increased survival of VLBW and ELBW infants has changed the framework of BPD, from its traditional association with oxygen therapy toward the consideration of a new condition, which some authors^{6 7} have termed "new BPD", more closely related to lung immaturity in extreme preterm infants, impaired alveolarization, and fibroproliferation. Other factors too, such as nutritional intake or concomitant infections, play an important role in the development of this new BPD. As well as the prenatal inflammation that is facilitated by some infections^{7 8}, some authors have considered malnutrition to be a major factor promoting BDP⁹.

In experimental animal models caloric restriction has been shown to reduce the number of alveoli and to decrease the effective alveolar surface area¹⁰, which leads us to believe that in the preterm infant poor nutrition may contribute to the development of BPD¹¹.

The aim of our study was to examine the association of enteral and parenteral nutritional intake in the first 14 days of life to the development of BPD in a sample of VLBW preterm infants.

METHODS

A prospective cohort study was conducted at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of our Hospital. The study was approved by the hospital ethics committee and informed consent for the use of their data was obtained from the patients' parent or guardian.

Data collection

Since 1 January 2008 data of all infants were introduced to the NEOSOFT database. In 31 December 2013 we completed a rough cut of our analysis, after 6 years of follow-up.

We included all infants weighing less than 1500 g at birth. Infants who died in the first 28 days of life and patients transferred to other hospitals were excluded from the analysis, as it is not possible to establish the degree of BPD.

The following demographic variables were obtained from the patients included in the study: birth weight, gestational age, mode of delivery, presence of chorioamnionitis, Apgar score at 5 minutes and complete lung maturation with antepartum steroid treatment.

The nutritional parameters compiled included the cumulative amount of fluids, calories, proteins, carbohydrates and lipids consumed in the first 14 days of life. Body weight was recorded at birth and on days 7 and 14 of postnatal life. The Z score was calculated at each of these times, in accordance with the Fenton growth charts¹², and the difference in Z score was calculated at times t_7 and t_{14} and at birth (t_0). The days elapsed until the establishment of full enteral feeding, and the days of parenteral feeding, were recorded. Other data registered included the days of oxygen therapy, the days of mechanical ventilation and of continuous positive airway pressure (CPAP), and the comorbidity associated with each group, such as retinopathy of prematurity (ROP), sepsis, patent ductus arteriosus and necrotizing enterocolitis (NEC).

Definition of bronchopulmonary dysplasia

According to NIHCD definition¹³ and Jobe and Bancalari⁵, BPD is defined as oxygen requirement $>21\%$ at 28 days of life and/or oxygen requirement $> 21\%$ or positive airway pressure at 36 weeks' corrected gestational age, establishing the degree of severity as mild, moderate, severe BPD.

Definition of retinopathy of prematurity

The diagnosis and staging of ROP were based on retinal examination before discharge with severe ROP defined as stages 3 to 5¹⁴. In ROP, the presence of at least one of the following findings meant the eye was classified as having an unfavourable outcome: a retinal fold involving the macula; a retinal detachment involving zone I of the posterior pole; retrolental tissue, or "mass"¹⁵. The unfavorable structural outcome is taken from the CRYO-ROP and only include lesions defined in order to compare our results¹⁶ with other work.

Definition of intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia

The diagnosis of intraventricular haemorrhage (IVH) were based in Papile classification¹⁷. In all newborns we do a ultrasound transfontanelar on the third day of life and every week. Periventricular leukomalacia (PVL) is characterized by focal areas of white matter necrosis adjacent to the external angles of the lateral ventricles. We distinguish between echogenic and cystic periventricular leukomalacia. In all children with ultrasound diagnosis of intraventricular haemorrhage or periventricular leukomalacia magnetic resonance imaging of the brain was performed.

Enteral nutrition

The nutritional protocol applied in our NICU recommended that enteral feeding should begin when haemodynamic stability was established in the newborn, with volumes of 0.5 ml/h of breast milk or preterm formula for those weighing less than 750 g and 1 ml/h for those weighing more, with gradual subsequent increases (not quantified) according to tolerance. Fresh or frozen milk was used on most occasion's. When this was not possible preterm formula was used. During this period no milk bank was used, in the absence thereof. In this period the use of probiotics was unusual. As a result, full enteral feeding was normally achieved after two weeks of life and fortified human milk was rarely used before this age. In January 2013, this protocol was revised in accordance with recommendations that VLBW infants should receive a higher caloric and protein intake^{18 19}, the main changes include more early onset of inputs of parenteral fat, use of parenteral nutrition on the first day, use of probiotics since the start of enteral nutrition.

Parenteral nutrition

Similarly, the protocol for parenteral nutrition remained unchanged until January 2013, when it was updated to incorporate the latest recommendations^{20 21}. The new approach consisted of an earlier start to protein intake (from the first day of life) and the supply of lipids from the second day of life, with daily increments to 3 g/Kg/day. The former protocol for parenteral nutrition had recommended starting, on the first day of life, with volumes of 70-80 ml/Kg. Parenteral nutrition was not considered on the first day of life, and protein intake rarely exceeded 3.5g/Kg/day; lipids were not supplied until approximately day 4 or 5 of life, irrespective of possible catchup growth requirements.

In most cases, enteral nutrition was supplemented with parenteral nutrition. The daily requirements of liquids, proteins and lipids were calculated daily. In all cases, the aim was that during the first two weeks of life the following minimum nutritional requirements to ensure growth should be met, according to standard recommendations^{22 23}.

Statistical analysis

Statistical analysis of the data consisted of a descriptive analysis and the Shapiro-Wilk test for normality. When it was found that most of the variables did not follow a normal distribution, a Mann-Whitney pairwise comparison test was performed, together with a multinomial regression analysis taking as the dependent variable the different degrees of BPD (none, mild, moderate, or severe).

The presence of patent ductus arteriosus is one of the variables for which we necessarily have to adjust our models, because it has clinical relevance and delay the withdrawal of ventilatory support associated with BPD. The adjustment variables considered were initially: days of invasive mechanical ventilation, days of CPAP, FiO₂ high, NEC, gestational age, weight, patent ductus arteriosus, antenatal and postnatal steroids and sepsis (if we also include the use of inotropic drugs observed a phenomenon of overfitting, since almost all patients who needed inotropic drugs had sepsis). Finally we adjust the model with the independent variables that can modify the days of oxygen therapy (gestational age, ductus arteriosus, NEC and sepsis). We did not adjust the model with days of oxygen, ventilation with positive pressure to avoid overfitting, being this criteria necessary to define BPD grade.

All reported p-values are two-sided and the level of significance was set at 0.05. All analyses were performed using SPSS 15.0 (Chicago, IL).

RESULTS

Perinatal outcomes. From January 2008 to December 2013, 226 VLBW infants were treated in our NICU. Of these, 32 were excluded from analysis due to death in the first two weeks of life. The prevalence of BPD during the period was 45.9%. Table 1 shows the perinatal data for patients with and without BPD. As was to be expected, the gestational age and weight of the patients who developed BPD was lower ($p<0.001$), also persistent ductus arteriosus and sepsis is more frequent among patients with BPD (Table 5), indicating the need to adjust subsequent comparisons with these variables.

Patterns of nutritional attention

As shown in Table 2, in the first two weeks of life a progressive weight loss was recorded, affecting patients with and without BPD. There was a corresponding decrease in the weight Z scores, with no significant differences between the groups. Table 3 shows that the infants with BPD achieved full enteral feeding at 25 days, on average (SD=16.0), while infants without BPD achieved full enteral feeding at 11 days (SD=7.5). The preterm infants who subsequently developed BPD took longer to achieve full enteral feeding, and the duration of parenteral nutrition was more prolonged than for infants without BPD. These differences are also observed after adjusting for gestational age, presence of sepsis and ductus arteriosus (Table 4). The difference in total fluid intake in patients with and without subsequent BPD did not differ significantly (1896±247 vs. 1908±200) although parenteral fluids provided in infants developing BPD are significantly higher.

Our results show that during their first two weeks of life the patients with subsequent BPD received a lower caloric intake than that recommended^{22 23}. These differences arose as a result of a lower enteral calorie intake, since the calories provided parenterally did not vary significantly between the groups. As shown in Table 4 after adjusting for gestational age, sepsis and patent ductus arteriosus note that the total caloric intake has a protective effect on the development of BPD.

Table 4 shows that, overall, the level of calories administered parenterally was not protective effect on BPD.

The total protein intake did not differ significantly between groups; the average intake in BPD group was 2.7 g/Kg (CI 95% 2.5-2.9), lower than recommended^{22 23}. However, enteral protein intake was significantly lower in the patients who developed BPD. Multinomial logistic regression analysis indicated that total administered proteins were not associated with BPD (Table 4).

Finally, the intake of carbohydrate and fat was significantly lower in the patients with BPD, mainly due to the difference in the quantity of carbohydrate and fat provided enterally. Multinomial logistic regression analysis indicated that the quantity of parenterally administered lipids was not associated with BPD. However, the amount of total lipids provided in the first 14 days of life was associated with a protective effect against the development of BPD (Table 4).

Clinical results and morbidity. Table 5 shows the oxygen treatment received by each group, together with other aspects of neonatal morbidity. As was to be expected, the children who developed BPD received oxygen for more days and mechanical ventilation and CPAP for longer. In the group with BPD, retinopathy of prematurity (ROP) was observed more frequently (48.2% vs 21.1%). With respect to NEC, significant difference was observed between the children with and without BPD. After adjustment for clinical variables most relevant risk of NEC according to the day of initiation of enteral nutrition is OR = 1.29 (CI 95% 1.03-1.61). The risk of NEC by the number of days when we get a complete enteral nutrition is OR = 1.08 (95% CI 1.04-1.22). The frequency of sepsis and patent ductus arteriosus is significantly greater in patients with BPD.

DISCUSSION

This study examines the hypothesis that children who develop BPD receive a lower intake of calories than do children without BPD. Some authors^{24 11} have reported a decreasing prevalence of BPD in recent years, coinciding with improved techniques for volume guaranteed ventilation and a more rational use of oxygen therapy^{25;26} together with increased nutritional inputs of protein and calories, as recommended by the ESPGHAN²¹. The results of our study support the hypothesis that children with BPD receive a lower intake of calories than do infants without BPD. Moreover, the risk of developing BPD increases when caloric intake is reduced during the first 14 days of life in VLBW infants.

Furthermore, our results show that children who develop BPD achieve full enteral nutrition later than do infants without BPD. Possibly it is these children, who present the most severe clinical deterioration, for whom the introduction of enteral nutrition appears most challenging, hence the delay in their reaching full enteral nutrition.

Other comorbidities associated with BPD, such as sepsis, NEC or ductus arteriosus were observed more frequently in patients who develop BPD. To evaluate the effect due to nutrition, we propose a regression analysis adjusted for the presence of sepsis, patent ductus arteriosus, NEC and gestational age. Other authors on a large sample ²⁷, have proposed statistical adjustment with other variables related to disease severity. Some adjustment variable considered as the "use of inotropic drugs" originated overfitting of the regression (all patients with sepsis received inotropic drugs). Moreover ethnicity showed little variability in our sample.

Our study supports the view of the importance of parenteral fluid inputs during the first weeks of life on BPD. As reported elsewhere ^{2 28}, we found that VLBW infants who develop BPD receive significantly higher inputs of parenteral fluid. However, our results are in line with reported by Wemhöner et al. ²⁹, who observed a similar pattern of total fluid inputs among preterm infants with and without BPD. Nevertheless, we did not observe a significantly higher risk of BPD linked with total fluid intake in the first 14 days of life.

In agreement with other authors ^{3 30}, we observed a significantly increased risk of BPD linked with lower caloric intake. This finding was not shared, however, by Wemhöner ²⁹, who studied the energy intake among a larger sample and observed no significant differences in this respect between children with and without BPD. The hypothesis that malnutrition, especially caloric malnutrition, could have an adverse effect on the development of BPD is long standing ⁴; the latter authors suggested that protein malnutrition could make the lungs of the premature infant more vulnerable to oxidation, thus fostering the development of the "new BPD", which is characterized primarily by alveolar rarefaction. However, not all the infants in our study with inadequate protein intake developed BPD, and so we believe that as well as the oxygen therapy received, the protein-calorie intake is another factor that should be considered. Theile et al. ¹¹ observed a decrease in the severity of BPD following the introduction of nutritional strategies that include an increased caloric intake from the first day of life. These authors suggested that a decrease in extrauterine growth retardation may be associated with the reduced severity of BPD. Protein intake in all infants (with and without BPD) in our sample was lower than the current recommendations of the ESPGHAN ²¹ for very low birth weight infants. Although our Hospital is trying to follow the recommendations of the ESPGHAN, is a fact that the final energy intake is generally provided below ideal. We think that one factor that may influence the delay of enteral nutrition is the fear of NEC. However, according to our own results (unpublished) delayed in enteral nutrition is significantly associated with NEC.

Conclusions

Our study shows that infants who develop BPD receive a lower enteral intake of calories and lipids during the first 14 days of life. This finding appears to be independent of comorbidity that could lengthen the days of oxygen therapy.

We observed a protector effect on BPD linked to a intake of daily total calories within the first 14 days of life.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest relevant to this article.

Table 1. Perinatal data for infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD) and non-BPD (NBPD)

	BPD	NBPD
Patients (number)	89	105
Gestational age (weeks)	27.8 ± 1.9	30.4 ± 1.5 ***
Birth weight (grams)	1016 ± 204	1318 ± 239***
Apgar score at 5 minutes (median)	7.7 ± 2.0	8.8 ± 1.1
Female infants (number)	36 (40.4%)*	63 (60%)
Small for gestational age (number)	24 (26.9%)	28 (26.7%)
Maternal age (years)	31.2 ± 6.2	31.2 ± 5.6
Caesarean section (number)	72 (80.9%)	86 (81.9%)
Completed courses of antenatal steroids (number)	54 (60.7%)	62 (59.0%)
Surfactant/treatment (number)	51 (57.3%)	24 (22.8%)*
Chorioamnionitis (number)	15 (16.9%)	5 (4.8%)

* p<0.05; *** p < 0.001 vs. NBPD

Data are mean ± standard deviation or number and percentage (in parentheses).

Table 2. Z score for weight at days 0, 7 and 14 for VLBW infants with BPD and NBPD

	BPD	NBPD	p
	(mean, CI95%)	(mean, CI95%)	
Zw t ₀	-0.46 (-0.26 - -0.65)	-0.35 (-0.15 - -0.55)	0.09
Zw t ₇	-1.13 (-0.95 - -1.30)	-0.96 (-0.78 - -1.13)	0.22
Zw t ₁₄	-1.25 (-1.08 - -1.41)	-1.04 (-0.87 - -1.20)	0.07

NS: No significance; * p< 0.05; ** p<0.01; ***p<0.001. (BPD, bronchopulmonary dysplasia; NBPD, no bronchopulmonary dysplasia).

Table 3. Total nutrient intake mean of the first two weeks of life.

	BPD	NBPD
	(mean, CI 95%)	(mean, CI 95%)
Days to full enteral nutrition	25.2 (21.4-29.0)	11.5 (9.99-13.0)***
Days of parenteral nutrition	23.1 (20.0-26.3)	9.1 (7.8-10.4)***
Enteral fluids (ml/Kg)	26.1 (20.2-32.1)	55.3 (44.6-66.1)***
Parenteral fluids (ml/Kg)	109.5 (102-117)	80.0 (69-91)***
Total fluids (ml/Kg)	136.3 (132-140)	135.4 (129-141)
Enteral calories (kCal/Kg)	18.1 (13.7-22.4)	41.3 (33.0-50.0)**
Parenteral calories (kCal/Kg)	58.1 (53.2-62.9)	49.8 (42.3-57.4)
Total calories (kCal/Kg)	76.1 (71.2-81.1)	91.1 (87.5-94.8)***
Enteral protein (g/Kg)	0.5 (0.33-0.63)	0.95 (0.69-1.20)**
Parenteral protein (g/Kg)	2.2 (2.0-2.4)	1.7 (1.4-2.0)*
Total protein (g/Kg)	2.7 (2.5-2.9)	2.7 (2.5-2.9)
Enteral carbohydrates (g/Kg)	2.1 (1.6-2.5)	4.3 (3.4-5.2)***
Parenteral carbohydrates (g/Kg)	9.6 (9.0-10.1)	8.2 (7.9-9.2)
Total carbohydrates (g/Kg)	11.6 (11.1-12.0)	12.6 (12.1-13)**
Enteral lipids (g/Kg)	0.95 (0.72-1.17)	2.2 (1.6-2.8)**
Parenteral lipids (g/Kg)	1.6 (1.4-1.8)	1.2 (0.97-1.5)
Total lipids (g/Kg)	2.5 (2.3-2.7)	3.4 (2.9-3.9)***

* p<0.05; ** p<0.01; *** p < 0.001 BPD vs. NBPD. (BPD, bronchopulmonary dysplasia; NBPD, no bronchopulmonary dysplasia).

Table 4. Results of multinomial logistic regression for nutrient intake in the first two weeks of life and mild, moderate and severe BPD (dependent variable). Values are shown adjusted OR for gestational age, patent ductus arteriosus, NEC and sepsis.

	OR (CI 95%) Mild BPD	OR (CI 95%) Moderate BPD	OR (CI 95%) Severe BPD
Days to full enteral nutrition	1.080 (1.024-1.138)**	1.096 (1.036-1.160)**	1.172 (1.092-1.258)***
Days of parenteral nutrition	1.112 (1.050-1.176) ***	1.122 (1.055-1.193)***	1.240 (1.135-1.354) ***
Enteral fluids (ml/Kg)	0.998 (0.996-1.000)	0.998 (0.995-1.000)	0.994 (0.989-0.999)*
Parenteral fluids (ml/Kg)	1.002 (1.000-1.004)	1.002 (1.000-1.004)	1.006 (1.001-1.010)**
Total fluids (ml/Kg)	1.000 (0.996-1.003)	1.000 (0.996-1.003)	1.007 (0.999-1.014)
Enteral calories (kCal/Kg)	0.998 (0.995-1.000)	0.996 (0.993-1.000)*	0.990 (0.987-1.000)
Parenteral calories (kCal/Kg)	1.001 (0.999-1.004)	0.999 (0.996-1.002)	1.002 (0.997-1.006)
Total calories (kCal/Kg)	0.994 (0.988-1.000) *	0.989 (0.983-0.995) **	0.991 (0.984-0.998) **
Enteral protein (g/Kg)	0.960 (0.874-1.154)	0.961 (0.868-1.065)	0.890 (0.718-1.104)
Parenteral protein (g/Kg)	1.024 (0.956-1.096)	0.994 (0.927-1.066)	1.088 (0.957-1.238)
Total protein (g/Kg)	0.999 (0.920-1.084)	0.963 (0.884-1.049)	1.027 (0.905-1.164)
Enteral carbohydrates (g/Kg)	0.976 (0.948-1.004)	0.974 (0.943-1.005)	0.950 (0.896-1.008)
Parenteral carbohydrates (g/Kg)	1.012 (0.990-1.035)	1.002 (0.980-1.025)	1.007 (0.973-1.042)
Total carbohydrates (g/Kg)	0.977 (0.935-1.021)	0.946 (0.902-0.992) *	0.944 (0.892-0.998) *
Enteral lipids (g/Kg)	0.949 (0.895-1.007)	0.947 (0.888-1.010)	0.892 (0.784-1.014)
Parenteral lipids (g/Kg)	1.049 (0.970-1.133)	0.984 (0.910-1.064)	1.055 (0.937-1.187)
Total lipids (g/Kg)	0.901 (0.808-1.005)	0.826 (0.732-0.931) **	0.845 (0.734-0.974) *

* p<0.05; ** p<0.01; *** p < 0.001 BPD vs. NBPD

Table 5. Oxygen therapy and morbidity associated with each group.

	BPD (n=89)	NBPD (n=105)
Days of oxygen	60.0 ± 64.6 ***	10.7 ± 10.3
Days of mechanical ventilation	12.7 ± 18.0 ***	1.2 ± 2.6
Days of CPAP	9.9 ± 8.2 ***	3.2 ± 3.6
Ductus arteriosus	26 (29.2%) **	11 (10.5%)
Sepsis	65 (73.0%) ***	34 (32.4%)
ROP		
Grade 1	11 (12.4%)	14 (13.3%)
Grade 2	5 (5.6%)	0
Grade 3	21 (23.6%) **	5 (4.7%)
NEC	24 (26.9%) **	12(11.4%)
IVH		
Grade 1	9 (10.1%)	7 (6.6%)
Grade 2	9 (10.1%) **	2 (1.9%)
Grade 3	8 (8.9%) **	1 (0.95%)
Grade 4	2 (2.2%)	0

* p<0.05; *** p < 0.001 vs. NBPD. (BPD, bronchopulmonary dysplasia; NBPD, no bronchopulmonary dysplasia).

References

1. Wadhawan R, Oh W, Perritt R et al. Association between early postnatal weight loss and death or BPD in small and appropriate for gestational age extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2007;27:359-364.
2. Oh W. Fluid and Electrolyte Management of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics & Neonatology* 2012;53:329-333.
3. Khan MA, Kuzma-O'Reilly B, Brodsky NL, Bhandari V. Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology* 2006;26:428-435.
4. Frank L, Sosenko IRS. Undernutrition As A Major Contributing Factor in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *American Review of Respiratory Disease* 1988;138:725-729.
5. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729.
6. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
7. Yoder BA, Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Duffy LB, Cassell GH. Effects of antenatal colonization with ureaplasma urealyticum on pulmonary disease in the immature baboon. *Pediatr Res* 2003;54:797-807.
8. Kunzmann S, Speer CP, Jobe AH, Kramer BW. Antenatal inflammation induced TGF-beta1 but suppressed CTGF in preterm lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L223-L231.
9. Jobe AH. Let's feed the preterm lung. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:165-166.
10. Massaro D, Alexander E, Reiland K, Hoffman EP, Massaro GD, Clerch LB. Rapid onset of gene expression in lung, supportive of formation of alveolar septa, induced by refeeding mice after calorie restriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1313-L1326.
11. Theile AR, Radmacher PG, Anschutz TW, Davis DW, Adamkin DH. Nutritional strategies and growth in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia over the past 10 years. *J Perinatol* 2012;32:117-122.
12. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
13. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Voehr BR et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353-1360.

14. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 123[7], 991-997. 2005.
15. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009;148:451-458.
16. Garcia-Serrano JL, Uberos FJ, Anaya-Alaminos R et al. "Oxygen with love" and diode laser treatment decreases comorbidity and avoidable blindness due to retinopathy of prematurity: results achieved in the past 12 years. *Pediatr Neonatol* 2013;54:397-401.
17. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-534.
18. Costa-Orvay JA, Figueras-Aloy J, Romera G, Closa-Monasterolo R, Carbonell-Estrany X. The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. *Nutr J* 2011;10:140.
19. Di NC, Coclite E, Di VL, Di FS. Fortification of maternal milk for preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24 Suppl 1:41-43.
20. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol* 2010;51:198-207.
21. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 Suppl 2:S1-87.
22. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:200-208.
23. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in very preterm infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:193-204.
24. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot AM, Pinquier D, Marret S. évolution de la mortalité, de la morbidité et de la prise en charge des grands prématures dans un centre de niveau III-á: comparaison des années 2000, 2005-áet 2010. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:156-163.
25. Sink D, Thomas P, Bober B, Hagadorn JI. Oxygen with love (OWL) improves oxygen saturation target achievement and eye outcomes in preterm newborn. In: http://www.docstoc.com/docs/73625317/Oxygen-with-Love-_OWL_-Improves-Oxygen-Saturation-Target-. Docstoc ® 2013. Acces: 1-11-2013.
26. Claire N, Bancalari E. Mechanical ventilatory support in preterm infants. *Minerva Pediatr* 2008;60:177-182.

27. Laughon MM, Langer JC, Bose CL et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1715-1722.
28. Mataloun MM, Leone CR, Mascaretti RS, Dohnikoff M, Rebello CM. Effect of postnatal malnutrition on hyperoxia-induced newborn lung development. *Braz J Med Biol Res* 2009;42:606-613.
29. Wemhoner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rudiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 2011;11:7.
30. Kurzner SI, Garg M, Bautista DB et al. Growth Failure in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia - Nutrition and Elevated Resting Metabolic Expenditure. *Pediatrics* 1988;81:379-384.

5. RESUMEN

RESUMEN

Introducción y justificación: A pesar de los importantes avances perinatales, la DBP continúa siendo la enfermedad crónica más común y una de las principales secuelas a largo plazo del parto pretérmino. Aunque en la literatura está bien descrita la relación entre la DBP y la utilización de oxígeno durante el periodo neonatal, hay todavía muchos aspectos que se desconocen sobre este tema, como la relación entre diversos factores pre, peri y postnatales y la aparición de esta patología así como la predisposición a presentar otros trastornos entre aquellos que la padecen. Además, la variabilidad de las prácticas interpersonales e intercentros hacen obligada una revisión permanente de los resultados a fin de detectar y corregir posibles desviaciones sobre lo publicado por otros autores e incidir en un futuro sobre aquellas asociaciones que más se relacionan con la DBP en el neonato prematuro para de esta forma conseguir una mejora continua de nuestros resultados en lo que a DBP se refiere.

Objetivos: 1. Conocer la incidencia real de DBP en nuestro medio. 2. Analizar los factores prenatales y postnatales predictivos para el desarrollo de DBP. 3. Analizar la morbilidad asociada al desarrollo de DBP. 4. Estudiar la relación del desarrollo de DBP con las alteraciones en el neurodesarrollo en los dos primeros años de vida.

Pacientes y metodología: Se realizó un estudio epidemiológico, observacional, analítico, de casos y controles, y retrospectivo en el que se incluyeron todos los recién nacidos prematuros con peso al nacimiento de \leq de 1500 g ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico San Cecilio de Granada (hospital de tercer nivel) durante los años 2008 y 2011 (desde el 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2011). Los criterios de exclusión fueron: malformación mayor detectable en el feto y/o recién nacido, síndrome genético y/o metabolopatía. Se analizaron todos los datos referentes al embarazo, parto e ingreso hospitalario en UCIN y Cuidados Medios (factores prenatales, perinatales y postnatales respectivamente). Además, también se analizaron los datos correspondientes al seguimiento neurológico de estos pacientes en la Unidad de Atención Temprana de nuestro hospital (a los 2,6, 9, 12, 15-18 y 24 meses de edad corregida). En la segunda fase del proyecto de la Tesis Doctoral se analizaron mediante inferencia estadística las variables asociadas con la DBP. Se utilizaron los criterios diagnósticos de DBP descritos por Jobe y Bancalari en el año 2001.

Resultados: En total se atendieron, en este periodo de tiempo, a 149 recién prematuros con \leq 1500 g de peso al nacimiento, de los cuales sólo pudimos tener acceso a 140 historias clínicas digitales (< 500 g: 3; 500-750 g: 10; 751-1000 g: 36; 1001-1500 g: 91). La incidencia de DBP fue del 45.6%. Ninguno de los factores maternos-obstétricos

analizados se asoció con el desarrollo de DBP. Los factores neonatales que mostraron una mayor asociación con el desarrollo de DBP fueron: edad gestacional, peso al nacimiento, duración del soporte respiratorio y de nutrición parenteral, tiempo para iniciar alimentación enteral y pasar a ser completa, número de transfusiones, alteraciones hidroelectrolíticas, y administración de insulina, drogas vasoactivas, sedoanalgesia y diuréticos. La morbilidad neonatal asociada con el desarrollo de DBP fue la sepsis neonatal tardía, enfermedad de membrana hialina grado III-IV, neumotórax, ductus arterioso persistente y retinopatía de la prematuridad grado III. Nuestros resultados mostraron también una relación entre el desarrollo de DBP y distintos trastornos motores así como con el retraso cognitivo/psicomotor y el trastorno sensorial visual.

Conclusión: Según nuestros resultados, los factores maternos-obstétricos adquieren un papel poco relevante en la patogenia de la DBP. En cambio, se demuestra asociación con una importante variedad de factores neonatales, algunos de ellos considerados como factores de riesgo clásicos, y con otras morbilidades del recién nacido prematuro. Además, los pacientes que desarrollaron DBP presentaron peores resultados en el neurodesarrollo en los primeros dos años de vida.

PALABRAS CLAVE: Displasia broncopulmonar; Prematuridad; Recién nacido de muy bajo peso; Factores de riesgo.

6. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

6.1. PREMATURIDAD

6.1.1. Definiciones

Un recién nacido prematuro (RNP) es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación, siendo la gestación una variable fisiológica, fijada entre 259 y 293 días (es decir, entre 37 y 41 semanas más 6 días). El término recién nacido pretérmino (RNPT) no implica valoración de madurez, como lo hace el de prematuro, aunque en la práctica ambos términos se usan indistintamente ².

En función de la edad gestacional (EG), podemos clasificar a los recién nacidos prematuros en: prematuro extremo (por debajo de 28 semanas de EG); muy prematuro (entre 28-32 semanas de EG); prematuro moderado (33-34 semanas de EG) y prematuro tardío (35-36 semanas de EG).

La dificultad de conocer inequívocamente la EG, justificó el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia para clasificar al neonato como: peso bajo al nacer (RNBP), si el peso es inferior a 2500 g; peso muy bajo al nacer (RNMBP), si es inferior a 1500 g y peso extremadamente bajo al nacer (RNEBP), si es menor de 1000 g.

Al establecer la relación entre los parámetros de peso y EG, podemos subdividir a la población de pretérminos en: AEG (adecuados para la EG, cuando el peso al nacimiento se encuentra entre los percentiles 10 y 90 de las curvas de crecimiento intrauterino); GEG (grandes para la EG, cuando es superior al percentil 90) y PEG (pequeño para la EG, cuando está por debajo del percentil 10) ³.

6.1.2. Epidemiología

Se constata un aumento de las tasas de prematuridad en España en los últimos 20 años ². En los datos disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE) ⁴, la tasa de prematuridad global varió entre 1996 y 2008 del 4,74% al 7,06%, a lo que debe añadirse el infrarregistro producido por nuestra legislación. Hay que tener en cuenta que un nacido vivo que fallece antes de las veinticuatro horas de existencia se inscribe en el Registro Civil como “Criatura abortiva” (artículo 745 Código Civil) y es considerado a efectos legales, igual que si hubiera muerto, aunque en el Boletín Estadístico de Partos quedará recogido que nació vivo y murió antes de veinticuatro horas. Cuando el nacido

vive más de veinticuatro horas, se inscribe en el Registro Civil y en Boletín Estadístico de Partos como “Nacimiento”⁴.

Existen diferencias entre Comunidades Autónomas y entre los diferentes Hospitales, que superan en algunos casos al 10% del total de nacimientos⁵. Las tasas publicadas en Estados Unidos superan el 12,5%⁶, aunque un 8,8% corresponde a nacidos entre las 34 y 36 semanas⁷.

A lo largo de los años 1998 a 2008, no se han experimentado cambios relevantes en cuanto al porcentaje de nacimientos de recién nacidos prematuros por tiempo de gestación (Figura 6.1), siendo el grupo mayoritario el de los prematuros con EG por encima de las 31 semanas, aunque con cierta tendencia al descenso en los últimos años. Además, se ha producido un aumento de la proporción de recién nacidos prematuros con EG por debajo de las 28 semanas así como de los nacidos entre las 28 y 31 semanas. De modo que ha pasado a ser del 0,15% en 1998 a 0,23% en 2008 y de 0,44% a 0,57% respectivamente⁴.

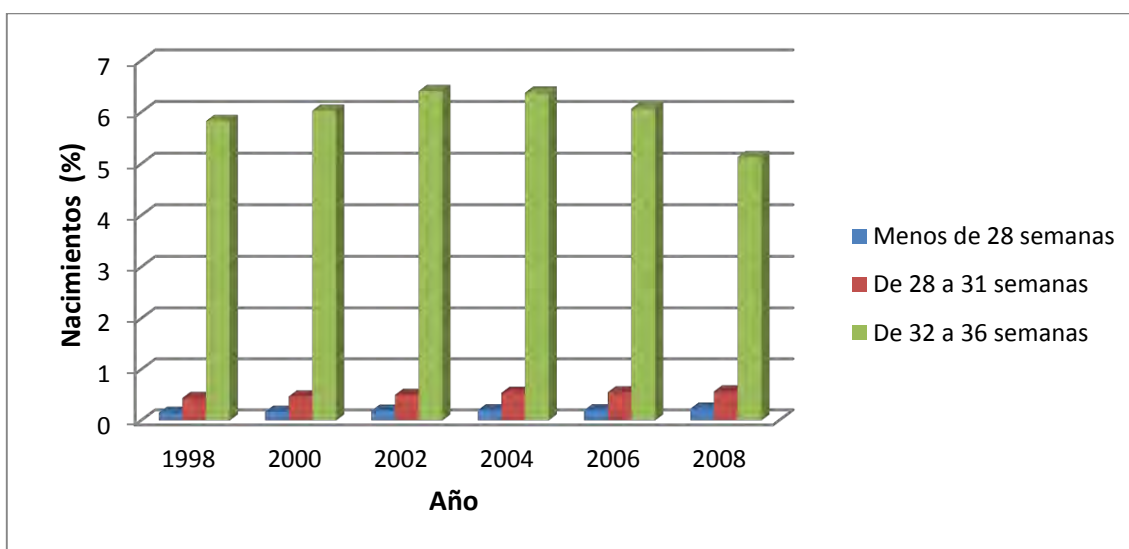


Figura 6.1. Nacimientos (%) de recién nacidos prematuros según EG desde 1998 a 2008 (INE), con permiso de los autores⁴.

En cuanto al porcentaje de nacimientos por peso al nacer (Figura 6.2), tampoco se observan cambios relevantes aunque cabe destacar un aumento de los recién nacidos con menos de 1500 g.

El registro oficial de los recién nacidos con peso inferior a 1000 g era de 0,17% en 1998 y de 0,24% en 2008. En el caso de los recién nacidos con peso comprendido entre 1000 y 1500g, ha pasado a ser del 0,44% en 1998 a 0,66% en 2008⁴.

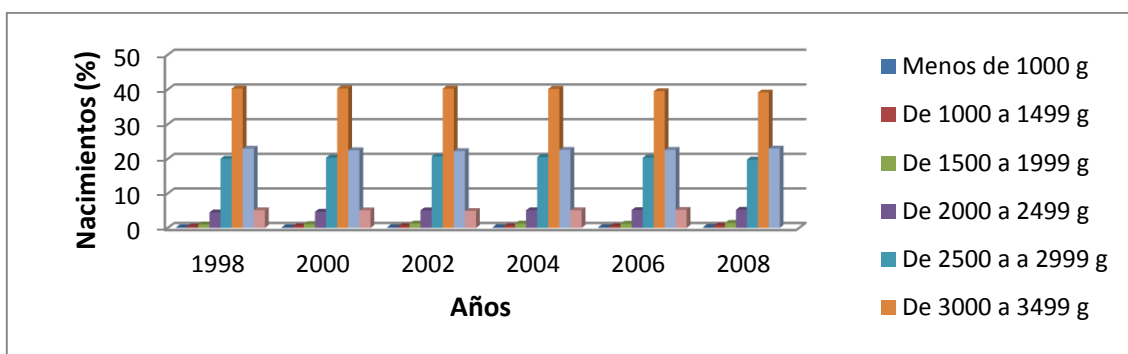


Figura 6.2. Nacimientos (%) por peso del nacido desde 1998 a 2008 (INE), con permiso de los autores ⁴.

6.1.3. Etiología

Se desconoce en la mayoría de los casos. Sin embargo, existen algunos factores de riesgo (Tabla 6.1) que nos pueden servir para identificar el grupo de gestantes con riesgo de parto prematuro, lo cual es muy deseable desde el punto de vista preventivo, aunque hay que tener en cuenta que la causa es siempre multifactorial. Además se ha intentado llevar a cabo diversas intervenciones educativas, sociales, farmacológicas o quirúrgicas, las cuales han demostrado poca eficacia para prevenir el parto prematuro⁸.

Tabla 6.1. Factores de riesgo asociados al parto prematuro⁸.

• **Factores de riesgo maternos antes del embarazo:**

- Paridad (Primípara o múltipara).
- Mujer con bajo peso para su talla.
- Alteraciones genito-urinarias.
- Diabetes, hipertensión crónica.
- Raza afroamericana.
- Ausencia de inmunización.
- Antecedentes de prematuros.
- Antecedentes de abortos.

• **Factores de riesgo maternos durante el embarazo:**

- Ausencia de consulta prenatal.
- Embarazo múltiple.
- Ganancia de peso escasa.
- Intervalo corto entre los embarazos.
- Hipotensión.
- Hipertensión, preeclampsia.
- Infección.
- Fetopatía diabética.
- Hidrops fetal.
- Sangrado en el 1^{er} o 2^o trimestre
- Alteraciones placentarias.
- Feto con malformaciones.
- Oligoamnios, polihidramnios.
- Anemia, isoimmunización.
- Rotura prematura de membrana
- Hiperemesis.
- Prematuridad yatrógena.
- Tóxicos (tabaco, alcohol...).

• **Otros factores de riesgo:**

- Factores socioeconómicos.
- Edad materna (<16 años o > 35 años).
- Déficit nutricional.
- Reproducción asistida.

De todos los factores de riesgo asociados al parto prematuro, el elemento predictivo más importante con respecto a la mala evolución del embarazo actual, es el tener antecedentes desfavorables en partos anteriores. Un primer parto prematuro augura que el segundo probablemente también lo será³.

Mención especial merecen las técnicas de reproducción asistida ya que es una de las principales causas del aumento de las tasas de prematuridad, debido a la alta incidencia de gestación múltiple. Más del 50% de los gemelos y la práctica totalidad de los tripletes y múltiples, son recién nacidos pretérminos⁹.

Llama la atención la gran incidencia de problemas socioeconómicos (determinado por los ingresos económicos de la familia, su nivel educativo, el lugar de residencia, la clase social o la profesión) en los antecedentes familiares de los recién nacidos prematuros. La intervención en estos casos es difícil, pero si no se consigue prevenir el parto, el conocimiento de esta situación, debería servir para poner en aviso a los equipos de responsabilidad en el momento que se procede al alta hospitalaria del recién nacido⁸.

Otro factor de riesgo es la infección clínica o subclínica (cultivos positivos en los anexos fetales en el 60% de los recién nacidos prematuros versus al 20% de los recién nacido a término). Aunque el tratamiento antibacteriano no es eficaz en el parto prematuro espontáneo, su uso en la amniorraxis prematura, consigue prolongar el embarazo, disminuir la tasa de corioamnionitis y mejorar los resultados neonatales¹⁰.

Las complicaciones maternas y fetales son la causa del 15 al 25% de los pretérmino. El mayor porcentaje viene representado por la hipertensión materna y la desnutrición intrauterina, seguidas por el polihidramnios. La prematuridad es también obstétricamente inducida en determinadas patologías fetales como la fetopatía diabética, el hidrops fetal, etc¹¹.

6.1.4. Mortalidad

Es importante recordar los siguientes conceptos⁴:

- Muerte fetal o feto mortinato: es la muerte del producto de la concepción antes de su expulsión o extracción completa del cuerpo de la madre, con independencia de la duración del embarazo.

$$\text{Tasa de mortalidad fetal (TMF)}^* = \frac{\text{Muertes fetales}}{\text{Total de nacimientos}} \times 1000$$

- Muerte neonatal: es la muerte de un nacido vivo durante los primeros veintiocho días completos de vida. Se dividen en: inmediata (si ocurre antes de las 24 horas de vida); precoz (si ocurre en los primeros 7 días completos tras el nacimiento) y tardía (si tiene lugar entre el 7º-28º día completo de vida).

$$\text{Tasa de mortalidad neonatal (TMN)}^* = \frac{\text{Muertes neonatales}}{\text{Nacidos vivos}} \times 1000$$

- Muerte perinatal: es aquella que ocurre durante el periodo perinatal, que comienza a las 22 semanas completas (154 días) de gestación (en este momento se estima que el peso es aproximadamente de 500 g) y termina siete días completos después del nacimiento.

Las dos tasas de mortalidad perinatal (TMP) más utilizadas en España son: la básica o tipo I, que es la recomendada por la OMS para comparar las estadísticas de mortalidad perinatal entre los distintos países, y la “Nacional” o tipo III.

$$\text{TMP básica} = \frac{\text{Nacidos muertos} \geq 1000 \text{ g} + \text{Muertes neonatales precoces} \geq 1000 \text{ g}}{\text{Nacidos} \geq 1000 \text{ g}} \times 1000$$

$$\text{TMP “Nacional”} = \frac{\text{Nacidos muertos} + \text{Muertes neonatales precoces}}{\text{Nacidos}} \times 1000$$

*: Se incluyen todos los nacidos vivos con peso al nacer ≥ 500 g.

Hay que tener en cuenta que las estadísticas nacionales españolas sobre mortalidad basadas en datos del INE siempre son menores ya que al considerar como muerte fetal tardía los nacidos con más de ciento ochenta días de gestación, y no los nacidos con más de 500 g de peso (recomendadas por la OMS), no se pueden contrastar con rigurosidad con las de otros países⁷.

Durante las dos últimas décadas ha tenido lugar un aumento espectacular de la supervivencia de los recién nacidos de peso muy bajo al nacer, en especial de los de menos de 1000 g¹². A ello han contribuido de forma decisiva los avances experimentados en la asistencia postnatal. Se han desarrollado nuevas modalidades de ventilación mecánica (ventilación de alta frecuencia) y de soporte de la función cardiorrespiratoria (oxigenación por membrana extracorpórea), se disponen de nuevas sustancias terapéuticas (surfactante, óxido nítrico, etc.) y se han diseñado pautas eficaces de profilaxis de la infección de transmisión vertical pre y perinatal. Se pueden monitorizar de forma no invasiva muchos de los parámetros fisiológicos que sirven de guía para el manejo del paciente, se ha adquirido mejor y mayor conocimiento sobre cómo abordar la adaptación nutritiva a la vida extrauterina (minimal enteral feeding) y se han diseñado mezclas de nutrición parenteral adaptadas a las necesidades del recién nacido pretérmino. Podemos monitorizar los niveles séricos de muchos de los fármacos que se utilizan en las unidades neonatales, lo que permite optimizar su acción farmacológica y minimizar sus efectos adversos. Se disponen de aparatos más modernos y eficaces para proporcionar aislamiento y soporte térmico a los pacientes. Es importante reseñar que se ha adquirido un mayor conocimiento de la fisiopatología de la adaptación a la vida extrauterina y de la evolución de las principales patologías neonatales, lo que permite que se puedan diagnosticar precozmente y tratar las complicaciones evolutivas de las mismas.

Además se han producido grandes avances en el ámbito de la Medicina Obstétrica¹³, que conducen a que los neonatos ingresen en unas condiciones cada vez mejores. La obstetricia detecta y corrige con éxito numerosas patologías maternas y fetales (infecciones, colonización del canal del parto por patógenos capaces de transmitirse verticalmente, anemias hemolíticas, transfusiones fetofetales, retrasos del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas, patologías maternas, etc.), que antes

ensombrecían de forma decisiva el pronóstico de los recién nacidos. Existe tratamiento eficaz para corregir o mejorar muchas de las complicaciones obstétricas que comportan un peor pronóstico peri y neonatal (amenaza de parto prematuro, rotura prematura y prolongada de las cubiertas ovulares, corioamnionitis). Por último destacar el mayor avance experimentado en el cuidado perinatal en los últimos años: la inducción de la maduración de los parénquimas fetales a través de la administración a la madre de corticoides³.

Sin embargo, a pesar de la importante mejora de la asistencia perinatal, la mortalidad neonatal es aún elevada en los recién nacido pretérmino, con valores globales del 4-6%, existiendo una gran variación dependiente del peso al nacimiento y de la EG¹⁴.

En los datos del 2009 de la SEN 1500¹⁵, referidos a los recién nacidos con peso inferior a 1500 g, la mortalidad neonatal es del 21,5% en los recién nacidos con EG entre 24 y 27 semanas; en cambio desciende a 2,19% cuando la EG es de 28-32 semanas. Cuando se establece el peso al nacimiento como referencia, la mortalidad es de 53,4% por ≤ 800 g, de 5,48% entre 801-1200 g y de 1,01% entre 1201-1499g.

Las figuras 6.3, 6.4, 6.5 y 6.6 reflejan las tasas de mortalidad correspondientes a los años 2003-2007, obtenidas a partir de los datos recibidos por la comisión de la SEN 1500¹⁵. Observamos que la mortalidad neonatal, sobre todo la tardía, es la que ha experimentado más cambios durante los 5 años analizados. Así, mientras que en el 2003 era del 3,10‰, en el 2007 pasó a 2,61 ‰. Las figuras 6.5 y 6.6 ponen de manifiesto que las tasas de mortalidad neonatal son inversamente proporcionales a la EG y al peso al nacimiento.

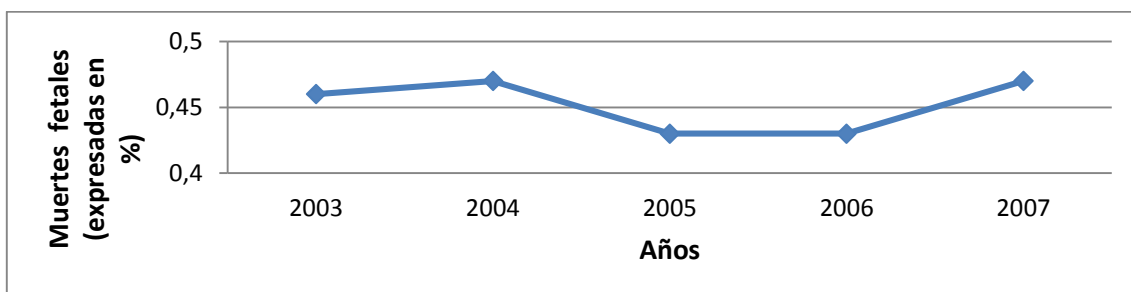


Figura 6.3. Muertes fetales totales expresadas en % durante los años 2003-2007, con permiso de los autores¹⁵.

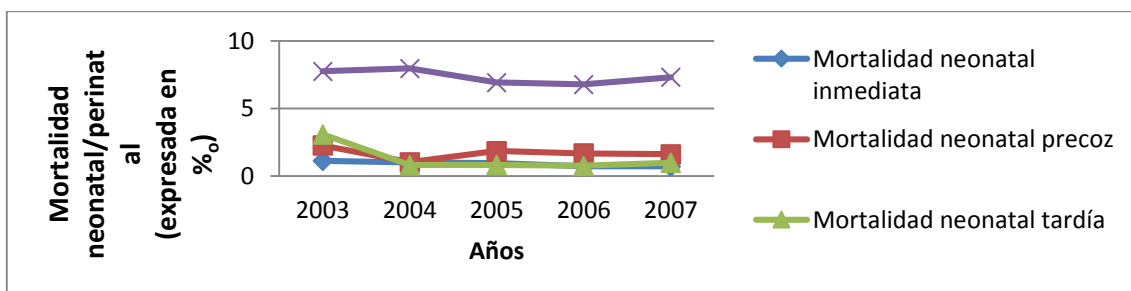


Figura 6.4. Tasas de mortalidad neonatal y perinatal totales durante los años 2003-2007, con permiso de los autores¹⁵.

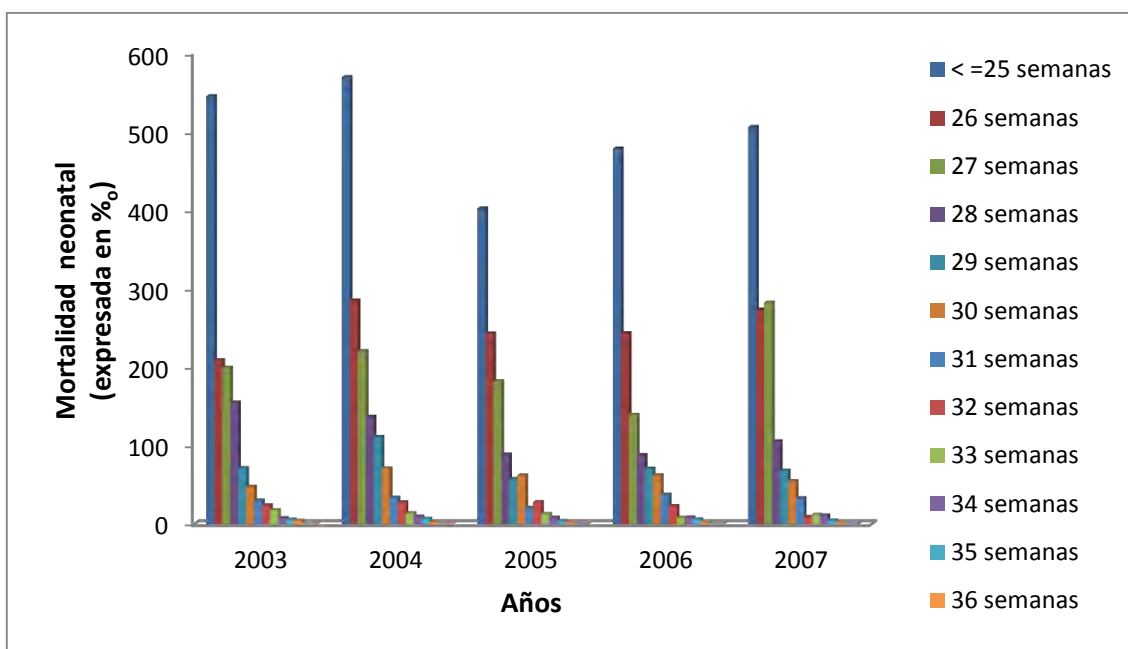


Figura 6.5. Tasas de mortalidad neonatales por grupos de semanas de gestación durante los años 2003 – 2007, con permiso de los autores ¹⁵.

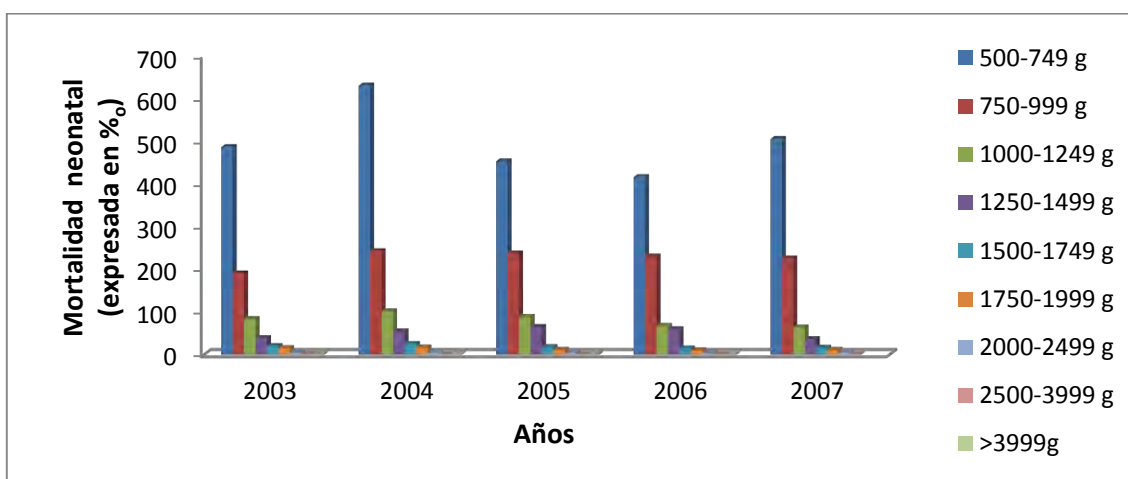


Figura 6.6. Tasas de mortalidad neonatales por grupos de peso durante los años 2003 – 2007, con permiso de los autores ¹⁵.

En cuanto a las causas de fallecimiento, según los datos del 2009 de la SEN 1500 referidos a los recién nacidos con peso inferior a 1500 g ¹⁵, destacan en primer lugar los problemas respiratorios seguidos por la sepsis, los problemas neurológicos y las malformaciones, independientemente del peso al nacimiento y la EG (tablas 6.2 y 6.3).

La comisión de mortalidad de la SEN ¹⁵ ha impulsado la creación de una WEB, la cual está operativa desde la primavera de 2009, en la que se pueden registrar on line los datos relacionados con la muerte de los recién nacidos. Hasta la fecha se han incluido a un total de 278 recién nacidos fallecidos antes del alta hospitalaria (ver tabla 6.4). Siguiendo el mismo esquema promovido por la OMS, se señala la causa básica (la entidad primera que da comienzo a la secuencia de acontecimientos que conducen a la muerte) y la causa última (la entidad que finalmente provoca la muerte). Se evidencia

que predominan los diagnósticos ligados a la prematuridad extrema o a enfermedades directamente ligadas a ella. Los diagnósticos fisiopatológicos, si bien deberían evitarse, representan también un número importante de casos (21,3%).

Tabla 6.2. LET y causas de fallecimiento en recién nacidos por categorías de peso: peso < 1500 g. SEN1500, año 2009; n (%), con permiso de los autores¹⁵. * Limitación del esfuerzo terapéutico.

		Total	< 501	501-750	751-1000	1001-1250	1251-1500
	N	416	25	156	137	59	39
	LET*	145 (38,8)	9 (45)	60 (42,6)	44 (35,8)	21 (37,5)	11 (32,4)
Causas de fallecimiento	Respiratoria	148 (38,6)	15 (65,2)	52 (35,9)	48 (38,7)	17 (30,4)	16 (45,7)
	Sepsis	92 (24)	2 (8,7)	37 (25,5)	33 (26,6)	12 (21,4)	8 (22,9)
	Neurológica	49 (12,8)	1 (4,3)	18 (12,4)	18 (14,5)	10 (17,9)	2 (5,7)
	Malformación	15 (3,9)	—	1 (0,7)	3 (2,4)	5 (8,9)	6 (17,1)
	Otras	72 (18,8)	5 (21,7)	34 (23,4)	20 (16,1)	11 (19,6)	2 (5,7)

* Limitación de esfuerzo terapéutico.

6.1.5. Morbilidad

Dado que cada vez sobreviven más prematuros con menos de 1500 g, el número total de niños con problemas en relación a la prematuridad se ha incrementado. Sin embargo, la frecuencia de discapacidad (se considera discapacidad cuando la calidad de vida del niño se ve afectada) se mantiene constante en torno al 10-15%¹⁶.

En la tabla 6.5 podemos ver la frecuencia de algunas de las principales patologías que encontramos en el recién nacido con peso inferior a 1500 g, según los datos del 2009 de la SEN1500¹⁵.

Tabla 6.3. LET y causas de fallecimiento en recién nacidos por categorías de edad gestacional: con peso < 1500 g. SEN1500, año 2009; n (%), con permiso de los autores ¹⁵. * Limitación del esfuerzo terapéutico.

		Total	< 24	24-25	26-27	28-29	≥ 30
	N	416	34	152	102	75	53
	LET*	145 (38,8)	15 (57,7)	58 (41,4)	32 (34,8)	22 (31,4)	18 (39,1)
Causas de fallecimiento	Respiratoria	148 (38,6)	11 (40,7)	59 (41)	38 (39,6)	23 (34,8)	17 (34)
	Sepsis	92 (24)	3 (11,1)	38 (26,4)	23 (24)	17 (25,8)	11 (22)
	Neurológica	49 (12,8)	3 (11,1)	17 (11,8)	16 (16,7)	10 (15,2)	3 (6)
	Malformación	15 (3,9)	—	—	2 (2,1)	2 (3)	11 (22)
	Otras	72 (18,8)	9 (33,3)	26 (18,1)	17 (17,7)	13 (19,7)	7 (14)

Tabla 6.4. Causa básica y última de la muerte (N: 278 RN fallecidos), con permiso de los autores ¹⁵. Se relacionan aquellas con un porcentaje superior al 2%. * Diagnósticos fisiopatológicos.

Causa básica			Causa última		
Diagnóstico	Nº casos	%	Diagnóstico	Nº casos	%
EG < 28 sem y/o < 1000 g	55	19,7	Fallo multiorgánico*	23	8,3
Malformaciones	25	8,6	Shock séptico/hipovolémico	19	6,8
Sepsis tardía	16	5,7	Hemorragia pulmonar	16	6,8
Membrana Hialina	13	4,7	Hipoxemia*	15	5,4
EHI	12	4,3	Parada cardíaca*	13	4,7
Enterocolitis necrosante	12	4,3	Hemorragia parenquimatosa	11	4,0
Sepsis precoz	6	2,2	Neumotórax	10	3,6
Pretérmino 28-31 sem	6	2,2	Shock cardiogénico	9	3,2
Hemorragia pulmonar	6	2,2	Acidosis respiratoria*	8	2,9
Hemorragia parenquimatosa	6	2,2	Shock (sin especificar tipo)	8	2,9
Hidrops fetal no inmune	6	2,2	Hipertensión pulmonar secundaria	7	2,5

Tabla 6.5. Morbilidad en recién nacidos por categoría de peso: peso < 1500 g. SEN 1500, año 2009, con permiso de los autores ¹⁴ (%).

Patología	Total N: 2736	< 501 N: 31	501-750 N: 305	751-1000 N: 609	1001-1250 N: 731	1251-1500 N: 1060
PCA ^a	32,1	68,8	63,3	52,5	29,2	15,5
NEC ^b	8,3	18,8	24,3	12,3	6,6	3,6
Sepsis precoz	3,7	8,0	6,9	5,0	3,9	1,8
Sepsis tardía	31,4	50,0	68,1	47,9	28,8	15,5
Malformaciones congénitas	7,5	6,5	7,3	6,4	7,8	8,1
Neumotórax	4,2	4	9,6	5	3,2	2,9
HIV ^c grado 0	76,1	45,0	51,4	67,4	79,6	85,9
HIV grado 1	9,3	15,0	13,1	9,9	9,6	7,6
HIV grado 2	5,8	20,0	13,1	7,0	4,9	3,4
HIV grado 3	3,8	10,0	6,4	7,0	2,7	1,8
HIV grado 4	5,1	10,0	15,9	8,6	3,2	1,4
ROP ^d grado 0	80,8	50,0	43,0	66,2	86,0	92,5
ROP grado 1	8,6	---	14,6	12,5	8,4	5,6
ROP grado 2	6,7	12,5	26,5	14,1	3,3	1,2
ROP grado 3	3,5	37,5	11,9	7,0	2,1	0,6
ROP grado 4	0,3	---	2,6	---	0,2	0,1
ROP grado 5	0,1	---	1,3	0,2	---	---
EPC ^e	14,4	80	48,9	23	9,9	4,9
Supervivencia sin morbilidad	54,1	16,7	16,6	36,0	55,9	70,9

^a Persistencia del conducto arterioso; ^b Enterocolitis necrotizante; ^c Hemorragia intraventricular; ^d Retinopatía del prematuro; ^e Enfermedad pulmonar crónica.

A continuación se expondrá de forma breve, la fisiopatología y la patología prevalente a corto y largo plazo en el recién nacido prematuro, a nivel de los diferentes órganos y aparatos.

Patología respiratoria

La función pulmonar del pretérmino está comprometida por diversos factores entre los que se encuentran la inmadurez neurológica central y la debilidad de la musculatura respiratoria, asociada a un pulmón con escaso desarrollo alveolar, déficit de síntesis de surfactante y aumento del grosor de la membrana alveolocapilar. La vascularización pulmonar tiene un desarrollo incompleto con una capa muscular arteriolar de menor grosor y disminución del número de capilares alveolares ².

La patología respiratoria es la primera causa de morbi-mortalidad del pretérmino y viene representada en su mayoría por la enfermedad de Membrana Hialina (EMH), seguida de las apneas del pretérmino y la displasia broncopulmonar (DBP), en secuencia cronológica de su aparición ¹⁷. Los recién nacidos con peso muy bajo al nacer tienen 4 veces más probabilidades de ser rehospitalizados durante el primer año de vida que los de peso normal al nacer, con frecuencia por complicaciones de infecciones respiratorias, siendo el virus respiratorio sincitial (VRS), la causa más importante de bronquiolitis y neumonía en recién nacidos prematuros, en especial en aquéllos con DBP ¹⁷.

Patología nutricional

Uno de los efectos de la prematuridad es la interrupción de la nutrición placentaria en un momento en el que los sistemas de alimentación postnatal no están aún maduros. Entre los más prematuros, especialmente en los niños de menos de 28 semanas de gestación o con menos de 1000 g al nacimiento, la carencia casi absoluta de depósitos de nutrientes y energía, las dificultades para iniciar la alimentación por vía digestiva, la inmadurez renal y hepática, y la frecuente asociación de patología pulmonar e infecciosa, hacen que la desnutrición sea casi obligada en las primeras semanas¹⁸. Pero no sólo la desnutrición extrauterina influye. Entre los menores de 1500 g al nacimiento, alrededor de un 30% tiene bajo peso para la gestación, lo que supone una situación de desnutrición intrauterina previa¹⁹. Tras el nacimiento, se produce una pérdida de peso y un retraso en la velocidad de crecimiento respecto al feto de igual gestación, de manera que la mayoría de los menores de 1500 g se van de alta con pesos inferiores al percentil 10 para su edad corregida²⁰.

Patología gastrointestinal

La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la presentación de Enterocolitis necrotizante (NEC) en cuya patogenia se mezclan factores madurativos, vasculares, hipoxémicos e infecciosos. Además, en el recién nacido prematuro es frecuente que se presenten trastornos de tolerancia digestiva debido a la escasa capacidad gástrica, el reflujo gastroesofágico, la evacuación lenta y el déficit en la absorción de las grasas².

Patología infecciosa

El sistema inmune del recién nacido pretérmino es incompetente respecto al recién nacido a término. La inmunidad inespecífica es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. La inmunidad específica muestra una disminución de IgG, que es de transferencia materna, con práctica ausencia de IgA e IgM. Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pretérmino precisa, con procedimientos invasivos múltiples (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral etc), asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido y una respuesta limitada a la infección, la posibilidad de adquirir una infección es alta, lo cual compromete gravemente el pronóstico²¹.

Patología metabólica

Termorregulación: está afectada por un metabolismo basal bajo con escasa producción de calor, a lo que se añade el deficiente control vasomotor, la disminución de la reserva grasa corporal y el aumento de la superficie cutánea relativa. Todo ello condiciona una mayor tendencia a la hipotermia.

Metabolismo fosfocálcico: la osteopenia o enfermedad ósea metabólica del prematuro resulta de la desmineralización de los huesos del nacido pretérmino en las primeras semanas postnatales. Existen muy bajos depósitos de calcio y fósforo en el sistema esquelético del prematuro ya que en los últimos tres meses del embarazo se

transfieren grandes cantidades de estos minerales de la madre al feto²². Además, en estos niños, existe una reducción de la reabsorción tubular renal de fósforo, lo cual exacerba la deficiencia de este mineral. El uso de diuréticos del asa aumenta el flujo de salida del calcio desde los huesos debido a su efecto calciúrico. Como consecuencia, se necesitan aportes suplementarios de ambos electrolitos acordes con las pérdidas renales detectadas, así como de vitamina D, para conseguir una adecuada mineralización ósea y evitar la osteopenia del prematuro²³.

Metabolismo de los Hidratos de Carbono: los recién nacidos prematuros tienen tendencia tanto a la hipoglucemia como a la hiperglucemia debido a los escasos depósitos de glucógeno y a la interrupción de los aportes de glucosa vía umbilical por un lado, y por otro, a la pobre capacidad de regulación de la insulina²⁴.

Patología hematológica

La anemia de la prematuridad es una exageración de la anemia fisiológica de los lactantes. A una menor masa eritrocitaria al nacimiento, se suma una vida media más breve de los hematíes y un crecimiento más rápido que el de los nacidos a término. Al sufrir múltiples extracciones sanguíneas, además de otros riesgos como la infección, los prematuros de menos de 1500 g constituyen un grupo de alto riesgo de anemia precoz. Una vez que la médula ósea empieza a fabricar nuevos hematíes coincidiendo con la máxima caída de la concentración de la hemoglobina, que ocurre alrededor de los dos meses de vida, se produce además una ferropenia por carencia de depósitos de hierro²⁵.

Patología cardiovascular

La hipotensión arterial precoz es más frecuente cuanto menor es el peso del recién nacido. Parece estar relacionada con la incapacidad del sistema nervioso autónomo para mantener un adecuado tono vascular así como con otros factores como la hipovolemia, la sepsis y/o disfunción cardíaca. La persistencia del ductus arterioso (PDA) es una patología prevalente en los pretérminos debido por una parte, a la insensibilidad al aumento de la oxigenación y por otra parte, a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda derecha se establezca precozmente²⁶.

Patología neurológica

La inmadurez es la constante del sistema nervioso central (SNC) del pretérmino. Hay que tener en cuenta que es un sistema con escasa capacidad de adaptación postnatal por tener una cronología madurativa relativamente fija. La estructura anatómica del cerebro del prematuro está caracterizada por la fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal, que predispone al sangrado periventricular, y la escasa migración neuronal y mielinización de la sustancia blanca, con crecimiento exponencial de la sustancia gris. La hemorragia intraventricular (HIV) es la lesión neurológica más común del recién nacido prematuro. La incidencia ha disminuido en los últimos años pero la mayor supervivencia de los recién nacidos de bajo peso y edad gestacional, hace que siga siendo uno de los principales problemas en Neonatología. La leucomalacia periventricular (LPV) representa el daño hipóxico de la sustancia blanca y su incidencia es del 1-3% en los pretérminos de muy bajo peso².

Problemas neuromotores: la parálisis cerebral infantil (PCI) es el problema motor que con mayor frecuencia se identifica en los prematuros, siendo la incidencia del 7-12% en los RNMBP y del 11-15% en los RNEBP. El tipo más frecuente de PCI es la diplejía espástica. Se correlaciona con la lesión de los tractos corticoespinales de la sustancia blanca periventricular².

Problemas cognitivos y del aprendizaje: aunque la gran mayoría de los grandes prematuros van a ser niños con capacidades intelectuales normales, las puntuaciones medias en las pruebas realizadas se encuentran por debajo de las de los niños nacidos a término. Así en un 5-20% de los RNMBP y un 14-40% de los RNEBP se describen puntuaciones inferiores a 68-70 (por debajo de dos desviaciones estándar). El porcentaje de fracaso escolar o de problemas escolares es del 50%, con porcentajes del 20% incluso entre niños que han obtenido puntuaciones promedio en el cociente intelectual (CI)²⁷. Las discapacidades del aprendizaje, en especial las relacionadas con las capacidades visuoespaciales y visuomotoras, la escritura y el funcionamiento verbal, son más habituales entre RNEBP (sin problemas neurológicos) a los que se examina a los 8-11 años de edad, comparado con recién nacidos a término emparejados en cuanto a posición sociodemográfica²⁸.

Problemas de sueño: con frecuencia, los padres mencionan dificultades con el sueño en estos recién nacidos. La etiología es multifactorial, con componentes médicos y conductuales²⁹.

Problemas conductuales: los problemas de comportamiento relacionados con la hiperactividad y/o déficits de atención, son más frecuentes que en la población general. Se podría explicar por la agresión que supone el ambiente de las unidades de cuidados intensivos neonatales. Según esta hipótesis, el cerebro inmaduro sería incapaz de integrar los estímulos que recibe al nacimiento lo que llevaría a una desorganización cerebral que persistiría a lo largo de los años²⁹.

Problemas neurosensoriales

Problemas visuales: la detención de la vascularización de la retina que produce el nacimiento pretérmino y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos, es el origen de la retinopatía del prematuro (ROP). Los neonatos con ROP grave y desprendimiento de retina corren un riesgo de pérdida significativa de la visión o de ceguera, siendo la incidencia de ésta en los RNEBP del 2-9%, que son los más vulnerables a una ROP grave.

Los recién nacidos prematuros sin ROP o con una ROP leve-moderadamente grave que ha remitido, siguen siendo más vulnerables a los problemas oftalmológicos. Éstos incluyen los errores de refracción (la miopía es el más habitual), el estrabismo (tanto la endotropía como extropía), la ambliopía y el glaucoma³⁰.

Problemas auditivos: aunque los datos no son absolutamente fiables, se considera que en la población general la prevalencia de hipoacusia de más de 45dB es de 3 por 1000, mientras que en los menores de 1500 g puede estar en torno a 20 por 1000. Si se consideran las hipoacusias leves y unilaterales, la frecuencia puede ser francamente elevada³¹.

La prematuridad aumenta el riesgo de pérdida auditiva tanto neurosensorial como conductiva. Estos recién nacidos también parecen correr un mayor riesgo de problemas de procesamiento auditivo central³².

6.2. DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Introducción

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica de origen multifactorial caracterizada por una lesión pulmonar temprana y que afecta sobre todo a los recién nacidos más inmaduros (RNMBP). Hasta hace algunos años, el término DBP o Enfermedad Pulmonar Crónica se usaban como sinónimos; sin embargo, tras el taller patrocinado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos en el año 2001, se recomendó utilizar el término de DBP para describir las secuelas pulmonares del recién nacido muy inmaduro.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1967 por Northway y cols³³, en un grupo de 32 recién nacidos pretérmino de más de 1500 gramos de peso al nacer, que presentaron dificultad respiratoria Grave al nacimiento y recibieron una ventilación mecánica prolongada y agresiva con presiones inspiratorias elevadas y altas concentraciones de oxígeno. Estos parámetros ventilatorios produjeron un daño pulmonar crónico caracterizado por requerimientos prolongados de oxígeno y diversas alteraciones radiológicas. Se describieron 4 etapas que terminaban en daño pulmonar severo, acompañándose con frecuencia de hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Los cambios radiológicos en la etapa más avanzada mostraban áreas de colapso, con aumento de la densidad pulmonar acompañado de Grave hiperinsuflación, especialmente de los lóbulos inferiores, e imágenes cordales de fibrosis.

Sin embargo, en las últimas dos décadas, la DBP clásica descrita anteriormente ha sido reemplazada, en la mayoría de los casos, por formas más leves de daño pulmonar crónico. Esta nueva forma de presentación se denominó la “Nueva DBP”^{34;35}, con características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas diferentes, creando una confusión en la definición y en los criterios diagnósticos de DBP hasta entonces descritos³⁶. Este cambio se ha debido a diversas medidas como la administración de corticoides perinatales en el parto prematuro que aceleran la maduración pulmonar fetal, el uso precoz de surfactante en RN con distrés respiratorio, estrategias ventilatorias más conservadoras, nuevos modos ventilatorios, manejo más agresivo del ductus arterioso persistente, una nutrición parenteral más precoz, además de otras intervenciones³⁷. Esta nueva DBP se presenta generalmente en RNEBP, cuya supervivencia se ha incrementado en los últimos años gracias a los anteriores avances perinatales, con dificultad respiratoria inicial leve o ausente, y se caracteriza porque tiene mejor pronóstico, con menos secuelas a largo plazo. Los cambios radiográficos son más sutiles de manera que frecuentemente se evidencia solamente nebulosidad, pérdida difusa de volumen o incremento del líquido pulmonar. Ocasionalmente se pueden observar áreas de atelectasia segmental-lobular o infiltrado pulmonar, aunque sin mostrar las Graves áreas de hiperinsuflación características de la DBP clásica³⁸. En esta nueva forma de DBP, la inmadurez pulmonar juega un rol predominante en la patogenia mientras que las elevadas presiones inspiratorias o las altas concentraciones

de oxígeno eran los dos principales factores en la patogénesis de la clásica DBP. Esta evolución en la presentación de la DBP se ha debido también al hallazgo de nuevos factores de riesgo como las infecciones, las deficiencias de algunos nutrientes y antioxidantes, además de los factores genéticos³⁹. En la tabla 6.6 se evidencian a modo de resumen las principales diferencias entre la DBP Clásica y la Nueva DBP.

Tabla 6.6. Diferencias entre DBP clásica y Nueva DBP, con permiso de los autores⁴⁰.

Características	DBP Clásica	Nueva DBP
Origen	Northway en 1967	Jobe en 1999
Peso Nacimiento (g)	500-1800	<1250
SDR inicial	Severo	Leve o ausente
Oxígeno Suplementario	Elevado	Bajo
Requerimiento VM	Insuficiencia respiratoria Grave	Apnea o falta de esfuerzo respiratorio (inmadurez pulmonar)
Tipo de VM	Agresiva: VC elevados	Conservadora o gentil: VC pequeños.
Cambios histológicos	Hiperplasia, metaplasia y fibrosis pulmonar.	Menos hiperplasia y nula o leve fibrosis pulmonar
Alvéolos	En cantidad y tamaño relativamente normal.	Disminuídos y de mayor tamaño.
Capilares pulmonares	En número normal pero con lesiones vasculares diversas.	Disminuídos, dismórficos
Hipertensión pulmonar	Frecuente	Infrecuente
Factores de riesgo	SDR severo, volutrauma y elevadas concentraciones de oxígeno.	Infección, DAP, déficits enzimáticos y nutricionales
Mortalidad	Incierta	Baja
Pronóstico	Regular	En general bueno

6.2.1. Definición

Hay una sorprendente carencia de uniformidad en los criterios diagnósticos de DBP en la literatura. Esto explica, en parte, la gran variabilidad en la incidencia de DBP entre los diferentes centros, lo cual se desarrollará más adelante en el siguiente apartado.

Desde la descripción inicial de Northway³³, la historia natural de esta afección ha cambiado, y nuevas definiciones han sido propuestas. Así, en 1967, Northway definió la DBP como una enfermedad pulmonar del recién nacido prematuro que requiere suplemento oxígeno a los 28 días de vida, describiendo 4 estadios según las características clínicas y radiográficas: el estadio I (2-3 días) caracterizado por la aparición de SDR; el estadio II (4-10 días) por regeneración; estadio III (11-20 días) denominado como transición a la enfermedad pulmonar; y por último, el estadio IV (> 1 mes) se define como enfermedad pulmonar crónica.

En 1979, Bancalari y cols.⁴¹ definen la DBP como la enfermedad que ocurre entre los recién nacidos que reciben ventilación mecánica durante al menos 3 días en la primera semana de vida y que continúan con dependencia de oxígeno durante los primeros 28 días de vida junto a una clínica compatible y cambios radiográficos. Estos criterios, apropiados para la DBP clásica, se quedaron obsoletos con la nueva DBP. En 1995, Rojas y cols.³⁵ reconocen que los recién nacidos que no reciben ventilación mecánica también pueden desarrollar DBP. Además, actualmente, muchos recién nacidos tienen intervalos, en las primeras semanas de vida, durante los cuales no requieren suplementos de oxígeno. Por este motivo, muchos autores y clínicos han simplificado la definición de DBP como la dependencia de oxígeno a los 28 días de vida³⁸. Sin embargo, es posible que algunos recién nacidos sólo requieran suplemento de oxígeno durante unos pocos días, alrededor del día 28 de vida, por un proceso agudo (sepsis, apnea de la prematuridad, etc). Además, también puede ocurrir que los recién nacidos no reciban suplemento de oxígeno en ese específico día y sin embargo, desarrollar posteriormente un daño pulmonar severo. Para evitar este problema, es esencial no usar la dependencia de oxígeno como único criterio para establecer el diagnóstico de DBP, siendo necesario que este dato cronológico se acompañe de signos de dificultad respiratoria y alteraciones gasométricas y radiológicas características³⁸.

En 1988, Shennan y cols.⁴² introducen el concepto de dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM) para definir la DBP, teniendo este criterio una relación más estrecha con el pronóstico de la enfermedad ya que se ha asociado a futuras alteraciones pulmonares y neurosensitivas⁴³⁻⁴⁵ puesto que identifica a un grupo de recién nacidos con enfermedad pulmonar más grave. El valor predictivo de la dependencia de oxígeno durante más de 28 días, asociada o no al concepto de la persistencia de suplementos de oxígeno a las 36 semanas de edad postconcepcional, fue estudiado por el NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) en una cohorte de recién nacidos a los 18-22 meses de edad corregida⁴⁶. Se observó (figura 6.7) que el criterio de dependencia de oxígeno durante ≥ 28 días, era más sensible en detectar las complicaciones respiratorias tras el alta, aunque menos específico que cuando se tenía en cuenta ambos conceptos (oxígeno ≥ 28 días y oxígeno a las 36 semanas de EPM). Datos del mismo estudio indican, que la definición de DBP basándose en la persistencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM, es ligeramente más sensible para predecir alteraciones en el desarrollo mental y psicomotor, incrementándose dicha sensibilidad en el caso de la DBP Grave (oxígeno $\geq 30\%$ a las 36 semanas de EPM).

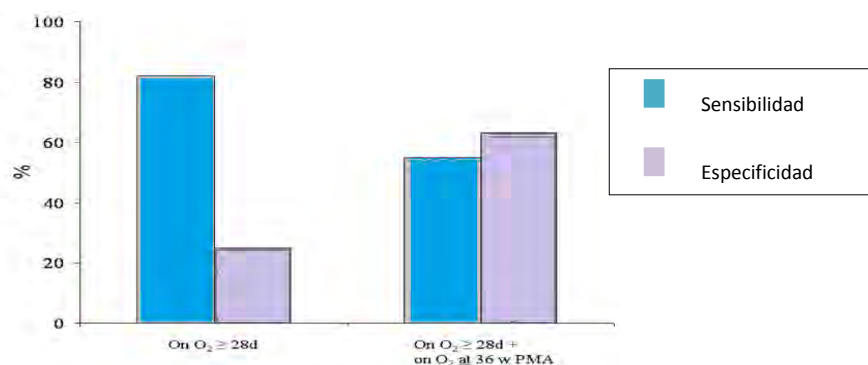


Figura 6.7. Sensibilidad y especificidad para predecir las complicaciones pulmonares a los 18-22 meses de edad corregida según las diferentes definiciones de DBP, con permiso de los autores⁴⁶.

El análisis entre los malos resultados neurológicos y la DBP es complicado por la coexistencia de morbilidades. Schmidt y cols.³⁰ realizaron un análisis multivariante en el que se evidenció un incremento de los malos resultados neurológicos entre los recién nacidos con DBP basándose en la definición de necesidad de oxígeno a las 36 semanas de EPM, aunque la interpretación de estos resultados fue difícil debido al efecto de algunos factores de confusión. El establecer las 36 semanas de EPM como límite para definir la DBP se debió a que se asumió que los RNPT podían requerir oxígeno durante un periodo prolongado como resultado de su inmadurez, y no necesariamente debido a un proceso pulmonar crónico. Este criterio tiene el problema de que dependiendo de la EG del recién nacido, se va a necesitar, obviamente, más o menos tiempo para alcanzar las 36 semanas de EPM. Así por ejemplo, un recién nacido de 24 semanas de EG requerirá 12 semanas de oxigenoterapia para alcanzar las 36 semanas y de este modo cumplir el criterio de DBP, mientras que un recién nacido de 32 semanas de EG deberá precisar 4 semanas con suplemento de oxígeno para ser diagnosticado de DBP. Dado el hecho de que los RNEBP necesitan más tiempo de oxigenoterapia para alcanzar las 36 semanas de EPM, este criterio ofrece una desventaja para los recién nacidos más maduros de manera que tiende a igualar la incidencia de DBP entre las distintas edades de gestación^{36,38}. Una limitación adicional que conlleva el uso de este criterio se debe a que los errores en la estimación de la EG pueden influir en el cumplimiento o no de los criterios de DBP.

En un esfuerzo para describir no solamente la presencia o ausencia de DBP sino también la severidad de la DBP, y dado que con el anterior criterio no quedaban bien clasificados los recién nacidos mayores de 32 semanas de EG (los más maduros), el Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH) efectuó un taller de DBP en el año 2001⁴⁷, tras el cual se publicó el consenso de una nueva definición de DBP en la que se dividen los recién nacidos en 2 grupos (menores y ≥ 32 semanas de EG), clasificando la DBP en leve, moderada o Grave según los requerimientos de oxígeno y el apoyo ventilatorio, debiendo cumplir en todos los casos oxigenoterapia con una $FiO_2 > 21\%$ durante al menos 28 días (tabla 6.7).

Tabla 6.7. Definición de DBP según el consenso de NIH, con permiso de los autores⁴⁷.

Edad gestacional	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Edad al diagnóstico	36 semanas edad corregida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero	> 28 días, pero < 56 días de vida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero
Tratamiento con $O_2 > 21\%$ por más de 28 días		
DBP leve	Respirando aire ambiental a las 36 semanas edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Respirando aire ambiental a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
DBP moderada	Necesidad de oxígeno < 30% a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de oxígeno < 30% a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
DBP severa	Necesidad de oxígeno $\geq 30\%$ y/o presión positiva (CPAP o VM) a las 36 semanas edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de oxígeno $\geq 30\%$ y/o presión positiva (CPAP o VM) a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero

La persistencia de signos de distrés respiratorio (taquipnea, retracciones, etc.) es común en todos los recién nacidos con DBP por lo que no se utiliza para la clasificación de la DBP según la severidad. Hay que tener en cuenta que los recién nacidos tratados

con oxígeno > 21% y/o presión positiva con enfermedad no respiratoria (ej. Apnea central o parálisis diafragmática) no serán diagnosticados de DBP a no ser que desarrollen una enfermedad del parénquima pulmonar y exhiban rasgos clínicos de distrés respiratorio.

El diagnóstico de DBP basándose en el criterio de dependencia de oxígeno conlleva a una serie de limitaciones. En primer lugar, puede haber variaciones en los requerimientos de oxígeno entre los diferentes centros debido a diferencias en la altitud, en el uso de otros métodos de soporte ventilatorio, así como en la administración de diversas drogas (diuréticos, cafeína, corticoesteroides...) que pueden influir en el intercambio gaseoso. En segundo lugar, existe una alta variación en el nivel de oxigenación considerado como aceptable entre los diferentes clínicos⁴⁸. Para obviar las limitaciones del criterio exclusivamente cronológico en el uso de oxígeno suplementario, y conseguir una uniformidad mayor en el diagnóstico de DBP, Walsh y cols.⁴⁹ introdujeron el término de definición fisiológica de la DBP. Un total de 199 RNPT, entre los años 1999-2001 y con peso al nacimiento entre 501-1500 gramos, fueron evaluados prospectivamente a las 36 semanas de edad corregida. Los recién nacidos que en la fecha de evaluación precisaban ventilación mecánica, presión positiva continua u cualquier tipo de oxigenoterapia con $FiO_2 > 30\%$, eran diagnosticados directamente de DBP. En cambio, aquellos RNPT que precisaban suplementos de oxígeno con una $FiO_2 < 30\%$ fueron sometidos a un test fisiológico, el cual consistía en realizar descensos progresivos del 2% cada 10 minutos respecto a la FiO_2 basal, vigilando las apneas, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la $SatO_2$. La prueba se suspendía, con el consiguiente diagnóstico de DBP, cuando se alcanzaba una $SatO_2$ entre 80-87% a los 5 minutos o $< 80\%$ al minuto. Por el contrario, la prueba se podía superar con éxito de una forma rápida cuando la $SatO_2$ era $\geq 96\%$ durante 15 minutos. En el caso de que ésta oscilara entre 88-95%, los recién nacidos debían ser monitorizados durante 60 minutos con aire ambiental, de manera que se descartaba el diagnóstico de DBP si todas las $SatO_2$ excedían el 88% durante este periodo. Se estableció la $SatO_2$ de 88% como el nivel de $SatO_2$ más bajo aceptable basándose en la comisión de expertos⁵⁰ del año 1996.

Los resultados de este estudio se muestran en la figura 6.8. Únicamente 33 pacientes (17%) cumplían los requisitos para la realización del test fisiológico. Al final, sólo se pudo aplicar en 24 pacientes ya que no se obtuvo el consentimiento informado en 9 de los casos. De éstos 24 pacientes, 15 (62.5%) superaron con éxito el test; por el contrario no se consiguió en 9 (37.5%) de los casos. Por tanto, con la definición fisiológica se diagnosticaron 30 casos (24%) de DBP (9 diagnosticados mediante el test fisiológico, y 21 por persistencia de ventilación mecánica, CPAP o suplementos de oxígeno con $FiO_2 > 30\%$). En cambio, con la definición basada en el criterio de suplemento de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida se diagnosticaron 45 casos (36%) de DBP, con lo cual, hubo una reducción del 12% (de 36% a 24%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.011$). Se compararon las características demográficas (peso, EG, etc) entre los pacientes que fracasaron y superaron el test no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Se concluyó que la definición fisiológica era segura, factible, fidedigna y que mejoraba la precisión en el diagnóstico de la DBP, correlacionándose altamente con el alta domiciliaria con oxígeno, número de días de estancia en el hospital y reingresos hospitalarios durante el primer año de vida.

La principal limitación de este estudio fue el pequeño tamaño de la muestra. Por ello, Walsh y cols.⁵¹ aplicaron esta definición fisiológica en un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron un total de 1598 RNPT con un peso al nacimiento entre 501 y 1249 gramos, pertenecientes a 17 centros americanos. Se pudo observar que la incidencia promedio de DBP se redujo en un 10% (de 35% a 25%). Además, disminuyeron discretamente las variaciones en el diagnóstico de DBP entre los diferentes centros evaluados (15-66% vs 9-57%). La ventaja de esta definición radica en que todos los recién nacidos se evaluarían de forma similar, independientemente de las diferentes prácticas clínicas de los diversos centros neonatales.

El tener un criterio consistente para el diagnóstico de DBP tiene poco impacto sobre la práctica clínica ya que la mayoría de los clínicos están de acuerdo en el manejo terapéutico cuando la DBP es obvia. Sin embargo, un criterio diagnóstico estándar tiene mucha más relevancia como control de calidad así como para valorar la gravedad de la DBP y establecer el posible riesgo de patología respiratoria a largo plazo y patología neurológica³⁶.

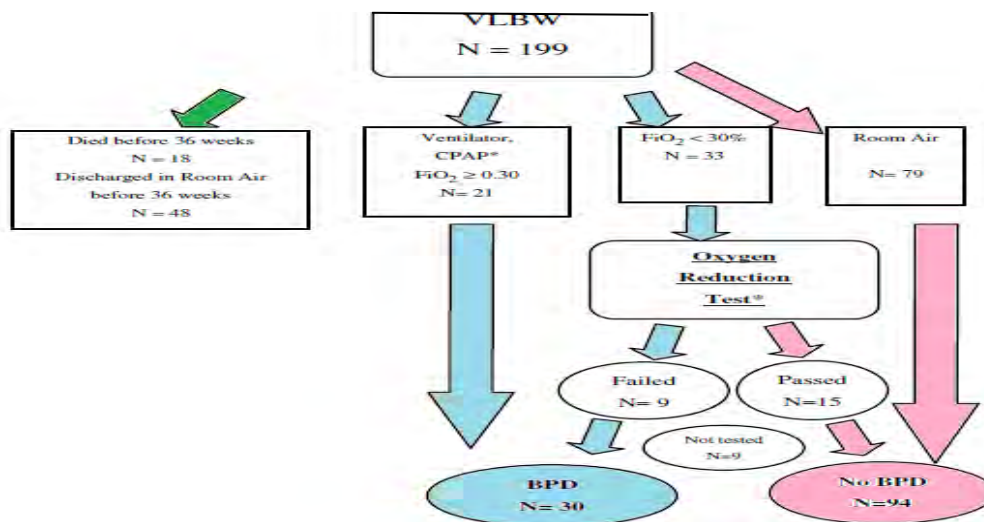


Figura 6.8. Resultados a las 36 semanas de edad corregida, con permiso de los autores⁴⁹.

6.2.2. Incidencia

A pesar de los importantes avances perinatales, la DBP continúa siendo la enfermedad crónica más común y una de las principales secuelas a largo plazo del parto pretérmino, afectando en Estados Unidos, aproximadamente, a 14.000 RNPT cada año^{37;52}.

La incidencia de esta afección es muy variable entre los diferentes centros⁵³. Así, la incidencia promedio de DBP en los centros de la Vermont Oxford Network^{54;55} fue del 29%, mientras que la incidencia individual de cada centro variaba entre 13.4% - 66% en 2001, hasta 4% - 58.3% en 2003. Esta variabilidad también se observó entre 494463 RNPT de 24-31 semanas EG nacidos en 2003 pertenecientes a diversos centros de 10 regiones europeas, de modo que la incidencia de DBP (requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de EPM) varió entre 10.5% y 21.5%⁵⁶. En EEUU, en prematuros con

peso al nacimiento entre 500 y 1500 g pertenecientes a diversos centros de la National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, se han publicado incidencias tan variables que oscilan entre un 3 y 43%⁵⁷; y en 16 unidades de Sudamérica en recién nacidos de muy bajo peso, la incidencia de DBP varió entre 8.6 y 44.6%⁵⁸.

El principal factor responsable de esta variabilidad es la falta de unanimidad a la hora de definir la DBP, como ya se ha comentado en el apartado anterior. En la tabla 6.8 y en la figura 6.10 podemos observar la incidencia de DBP según los distintos criterios diagnósticos. La tabla 6.8 muestra datos de la University of Miami-Jackson Memorial Medical Center (UM-JMMC) correspondientes a 505 recién nacidos con EG entre 23-32 semanas durante el periodo 1995-2000³⁶, mientras que la figura 6.9 corresponde a 441 recién nacidos entre 23-30 semanas de EG durante los años 2002 y 2004 con supervivencia a las 36 semanas de EPM³⁸. Se evidencia que cuando se usa el criterio de suplemento de oxígeno de forma ininterrumpida durante las primeras 4 semanas de vida, la incidencia de DBP es muy baja.

Tabla 6.8. Incidencia de DBP según diferentes criterios diagnósticos (n= 505), con permiso de los autores³⁶.

Definition of BPD	Incidence (%)
On continuous O ₂ during the first 28 days of life	5.9
On O ₂ at 28 days of life	57.2
On O ₂ for ≥28 days during hospitalization	47.1
On O ₂ for ≥84 days during hospitalization	11.0
On O ₂ at 36 weeks corrected age	25.0
On O ₂ at 36 weeks corrected age and for ≥28 days	22.8

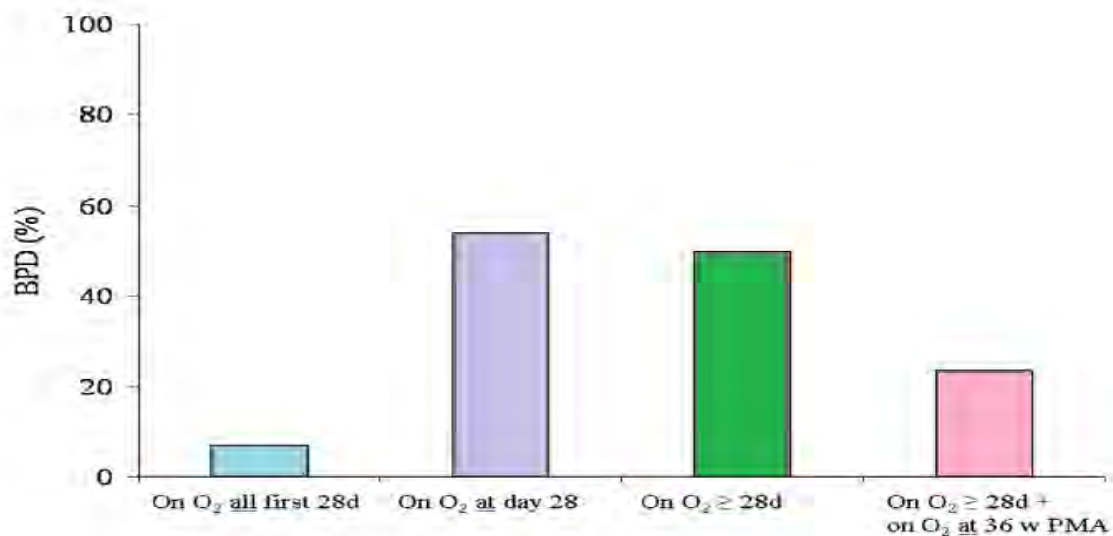


Figura 6.9. Incidencia de DBP según los distintos criterios diagnósticos (n= 441), con permiso de los autores³⁸.

Ello se debe a que actualmente, la mayoría de los recién nacidos presentan intervalos durante las primeras semanas de vida durante los cuales no precisan suplementos de oxígeno. La figura 6.10 muestra el porcentaje de recién nacidos con y sin DBP que respiran oxígeno ambiental durante los primeros 28 días de vida ³⁸. Aunque es superior en el caso de los recién nacidos sin DBP, también es considerable en aquellos que reciben el diagnóstico de DBP, basándose en la definición de oxígeno durante ≥ 28 días asociado al concepto de oxígeno a las 36 semanas de EPM. En la figura 6.11, podemos observar también el porcentaje de recién nacidos que no precisan aporte de oxígeno durante más de una semana en los primeros 28 días de vida ³⁶ pero en este caso, la DBP es definida solamente según el concepto de oxígeno durante ≥ 28 días.

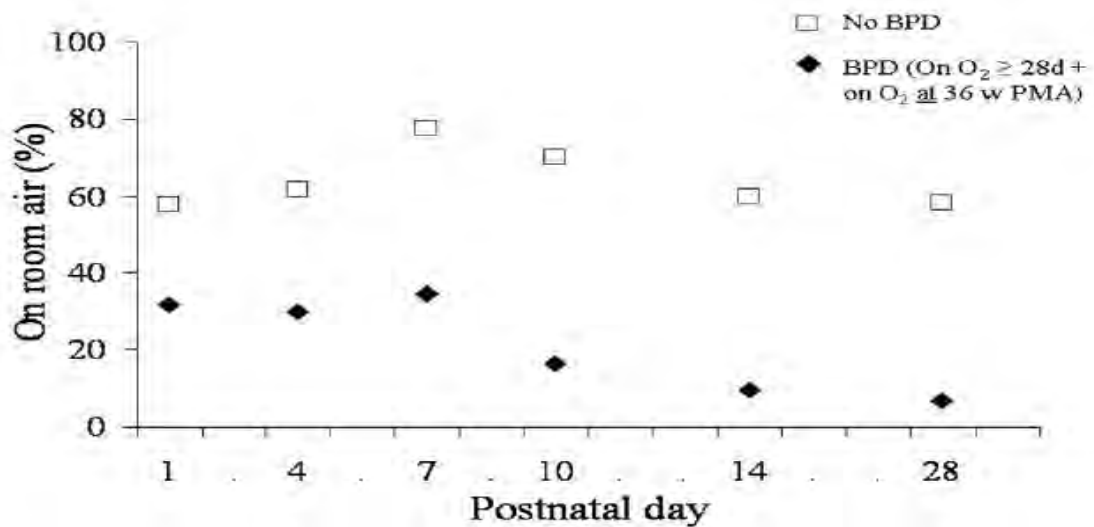


Figura 6.10. Proporción de recién nacidos que respiran oxígeno ambiental durante los primeros 28 días de vida ($n=441$), con permiso de los autores ³⁸.

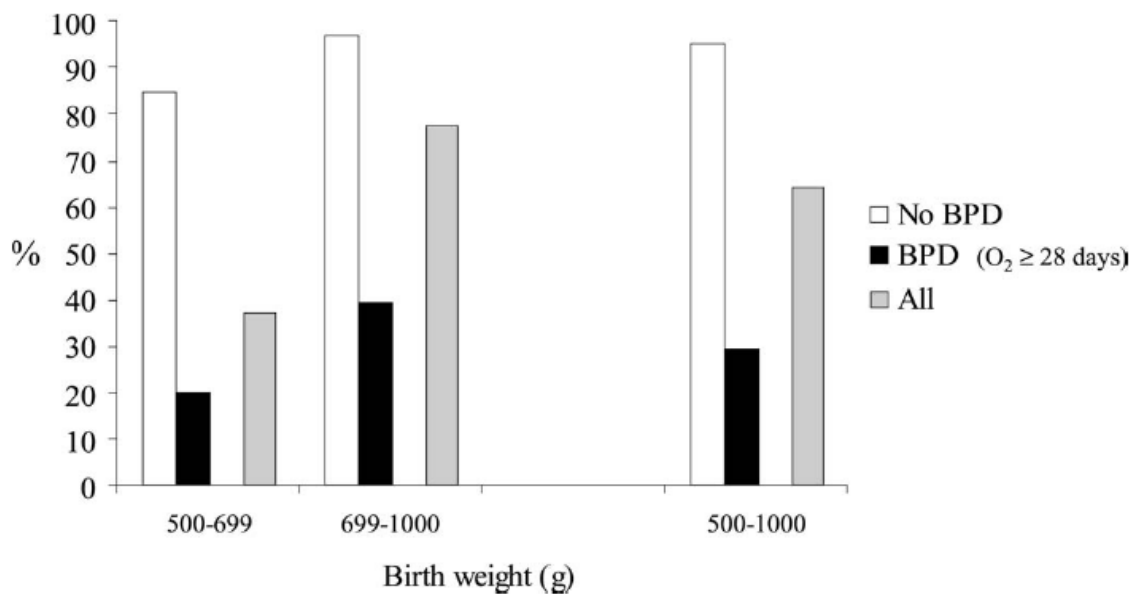


Figura 6.11. Proporción de recién nacidos que respiran oxígeno ambiental durante más de una semana en los primeros 28 días de vida ($n=505$), con permiso de los autores ³⁶.

Por otra parte, como ya se ha expuesto anteriormente, la definición de la DBP basándose en los requerimientos de oxígeno a las 36 semanas de EPM ofrece una desventaja para los recién nacidos maduros ya que tiende a igualar la incidencia de DBP entre las distintas edades gestacionales (figura 6.12)³⁶, lo cual conlleva a un importante error ya que se sabe que el riesgo de daño pulmonar es significativamente mayor cuanto menor es la edad gestacional.

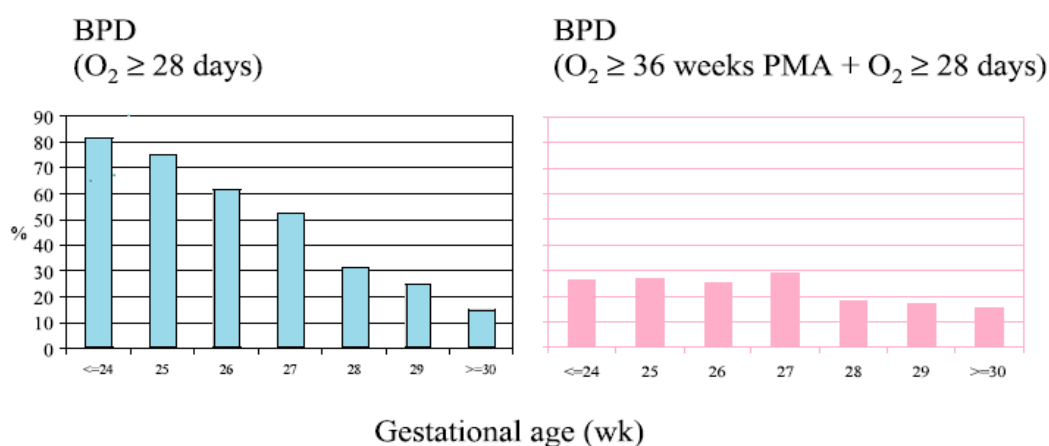


Figura 6.12. Incidencia de DBP basándose en la oxigenodependencia durante ≥ 28 días y en la definición de requerimientos de oxígeno a las 36 semanas de EPM+ ≥ 28 días, con permiso de los autores³⁶.

Stoll y cols.⁵⁹ usaron 3 definiciones distintas de DBP: la definición tradicional (requerimiento de suplemento de oxígeno a las 36 semanas de EPM); la basada en la severidad descrita por Jobe⁴⁷; y la definición fisiológica⁴⁹. La incidencia de DBP según la definición basada en la severidad fue del 68% mientras que la incidencia con la definición tradicional y fisiológica fue del 42 y 40% respectivamente.

La variabilidad en la incidencia de DBP entre los diferentes centros puede ser también debida a las diferencias en la población analizada. Así, por ejemplo, el denominador usado para calcular la incidencia de DBP puede ser todos los recién nacidos prematuros, sólo los recién nacidos supervivientes con un determinado peso o edad gestacional, o que incluya únicamente a los recién nacidos que han recibido ventilación mecánica. Por otra parte, la inclusión de una cohorte de recién nacidos con un determinado peso independientemente de la edad gestacional, puede englobar a una gran proporción de recién nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG). Así, los recién nacidos más maduros deberían tener menor riesgo de DBP en comparación con el resto de recién nacidos incluidos en el mismo estrato de peso.

Por último, otro factor que puede contribuir en la variabilidad en la incidencia de DBP puede ser las diferencias entre los distintos centros en el manejo pre y postnatal³⁶.

Actualmente, existen discrepancias en la literatura sobre si la incidencia de la DBP se ha estabilizado o ha decrecido con las mejoras en los cuidados del RNPT. Con el objetivo de esclarecer esta controversia, Stroustrup y cols.⁶⁰ analizaron los neonatos hospitalizados entre los años 1993 y 2006 mediante una muestra nacional de pacientes

ingresados en hospital en EEUU (Nationwide Inpatient Sample o NIS) en la que se incluyeron un total de 9 542032 neonatos. La incidencia absoluta de DBP (figura 6.14) disminuyó anualmente en un 3.3% ($p= 0.009$) coincidiendo con un incremento en 3.5 veces en el uso de la ventilación mecánica no invasiva (aumento anual de 8.54% con una $p<0.0001$). En cambio, la incidencia de recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos ($p= 0.25$), y el uso de la ventilación mecánica invasiva prolongada (> 96 horas) no cambiaron significativamente ($p= 0.85$). Cuando los datos fueron controlados por factores demográficos, el descenso significativo de la incidencia de DBP pasó a un ritmo anual del 4.3% ($p= 0.0002$). Por el contrario, los días de estancia hospitalaria y el gasto sanitario incrementaron significativamente ($p < 0.0001$).

Los resultados de varios estudios no multicéntricos^{61;62} indican que la incidencia de DBP ha disminuido en los últimos años.

Por el contrario, Stoll y cols.⁵⁹ no evidenciaron cambios en la incidencia de DBP al analizar los datos de la NICHD Neonatal Research Network correspondientes a 9575 recién nacidos de 22-28 semanas de EG entre los años 2003 y 2007, a pesar del aumento sustancial del uso de la CPAP. Esta ausencia de cambios también fue demostrada por Fanaroff y cols.⁶³

Smith y cols.⁶⁴ tampoco evidencian cambios en la incidencia de DBP durante el periodo estudiado (1994-2002), aunque consideraron que la severidad de esta afección estaba modulada por los cambios en la práctica clínica.

Geary y cols.⁶¹ realizaron un estudio de cohortes (cohorte histórica) para comparar la incidencia de DBP en RNPT antes y después de instaurar una serie de estrategias que consistían en: 1º administración temprana de surfactante para proceder inmediatamente a la extubación e instauración de CPAP nasal; 2º disminución de los objetivos de SatO_2 (de $> 95\%$ a 90-95%), comenzando con una FiO_2 inicial de 40% en lugar de 60%; y 3º administración de aminoácidos a 3 mg/Kg/día desde el primer día en lugar de 1-1.5 mg/Kg/día a partir del segundo día de vida. En total se incluyeron a 163 RNPT con un peso al nacimiento, adecuado para la EG, ≤ 1000 gramos, los cuales se dividieron en 2 grupos: 1º grupo ($n= 87$), nacidos entre los años 2001-2002, antes de los cambios en el manejo (pre-EMPC); y 2º grupo ($n= 76$), nacidos entre 2004-2005, después de los cambios (post-EMPC). La incidencia de DBP Grave (figura 6.13.) decreció de 29% (pre-EMPC) a 11% (post-EMPC; $p<0.01$), así como la proporción de DBP moderada-Grave que pasó de 43% (pre-EMPC) a 24% (post-EMPC; $p=0.02$).

También se observó que la incidencia de DAP que requerían tratamiento quirúrgico incrementó del 1 al 10%, no habiendo diferencias en la proporción de recién nacidos con neumotórax, hemorragia intraventricular, muerte, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante y retinopatía de la prematuridad.

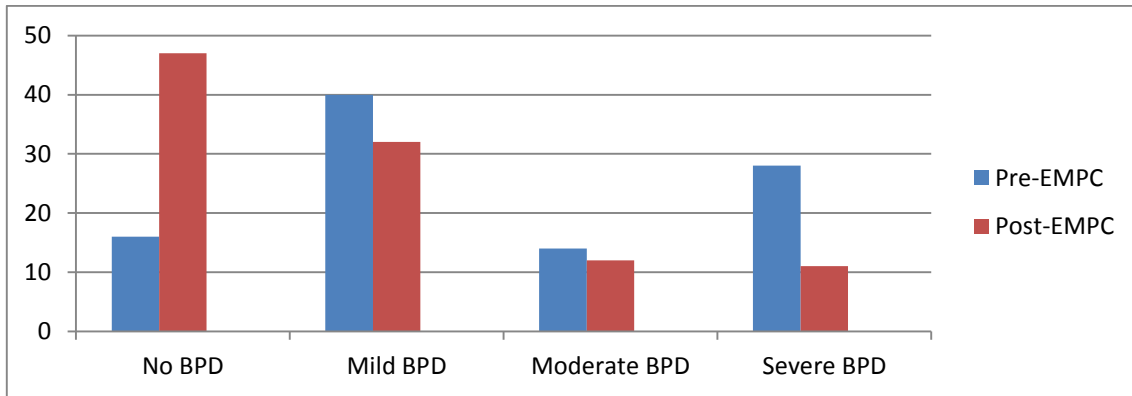


Figura 6.13. Comparación en la incidencia de DBP según su severidad antes y después de los cambios en el manejo, con permiso de los autores ⁶¹.

Chong y cols. ⁶⁵ realizaron un estudio longitudinal entre 2001 y 2006 en el que se evaluaron a 1656 recién nacidos entre 23 y 29 semanas de EG, evidenciándose un incremento de DBP de 47.8% a 57.8%. Durante este periodo, el uso del surfactante decreció de 67 a 59.9% debido al aumento de la ventilación no invasiva. Un total de 1120 recién nacidos fueron tratados con surfactante, en cambio, 598 pacientes no recibieron tratamiento. Se concluyó que este aumento de la incidencia de DBP podía deberse al aumento en la supervivencia de los RNEBP (Figura 6.14).

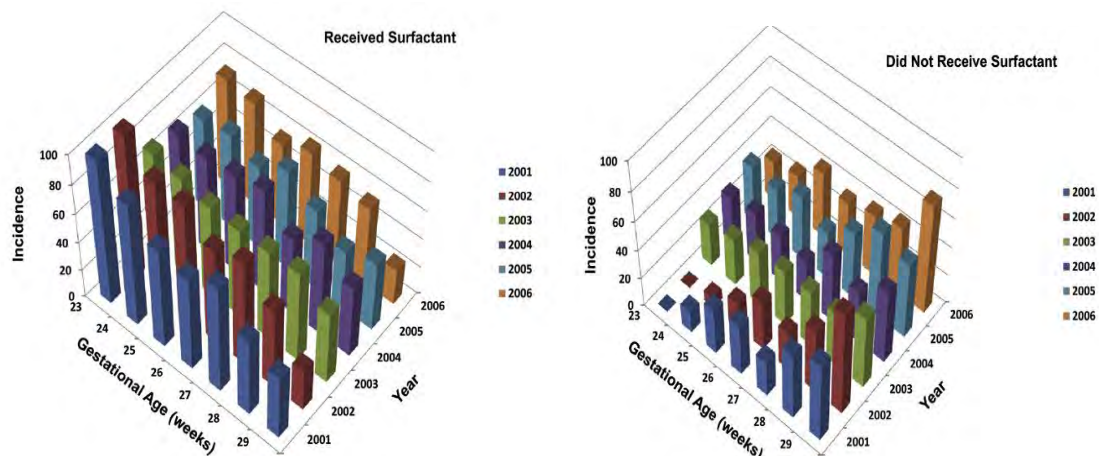


Figura 6.14. Incidencia de DBP según la EG y el uso de surfactante entre 2001-2006, con permiso de los autores ⁶⁵.

La mayoría de los casos actuales de DBP corresponden a neonatos de < 30 semanas de EG y < 1200 g de peso al nacimiento (PN) ³⁶. Fanaroff y cols. ³⁷ observaron que la incidencia de DBP (aplicando la definición de 36 semanas de EPM) fue del 42% (PN= 501-750 g), 25% (PN= 751-1000 g), 11% (PN= 1001-1250g) y 5% (PN= 1251-1500 g). Los neonatos con un PN < 1250 g constituyeron el 97% de los pacientes con DBP ⁶⁶.

En la figura 6.15, se observa también que la severidad de la DBP, según la clasificación de Jobe de 2001, decrece con el incremento de la edad gestacional ⁵⁹.

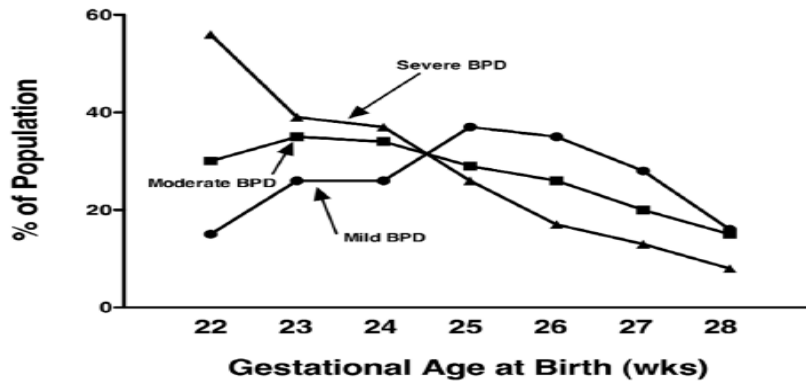


Figura 6.15. Porcentaje de DBP según severidad en relación con la EG, con permiso de los autores⁵⁹.

Ehrenkranz y cols.⁴⁶ determinaron que la incidencia de DBP, definida como la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM, fue del 52% en recién nacidos con PN entre 500 y 750 g; 34% con PN entre 751 y 1000 g y sólo un 7% con PN entre 1201 y 1500 g. Lemons y cols.⁵⁷ publicaron una incidencia de DBP inversamente relacionada con la EG o peso al nacimiento, con un rango que oscilaba entre 67%, en recién nacidos con peso entre 500-750 g, y el 1% en aquellos con peso entre 1251-1500 gramos.

En la figura 6.16, en la que se reflejan datos equivalentes a 1266 recién nacidos ingresados en el UM-JMC³⁶ con peso al nacimiento entre 500-1000 g diagnosticados de DBP, definida como la oxigenodependencia de ≥ 28 días, podemos observar que actualmente, al contrario de lo descrito por Northway³³, la DBP es muy poco común en recién nacidos de más de 32 semanas de EG.

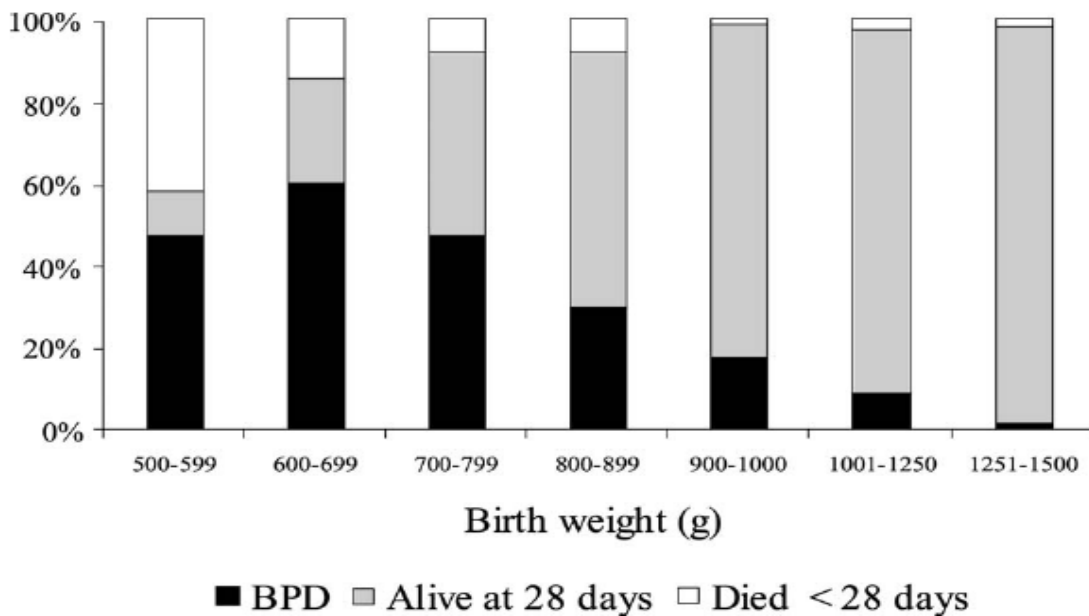


Figura 6.16. Incidencia de DBP según la edad gestacional, con permiso de los autores³⁶.

6.2.3. Patogenia

6.2.3.1. Generalidades

Diversos factores pre y postnatales actúan sobre un pulmón inmaduro dando lugar a una respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas pro y antiinflamatorias. El desequilibrio de estos mediadores provoca la activación de las vías de la muerte celular en el pulmón, lo que se sigue de la cicatrización (paso de la lesión a una arquitectura pulmonar normal) o de la reparación³⁸. Esta reparación tendrá distintas consecuencias según el momento de la gestación en el que actúe⁶⁷. Se distinguen 4 fases en el desarrollo pulmonar (Figura 6.17): fase pseudoglandular (7-16 semanas); fase canalicular (16-26 semanas con una fase canalicular tardía entre las 24 y 26 semanas); fase sacular (26-36 semanas) y fase alveolar (36-41 semanas). Aunque los alveolos están presentes en algunos recién nacidos a las 32 semanas de edad gestacional, en la mayoría de los recién nacidos no están formados hasta las 36 semanas de edad gestacional⁶⁸. Cuando la reparación ocurre en una fase muy precoz de la gestación (fase canalicular tardía y sacular precoz), en la que está teniendo lugar el desarrollo alveolar y vascular distal, la modificación en la producción de factores angiogénicos (por liberación de interlucinas y otros mediadores secundarios a la respuesta inflamatoria) necesarios para la constitución de una red vascular pulmonar normal e íntimamente asociados con el proceso de septación alveolar que se produce en esta etapa de desarrollo embriológico pulmonar⁶⁹⁻⁷¹, dará lugar a una interrupción en la alveolarización y desarrollo vascular, causando las formas nuevas de DBP. En cambio, las formas clásicas ocurrirán en niños de más edad gestacional (fase sacular tardía y fase alveolar del desarrollo).

Mientras que en la DBP descrita por Nortway³³, se observaba fibrosis, metaplasia escamosa epitelial, enfisema, atelectasia e hipertrofia de músculo liso en la vía aérea y arteriolas pulmonares, actualmente la DBP se caracteriza por insuflación más uniforme, menos fibrosis, ausencia de metaplasia epitelial en vías respiratorias pequeñas y grandes e hipertrofia de músculo liso, aumento de fluido pulmonar, una difusa respuesta inflamatoria con acumulación de neutrófilos y macrófagos en las vías aéreas y en tejido pulmonar, un llamativo descenso de la septación alveolar, con una disminución del número de alveolos, simplificados y de mayor tamaño, y un aumento de los espacios aéreos con disminución de la superficie alveolar y, por tanto, alteración del recambio gaseoso⁶⁷ (Tabla 6.9 y figura 6.18). Las alteraciones vasculares observadas fueron una marcada angiogénesis, proporcional al crecimiento del parénquima pulmonar que realiza el intercambio gaseoso⁷², una anormal distribución de los capilares alveolares con celularidad intersticial y fibroproliferación variables⁷³, unos vasos angulares destacados con densidad capilar variable en los alveolos adyacentes⁷⁴, y unos vasos más alejados de la superficie aérea^{72;75}. Por tanto, estos cambios son más compatibles con una detención del desarrollo pulmonar que con un daño mecánico.

Tabla 6.9. Diferencias anatomopatológicas entre DBP nueva y clásica, con permiso de los autores ⁷⁶.

DBP clásica	DBP nueva
<ul style="list-style-type: none"> ■ Zonas de atelectasia e hiperinsuflación ■ Lesiones Graves del epitelio de las vías aéreas (pérdida del epitelio ciliado, metaplasia escamosa) ■ Marcada hipertrofia del músculo liso. ■ Extensa y difusa fibroproliferación ■ Hipertensión por remodelación de las arterias pulmonares ■ Disminución de la alveolarización y del área de la superficie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Menos heterogeneidad regional pulmonar ■ Menos alteración epitelial en la vía aérea ■ Menos hipertrofia del músculo liso ■ Menos fibrosis intersticial ■ Pocas arterias pero dismórficas ■ Alvéolos grandes, simplificados y escasos

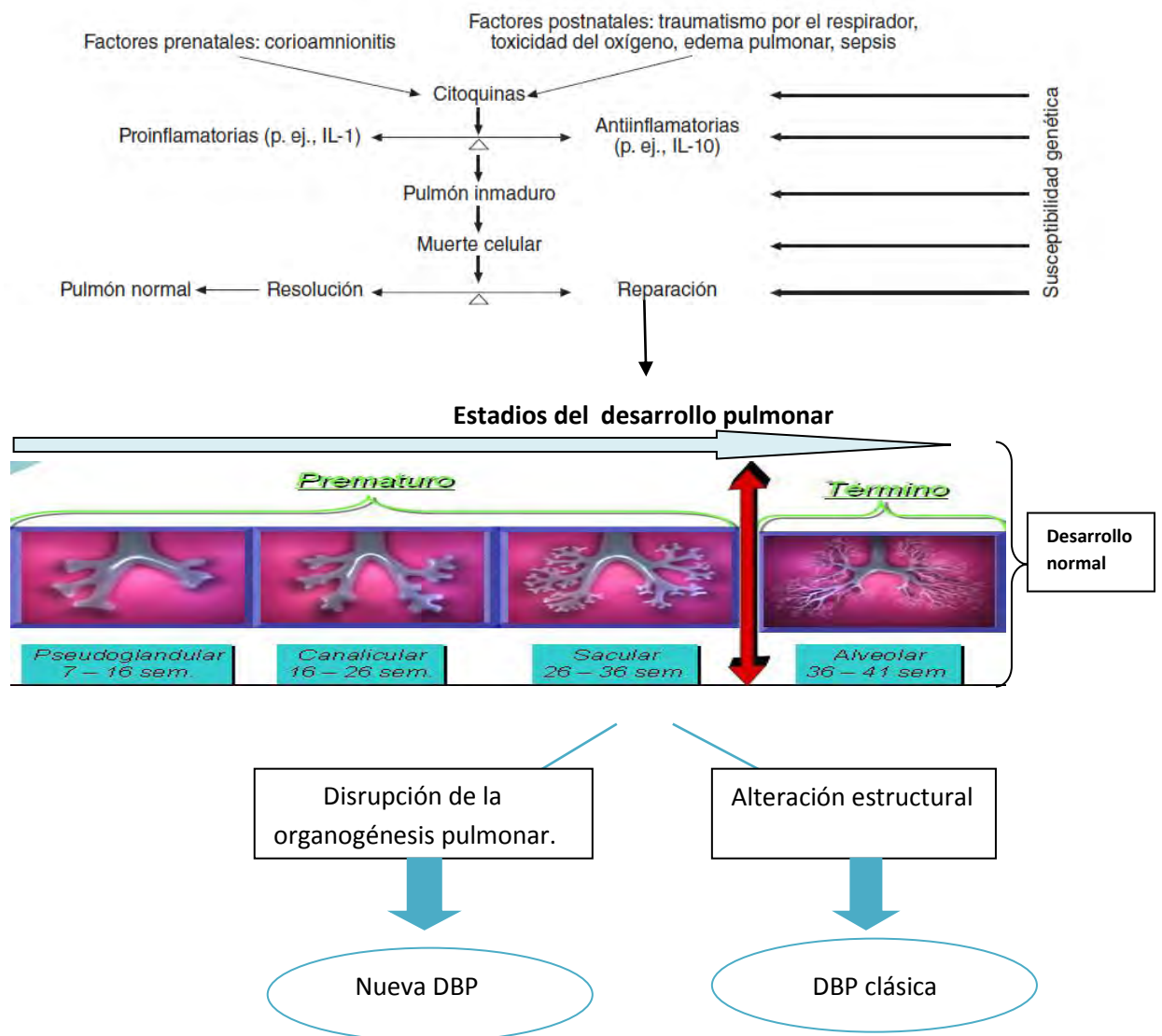
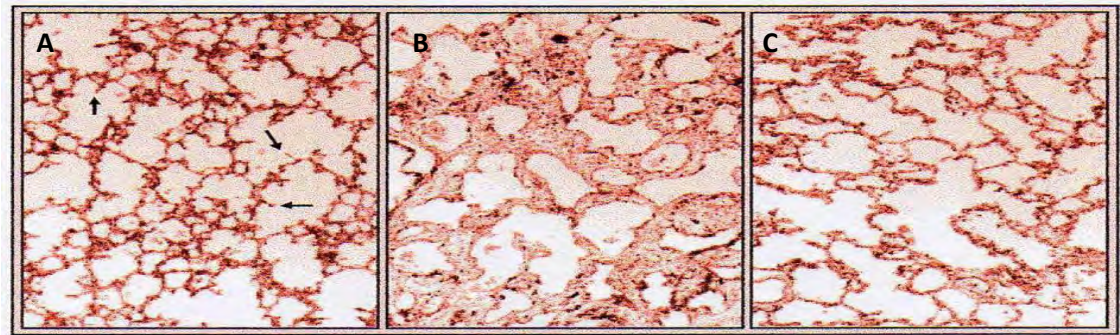


Figura 6.17. Patogenia de la DBP, con permiso de los autores ⁶⁷.



A: Pulmón normal; B: Antigua DBP; C: Nueva DBP.

Figura 6.18. Histología pulmonar de pacientes sanos y con DBP antigua y nueva con permiso de los autores ⁷⁶.

6.2.3.2. Factores de riesgo

La etiopatogenia de la DBP es claramente multifactorial. Los primeros factores de riesgo reportados por Northway³³ hace 40 años se mantienen en plena vigencia. Así, la prematuridad, el síndrome de dificultad respiratoria, las altas concentraciones de oxígeno y la injuria producida por la ventilación mecánica, siguen teniendo un rol fundamental en el desarrollo de la DBP ^{33-35;36}. Paralelamente, en los últimos años, se han ido agregando otros factores involucrados en su patogenia como son: la inflamación y/o infección, el edema pulmonar por administración excesiva de líquidos y/o persistencia o reapertura del ductus arterioso, el aumento de la resistencia de las vías aéreas, la inmadurez de los sistemas antioxidantes, las deficiencias nutricionales, la insuficiencia adrenal precoz, y la predisposición genética ^{36;76;77}. En la tabla 6.10 se exponen diversos factores de riesgo en función de las distintas fases clínicas de la enfermedad.

Tabla 6.10. Tramos cronológicos y factores de riesgo de DBP, con permiso de los autores ⁷⁷.

Fase clínica	Factores de riesgo
Prenatal	Inmadurez Corioamnionitis No esteroides
Temprana (1ª semana)	EMH grave VM (volutrauma, atelectrauma, barotrauma) Oxígeno (hiperoxia) Infección prenatal /perinatal Edema pulmonar por ductus arterioso persistente y fluidoterapia excesiva
Intermedia (2ª-3ª semana)	Infección nosocomial Persistencia/reapertura del ductus Desnutrición

Woynarowska y cols. ⁷⁸ realizaron un análisis retrospectivo en el que incluyeron a 244 neonatos con EG entre 23-28 semanas nacidos en el Instituto Materno-Infantil de Warsaw (Polonia) entre los años 1999 y 2004. La DBP estuvo presente en 126 (76%) neonatos (18% DBP leve; 15% DBP moderada y 67% DBP Grave). Los neonatos con

DBP tuvieron más baja EG (26.4+/-1.3 vs 27.4+/-0.9, $p<0.001$) y más bajo peso al nacimiento (887 +/- 186 vs 1038+/- 183 g, $p<0.001$) que los recién nacidos sin DBP. La incidencia de sepsis tardía, neumonía y DAP fue significativamente más elevada en los recién nacidos con DBP que en aquellos sin DBP (respectivamente, 70 vs 33%, 72 vs 35% y 51 vs 20%, $p<0.001$). El análisis de regresión logística ajustado por EG no cambió estos resultados.

Zhang y cols.⁷⁹ estudiaron a 149 recién nacidos prematuros con peso al nacimiento < 1500 g ingresados en la UCIN de un hospital de Guangzhou (China) entre 1999 y 2009. El 77.8% alcanzaron los 28 días de vida siendo la incidencia de DBP del 48.3%. El análisis de regresión logística demostró que la EG ≤ 30 semanas (OR: 9.507; IC 95% 2.604-34.707), la corioamnionitis materna (OR: 41.987; IC 95% 6.048-291.492), la neumonía (OR: 11.600; IC 95% 2.847-47.268) y el antecedente de haber recibido más de 3 transfusiones de sangre (OR: 10.214; IC 95% 2.191-47.623) estaban asociados al desarrollo de DBP.

O'Shea y cols.⁸⁰ analizaron a 753 RNEBP ingresados en el Royal Women's Hospital en Victoria (Australia) entre los años 1991-2005 con el objetivo de analizar la preeclampsia como factor de riesgo de DBP. Se observó que esta enfermedad no se relacionaba significativamente con la preeclampsia tanto antes (OR: 0.73; IC 95% 0.50-1.06) como después de ser ajustado el análisis por factores de confusión (OR: 1.14; IC 95% 0.71-1.81).

Jelliffe y cols.⁸¹, estudiaron si existía una relación entre los niveles maternos en plasma de α -fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (hCG) y estriol no conjugado (uE3) durante el segundo trimestre del embarazo, los cuáles juegan un importante rol en la inmunomodulación e inmunorregulación, y el desarrollo de DBP. Se encontró que estos biomarcadores séricos estaban asociados con un incremento del riesgo de DBP, siendo éste especialmente alto cuando los niveles de AFP y/o hCG estaban por encima del percentil 95 y/o cuando los niveles de uE3 estaban por debajo del percentil 5 (RR: 3.1-6.7). También se observó que el riesgo incrementaba sustancialmente cuando dos o más biomarcadores estaban presentes (RR: 9.9-75.9). Se llegó a la conclusión que las madres con RN que desarrollaban DBP y que tenían un biomarcador de riesgo, era más probable que tuvieran otros factores de riesgo presentes, como HTA materna y CIR asimétrico, sugiriendo una adaptación fetal intrauterina temprana al stress.

Cunha y cols.⁸² realizaron un estudio de cohortes prospectivo para identificar los factores de riesgo de DBP en una población de 86 neonatos de muy bajo peso al nacimiento tratados con ventilación mecánica en la primera semana de vida nacidos entre los años 2000 y 2002. De éstos 86 neonatos, 45 desarrollaron DBP. El análisis univariado mostró que además del peso al nacimiento y la EG, otros factores como la $FiO_2 \geq 0.60$ (RR: 2.03; IC 95% 1.4-2.94), $PIP \geq 21$ cm H₂O (RR: 1.73; IC 95% 1.73; IC95% 1.12-2.65), la terapia con surfactante (RR: 1.68; IC 95% 1.14-2.48), el volumen de líquidos al 7º día de vida superior a 131 ml/Kg/día (RR: 1.81; IC 95% 1.18-2.78), la presencia de DAP (RR: 1.95; IC 95% 1.36-2.8) y neumotórax (RR 1.71; IC 95% 1.18-2.45) estuvieron asociados con un incremento en el riesgo de DBP. Cuando las variables fueron analizadas concomitantemente, utilizando un análisis de regresión logística multivariante, los principales factores de riesgo fueron la EG ≤ 30 semanas (RR: 2.76; IC 95% 1.23-6.19), $PIP \geq 21$ cm H₂O (RR: 1.92; IC 95% 1.04-3.54), el volumen de

líquidos > 131 ml/Kg/día al 7º día de vida (RR: 2.09; IC 95% 1.14-3.85) y la presencia de DAP (RR: 1.94; IC 95% 1.03-3.65). El riesgo de DBP debido a la asociación de estos 4 factores de riesgo fue del 96.4%.

Tapia y cols.⁸³ determinaron los factores de riesgo para el desarrollo de DBP en RNPT de 28-36 semanas de EG. Para ello, se analizaron retrospectivamente 80 informes médicos, entre los años 2004 y 2006, de RNPT que habían recibido ventilación mecánica durante al menos 24 horas. Se realizaron dos grupos: grupo A, compuesto por RNPT con DBP (40 casos), y el grupo B, formado por los RNPT sin DBP (40 controles). En el análisis multivariante fue significativo el ingreso de fluidos intravenosos ≥ 140 ml/Kg/día al 4º día de vida extrauterina, la $\text{PaO}_2 > 70$ mm Hg por encima de los 4 días, el número de reintubaciones (2 o más veces) y el DAP sintomático. Se concluyó que todos estos factores deberían ser abolidos en la medida de lo posible.

Demirel y cols.⁸⁴ llevaron a cabo un estudio de casos-control entre los años 2004 y 2006 en el que se incluyeron a 106 recién nacidos pretérmino de < 1501 gramos ingresados en la UCIN a los 3 días de vida y con una supervivencia superior a 28 días postnatales. Se diagnosticaron 27 casos de DBP leve y 29 casos de DBP moderada-Grave siendo la incidencia de DBP del 52.8%. El análisis de los factores de riesgo reveló que la EG ≤ 28 semanas ($p=0.019$), peso al nacimiento ≤ 1000 g ($p=0.007$), hipotermia ($p= 0.003$), acidosis ($p=0.003$), hipotensión ($p=0.005$), SDR ($p<0.001$), ventilación mecánica ($p<0.001$), terapia con surfactante ($p=0.005$), fluidoterapia intensa a los 7 días de vida ($p=0.008$), infección nosocomial ($p<0.001$) y el antecedente de más de 2 transfusiones de sangre ($p=0.033$) fueron factores de riesgo asociados con el desarrollo de DBP. El análisis de regresión logística multivariante mostró que la acidosis al ingreso (OR: 5.12; IC 95% 1.17-22.27, $p=0.029$), la terapia con surfactante (OR: 7.53; IC 95% 2.14-24.65, $p=0.002$), la infección nosocomial (OR: 4.66; IC 95% 1.27-17.12, $p=0.02$) y el DAP (OR: 9.60; IC 95% 2.23-41.22, $p=0.002$) fueron factores de riesgo para el aumento de la severidad de la DBP.

Bancalari y cols.³⁶ examinaron el efecto sobre la incidencia de la DBP de diversos factores perinatales y postnatales en una cohorte de 505 neonatos con peso al nacimiento de 500-1000 g y EG entre 23-32 semanas nacidos en la University of Miami/Jackson Medical Center durante el período 1995-2000. El análisis de regresión logística demostró un importante rol del DAP, especialmente cuando coincide con sepsis durante el primer mes de vida. También se pudo observar una asociación entre la baja EG, el bajo peso al nacimiento y el incremento del riesgo de DBP así como el bajo riesgo de DBP en el sexo femenino. La corioamnionitis materna y el SDR severo también incrementó el riesgo de DBP (Figura 6.19).

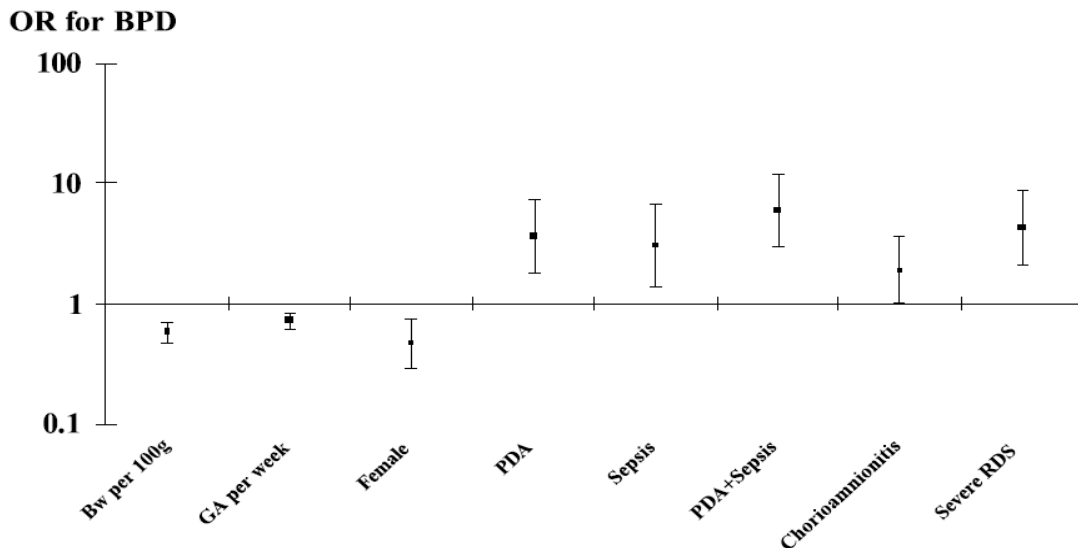


Figura 6.19. Factores de riesgo perinatales y postnatales de DBP, con permiso de los autores ³⁶.

Durmeyer y cols. ⁸⁵ analizaron los factores de riesgo de DBP/muerte en una cohorte de 396 neonatos entre 23 y 28 semanas de EG ingresados en un hospital de tercer nivel de Créteil (Francia) entre los años 2000 y 2008. Para ello se realizaron dos grupos en función de la causa principal del parto pretérmino, con el objetivo de analizar los factores de riesgo dentro de cada grupo ya que se partía de la hipótesis de que la situación prenatal (reflejada por la condición que conduce al parto pretérmino) puede modificar el efecto de los eventos perinatales. El grupo I (n=301) estaba constituido por aquellos neonatos con parto pretérmino espontáneo (incluida la insuficiencia cervical y la rotura prematura de membranas) mientras que el grupo II (n=95) estaba formado por los RNPT con antecedentes de trastorno vascular prenatal (incluyendo la preeclampsia y/o CIR). Las características maternas (Tabla 6.11) y neonatales (Tabla 6.12) fueron identificadas en cada grupo. Los recién nacidos en el grupo I (parto pretérmino espontáneo) tuvieron con más frecuencia sepsis precoz (10% vs 0%, $p < 0.001$) y más necesidad de tratamiento quirúrgico del DAP (19% vs 7%, $p < 0.02$), siendo la incidencia de DBP significativamente más baja en comparación con el segundo grupo (11% vs 29%, $p < 0.01$). Por el contrario, en el grupo II (trastorno vascular) los neonatos tuvieron con más frecuencia CIR severo (20% vs 2%, $p < 0.001$) y sepsis tardía (23% vs. 9%, $p = 0.001$). El resto de las características no diferieron significativamente entre los dos grupos. En el grupo I, la ausencia de esteroides prenatales, la EG < 26 semanas y el tratamiento quirúrgico del DAP estuvieron significativamente asociados con un incremento del riesgo de DBP, no existiendo asociación con la corioamnionitis. En el grupo II, el CIR severo (por debajo del percentil 3) así como el tratamiento quirúrgico del DAP, se asociaron significativamente con la DBP, no encontrándose asociación con los esteroides prenatales y la corioamnionitis.

Tabla 6.11. Características maternas según la causa del parto pretérmino, con permiso de los autores ⁸⁵.

Factor	Preterm labor n = 256 (%)	Vascular disease n = 93 (%)	P
Multiple gestation	44 (17)	1 (1)	<.001
Antenatal steroids	164 (64)	71 (76)	.03
Cesarean section	100 (39)	90 (97)	<.001
pPROM	89 (35)	1 (1)	<.001
GA of delivery (wk)			
27	82 (32)	44 (48)	.001
26	68 (27)	30 (32)	
25	59 (23)	16 (17)	
23-24	47 (18)	3 (3)	
HCA*			
No	116 (39)	86 (96)	<.001
HCA alone	93 (32)	2 (2)	
HCA and funisitis	85 (29)	2 (2)	

Tabla 6.12. Características neonatales según la causa del parto pretérmino, con permiso de los autores ⁸⁵.

Male sex	157 (52)	43 (45)	.24
Apgar score <7 at 5 min	47 (16)	12 (13)	.47
SGA <3rd centile	5 (2)	19 (20)	<.001
Early-onset neonatal infection	30 (10)	0 (0)	<.001
Late sepsis	28 (9)	22 (23)	.001
Surgically treated PDA	58 (19)	7 (7)	<.02
Grade III-IV intraventricular hemorrhages	29 (10)	7 (7)	.68
Periventricular leukomalacia	7 (2)	2 (2)	1.00
Necrotizing enterocolitis	20 (7)	8 (8)	.65
BPD	29 (11)	25 (29)	<.01
Death before 36 wk	36 (12)	9 (9)	.58

A continuación se exponen con detalle los diversos factores de riesgo por separado.

Inflamación

La inflamación del pulmón es uno de los principales factores de riesgo involucrados en la patogénesis de la DBP ⁸⁶. Esta respuesta inflamatoria es un proceso muy complejo en el que intervienen células inflamatorias, citoquinas pro y antiinflamatorias, leucotrienos, proteasas y diversos factores de crecimiento.

Células inflamatorias

Los neutrófilos y los macrófagos juegan un importante rol en la respuesta inflamatoria. En diversos estudios se ha demostrado un aumento del número de células inflamatorias en el lavado broncoalveolar de RNPT con DBP, en comparación con recién nacidos que se habían recuperado del SDR ⁸⁷.

Inmediatamente después de iniciar la ventilación mecánica, se produce una activación de los monocitos y una migración de los neutrófilos hacia las vías respiratorias, lo cual se ha observado tanto en animales como en recién nacidos humanos prematuros ^{88;89}. Tras su activación, los macrófagos alveolares y del tejido pulmonar secretan numerosas citoquinas y mediadores proinflamatorios dando lugar al reclutamiento de neutrófilos. Esta respuesta inflamatoria se ha asociado con la

formación de edema pulmonar y con el riesgo de DBP ⁹⁰. Se ha descrito también una prolongada supervivencia de los neutrófilos neonatales debido a una inapropiada supresión de la apoptosis de éstos ⁹¹.

Factores quimioatrácticos y moléculas de adhesión celular

Las vías respiratorias de recién nacidos con DBP contienen altas concentraciones de factores quimioatrácticos responsables del reclutamiento de neutrófilos: C5a, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (Il-1), Il- 8, Il-16, productos de la lipoxigenasa, leucotrieno B4, fragmentos de elastina, metaloproteasas, fibronectina y otros ⁹². Los neutrófilos activados inhiben la síntesis de surfactante, liberan elastasa y median la citotoxicidad endotelial. La Il-8, producida por los macrófagos alveolares, fibroblastos, neumocitos tipo II y células endoteliales, es probablemente uno de los factores quimioatrácticos pulmonares más importantes; interviene además en el inicio de las interacciones de las células endoteliales ⁹³. Yi y cols. ⁹⁴ observaron que la administración de un antagonista selectivo del receptor quimioatráctico inhibía, claramente, la migración de neutrófilos en ratas expuestas a un 60% de oxígeno, suprimiéndose la respuesta inflamatoria y mejorando el crecimiento pulmonar.

Antes de la migración de los neutrófilos, se producen mecanismos de interacción intercelular, los cuáles son llevados a cabo mediante las llamadas moléculas de adhesión celular (figura 6.20 A). El contacto directo entre las células activadas conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores. Se han detectado altas concentraciones de algunas moléculas de adhesión como la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) y diversas selectinas, en secreciones de las vías respiratorias y en la circulación de RNPT con DBP ⁹⁵. También se ha detectado un incremento de la concentración sérica de la ICAM-1 soluble en RNPT expuestos a corioamionitis ⁹⁶.

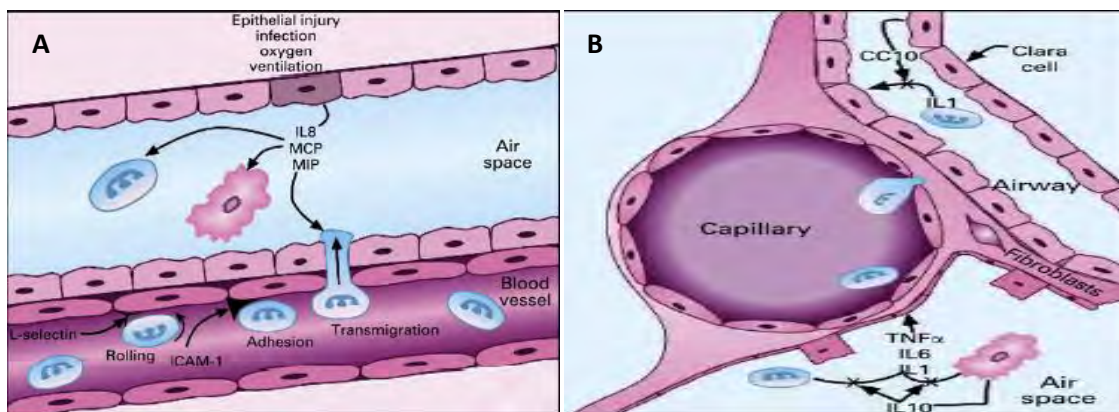
Citoquinas pro y antiinflamatorias

Las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , Il-1, Il-6, Il-8) son sintetizadas mediante diversas células inflamatorias (macrófagos alveolares, fibroblastos, neumocitos tipo II y células endoteliales) tras ser estimuladas por diversos factores como la hipoxia, hiperoxia, endotoxina, otros componentes bacterianos y factores biofísicos como el volutrauma y el barotrauma (figura 6.20 B) ⁹². Juegan un importante rol en el inicio y evolución de la respuesta inflamatoria. Se han detectado niveles elevados de estas citoquinas en el lavado broncoalveolar y en la circulación sistémica de recién nacidos que han desarrollado DBP ^{92;97}.

La Il-1 β induce la liberación de mediadores inflamatorios, activando a células inflamatorias e incrementando la producción de moléculas de adhesión como el ICAM-1. Además, está presente en las vías respiratorias de RNPT sometidos a ventilación mecánica, induciendo la expresión de Il-8 por las células epiteliales mediante la vía del factor de transcripción nuclear (NF- κ B), el cual se ha detectado en la secreción traqueobronquial de recién nacidos con SDR ⁹⁸. El TNF- α y la Il-6 inducen la producción de fibroblastos y colágeno, los cuales están presentes en recién nacidos con DBP. También se han encontrado niveles elevados de leucotrienos en el pulmón de recién nacidos que desarrollan esta patología, permaneciendo elevados hasta los 6 meses

de edad y siendo la causa de una serie de alteraciones pulmonares como edema intersticial, producción de mucus y especialmente bronco y vasoconstricción ⁸⁶.

Se ha postulado una incapacidad para el control de la inflamación por una inadecuada expresión de las citoquinas antiinflamatorias (Il-4, Il-10, Il-11, Il-12, Il-13 y antagonista del receptor Il-1) ⁹⁹. Jones y cols. ¹⁰⁰ obtuvieron niveles indetectables de Il-10 en las vías respiratorias de la mayoría de los RNPT con DBP incluidos en el estudio, a diferencia de los RNT con fallo respiratorio, por lo que se sugirió que el factor de expresión genética de esta interleucina se regularía con el desarrollo, lo que en parte podría reflejar que la susceptibilidad de los prematuros a desarrollar DBP estaría determinada por la inhabilidad de expresión de la Il-10. En general, los monocitos de recién nacidos producen Il-10 por debajo del nivel necesario para inhibir la liberación de Il-8 por parte de estas células ¹⁰¹.





 : polymorphonuclear leucocyte;  : macrophage; MCP: monocyte chemoattractant protein; MIP: monocyte inflammatory protein; CC10: Clara cell protein.

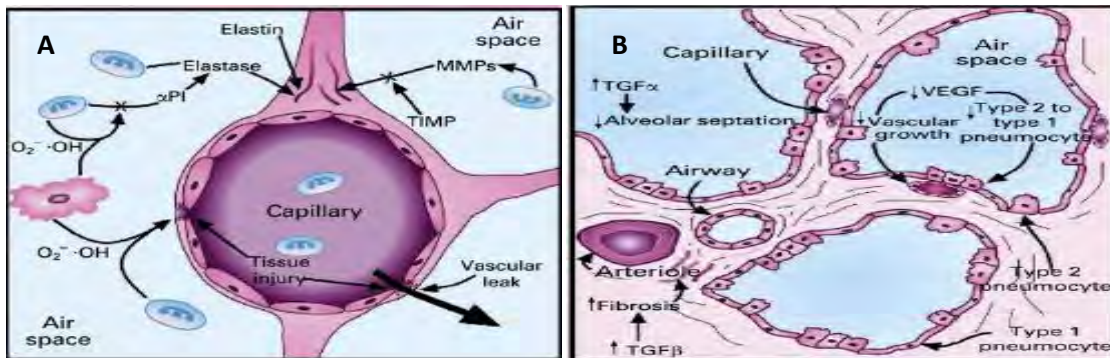
Figura 6.20. Quimiocinas y adhesión de moléculas (A) y citoquinas pro-antiinflamatorias (B), con permiso de los autores ¹⁰².

Proteasas

En el mismo sitio de la inflamación, los neutrófilos y macrófagos liberan diversas proteasas (elastasa, mieloperoxidasa, catepsina, metaloproteinasas, tripsina...) que juegan un rol esencial en la destrucción de la unidad alveolocapilar y de la matriz extracelular (figura 6.21 A). Bland y cols. ¹⁰³, evidenciaron un desequilibrio entre la elastasa y el inhibidor de la α_1 -proteinasas en las vías respiratorias de RNPT con SDR y DBP. Presumiblemente, el inhibidor de la α_1 -proteinasas es inactivado mediante intermediarios reactivos de oxígeno. Varios marcadores de destrucción tisular, probablemente liberados por la elastasa, han sido identificados en las secreciones de las vías respiratorias y en la orina de RNPT. Además, la septación alveolar fue marcadamente reducida en los pulmones de recién nacidos con incremento en la expresión de elastasa ¹⁰³.

También ha sido descrito un desequilibrio entre las proteasas de cisteína y sus inhibidores ¹⁰⁴. Similarmente, altas concentraciones de diferentes metaloproteinasas de la matriz, que intervienen en la remodelación en los distintos estadios del desarrollo pulmonar, han sido identificadas en las secreciones respiratorias de recién nacidos con DBP, de manera que su sobreexpresión podría causar una disrupción de la matriz

extracelular. También se han detectado niveles más bajos de los inhibidores de las metaloproteinasas, sugiriéndose un desbalance en el sistema de las metaloproteinasas¹⁰⁵. Recientemente se ha mostrado en ratones, que el inhibidor de la metaloproteína-9 (MMP-9) reduce el daño oxidativo en el pulmón¹⁰⁶. En contraste, la deficiencia de MMP-9 en ratones transgénicos incrementa la muerte de las células pulmonares, sugiriendo que la actividad de la MMP-9 en el pulmón inflamado tiene un rol protector contra el daño tisular¹⁰⁷. También se ha postulado que otras proteasas, como la tripsina y el receptor 2 activado de la proteínasa, podrían participar en la cascada inflamatoria¹⁰⁸.





 : polymorphonuclear leucocyte;  : macrophage; α_1 PI: α -protease inhibitor; MMPs: matrix metalloproteases; $O_2^- \cdot OH$: hydroxyl radical; TIMP: tissue inhibitor of metalloprotease.

Figura 6.21. Proteasas y daño oxidativo (A) y factores de crecimiento (B), con permiso de los autores¹⁰².

Permeabilidad de la unidad alveolo-capilar

El incremento de la permeabilidad alveolocapilar (figura 6.22) está claramente asociado con el deterioro de la función pulmonar⁹². Numerosos mediadores inflamatorios tienen un efecto deletéreo sobre la integridad microvascular, entre los cuales se encuentran una variedad de mediadores lipídicos incluidos los leucotrienos, la prostaciclina, el factor derivado de las plaquetas y la endotelina-1. Jaarsma y cols.⁸⁸ evidenciaron una salida de proteínas desde el alveolo en RNPT una hora después del inicio de la ventilación mecánica. También se ha observado un incremento de la concentración de albúmina en las vías respiratorias, a los 10-14 días de vida, en RNPT que desarrollan DBP en comparación con recién nacidos sin DBP. Se ha comprobado que la albúmina y otras proteínas séricas pueden producir una inactivación del surfactante con el consiguiente deterioro de la función pulmonar¹⁰⁹.

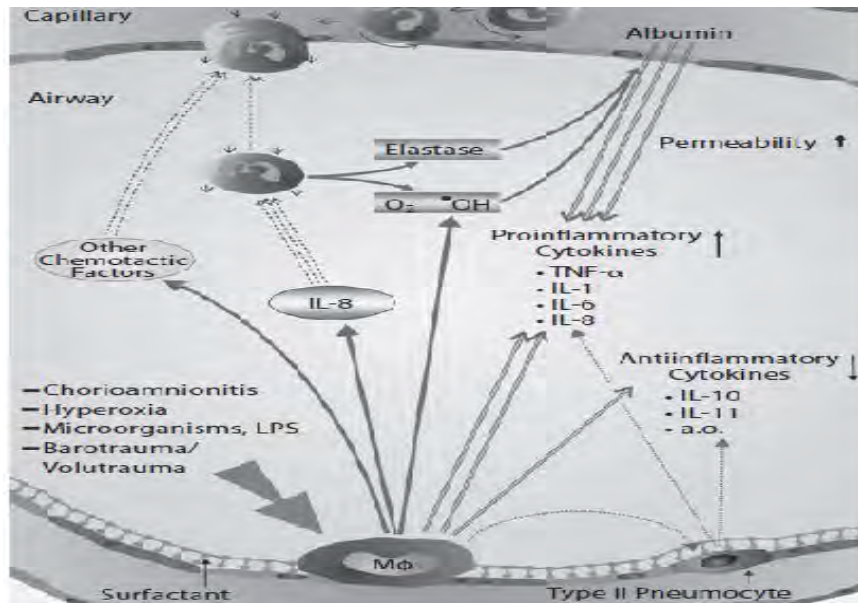


Figura 6.22. Representación de la inflamación pulmonar en RNPT inmaduros con riesgo de DBP, con permiso de los autores ⁸⁷.

Mecanismos de reparación y factores de crecimiento

La inflamación induce un daño tisular que es seguido normalmente de una fase de reparación. De hecho, el daño pulmonar conduce a la inducción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el cual limita algunas de las reacciones inflamatorias jugando un rol importante en la remodelación y reparación ^{110;111} (Figura 6.21 B). Si el proceso de reparación es exagerado, y no está adecuadamente localizado, conllevará a la producción de fibrosis. Ésto está típicamente asociado con un incremento en los niveles de TGF- β , de manera que su sobreexpresión puede dar lugar a una fibrosis pulmonar Grave. También se han detectado altas concentraciones de TGF- β en las secreciones respiratorias de RNPT con DBP ¹¹². Además, se ha especulado que los niveles subóptimos de diversos factores de crecimiento pueden influir en la patogenia de la nueva DBP y en sus posibles consecuencias a largo plazo. Así, bajas concentraciones de los factores de crecimiento de queratinocito y hepatocito se han asociado con una DBP más Grave en RNPT ^{113;114}.

Marcadores biológicos

Para la identificación temprana de los neonatos que posteriormente desarrollarán DBP, se han propuesto un gran número de marcadores biológicos en muestras de aspirado traqueal (AT), sangre, orina, jugo gástrico, líquido amniótico y lavado broncoalveolar. Las muestras de AT pueden ser sustitutos idóneos de las muestras de lavado broncoalveolar en los neonatos pretérmino ¹¹⁵ aunque se duda de la validez de los marcadores de AT por la carencia de “valores normales”. Además, el AT tiene la desventaja adicional de la imposibilidad de obtener datos de los neonatos no intubados (con una enfermedad menos grave) para establecer comparaciones, aparte de la dificultad de su recogida en distintos momentos. En la tabla 6.13 se resumen los parámetros determinados en el AT durante la primera semana de vida. Los que obtuvieron resultados congruentes fueron la angiopoyetina 2, la IL-6, la proteína quimiotáctica del monocito (MCP) y el inhibidor tisular de la metaloproteasa 2 (TIMP). Hikino y cols. ¹¹⁶ analizaron diversos marcadores de DBP en el AT de 26 RNPT de

menos de 34 semanas de edad gestacional sometidos a ventilación mecánica al nacimiento por fallo respiratorio. Concluyeron que la expresión de Il-10 podía predecir la evolución de la DBP, aunque con menos impacto que los requerimientos de oxígeno, y que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas podía jugar un rol en el proceso inflamatorio del pulmón en el RNPT.

En la tabla 6.14 se resumen los parámetros determinados en la sangre y en el suero, obtenidos también en la primera semana de vida. En cuanto a las muestras de orina, Cullen y cols.¹¹⁷ evidenciaron que los valores urinarios elevados del péptido similar a bombesina se asociaron con un aumento al décuplo del riesgo de desarrollar DBP; por el contrario, los valores urinarios de los F₂ isoprostanos no mostraron correlación¹¹⁸. Stichel y cols.¹¹⁹ analizaron el jugo gástrico en la primera hora de vida de 51 RNPT de menos de 29 semanas de EG, de los cuales, el 86 % tenía DBP (54% DBP leve, 30% moderada y 16% Grave). Los niveles de Il-8, oncogen relacionado con el crecimiento, péptido activo de neutrófilos derivado de células epiteliales-78 e Il-1 β fueron más elevados en los recién nacidos con DBP moderada o Grave que en recién nacidos sin DBP o con DBP leve. El problema de estos estudios es que, en su mayoría, se realizaron sobre un pequeño número de neonatos. Además, en casi todos los estudios sólo se ha demostrado una asociación con la DBP. Para demostrar una relación causal, deben ser estudiados sobre modelos animales adecuados desde el punto de vista del desarrollo y sobre pulmones humanos con DBP. Por tanto, a pesar de estos avances, de momento no existe un marcador biológico que permita la identificación temprana de los neonatos que posteriormente desarrollarán DBP³⁸.

Infección

La infección sistémica nosocomial ha sido claramente identificada como un factor de riesgo individual para la DBP⁹². La septicemia incrementa los niveles de agentes vasodilatadores, prostaglandinas (6-cetoprostaglandina F_{1 α}) y otros mediadores inflamatorios, que se han asociado con la persistencia del ductus arterioso, el cual juega un importante rol en el desarrollo de la DBP¹²⁰. Sin embargo, debido a que la colonización de las vías respiratorias por bacterias nosocomiales está relacionada por lo general con una mayor duración de la ventilación mecánica, el impacto de la infección nosocomial pulmonar sobre el desarrollo de la DBP es difícil de evaluar.

La corioamnionitis (CA) es una infección aguda de las membranas de la placenta (corion y amnios). Se considera la principal causa del parto prematuro y su incidencia incrementa conforme menor es la EG. La CA histológica se define como una respuesta inflamatoria de la madre acompañada de una infiltración de neutrófilos de la membrana, con o sin respuesta inflamatoria fetal (funisitis)¹²¹.

Tabla 6.13. Empleo de los componentes del AT como marcadores biológicos de la DBP³⁸, con permiso de los autores.

Componente	N.º de neonatos	Asociación con la DBP
Angiopoyetina 2	14; 60*	Aumentada
Catepsina K	13	Disminuida
CCSP	45	Presente
ET-1	29	Sin asociación
FGF-2	29	Aumentada
HGF	22	Disminuida
IL-4	69	Ausente/variable
IL-6	75	Aumentada
IL-6/VEGF	17	Disminuida
IL-8	20; 31*	Aumentada
IL-10	69	Ausente/variable
IL-12	69	Ausente/variable
IL-1RA	35	Aumentada
KGF	32; 91*	Disminuida
MCP-1	35; 56*	Aumentada
MCP-2	56	Aumentada
MCP-3	56	Aumentada
MIF	26	Disminuida
MMP-2	49	Disminuida
MMP-8	16	Aumentada
MMP-9/TIMP-1	49	Aumentada
Recuento de neutrófilos	30	Aumentada
NF-κB	32	Aumentada
PAI-1	37	Aumentada
PTHrP	40	Disminuida
TGF-β1	69	Aumentada
TIMP-1	49	Aumentada
TIMP-2	16; 49*	Disminuida
Tripsina 2	32	Aumentada
VEGF	29; 16*	Sin asociación; patrón fásico

DBP: displasia broncopulmonar; CCSP: proteína secretora de células claras; ET: endotelina; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; HGF: factor de crecimiento del hepatocito; IL: interleuquina; KGF: factor de crecimiento del queratinocito; MCP: proteína quimiotáctica del monocito; MIF: factor de inhibición de la migración del macrófago; MMP: matriz de metaloproteasa; NF-κB: factor nuclear-κB; PAI: inhibidor del activador de plasminógeno; PTHrP: proteína relacionada con la parathormona; RA: antagonista del receptor; TGF: factor de transformación del crecimiento; TIMP: inhibidor tisular de las metaloproteasas; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Tabla 6.14. Empleo de los componentes de la sangre y del suero como marcadores biológicos de la DBP, con permiso de los autores³⁸.

Componente	N.º de neonatos	Asociación con la DBP
C-IV	39	Disminuida
CD9	44	Disminuida
ECP	44	Aumentada
8-isoprostanos	83	Aumentada
KL-6	42	Aumentada
PICP	36	Disminuida
PIGF	61	Aumentada
E-selectina soluble	30; 44*	Aumentada
L-selectina soluble	44	Disminuida

8-isoprostanos: 8-epi-prostaglandina F_{2α}; C-IV: colágeno de tipo IV; CD9: antígeno de la superficie celular; DBP: displasia broncopulmonar; ECP: proteína catiónica eosinofílica; KL-6: glicoproteína mucinosa circulante de gran peso molecular que corresponde a la región extracelular soluble de la mucina MUC-1 que posee una cadena hidrocarbonada sialilizada no definida reconocida por el anticuerpo KL-6; PICP: fragmento terminal carboxílico del procolágeno de tipo I; PIGF: factor de crecimiento placentario.

Existe una controversia en la literatura sobre si la CA es un factor de riesgo de la DBP. Así, mientras que en algunos estudios se ha evidenciado un incremento del riesgo de DBP en los recién nacidos expuestos a CA ^{122;123}, en otros, por el contrario, no se ha mostrado ninguna asociación ^{124; 125-131}.

Recientemente, Hartling y cols. ¹³², llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis para estudiar la relación entre CA y DBP. En total se incluyeron 59 estudios (15295 pacientes) publicados entre los años 1994-2009. Los recién nacidos expuestos a CA tuvieron significativamente menor EG y peso al nacimiento. El análisis sin ajustar (figura 6.23) demostró que la CA era significativamente un factor de riesgo de DBP con una OR de 1.89 (IC 95%: 1.56-2.3), aunque la heterogeneidad fue sustancial ($I^2=66.2\%$). Tras el análisis ajustado por factores de confusión (figura 6.24), los resultados fueron más conservadores con una OR de 1.58 (IC 95%: 1.11-2.24) y una heterogeneidad considerable ($I^2=65.1\%$), aunque todavía estadísticamente significativos. Sin embargo, los autores encontraron una importante publicación sesgada por lo que a pesar de la evidencia, la CA no pudo ser definitivamente considerada un factor de riesgo de DBP. Soraisham y cols. ¹³³ realizaron un estudio multicéntrico para examinar el efecto de la CA clínica sobre la morbilidad y la mortalidad de 3094 recién nacidos con menos de 33 semanas de EG nacidos entre los años 2005 y 2006, pertenecientes a 24 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales que participaron en la Canadian Neonatal Network. El 15.4% de los recién nacidos de la cohorte (477) estaban expuestos a CA clínica, los cuales fueron comparados retrospectivamente con los no expuestos. El grupo de recién nacidos con CA tuvo una mayor tasa de mortalidad (10.6%) y una incidencia significativamente más elevada de SDR, DAP, DBP, hemorragia intraventricular Grave (grados 3 y 4), retinopatía del prematuro (estadio >2) y sepsis neonatal. Sin embargo, el análisis de regresión multivariado (tabla 6.15) ajustado por la severidad de la enfermedad neonatal (Score for Neonatal Acute Physiology, SNAP-II), sólo mostró asociación con la sepsis precoz (OR: 5.54; IC 95%: 2.87-10,69) y la hemorragia intraventricular Grave (OR: 1.62; IC 95%: 1.17-2.24).

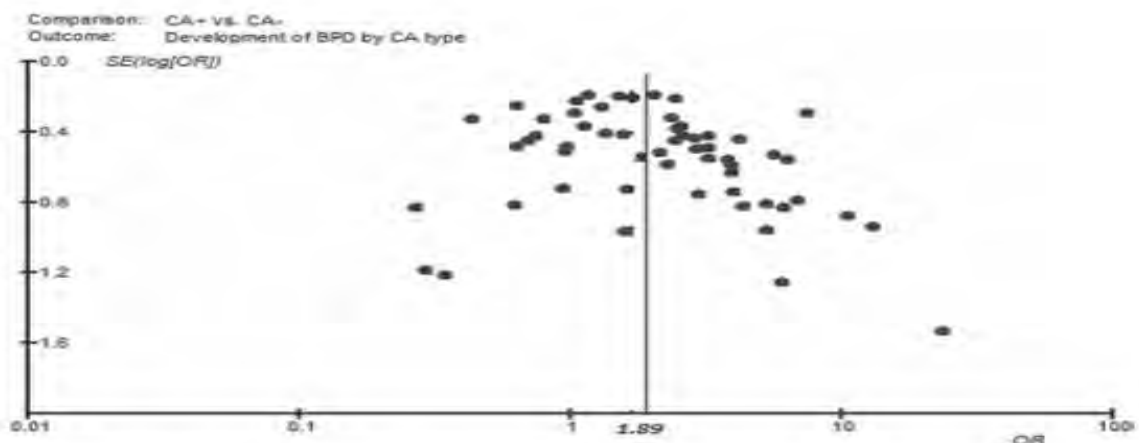


Figura 6.23. Comparación entre CA vs no CA en el desarrollo de la DBP. Análisis sin ajustar, con permiso de los autores ¹³².

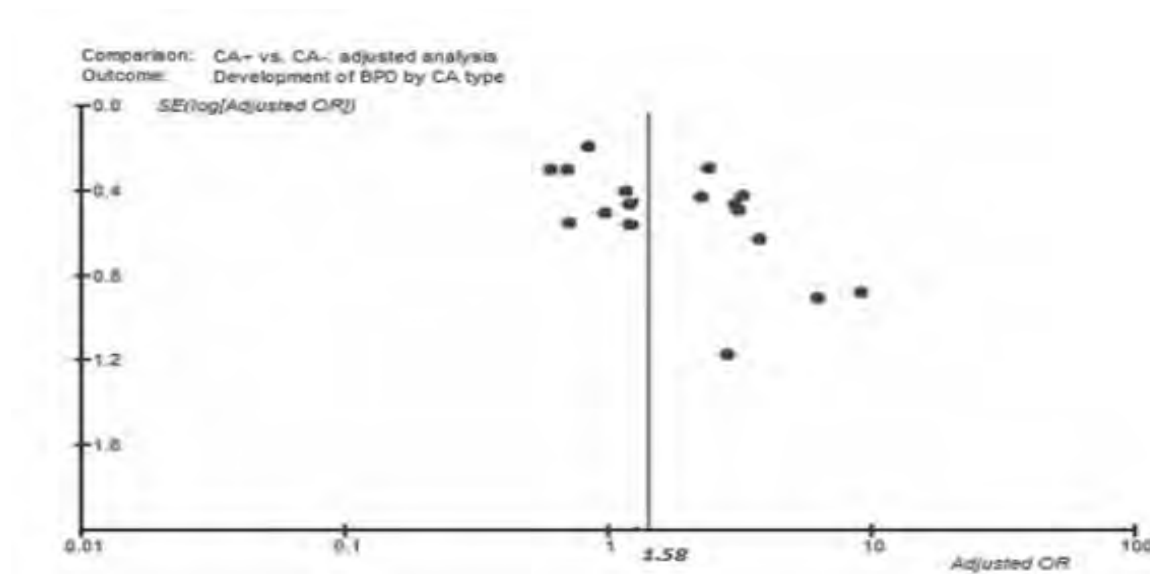


Figura 6.24. Comparación entre CA vs. no CA en el desarrollo de la DBP. Análisis ajustado, con permiso de los autores ¹³².

En dos recientes estudios ^{134;135} se ha evidenciado que la CA por sí sola no está asociada con el desarrollo de la DBP, siendo necesario para ello la existencia de una respuesta inflamatoria fetal (leucocitosis o funisitis).

Estas inconsistencias pueden ser atribuidas a diferencias en la población, definición, método, y a la existencia de diversos factores de confusión. La severidad y la duración de la inflamación, el tipo de microorganismo, y factores que amplifican (oxígeno, ventilación...) o suprimen la respuesta (corticoides antenatales...), son variables que pueden contribuir a las diferencias entre los distintos estudios e individuos ¹³⁶.

Tabla 6.15. CA clínica y resultados neonatales mediante análisis de regresión multivariado ajustado por severidad de la enfermedad neonatal, con permiso de los autores ¹³³.

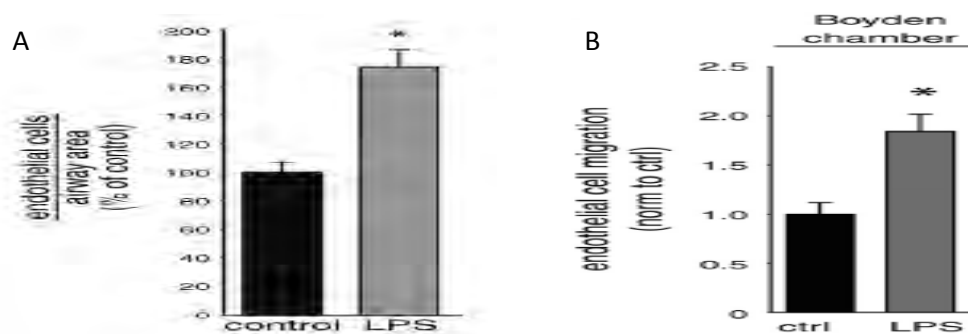
Outcome	Adjusted OR	95% CI	P value
RDS	0.83	0.64-1.07	.16
Necrotizing enterocolitis	1.13	0.67-1.91	.62
PDA	0.75	0.56-1.00	.053
Early-onset sepsis	5.54	2.87-10.69	< .001
Severe IVH	1.62	1.17-2.24	.003
PVL	0.90	0.53-1.54	.724
BPD	0.85	0.58-1.24	.40
ROP	1.17	0.72-1.88	.51
Any major morbidity	0.93	0.72-1.21	.61
Death	0.98	0.65-1.50	.96

BPD, bronchopulmonary dysplasia; *IVH*, intraventricular hemorrhage; *PDA*, patent ductus arteriosus; *PVL*, periventricular leukomalacia; *RDS*, respiratory distress syndrome; *ROP*, retinopathy of prematurity.

Dada la complejidad de la exposición clínica, los estudios en animales pueden servir para controlar mejor las distintas variables por lo que pueden ayudar a estudiar el impacto de la inflamación sobre el pulmón fetal. Kramer y cols. ¹³⁷ estudiaron el efecto de la CA en pulmones de fetos de cordero. La administración intra-amniótica de endotoxina de *E. Coli* para inducir CA, incrementó el número de células inflamatorias y los niveles de Il-1, Il-6 e Il-8 en el líquido amniótico, los cuales permanecieron elevados

varias semanas después de la administración. Bachurski y cols.¹³⁸ observaron un incremento del ARNm de las proteínas de surfactante (SP) A, B, C y D durante las primeras 12-24 horas tras la exposición de la endotoxina, permaneciendo elevadas durante al menos 2 semanas. Willet y cols.¹³⁹ evidenciaron una disminución del mesénquima pulmonar y un incremento de la superficie epitelial y del espacio aéreo en el pulmón fetal de corderos expuestos a endotoxina intraamniótica, lo cual resultó en una estructura pulmonar más madura, con mayor contenido de surfactante, mayor complianza y mejor intercambio gaseoso. En recién nacidos prematuros humanos con CA también se ha observado un descenso de la incidencia de SDR, habiéndose postulado un incremento en el cortisol fetal endógeno que podría facilitar la maduración pulmonar fetal^{140;141}. Andrews y cols.¹⁴² observaron una asociación entre la CA histológica y el descenso en la incidencia del SDR en 446 RNPT con menos de 32 semanas de EG. Been y cols.¹³⁵ realizaron un estudio observacional prospectivo en el que incluyeron a 301 recién nacidos de ≤ 32 semanas de EG de los cuáles 146 recibieron surfactante según los criterios estándar. La FiO₂ requerida y el tiempo de extubación fueron analizados en los recién nacidos incluidos en la cohorte, en función de la presencia o no de CA histológica con o sin repercusión fetal. Estos dos parámetros también se compararon entre los recién nacidos fallecidos o que desarrollaron DBP, y los recién nacidos que sobrevivieron sin DBP. Aquellos con CA histológica+ repercusión fetal precisaron de forma significativa cifras más elevadas de FiO₂ y más tiempo para lograr la extubación postsurfactante, sin que hubiera diferencias en cuanto a EG y peso al nacimiento. Además, entre los recién nacidos que recibieron surfactante, la CA histológica con repercusión fetal se asoció con un incremento del riesgo de DBP (OR: 3.40; IC 95%: 1.02-11.3). Por tanto se concluyó que los RNPT con CA Grave presentan una peor respuesta al tratamiento con surfactante por lo que podría existir una asociación entre CA, ventilación mecánica y desarrollo de DBP.

Miller y cols.¹⁴³ estudiaron el efecto de la CA sobre el desarrollo pulmonar en fetos de ratón. La CA se indujo mediante la administración de la endotoxina LPS de *E. Coli* en células endoteliales de ratón en la fase sacular del desarrollo pulmonar. La inflamación originada por la CA estimuló la angiogénesis ya que se observó un incremento del número de células endoteliales y un aumento en la migración celular (figura 6.25).



A. Incremento del nº células endoteliales (*P< 0.001; n: 154 control; n: 147 LPS); B. Incremento de la migración celular (*P<0.001; n: 18).

Figura 6.25. Incremento del número de células endoteliales (A) y de la migración celular (B) tras inducción de CA, con permiso de los autores¹⁴³.

Además se observó que el estímulo de la angiogénesis (figura 6.25) se debió a un incremento de las citoquinas con propiedades angiogénicas (Il-1 β ; TNF- α ; MCP-1; MIP-1 α) en vez de un aumento en la expresión de factores de crecimiento angiogénicos (VEGF, Angiopoietina 1....).

Desde el punto de vista microbiológico, Payne y cols.¹⁴⁴ investigaron el número total de colonias bacterianas, en muestras de aspirado endotraqueal (AET) y nasogástrico (ANG), de 55 prematuros con peso al nacimiento inferior a 1300 gramos y sometidos a ventilación mecánica, ingresados en la UCIN de 2 hospitales de tercer nivel de Reino Unido. El *Ureaplasma spp.* fue detectado en aproximadamente la mitad de todas las muestras, observándose una correlación estadísticamente significativa entre la identificación de *Ureaplasma spp.* en muestras de AET, y los peores resultados de DBP así como con un periodo más prolongado de ventilación mecánica. Sin embargo, esta asociación no se observó en el caso de las muestras de ANG obtenidas poco tiempo después del parto. La evidencia del rol de este microorganismo en el desarrollo de la DBP es inconsistente. Mientras que en algunos estudios se ha sugerido que la exposición prenatal al *Ureaplasma spp.* podía estar relacionada con la DBP, en otros en cambio no se ha visto esta asociación^{145;146}. En el estudio de Payne y cols.¹⁴⁴, el nivel de *Mycoplasma hominis* en los pacientes de ambos hospitales fue más alto que en otros artículos previamente publicados. Así, por ejemplo, Egawa y cols.¹⁴⁷ detectaron *M. hominis* en solamente un 4.8% de las muestras de AET y ANG.

Por otro lado, Goldenberg y cols.¹⁴⁵ sugirieron que los recién nacidos con cultivos de sangre de cordón umbilical positivos a *U. urealyticum* y/o *M. Hominis*, tenían más probabilidad de presentar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. A pesar de los altos niveles de *M. hominis* detectados¹⁴⁴, no se pudo relacionar la presencia de este microorganismo con el desarrollo de DBP. Estos resultados son muy similares a los encontrados por Oue y cols.¹⁴⁸, aunque en este caso, se detectaron menor número de especies bacterianas así como menor prevalencia de *Ureaplasma spp* y *M. hominis*. Por otra parte, el *Staphylococcus* coagulasa negativo fue la bacteria más común en las muestras de AET aunque no se evidenció una asociación entre la presencia de *S. aureus* Coagulasa negativo en AET y los resultados respiratorios adversos, cabiendo destacar por el contrario, que 5 de cada 6 pacientes con hemocultivo positivo a *S. aureus* Coagulasa negativo desarrollaron DBP moderada o Grave. Su rol en la DBP es en la actualidad todavía incierto¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Ductus arterioso persistente (DAP), exceso de líquidos y desequilibrio electrolítico

El recién nacido de bajo peso extremo tiene un alto contenido en agua, perteneciendo la mayor parte de ésta al compartimento extracelular (CE). Durante la primera semana de vida hay una contracción fisiológica de este compartimento, dando lugar a un balance de líquidos y de sodio negativo, que a su vez trae consigo una pérdida de peso. Todo ello se consigue ya que entran menos líquidos de los que salen. Se postula que este proceso fisiológico de contracción del CE podría no ocurrir si se administra un exceso de líquidos y de sodio durante este periodo crítico. El exceso de líquido favorece el mantenimiento o reapertura del ductus, el cual produce un aumento del flujo sanguíneo hacia los pulmones (shunt izquierdo-derecho), dando lugar a una disminución de la distensibilidad pulmonar (menor compliance pulmonar por acumulación de líquido en tejido intersticial pulmonar), edema pulmonar, y secundariamente a una alteración del intercambio gaseoso, con deterioro en la mecánica

respiratoria, prolongando de esta forma la necesidad de oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica. Esta secuencia de eventos puede favorecer el desarrollo de DBP, especialmente si se mantienen por tiempo prolongado.

Oh y cols.¹⁵² realizaron un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a 1382 recién nacidos de bajo peso extremo (401-1000 g de peso al nacimiento) nacidos entre los años 1999 y 2001 (era postsurfactante). La administración diaria de líquidos y la pérdida de peso durante los primeros 10 días de vida fue comparada entre los recién nacidos que sobrevivieron sin DBP (585 pacientes) y los que fallecieron o desarrollaron DBP (797 pacientes). Se evidenció (tabla 6.16) que la administración de líquidos (enterales y parenterales) fue mayor (días 2-10) y la pérdida de peso menor (días 6-9), en el grupo de recién nacidos que fallecieron o desarrollaron DBP, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$ y 0.006 respectivamente). Bell y cols.¹⁵³ revisaron tres ensayos randomizados concluyendo que la restricción de líquidos se asocia significativamente con un incremento de la pérdida de peso postnatal y una reducción significativa del DAP y ECN. Sin embargo, aunque se encontró una tendencia a una incidencia más baja de DBP en recién nacidos que recibieron una restricción de líquidos durante la primeros días de vida, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 6.16. Administración de líquidos totales (ml/Kg) en ambos grupos, con permiso de los autores ¹⁵².

Age (day)	Death or BPD				BPD-free Survivors				P value
	N	Mean	SD	Range	N	Mean	SD	Range	
2	795	136	41	46-332	581	118	32	66-297	<.001
3	788	158	51	48-466	584	134	34	55-309	
4	766	170	46	60-390	584	147	33	51-326	
5	763	171	40	67-329	583	154	31	63-294	
6	760	169	37	56-345	583	157	30	84-344	
7	756	165	35	46-389	582	156	29	66-261	
8	751	163	33	41-339	582	153	27	69-259	
9	745	159	35	56-362	583	152	26	86-315	
10	736	158	35	56-391	581	150	25	74-260	

Hartnoll y cols.¹⁵⁴ demostraron una asociación entre el aporte excesivo de sodio y la DBP. El balance positivo de este electrolito resulta en una retención de fluidos en el espacio extracelular, con un resultado similar al exceso de líquidos. Sin embargo, el tamaño de muestra del estudio fue relativamente pequeño.

Rocha y cols.¹⁵⁵ analizaron a 205 recién nacidos con menos de 32 semanas de EG y/o peso al nacimiento por debajo de 1250 g, ingresados entre los años 1997 y 2008 en la UCIN de un hospital de tercer nivel para comparar el balance hidroelectrolítico entre los pacientes con y sin DBP. La prevalencia de DBP fue del 22% (n=45). Durante el primer o segundo día de vida, los niveles séricos de glucosa, fósforo y urea fueron más elevados en los pacientes con DBP, mientras que el calcio sérico, la creatinina y el hematocrito fueron más bajos en estos pacientes en comparación con los neonatos sin DBP. Además, la variación en los valores séricos de potasio, fósforo y creatinina, durante la primera semana de vida, fue asociada con la DBP. Los valores de creatinina

y de potasio incrementaron durante los primeros 4 días de vida, descendiendo posteriormente; en cambio, los niveles de fósforo experimentaron un rápido descenso durante la primera semana de vida en los pacientes con DBP (figura 6.26).

También se ha demostrado que las infecciones nosocomiales producen liberación de citoquinas, que favorecen la reapertura del ductus, o bien que impiden una respuesta satisfactoria al cierre farmacológico de éste, favoreciendo por ende su perpetuación, con el posible daño pulmonar. De hecho, se ha observado una fuerte asociación entre infección sistémica, DAP y DBP ⁷⁷.

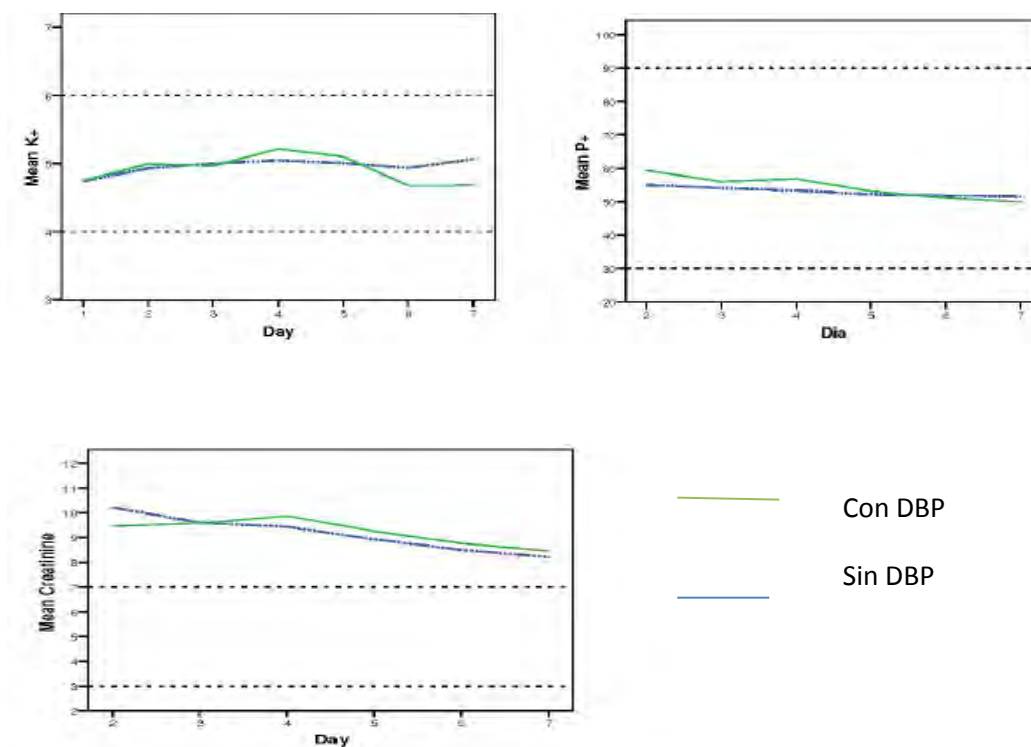


Figura 6.26. Representación gráfica de la variación en los niveles de potasio, fósforo y creatinina durante la primera semana de vida comparando los pacientes con y sin DBP con permiso de los autores ¹⁵⁵.

Bancalari y cols. ¹²⁰ evidenciaron que mientras mayor es la duración del ductus, mayor es el riesgo de DBP. Rocha y cols. ¹⁵⁵ comprobaron que el DAP clínicamente significativo estaba asociado con la DBP. No encontraron asociación entre la variación de líquidos totales diarios, la variación de peso durante la primera semana de vida, y el DAP ($p= 0.960$ y 0.831 respectivamente). Sin embargo, los altos niveles de calcio y los bajos niveles de urea durante la primera semana de vida se asociaron con el cierre espontáneo del DAP. Además, el uso de indometacina para inducir el cierre del DAP fue significativamente mayor en los pacientes con DBP. Schmidt y cols. ¹⁵⁶ analizaron a 999 recién nacidos con bajo peso extremo a los que se les administró de forma randomizada indometacina profiláctica o placebo para determinar el riesgo de DBP en los recién nacidos con y sin DAP. La incidencia de DBP en el subgrupo de recién nacidos con DAP fue de 52% (55/105) después de la indometacina profiláctica y del 56% (137/246) tras el placebo. Por el contrario, la incidencia de DBP en el subgrupo sin DAP fue del 43% (170/391) tras la profilaxis con indometacina y del 30% (78/257)

después del placebo. El análisis de regresión logístico, tras el ajuste de los factores pronóstico, mostró que el efecto adverso e independiente de la indometacina sobre la oxigenación, la formación de edema y la pérdida de peso al final de la primera semana de vida, podría incrementar el riesgo de DBP en los recién nacidos sin DAP. Por lo que se concluyó finalmente que la profilaxis con indometacina no servía para prevenir la DBP a pesar de reducir la incidencia de DAP. En cambio, Mc Curnin y cols.¹⁵⁷ observaron que el tratamiento con ibuprofeno, para inducir el cierre del DAP, minimizaba la detención del desarrollo alveolar que ocurría con el parto pretérmino.

Beani y cols.¹⁵⁸ evaluaron el parénquima pulmonar, mediante tomografía computarizada de alta resolución, de 14 recién nacidos con peso al nacimiento inferior a 1500 g y EG menor de 29 semanas, nacidos entre 2006 y 2007, con DAP y DBP. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: grupo A, que recibió tratamiento médico para el DAP (n=6) y grupo B, con tratamiento quirúrgico (n=8). El grupo B precisó más tiempo de oxigenoterapia y de intubación así como más días de estancia hospitalaria. Sin embargo, las diferencias en cuanto al número de lesiones encontradas en tomografía computarizada de alta resolución, no fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos (p= 0.0787). En un estudio randomizado¹⁵⁹ en el que se comparó el tratamiento quirúrgico con el tratamiento farmacológico con indometacina en recién nacidos prematuros de menos de 1750 gramos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a días de hospitalización, lesiones pulmonares, ECN y hemorragia intracraneal.

En dos estudios observacionales^{160;161} se evidenció que la ligadura del DAP contribuía al daño pulmonar en lugar de prevenirlo, considerando que podía constituir un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la DBP. Sin embargo, dado que se trataban de estudios observacionales y no controlados, era difícil determinar si el incremento de la incidencia de la DBP era debido a la ligadura o a otros factores. Clyman y cols.¹⁶² realizaron un ensayo clínico controlado randomizado para examinar si la ligadura profiláctica del DAP en las primeras 24 horas de vida contribuía directamente al desarrollo de DBP en recién nacidos prematuros de bajo peso extremo. En total se incluyeron a 84 pacientes. El grupo control (n= 44) fue intervenido solamente si desarrollaba un DAP sintomático, lo cual fue necesario en un 52% de los controles. La ligadura profiláctica incrementó significativamente la incidencia de DAP y de ventilación mecánica a las 36 semanas (DBP Grave). Ambos grupos fueron estadísticamente similares en cuanto a EG, sexo, raza, administración de fluidos, HIV, escape aéreo, y supervivencia a las 36 semanas. La baja incidencia de DBP en el grupo control ocurrió a pesar de que la incidencia de ECN (conocido factor de riesgo de la DBP) fue significativamente elevada en este grupo (4 veces superior).

Crecimiento intrauterino retardado (CIR) y deficiencias nutricionales-antioxidantes

La nutrición juega un papel importante en el desarrollo y maduración del pulmón. De hecho, sabemos que la malnutrición interfiere en la defensa pulmonar contra la hiperoxia, el volutrauma y la infección, afectando a la reparación y al proceso de desarrollo y maduración pulmonar. Por otra parte, los recién nacidos prematuros con DBP suelen tener un retraso en el crecimiento y desarrollo por lo que es fundamental no solo controlar adecuadamente la función respiratoria sino también los requerimientos nutricionales¹⁶³. Se estima que los recién nacidos con DBP presentan un retraso en el crecimiento entre el 30-67% durante el periodo inicial posteriormente al alta. En la figura 6.27 se ilustra que los RNMBP con morbilidades importantes (incluida la DBP)

presentan un crecimiento más lento cuando se comparan con recién nacidos sin dichas morbilidades ¹⁶⁴. Además, estos recién nacidos con DBP tienen alterada su composición corporal presentando un déficit de la grasa libre y total, el cual puede persistir más allá de la infancia si no se interviene a tiempo ¹⁶⁵.

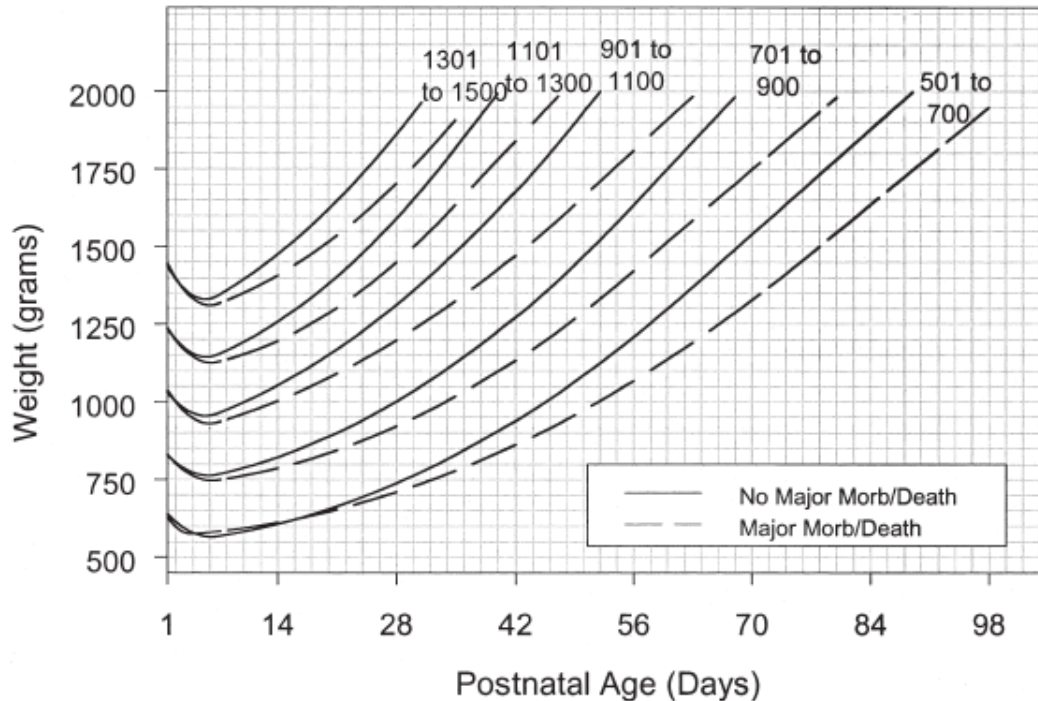


Figura 6.27. Curvas de crecimiento en RMBP con morbilidades mayores (HIV Grave, DBP, ECN y sepsis) y sin dichas morbilidades en el periodo postnatal, con permiso de los autores ¹⁶⁴.

Radmacher y cols. ¹⁶⁶ comprobaron que la ingesta proteica y energética era significativamente más baja en los recién nacidos que desarrollaban más tarde DBP.

Es muy común en los recién nacidos con DBP que exista un retraso en el inicio de la nutrición enteral (figura 6.28) ²⁰. La prolongada intubación orotraqueal puede alterar la capacidad de estos recién nacidos para alimentarse por boca. Otro factor pueden ser los episodios de hipoxia y de taquipnea durante las tomas por vía enteral. La administración de metilxantinas y de beta simpaticomiméticos puede alterar la motilidad gastrointestinal e incrementar el consumo de energía. Además, es frecuente que presenten reflujo gastroesofágico, el cual puede dar lugar a disfagia, microaspiración, esofagitis o episodios de broncoespasmo. Hay que tener en cuenta que pueden tener asociados otros trastornos que pueden dificultar la alimentación enteral (insuficiencia cardíaca congestiva debido a DAP, insuficiencia renal, descenso de la absorción gastrointestinal secundario a una ECN...). La hipoxia y la acidosis respiratoria crónica pueden jugar también un importante rol. Por otra parte, se sabe que pueden tener hasta un 25% más de gasto energético cuando se comparan con recién nacidos sin DBP, lo cual puede conducir a un estado catabólico que puede exacerbar el daño pulmonar producido por diferentes noxas. Entre los factores que pueden contribuir a un incremento del gasto energético se encuentra la anemia de la prematuridad. El tratamiento de estos pacientes con dexametasona, tan usado durante la década de los 90, se ha asociado a un efecto negativo sobre el crecimiento tanto a corto como a largo

plazo, afectando a la ganancia de peso corporal (por incremento de la grasa corporal y descenso de la masa proteica) y al crecimiento adecuado del perímetro cefálico ¹⁶³.

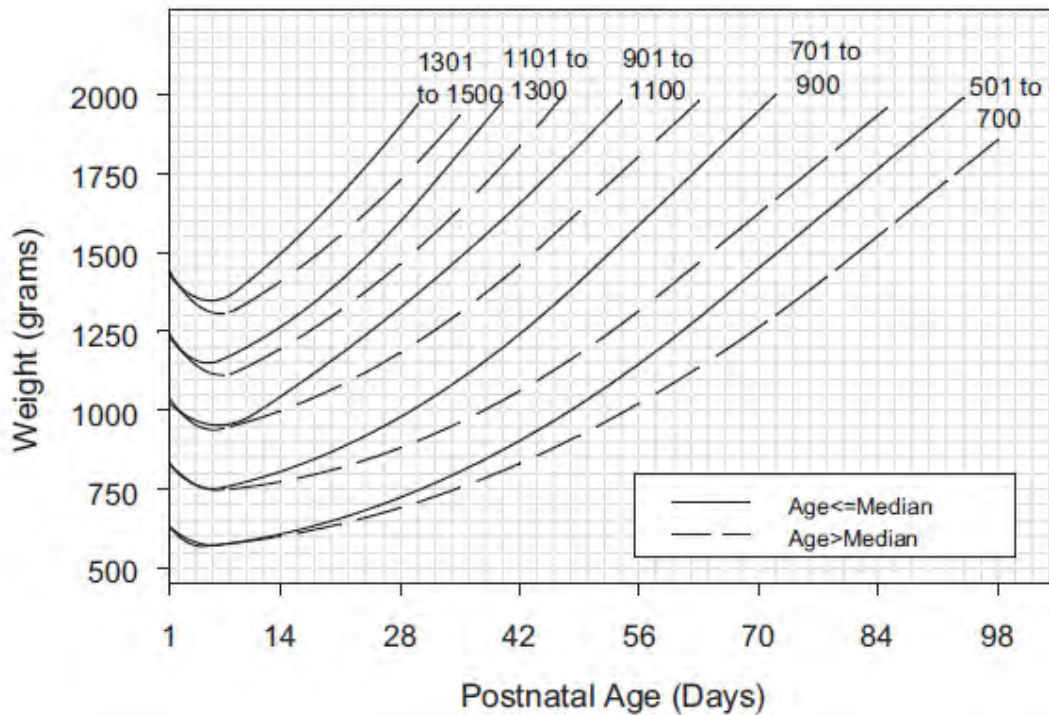
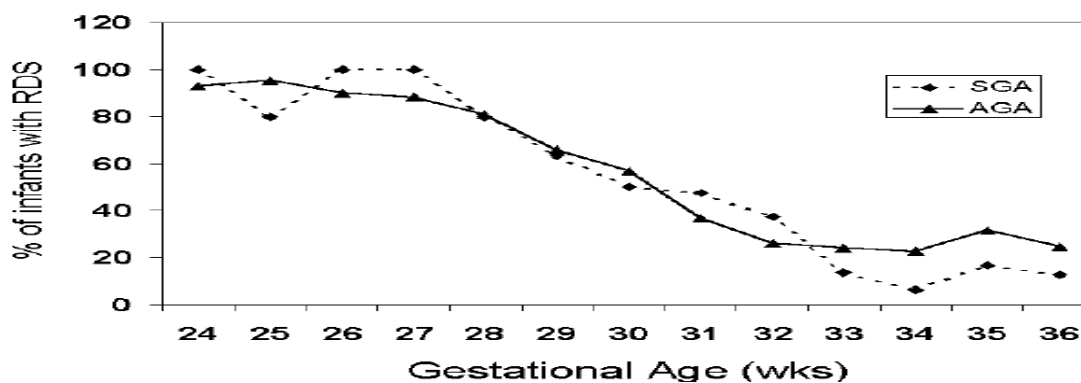


Figura 6.28. Curvas de crecimiento de RNMBP según el inicio de la alimentación enteral, con permiso de los autores ²⁰. La línea continua representa los recién nacidos que comienzan con alimentación enteral de forma precoz mientras que la línea discontinua representa a aquellos que comienzan de forma tardía.

Reiss y cols. ¹⁶⁷ analizaron los datos correspondientes de un total de 1365 neonatos de ≤ 32 semanas de EG nacidos entre 1990 y 1996 en el Hospital pediátrico de Hessian (Alemania) con el objetivo de analizar el impacto de nacer PEG sobre la mortalidad y la morbilidad pulmonar neonatal. El 13.4% (183) de la cohorte fueron PEG (peso inferior al percentil 10) mientras que 1182 neonatos fueron AEG. La mortalidad neonatal y el riesgo de DBP fue significativamente mayor en el grupo de PEG (23 vs. 11% y 28 vs. 14% respectivamente). Hubo una asociación estadísticamente significativa entre los PEG y la mortalidad neonatal (OR: 4.54, IC 95% [2.56-8.04]), así como con la DBP (OR: 3.80, IC 95% [2.11- 6.84]). Estos resultados coinciden con otros estudios publicados previamente ¹⁶⁸⁻¹⁷⁴. Sin embargo, en otros estudios no se ha podido demostrar un incremento de la mortalidad y morbilidad en estos recién nacidos PEG. Estas discrepancias pueden deberse a variaciones en la EG en la población de estudio así como al uso de gráficas antiguas de peso. Sharma y cols. ¹⁷⁵ realizaron un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a 2487 neonatos de ≤ 36 semanas de EG ingresados en la UCIN del Hospital John Dempsey (USA) entre los años 1992 y 1999. El 14.4% (358) fueron clasificados como PEG (peso < percentil 10 según la US singleton de peso al nacimiento en función de la EG, raza y género), mientras que el 80.7% (2008) fueron clasificados como AEG. El análisis de regresión logística mostró que los PEG tuvieron significativamente más riesgo de mortalidad (OR 3.1, $p=0.001$) y de DBP (OR: 2.2, IC 95%= 1.2-3.9, $p=0.01$), aunque sin diferencias en el número de

días de VM, siendo también significativamente mayor la estancia en el hospital en el grupo de PEG, en comparación con los AEG. Sin embargo, no hubo cambios significativos en el riesgo de SDR en los neonatos PEG con ≤ 32 semanas de EG (OR: 1.27, IC 95% = 0.32-1.98), e incluso éste fue menor en aquellos con EG > 32 semanas (OR: 0.41, IC 95% = 0.27-0.63; $p < 0.01$), lo cual pudo deberse a una aceleración de la maduración pulmonar debido al estrés intrauterino, siendo este efecto en cualquier caso transitorio (Figura 6.29).



AGA: appropriate for gestational age (AGA); SGA: small for gestational age.

Figura 6.29. Incidencia de SDR según la EG en recién nacidos con peso PEG y AEG, con permiso de los autores ¹⁷⁵.

Bose y cols. ¹⁷⁶ recogieron datos pre y postnatales de 1241 neonatos de menos de 28 semanas de EG nacidos entre los años 2002-2004. Los recién nacidos fueron clasificados en 3 grupos: CIR severo (birth weight [BW] Z Score < -2); CIR moderado (BW Z Score entre -1 y -2) y neonatos sin CIR (BW Z Score ≥ -1). El CIR estuvo asociado con un incremento en el riesgo de DBP en todas las EG, salvo entre los neonatos menos maduros (23-34 semanas de EG) con CIR severo. La influencia del CIR fue especialmente elevada en los neonatos con mayor EG. Así, a las 27 semanas de EG, el 25% de los recién nacidos sin CIR desarrollaron DBP, comparado con el 60% de los neonatos con CIR moderado y del 90% de aquellos con CIR severo (Tabla 6.17). Entre recién nacidos de madres con preeclampsia, el riesgo de DBP incrementó solamente en presencia de CIR. La asociación entre CIR y riesgo de DBP persistió después de ser ajustada por una variedad de características prenatales y neonatales también asociadas con el riesgo de DBP (sepsis tardía, DAP, ECN, ventilación mecánica). De hecho, el CIR fue la única característica materna o prenatal, incluidos los indicadores de inflamación e infección de la placenta, que fue altamente predictiva de DBP tras ser ajustada por otros factores, por lo que se consideró un factor de riesgo independiente.

Se ha sugerido que el proceso que limita el crecimiento fetal también puede limitar el crecimiento y la maduración pulmonar, haciendo a este órgano más vulnerable a los distintos factores adversos. El desarrollo pulmonar está altamente programado y regulado por una variedad de factores de crecimiento y hormonas. Por ejemplo, una fase muy crítica de este proceso es la angiogénesis, la cual está bajo la influencia de diversos factores de crecimiento vascular endotelial. El CIR ha sido atribuido a un fallo de la placenta para aportar al feto las distintas necesidades de oxígeno y sustratos, de manera que la hipoxia puede tener un efecto secundario sobre el pulmón fetal. En un estudio ¹⁷⁷,

la función pulmonar fue medida, a los 10 meses de edad, en lactantes con antecedentes de CIR, comparando los resultados con aquellos con peso al nacimiento AEG. El incremento en la resistencia de la vía aérea fue asociado con el CIR después de ser ajustado por diversos factores de confusión. Se concluyó que el CIR podía afectar al crecimiento y desarrollo de la pequeña vía aérea.

Tabla 6.17. Z Score del peso al nacimiento (BW) según EG y riesgo de DBP, con permiso de los autores ¹⁷⁶.

Gestational Age	BW z Score > -2	BW z Score \geq -2 and < -1	BW z Score \geq -1	N
No. of infants at risk				
23-24 wk	5	29	221	255
25-26 wk	51	82	442	575
27 wk	21	55	335	411
Maximum	77	166	998	1241
Proportion with CLD				
23-24 wk	60	93	76	
25-26 wk	75	73	48	
27 wk	90	60	25	

CLD: Chronic lung disease.

Por otra parte, se ha relacionado el déficit de diversos nutrientes, como algunos aminoácidos y algunos elementos trazas (cobre, hierro, zinc, selenio y magnesio) con la patogénesis de la DBP ³⁶. También hay una clara evidencia de un mayor riesgo de esta patología cuando existe una deficiencia en vitamina A, la cual es necesaria para el crecimiento normal de los pulmones ya que interviene en la síntesis de surfactante, en la diferenciación celular, y en la integridad de las células epiteliales de las vías respiratorias ¹⁷⁸. Se ha demostrado que la administración de vitamina A en el primer mes de vida tiene un efecto protector contra el desarrollo de DBP, disminuyendo significativamente la incidencia de esta afección ¹⁷⁹. El metaanálisis de 7 estudios randomizados ¹⁸⁰ mostró que la suplementación sistémica de vitamina A, en cantidad suficiente para lograr concentraciones normales de retinol en suero, reducía la dependencia de oxígeno a las 36 semanas postconcepcionales. Spears y cols. ¹⁸¹ analizaron una cohorte de 350 recién nacidos con muy bajo peso al nacer (< 1250 g) a los 6 meses de edad corregida. Se observó que el 55% tenía niveles bajos de vitamina A (< 0.35 mmol/L) entre los días 1-28 de vida. La DBP se produjo en el 52% de los supervivientes a los 28 días (OR ajustada por niveles bajos de vitamina A: 3.5, IC 95% 1.7-7.2) y a las 36 semanas de edad postmenstrual (OR: 1.7, IC 95% 1.0-2.7). El 14% fue dependiente de oxígeno a los 6 meses de edad corregida (OR: 2.6, IC 95% 1.1-6.4). Se llegó a la conclusión que la deficiencia de vitamina A durante el primer mes de vida aumenta significativamente el riesgo de desarrollar DBP y otras morbilidades respiratorias a largo plazo.

Se ha comprobado también que los recién nacidos prematuros tienen una menor concentración de enzimas antioxidantes, las cuales tienen una gran importancia para evitar o disminuir el estrés oxidativo producido por los radicales libres de oxígeno. De

hecho, se ha demostrado una disminución de la enzima antioxidante glutatión debido a una deficiencia de selenio, al ser éste un elemento esencial en su composición, así como un déficit de la enzima superóxido-dismutasa y de la catalasa en recién nacidos con DBP¹⁸². Estos déficits nutricionales y de antioxidantes en los prematuros, podrían en parte ser minimizados con la ingesta exclusiva de leche materna durante las primeras semanas de vida. En un estudio prospectivo del Instituto Nacional de Salud de los EEUU¹⁸², en más de 1000 recién nacidos de extremo bajo peso al nacer, se evidenció que la incidencia de DBP fue significativamente menor en los prematuros alimentados con leche materna exclusiva durante los primeros 28 días de vida, comparados con aquellos alimentados con leche artificial en igual período de tiempo. Estos resultados posiblemente se debieron a las cualidades inmunológicas y a las altas concentraciones de antioxidantes presentes en la leche materna.

Ventilación mecánica (VM)

El término de DBP se introdujo después del inicio de la ventilación mecánica en el recién nacido. Por otra parte, raramente se aprecia esta afección en el recién nacido que no ha requerido nunca soporte ventilatorio mecánico. Por tanto, se puede deducir que se trata de un factor de riesgo primordial en el desarrollo de la DBP³⁶. El árbol traqueobronquial inmaduro del prematuro y el déficit de surfactante favorecen el colapso alveolar y la aireación pulmonar no homogénea, lo que exige la aplicación de presiones ventilatorias elevadas para abrir las vías aéreas no ventiladas. El término de barotrauma se empleó para describir la lesión pulmonar secundaria a la VM con presión positiva. Sin embargo, recientemente se sabe que el factor más nocivo es la sobredistensión pulmonar causada por un volumen corriente máximo elevado (volutrauma) y una presión transalveolar también elevada⁹³. El volutrauma produce una sobredistensión de la membrana alvéolocapilar, desencadenando una reacción inflamatoria de ésta, con edema intersticial e inactivación del surfactante. Paralelamente, esta sobredistensión puede producir una ruptura alveolar, con el consiguiente riesgo de neumotórax o enfisema intersticial, los cuales son factores que agravan el cuadro de insuficiencia respiratoria, pudiendo predisponer al recién nacido a desarrollar DBP. Por otra parte, el no usar una presión espiratoria al final de la espiración (PEEP) o ser ésta muy baja, favorece el colapso alveolar, debiendo en cada ciclo inspiratorio despegarse repetidamente las paredes alveolares, lo cual predispone también a un daño en la membrana alvéolocapilar, denominándose a este fenómeno atelectrauma. Además, el empleo de altas concentraciones de oxígeno asociado a la ventilación mecánica, desencadena un proceso inflamatorio que predispone al daño pulmonar, lo cual se conoce como biotrauma^{76;183}.

Se han descrito diversas estrategias ventilatorias para prevenir el volutrauma. En la actualidad, se recomiendan ventilaciones sincronizadas utilizando volúmenes corrientes bajos (4 ml/Kg) y frecuencias elevadas para conseguir un volumen minuto adecuado con la menor presión pico, permitiendo una moderada hipercapnia y evitando la hipocapnia, la cual incrementa el riesgo de DBP y las anomalías del sistema nervioso central. Además, se intenta optimizar la presión media en la vía aérea (MAP), evitando la sobredistensión y la atelectasia, ajustando la MAP y la FiO₂ para mantener una adecuada oxigenación^{184;185}. En los últimos años, se ha desarrollado también una nueva modalidad de ventilación mecánica, el volumen garantizado (VG), cuya función es reducir la sobredistensión pulmonar y por tanto el volutrauma. Varios trabajos demuestran que esta modalidad ventilatoria es segura, eficaz y que tiene una serie de

ventajas (disminución de la duración de la ventilación y menor incidencia de escapes aéreos y de DBP a las 36 semanas) sobre todo en los prematuros más pequeños^{186,187}. La VAFO (ventilación de alta frecuencia oscilatoria) es otra modalidad respiratoria que tiene como ventajas optimizar los volúmenes pulmonares y mantener el reclutamiento alveolar, reduciendo, por tanto, la lesión pulmonar. Demostrada la eficacia de la VAFO como tratamiento de rescate en el recién nacido, se postuló que quizás el uso inicial de esta técnica podría disminuir la incidencia de DBP. Sin embargo, no se ha demostrado que la VAFO reduzca la morbilidad respiratoria ni la neurológica a largo plazo en comparación con la ventilación convencional¹⁸⁸. Otra estrategia consiste en intentar acortar el tiempo de ventilación mecánica invasiva mediante extubaciones precoces a IMV nasal o CPAPn. Por último, uno de los avances más importantes en la prevención del barotrauma/volutrauma ha sido el tratamiento sustitutivo con surfactante exógeno al permitir una distribución homogénea de la presión de ventilación en toda la superficie alveolar, evitando la sobredistensión pulmonar, estabilizando la vía aérea y consecuentemente, disminuyendo las presiones ventilatorias y los escapes aéreos. Más adelante, en el apartado de tratamiento, se expondrán con más detalle las diversas estrategias ventilatorias.

Otro factor de importancia, en el daño pulmonar causado por la ventilación mecánica, es la necesidad de utilizar un tubo endotraqueal, que aumenta la posibilidad de infección pulmonar y dificulta la movilización de secreciones por interferir en el normal transporte ciliar, pudiendo este efecto acentuarse si el gas inspirado no está adecuadamente calentado y humidificado. Cabe recordar que muchas veces se daña la mucosa traqueal y bronquial por un inadecuado y/o excesivo uso de succiones o aspiraciones endotraqueales, facilitando también la colonización y/o infección de las vías aéreas y del parénquima pulmonar¹⁸³.

Mokres y cols.¹⁸⁹ estudiaron el impacto de la VM sobre la septación alveolar, angiogenesis, apoptosis, producción de elastina, concentración de VEGF y activación de TGF- β en pulmones de ratones de 6 días de vida. Para ello, los ratones fueron sometidos a VM durante 24 horas utilizando frecuencias de 60 rpm (volumen tidal \sim 8 μ l/g) o 180 rpm (volumen tidal \sim 5 μ l/g). En comparación con los controles (no ventilados), la VM incrementó 3 veces el área alveolar (Figura 6.30 A y B), reduciendo aproximadamente a un 50% el número de alvéolos y el área de la superficie endotelial (Figura 6.30 C).

La VM también incrementó por 5 veces la apoptosis y causó un descenso de más del 50% en la concentración de la proteína VEGF-R2 en el pulmón así como un aumento de más del 50% de la elastina pulmonar. Este estudio fue el primero en mostrar que la VM prolongada en pulmones en desarrollo, sin asociar hiperoxia, podía inhibir la septación alveolar y la angiogénesis e incrementar la apoptosis y la elastina pulmonar, reflejando cambios en las señales de VEGF y TGF- β . Además, se observó que el uso de frecuencias respiratorias bajas y volúmenes tidal altos fue más perjudicial para el desarrollo pulmonar que las frecuencias respiratorias altas y volúmenes tidal bajos. En otro estudio¹⁹⁰ se evidenció también un descenso de la expresión pulmonar de VEGF-A y su receptor, VEGF-R2, en corderos prematuros con DBP después de 3 semanas de VM. Bland y cols.¹⁹¹ encontraron similares hallazgos en ratones de 4 días de vida que recibieron VM con oxígeno al 40%.

Hiperoxia y toxicidad del oxígeno

En condiciones de hiperoxia, el pulmón es uno de los órganos más afectados, pudiendo haber alteraciones en la permeabilidad capilar con transudados a los alvéolos, necrosis de las células alveolares tipo I, hiperplasia escamosa epitelial, atelectasia, y hemorragia intersticial y alveolar. Estos efectos se deben a la formación de radicales libres derivados del oxígeno, los cuáles producen un estrés oxidativo con alteración de la integridad de las membranas y daño estructural intracelular.

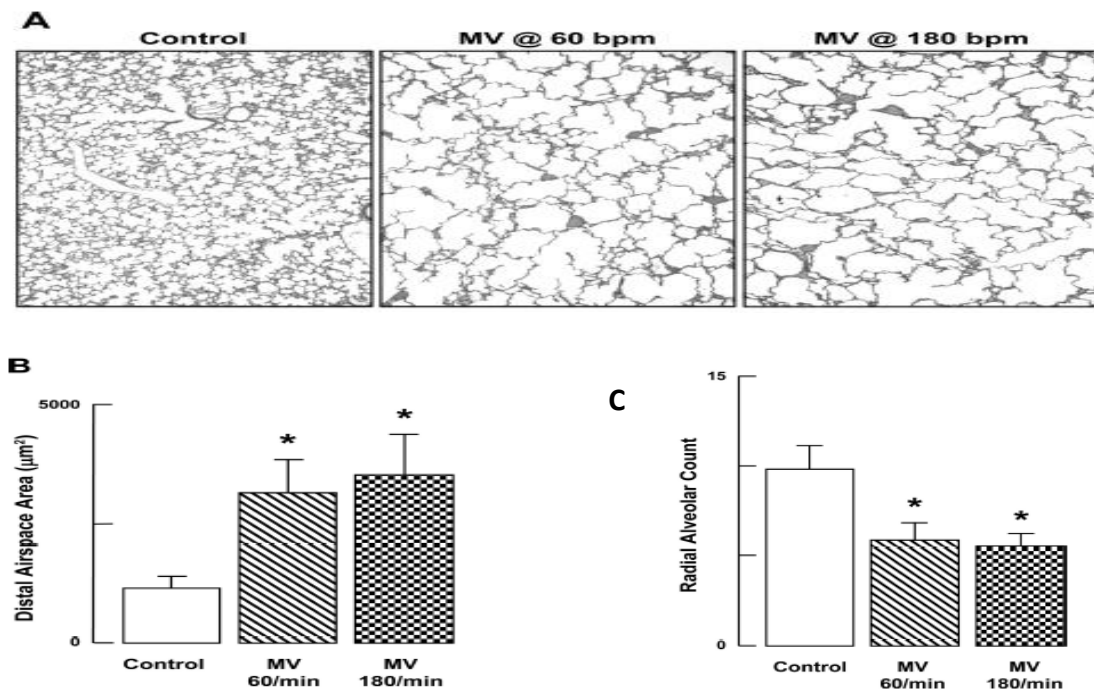


Figura 6.30. Ventilación mecánica en ratones. Cambios en el tamaño y número de alvéolos, con permiso de los autores ¹⁸⁹. A). Sección de pulmones mostrando un incremento del tamaño alveolar y una reducción de la septación tras VM a 60 y 80 rpm, en comparación con pulmones no sometidos a VM (controles). B). Tamaño alveolar. C). Número de alvéolos después de VM. * Diferencia significativa en comparación con el grupo control, $p < 0.05$.

El efecto de la hiperoxia a través de los radicales libres se ve favorecido por la disminución de los mecanismos antioxidantes en el recién nacido prematuro ¹⁹², a lo que hay que sumar la alta prevalencia de condiciones inflamatorias (ej. corioamnionitis) durante el periodo perinatal. Se ha demostrado también que la hiperoxia es un fuerte e independiente inductor de varias citoquinas proinflamatorias en el tejido pulmonar ^{193;194}. Pitkänen y cols. ¹⁹⁵ midieron la peroxidación lipídica en 19 RNMBP con SDR durante los primeros 5 días de vida. Para ello cuantificaron el etano y pentano expirado, detectando, durante los días 4 y 5, una correlación significativa entre la peroxidación lipídica y la FiO_2 , de manera que los pacientes con peores resultados clínicos (muerte, DBP) tuvieron una concentración de etano y pentano expirado superior a la de los recién nacidos con mejores resultados clínicos. Varsila y cols. ¹⁹⁶ también detectaron que los RNPT con DBP tuvieron niveles más elevados de pentano y etano expirado, siendo mayor la peroxidación lipídica en los recién nacidos con menor EG. Joung y cols. ¹⁹⁷ analizaron a 60 pacientes con una EG < 30 semanas o un peso al nacimiento < 1250 g

para comparar los niveles de leucotrieno E4 (LTE-4) y 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) en orina, por un lado entre los casos sin/con DBP, y por otro lado entre los recién nacidos con DBP con importante SDR de inicio temprano (DBP clásica) y aquellos con mínima sintomatología respiratoria (DBP atípica). Las muestras de orina fueron obtenidas durante el primer, tercer y séptimo día de vida. El valor de la 8-OHdG al tercer día de vida mostró una significativa correlación con la duración de la ventilación mecánica. Además, el valor de la 8-OHdG al séptimo día de vida fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la DBP moderada/Grave. En la DBP clásica, el valor de la 8-OHdG al tercer día de vida fue más alto que en la DBP atípica. En cambio, en ésta última, el valor de LTE-4 al séptimo día de vida fue más elevado que en la DBP clásica. Concluyeron que el daño oxidativo del ADN podría ser crucial en la patogénesis de la actual DB y que el proceso inflamatorio podría ser un importante mecanismo patogénico de la DBP atípica.

La concentración de oxígeno que es tóxica para el pulmón depende de un gran número de variables, incluyendo el nivel de madurez del pulmón, el estado nutricional del paciente, el nivel y la duración de la exposición a oxígeno adicional, la cantidad de antioxidantes presentes en el tejido pulmonar, etc. Hasta el momento no se han establecido cuáles son los niveles seguros de oxígeno inspirado ni el tiempo de duración de éste, por lo que cualquier concentración mayor que la que existe en el aire ambiental, puede ser susceptible de aumentar el riesgo de daño pulmonar ⁴⁰. Vento y cols. ¹⁹⁸ dividieron en dos grupos a una cohorte de RNPT de 24-28 semanas de EG. En el primer grupo fueron reanimados con una FiO₂ del 30% mientras que en el segundo grupo la FiO₂ fue del 90%. Ambos grupos recibieron una FiO₂ del 50% a los 5 minutos y del 30% a los 10 minutos. Se observó que los recién nacidos reanimados con una mayor FiO₂ presentaron de forma significativa, un mayor soporte ventilatorio y una mayor incidencia de DBP por lo que se concluyó que la exposición breve de altas concentraciones de oxígeno puede provocar un daño pulmonar con el consiguiente riesgo de desarrollar DBP. Por otra parte, Carlo y cols. ¹⁹⁹ analizaron la SatO₂ de los RNPT de 24-27 semanas de EG ingresados en la UCIN a las 36 semanas de edad postmenstrual. Se evidenció que los RNPT con rangos de SatO₂ más bajos (85-89%) tuvieron más incidencia de mortalidad (RR 1.7; IC 95% 1.01-1.60) aunque menor incidencia de ROP Grave (RR 0.52; IC 95% 0.37-0.73) y de DBP. Estos resultados demuestran la importancia del control de la exposición de oxígeno en el manejo clínico de los RNPT. Askie y cols. ²⁰⁰ evaluaron el desarrollo pondoestatural y neurosensorial a los 12 meses de edad corregida en un grupo de recién nacidos prematuros extremos sometidos a dos diferentes niveles de SatO₂, una estándar, entre 91-94%, y otra elevada, entre 95-98%. No se obtuvieron diferencias, entre los dos grupos, en relación al peso, talla, PC y desarrollo neurosensorial. No obstante, en aquellos recién nacidos asignados al nivel alto de SatO₂, se detectó un peor pronóstico pulmonar, falleciendo 6 niños en comparación con sólo uno del grupo con niveles de SatO₂ estándar. Aunque como hemos referido anteriormente, se desconoce actualmente cuál es la SatO₂ ideal para mantener a un recién nacido, especialmente en aquellos de extremo bajo peso y durante las primeras semanas de vida, la mayoría de los autores coinciden que las saturaciones de oxígeno alrededor del 95% producen más daño pulmonar ²⁰⁰. Más adelante se expondrá con más detalle todo lo referido sobre este tema.

Disrupción del desarrollo vascular pulmonar

Hay dos procesos que intervienen en el desarrollo vascular: la vasculogénesis y la angiogénesis. La vasculogénesis es la formación de vasos de novo a partir de células precursoras (angioblastos y precursores endoteliales). En cambio, la angiogénesis es la formación de vasos a partir de vasos ya existentes. Se postula que los grandes vasos pulmonares se forman mediante angiogénesis mientras que el lecho capilar pulmonar se origina mediante vasculogénesis. Además, es necesario un proceso de fusión para conectar los vasos proximales con los distales²⁰¹. Según Mello y cols.²⁰² hay una angiogénesis central y una vasculogénesis distal. Hall y cols.²⁰³ sugirieron también que el desarrollo venoso pulmonar ocurría mediante angiogénesis y precedía al desarrollo arterial. Más recientemente, Parera y cols.¹ propusieron tres modelos diferentes de desarrollo vascular (Figura 6.31).

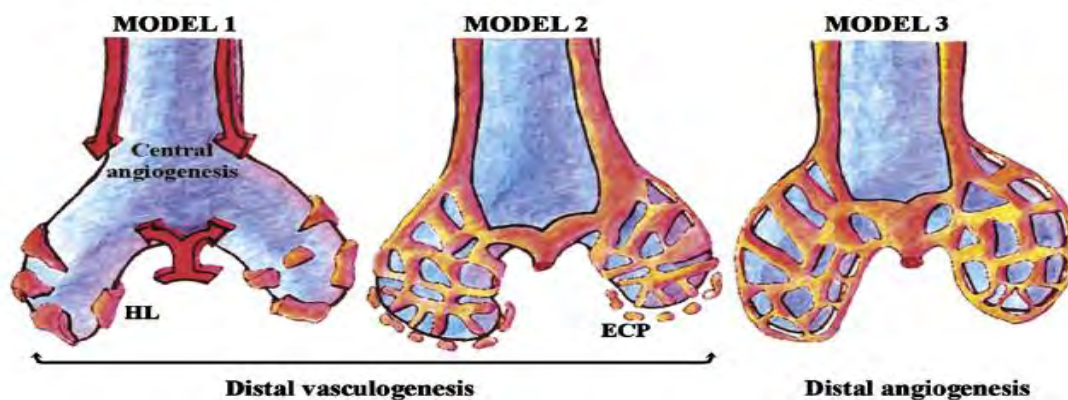


Figura 6.31. Tres modelos de desarrollo vascular pulmonar, con permiso de los autores¹. Modelo 1: angiogénesis central con vasculogénesis distal con capilares que surgen a partir de lagos vasculares; Modelo 2: angiogénesis central con vasculogénesis distal con capilares que surgen a partir de células endoteliales; Modelo 3: angiogénesis central y distal. HL: Hematopoietic Lakes; ECP: Endothelial Precursor Cells.

El desarrollo vascular pulmonar está sometido a un complejo control. Hay varios reguladores específicos del endotelio: VEGF/receptor VEGF (VEGFR), angiopoyetina/Tie-2. El VEGF es liberado por las células del epitelio respiratorio e interviene en la migración, proliferación y diferenciación de las células endoteliales a través de VEGFR Flt-1 y Flk-1. Además, el VEGF estimula la formación del mesodermo y la agregación de los angioblastos. La angiopoyetina y su principal receptor, Tie-2, promueven la integridad vascular⁶⁹.

El VEGF también es importante en el desarrollo de una normal alveolarización⁷¹. Se ha visto que cuando se administran inhibidores del VEGFR a ratas en desarrollo, no sólo se inhibe el crecimiento vascular sino que también se reduce la septación alveolar dando lugar a un descenso del número final de alvéolos. La regulación del VEGF continúa siendo esencial incluso durante la etapa adulta ya que se ha comprobado que ratas adultas tratadas crónicamente con inhibidores del VEGFR desarrollan enfisema²⁰⁴. Se ha demostrado que los recién nacidos con DBP presentan una disregulación de la señal VEGF/VEGFR⁷³.

Varios factores han mostrado inhibir la angiogénesis y por tanto la alveologénesis. Los niveles elevados de oxígeno durante la vida extrauterina alteran la regulación de las señales VEGF/VEGFR dando lugar a una inhibición del crecimiento vascular y la alveolarización²⁰⁵. También se ha demostrado en recién nacidos humanos sometidos a ventilación mecánica que, en comparación con los controles (no ventilados), los niveles de VEGF y Flt-1 son marcadamente más bajos, siendo por el contrario significativamente más elevados los niveles de endoglina²⁰⁶. Por otra parte, cabe destacar que la endostatina es un potente inhibidor de la angiogénesis cuya función es inhibir la proliferación y migración de las células endoteliales e inducir la apoptosis de éstas. Se ha sugerido que la endostatina puede jugar un importante rol en el desarrollo pulmonar ya que ha mostrado antagonizar los efectos del VEGF-A y de otros factores angiogénicos, de manera que una alteración del equilibrio entre la endostatina y la VEGF-A puede interferir en el desarrollo pulmonar²⁰⁷.

Factores genéticos

La variabilidad observada en la incidencia y severidad de la DBP entre prematuros con similares factores de riesgo sugiere que los factores genéticos pueden jugar un importante rol en la patogénesis de esta enfermedad. La identificación de un componente genético ha transformado una enfermedad tradicionalmente considerada como exclusivamente secundaria a factores ambientales en otra resultante de interacciones “gen-ambiente”²⁰⁸.

Diversos estudios en gemelos han demostrado que los factores genéticos aumentan la susceptibilidad para desarrollar DBP al encontrarse una mayor asociación o concordancia de esta enfermedad en gemelos monocigóticos en comparación con los dicigóticos, independientemente de otros factores (EG, peso al nacimiento, género, severidad del distrés respiratorio, corticoides antenatales, presencia de ductus, infecciones...). El estudio de Lavoie y cols²⁰⁹ demostró que la concordancia de la DBP en los gemelos monocigóticos de 30 semanas o menos de EG era aproximadamente dos veces superior con respecto a los dicigóticos. Dicho estudio encontró también una predisposición genética en la persistencia del ductus arterioso, el cual es uno de los factores de riesgo de la DBP como ya se ha mencionado anteriormente.

Se ha demostrado también una mayor frecuencia de DBP en el sexo masculino. La forma por la cual el género masculino predispondría al desarrollo de la DBP, aún no está claramente precisada. Se especula que la producción de proteínas podría estar genéticamente determinada, produciéndose diferencias en las respuestas de las citoquinas pro y antiinflamatorias entre el sexo masculino y femenino. De igual forma, se ha publicado que la raza blanca se asocia con un aumento del riesgo de esta enfermedad tras efectuar los ajustes pertinentes con otros factores de riesgo²¹⁰.

Numerosos genes son requeridos para el normal crecimiento y desarrollo del pulmón, los cuales probablemente contienen una secuencia de variaciones que modularían el riesgo de DBP. Diversos estudios han identificado potenciales genes candidatos en el desarrollo de esta enfermedad, especialmente aquellos que codifican a las proteínas que forman el surfactante pulmonar (SP-B y SP-A)²¹¹ y algunas citoquinas (TNF α , IL 1 β , TGF β)²¹². Hallman y cols.²¹³ describieron que las variaciones en los genes de las proteínas que forman el surfactante pulmonar influyen en la severidad del distrés respiratorio y el subsecuente desarrollo de DBP.

El desafío actual es tratar de identificar los posibles genes que contribuirían al desarrollo de la DBP y determinar la interacción entre esos genes y los estímulos ambientales específicos, que adversamente afectan al proceso de reparación normal del pulmón inmaduro que ha sido dañado⁴⁰.

6.2.4. Clínica

La evolución de los pacientes que van a desarrollar una DBP se puede agrupar en diferentes etapas cronológicas que tienen interés tanto desde el punto de vista de la descripción clínica del cuadro, como porque puede ayudar a identificar factores de riesgo y a anticipar datos clínicos indicativos de una evolución hacia DBP, y consecuentemente, establecer las medidas profilácticas y terapéuticas que eviten o disminuyan la gravedad de la enfermedad³⁸. En la tabla 6.18 se resumen las características clínicas en estas etapas, según evolucionen hacia formas más o menos graves.

Tabla 6.18. Características clínicas de la nueva displasia bronchopulmonar, con permiso de los autores³⁸.

<p>1ª semana de vida</p> <p>Indistinguible de cualquier RNMBP (valoración según EG, factores de riesgo prenatales y de los que se presentan en este período).</p> <p>2ª-3ª semana de vida</p> <p>a) Mejoría clínica, extubación, puede llegar a FiO₂ ambiental varios días. Posteriormente, aumento lento y progresivo de FiO₂, hipercapnia lentamente ascendente, radiografía con edema pulmonar y opacificación pulmonar difusa con buen volumen pulmonar. Evolución en general a DBP leve-moderada.</p> <p>b) Episodio concurrente de infección nosocomial, reapertura de DAP, fracaso de extubación, aumento en las necesidades de FiO₂ y asistencia respiratoria, radiografía con alteraciones de la enfermedad causante del empeoramiento (bronconeumonía, atelectasia, edema pulmonar, cardiomegalia, etc.). Evolución en general a DBP moderada-grave.</p> <p>28 días/36 semanas edad posmenstrual</p> <p>Dificultad respiratoria+ hipercapnia+ radiografía característica, según la evolución a forma leve-moderada o grave (definición de gravedad según FiO₂ y soporte respiratorio).</p>

Launghon y cols.²¹⁴ realizaron un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron a 1340 RNPT entre 23 y 27 semanas de EG ingresados entre los años 2002 y 2004 que sobrevivieron a los 14 días de vida, con el objetivo de estudiar la evolución clínica desde el punto de vista respiratorio de los pacientes incluidos en la cohorte. Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos: a) Grupo 1, constituido por aquellos neonatos con baja FiO₂ de forma constante (FiO₂ < 0.23 todos los días desde el tercer y séptimo día de vida y FiO₂ ≤ 0.25 alrededor del día 14); b) Grupo 2, formado por aquellos con

deterioro pulmonar ($FiO_2 < 0.23$ cualquier día entre el tercer y séptimo de vida y que reciben una $FiO_2 > 0.25$ a los 14 días); c) Grupo 3, en el que se incluyen a aquellos con una disfunción pulmonar precoz y persistente ($FiO_2 \geq 0.23$ de forma constante todos los días entre los días 3 y 7 de vida y que reciben una $FiO_2 > 0.25$ a los 14 días de vida). Se examinaron en cada grupo diversos factores de riesgo: género, EG, peso al nacimiento según Z score, raza, antecedente de esteroides neonatales, corioamnionitis, funisitis, complicaciones en el embarazo, gestación múltiple, SNAP-II (Score for Neonatal Acute Physiology II), modo de ventilación, diagnóstico y tratamiento de DAP, diagnóstico de bacteriemia y uso de medicación. Un 20% de los pacientes precisaron una FiO_2 baja de forma constante; el 38% presentó un deterioro pulmonar (DP) y el 43% tuvieron una disfunción pulmonar precoz y persistente (DPPP). La incidencia de DBP (definida como la necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de EG) fue del 47% en el primer grupo, con FiO_2 persistentemente baja, del 51% en el grupo con DP y del 67% en el tercer grupo con DPPP. Por otra parte, la incidencia de mortalidad en los 3 grupos a las 36 semanas de EG fue del 1%, 3% y 5% respectivamente (figura 6.32).

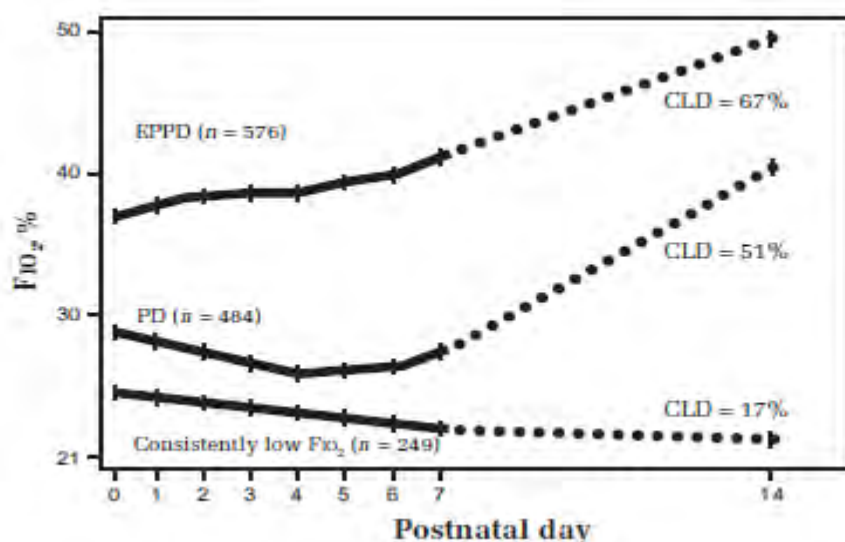


Figura 6.32. Evolución clínica respiratoria entre los días 0 y 7 postnatales, con permiso de los autores ²¹⁴. CLD: Chronic lung disease; EPPD: early and persistent pulmonary dysfunction; PD: pulmonary deterioration.

El análisis univariado mostró que los neonatos que presentaron DP, en comparación con el grupo con FiO_2 consistentemente baja, tuvieron una EG y un peso al nacimiento más bajo y un score SNAP-II más alto; mientras que cuando se compararon con el grupo con DPPP, tuvieron una EG y un peso al nacimiento mayor y un score SNAP-II menor. El género, el embarazo múltiple, los esteroides antenatales, el inicio del parto, la cesárea y los indicadores de inflamación e infección de la placenta, no distinguieron un grupo de otro. Entre el día 0 y el día 7, la frecuencia de ventilación mecánica fue más baja en el grupo con FiO_2 constantemente baja y más alto en el grupo DPPP (figura 6.33).

En el análisis multivariado, el grupo con DP, en comparación con el grupo con FiO_2 consistentemente baja, la baja EG, el bajo peso al nacimiento y el modo de

ventilación mecánica en el día 7, estuvieron asociados con un incremento del riesgo de DP, no alcanzando significación estadística el diagnóstico de DAP. Cuando se comparó el grupo con DPPP con el grupo con FiO₂ baja de forma constante, la baja EG, el bajo peso al nacimiento, la ventilación mecánica en el día 7, la confirmación de bacteriemia, la administración de la vitamina A y surfactante, y el tratamiento del DAP, estuvieron asociados con el incremento del riesgo de DPPP. La corioamnionitis histológica y la funisitis no están asociados con el DP o el DPPP. Estos hallazgos sugirieron que la etiología del DPPP era diferente de la del DP. El único factor estadísticamente significativo potencialmente modificable fue la ventilación mecánica en el día 7.

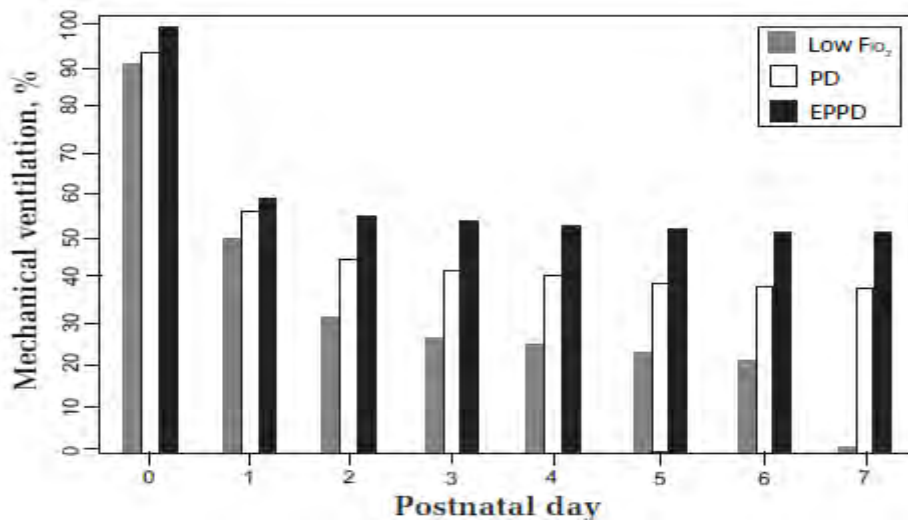


Figura 6.33. Incidencia de ventilación mecánica (convencional o alta frecuencia) entre los días 0 y 7 según evolución clínica, con permiso de los autores ²¹⁴. PD: pulmonary deterioration; EPPD: early and persistent pulmonary dysfunction.

Charafeddine y cols. ²¹⁵ fueron los primeros autores en describir este deterioro pulmonar experimentado en algunos neonatos, lo cual se denominó como DBP atípica. Streubel y cols. ²¹⁶ también describieron un grupo de neonatos con FiO₂ <0.25 durante 3 días, con posterior incremento de la FiO₂ hasta al menos el 40%, siendo estos neonatos clasificados como DBP atípica. Estos recién nacidos fueron más pequeños, menos maduros y con un alto porcentaje de sepsis y neumotórax. Panickar y cols. ²¹⁷ describieron que el 40% de todos los neonatos que desarrollaron DBP tuvieron el antecedente de DBP.

Con el objetivo de determinar si los recién nacidos que desarrollan DBP, sobre todo leve, presentan inicialmente una anomalía en la función pulmonar, May y cols. ²¹⁸ realizaron un estudio observacional prospectivo en una UCIN de tercer nivel en el que se incluyeron a 74 RNPT (35 sin DBP, 12 con DBP leve y 23 con DBP moderada/grave) con una EG media de 30 semanas y un peso al nacimiento medio de 1200 g. La función pulmonar se evaluó mediante la medición de la capacidad funcional residual (CFR), la complianza y la resistencia durante los días 3, 5, 7, 14, 21 y 28. Se evidenció que los neonatos que desarrollaron DBP, particularmente moderada/grave, tuvieron menos CFR ($p=0.009$) y menos complianza ($p=0.005$) alrededor del día 28 que los neonatos sin DBP, no habiendo cambios significativos en la resistencia. Por otra parte, la función pulmonar mejoró durante el periodo neonatal en los 3 grupos aunque el

porcentaje de mejora en la CFR ($p=0.004$) y complianza ($p=0.002$) fue significativamente mayor en el grupo con DBP moderada/grave ($p < 0.05$). Se concluyó que los neonatos con más Grave enfermedad pulmonar inicial, tienen más probabilidad de desarrollar DBP moderada/grave. Lui y cols.²¹⁹ observaron que en la era postsurfactante, la resistencia era significativamente más alta en los neonatos que desarrollaron DBP, no habiendo diferencias significativas en la complianza. Torolo y cols.²²⁰ dividieron los pacientes en DBP leve y grave, demostrando que la complianza, aunque no la resistencia, podía predecir la DBP. En otros estudios, se han descrito persistentes anormalidades de la función pulmonar en recién nacidos que han desarrollado DBP^{67;221}.

6.2.5. Características radiológicas

La dificultad diagnóstica ocurre con las formas más leves de DBP, cuando los recién nacidos tienen solamente un leve SDR y precisan soporte respiratorio durante un corto periodo de tiempo. En estos neonatos, la presentación radiológica puede ser diferente de la descrita clásicamente por Northway y colaboradores³³ (Tabla 6.19 y figura 6.34). En esta forma leve de DBP, la radiología frecuentemente sólo muestra nebulosidad, reflejando una pérdida difusa de volumen o un incremento del líquido pulmonar. Ocasionalmente podemos observar también áreas de atelectasia lobar o segmental, así como un infiltrado neumónico pero sin mostrar las áreas de hiperinsuflación Grave características de la DBP clásica (Figura 6.35). En ésta última, los hallazgos típicos eran el enfisema, la atelectasia y la fibrosis. Esta presentación es muy poco frecuentemente actualmente.

Tabla 6.19. Score radiológico de Northway, con permiso de los autores³³.

Estadio 1 (2-3 días)	Periodo agudo de DR. Imágenes típicas de SDR con opacidad difusa granular, broncograma y pulmones pequeños
Estadio 2 (4-10 días)	Periodo de regeneración. Opacidad completa de ambos pulmones
Estadio 3 (10-20 días)	Periodo de transición de enf. crónica. Áreas de atrapamiento aéreo alternando con otras de irregular densidad
Estadio 4 (mas de 1 mes)	Periodo de enf. crónica. Alargamiento de las áreas de atrapamiento de aire con bandas de radiodensidad aumentada

Con el objetivo de desarrollar un nuevo Score radiológico de DBP (tabla 6.20), Weinstein y cols.²²² llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron a 336 neonatos de menos de 1500 g ingresados en 7 UCIN a los que se le realizaron radiografías de tórax entre los días 25 y 35. El soporte respiratorio se correlacionó con este score radiológico, siendo el coeficiente de correlación (r) igual a 0.75. Se concluyó que este nuevo score era fiable, válido y podía jugar un rol válido a la hora de estandarizar la severidad de la DBP entre los distintos hospitales (Figura 6.36).



Figura 6.34. Radiografía de tórax de DBP clásica Grave (etapa 4 según clasificación de Northway). Rx de tórax de RNPT de 26 semanas con DBP Grave a los 4 meses de edad. Se visualizan imágenes quísticas con zonas de hiperinsuflación pulmonar y líneas gruesas intersticiales bilaterales que corresponden a fibrosis pulmonar.



Figura 6.35. Radiografía de tórax de DBP leve (Nueva DBP). Rx de tórax de RNPT de 27 semanas de EG con peso al nacimiento de 910 g, con DBP leve a los 30 días de vida. Se visualizan campos pulmonares sólo con discreta opacidad pulmonar (“Nueva DBP”).

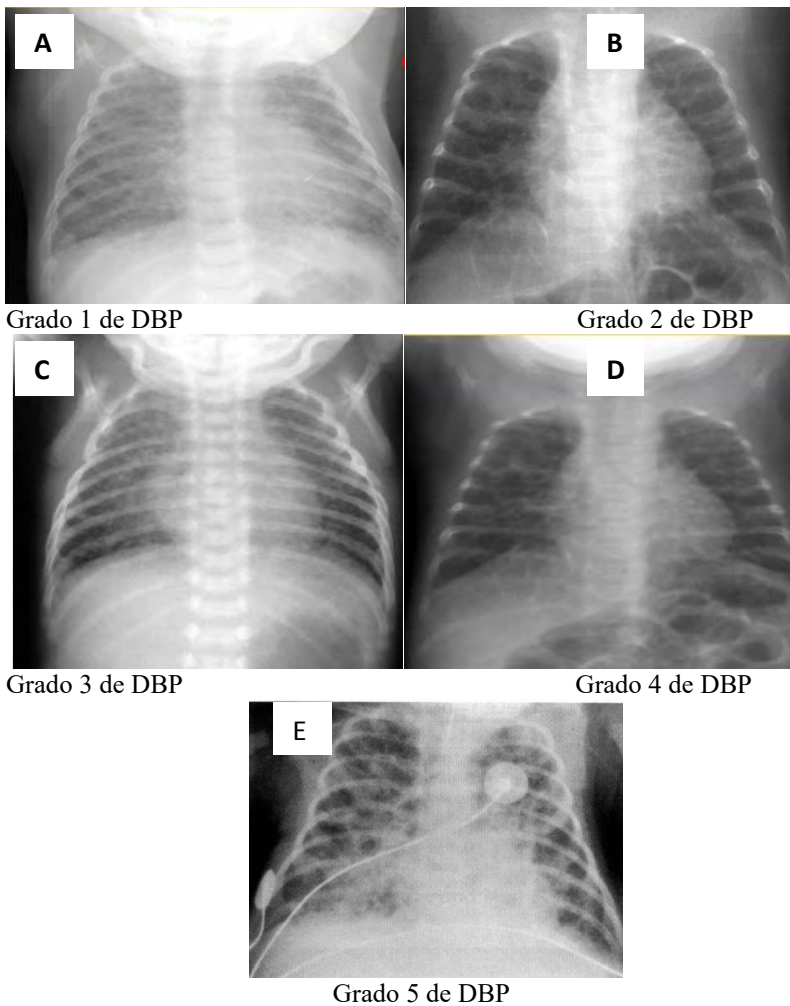


Figura 6.36. Imágenes radiológicas de DBP según Score de Weinstein, con permiso de los autores ²²².

Tabla 6.20. Score radiológico de la DBP según Weinstein, con permiso de los autores ²²².

Grado	Descripción
1	Opacidades tenues no bien definidas que dan al pulmón apariencia de bruma
2	Opacidades definidas retículo-lineales localizadas centralmente
3	Extensas opacidades retículo-lineales extendidas a la periferia con tendencia a coalescer en el centro
4	Cambios quísticos definidos pero muy pequeños, además de los cambios del grado 3
5	Áreas opacas y quísticas aproximadamente de igual volumen, mas grandes que las de grado 4
6	Mayor presencia de áreas quísticas que de áreas opacas, que dan aspecto de burbujas al pulmón

Con el objetivo de estudiar los hallazgos radiológicos en los pacientes con DBP y su correlación clínica, Hyödynmaa y cols. ²²³ analizaron las imágenes radiológicas de una cohorte de 82 RNMBP entre el 6º día de vida y las 40 semanas de edad corregida. Se evidenciaron dos modelos de alteración radiográfica en los pacientes con DBP: la DBP quística (DBPq) y el síndrome de escape pulmonar (SEP). El 53.7% de la cohorte presentó hallazgos radiográficos de DBP, 23.2% compatibles con DBPq y 30.5% compatibles con SEP. En el análisis multivariado, los mejores predictores de DBP, desde el punto de vista radiológico, fueron la oxígeno dependencia a los 28 días de vida (OR: 10.2; IC 95% 2.49-41.4), más de dos días de ventilación mecánica (OR: 10.4; IC 95% 1.8-61.5) y el volumen de fluidos en las primeras 2 horas de vida (OR: 7.36; IC 95% 1.32-41.2). Durante la primera semana de vida, los recién nacidos con DBP radiológica recibieron menos energía ($p<0.001$) y más fluidos diarios por Kg de peso corporal ($p=0.013$). El 62% de los recién nacidos con DBP radiológica no fueron oxígeno dependientes a las 36 semanas de EPM; aunque 17 (89.5%) de los 19 recién nacidos que necesitaron suplementación con oxígeno a las 36 semanas de EPM tuvieron hallazgos radiológicos de DBP. Se concluyó que la DBP radiológica parece ser común en los RNMBP y que los conocidos factores de riesgo de la DBP (oxigenoterapia, ventilación mecánica, pobre nutrición y excesiva administración de fluidos) parecen estar asociados significativamente con los hallazgos radiográficos en los pacientes con DBP.

Ochiai y cols. ²²⁴ desarrollaron un score de TAC torácico (Score TC) para evaluar el estado clínico de los pacientes con DBP y compararlo con el score radiológico de Edwards. Fueron analizados 401 RNPT de menos de 37 semanas de EG ingresados en la UCIN de 3 hospitales entre 1998 y 2004. El 12.7% (51) de los neonatos desarrollaron DBP, siendo incluidos finalmente en el estudio un total de 38 pacientes (15 con DBP leve; 20 con DBP moderada y 3 con DBP Grave), con exclusión del resto por no cumplir con los criterios de la NIH ⁴⁷. El Score clínico fue evaluado a los 28 días de vida y a las 36 semanas de EPM. Este score comprendía 5 categorías (taquipnea, disnea, suplemento de oxígeno requerido, hipercapnia y aumento de peso diario) con un rango entre 0 y 15, indicando los valores más altos mayor severidad. El Score radiológico de Edwards fue también evaluado a los 28 días de vida y a las 36 semanas de EPM, con un rango entre 0 y 8 (tabla 6.21).

El Score TC fue evaluado en el momento del alta hospitalaria. Se incluyeron 3 categorías: hiperexpansión, enfisema y fibrosis/anormalidades intersticiales. A su vez, cada variable fue puntuada entre el 0 y el 2 según la severidad (tabla 6.22 y figura 6.37).

El Score TC se correlacionó significativamente con el Score clínico a las 36 semanas de EPM [coeficiente de correlación (cc): 0.367; p= 0.002] y con la duración de la oxigenoterapia (cc: 0.537; p<0.001) pero no con la ventilación mecánica. Además, el Score TC fue más elevado en los pacientes con DBP más Grave (figura 6.38 A) así como en aquellos que precisaron oxigenoterapia domiciliaria (figura 6.38 B).

Tabla 6.21. Score radiológico de Edwards, con permiso de los autores ²²⁵.

Variable	Score		
	0	1	2
Cardiovascular abnormalities	None	Cardiomegaly (CTR > 0.5)	Gross cardiomegaly (CTR > 0.6), or right ventricular hypertrophy, or enlarged main pulmonary artery
Hyperexpansion	Anterior plus posterior rib count† of 14 or less	Anterior plus posterior rib count of 14.5 to 16	Anterior plus posterior rib count of 16.5 or more, or hemidiaphragms flat, or concave on lateral view
Emphysema	No focal areas seen	Scattered small, abnormal lucencies	One or more large blebs Or bullae
Fibrosis/interstitial abnormalities	None seen	Few streaks of abnormal density; interstitial prominence‡	Many abnormal strands; dense fibrotic bands

Tabla 6.22. Score TC para DBP, con permiso de los autores ²²⁴.

Category	Variable	Score		
		0	1	2
Hyperexpansion	Hyperexpansion	None	Focal	Global
	Mosaic pattern of lung attenuation	None	Unclear	Obvious
	Intercostal bulging	None	Unclear	Obvious
Emphysema	Number of bullae or blebs	None	Single	Multiple
	Size of bullae or blebs	None	≤5 mm	>5 mm
Fibrous/interstitial	Triangular subpleural opacities	None	1 to 3 lobes	4 to 6 lobes
	Distortion and thickening of bronchovascular bundle	Mild	Moderate	Severe
	Consolidation	None	Unclear	Obvious
Subjective impression		Mild	Moderate	Severe

A mosaic pattern of lung attenuation indicates by visible attenuation differences in the lung fields; intercostal bulging suggests pulmonary overexpansion into the intercostal space. Focal hyperexpansion is expressed as the mosaic pattern of lung attenuation; global hyperexpansion, as a diffuse low-attenuation image of the lung field with intercostal bulging. Bullae and blebs are defined as sharply demarcated areas of emphysema. Triangular subpleural opacities are classified according to the number of involved lobes, with the lingual segment accounted for separately to correlate with the right middle lobe. Consolidation is expressed as an increase in lung opacity resulting in the obstruction of underlying vessels.

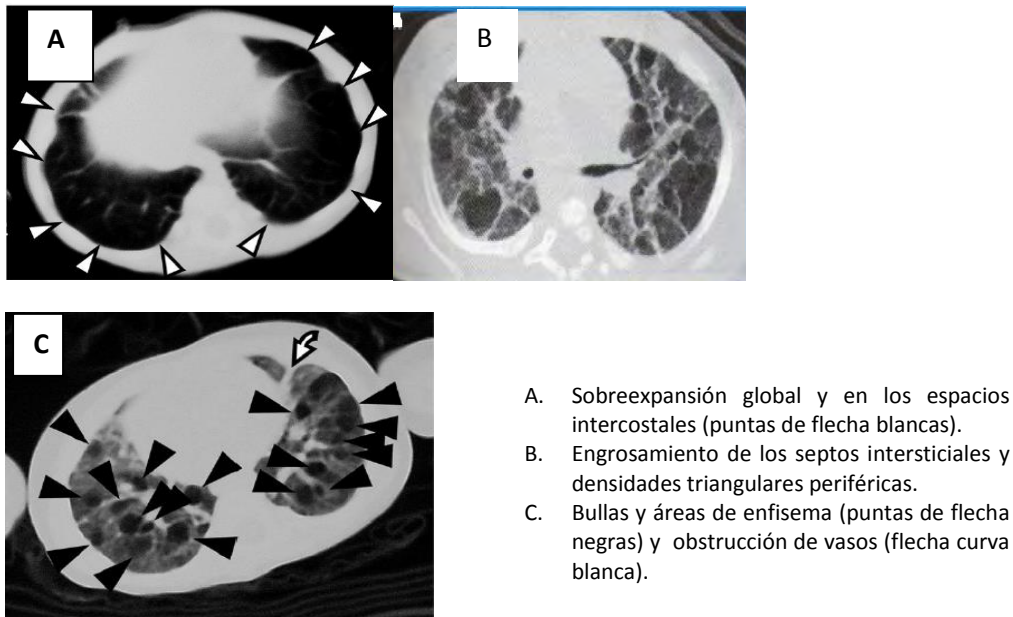


Figura 6.37. Imágenes de DBP mediante TAC torácico, con permiso de los autores ²²⁴.

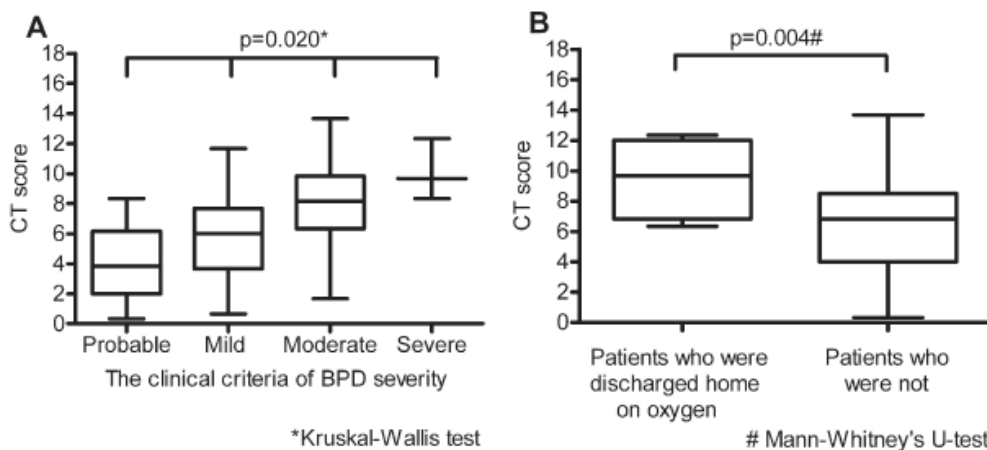


Figura 6.38. A, Asociación entre Score TC y estado clínico. B, Comparación entre los niños con y sin oxigenoterapia domiciliaria, con permiso de los autores ²²⁴

Por otra parte, el Score radiológico a los 28 días de vida, aunque no a las 36 semanas de EPM, se correlacionó con el Score clínico, la duración de la oxigenoterapia así como con la ventilación mecánica. El análisis multivariado sugirió que el TAC torácico es más sensible para detectar lesiones pulmonares que la radiografía de tórax. Se concluyó que el TAC torácico es más útil para predecir el pronóstico de los pacientes con DBP, especialmente en aquellos con DBP Grave que precisan oxigenoterapia domiciliaria. Sin embargo, la radiografía de tórax es más práctica para evaluar los cambios en la fase aguda de la enfermedad, además de ser de más fácil manejo en aquellos neonatos con dificultad respiratoria y producir menos radiación. En relación a este tema, Aukland y cols. ²²⁶ analizaron las imágenes mediante TAC torácico de 72 niños (con una edad media de 10 años) y adultos jóvenes (edad media de 18 años) que nacieron prematuramente, desarrollando un Score con 14 variables. Dicho Score fue más elevado en aquellos con antecedentes de DBP Grave.

6.2.6. Pronóstico

Pronóstico respiratorio

Hay que tener en cuenta que en la mayoría de los estudios que existen sobre los resultados respiratorios a largo plazo de los pacientes con DBP, se incluyeron a neonatos pretérmino nacidos antes del amplio empleo de los corticoides prenatales y del surfactante. Por tanto, se disponen de pocos estudios con la nueva forma de DBP en relación a este tema.

Dependencia de oxígeno crónica

Los RNPT con DBP pueden requerir suplemento de oxígeno durante varios meses pero pocos continúan siendo oxígeno dependientes más allá de los 2 años de vida. Los niños que precisan oxigenoterapia domiciliaria tienen formas más de Graves de DBP, lo cual se evidencia por el hecho de que tienen una mayor incidencia de reingreso durante los dos primeros años de vida²²⁷.

Trzaski y cols.²²⁸ intentaron buscar cuáles eran los factores asociados con la ganancia de peso y la retirada del suplemento de oxígeno en recién nacidos con DBP con el objetivo de enfocar el momento del alta en la UCIN. El peso, la PCO₂, el flujo de oxígeno con cánula nasal, el Score pulmonar y la historia de ligadura del DAP, identificaron los recién nacidos con DBP que estaban listos para mantener la SaO₂ y la ganancia de peso sin suplemento de oxígeno. Con el objetivo de identificar los factores asociados con el fracaso de la extubación en neonatos diagnosticados de DBP, Tapia-Rombo y cols.²²⁹ realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron a 89 pacientes ingresados en la UCIN durante los años 2004 y 2009. Se realizaron 2 grupos: grupo A (n= 69), formado por los casos (extubación fallida), y grupo B (n= 20), constituido por los controles (sin fracaso en la extubación). Los criterios de inclusión en ambos grupos fueron los neonatos con EG entre 28-36 semanas que habían precisado ventilación mecánica durante al menos 24 horas y que habían tenido o no un fallo en la extubación, al menos en una ocasión, en las primeras 72 horas tras la extubación. El análisis multivariado mostró diferencias estadísticamente significativas para el DAP (p= 0.01) y la PIP \geq 14 cm de H₂O (p< 0.001), siendo éste último un factor protector. Se concluyó que en los pacientes con DBP se debería plantear la extubación una vez cerrado el DAP, en el caso de que esté presente, incluso sin que éste sea hemodinámicamente significativo, y cuando en los parámetros ventilatorios la PIP sea \geq 14.

Rehospitalización

La rehospitalización por enfermedad respiratoria es común entre los niños con DBP menores de 2 años. Incluso los que aparentemente se recuperan bien de la misma tienen un alto riesgo de ingresos hospitalarios por enfermedades intercurrentes en esos 2 años de vida. En general, se estima que el 80% tendrá alguna infección de vías respiratorias bajas en el primer año de vida y alrededor de un 50% requerirá ingreso hospitalario²³⁰. En una de las series, el 73% de los neonatos con DBP precisó al menos un reingreso y el 27%, 3 o más. La severidad de la DBP suele estar asociada con una mayor estancia hospitalaria²³¹. A partir de los 2 años, las hospitalizaciones por problemas respiratorios decrecen. La infección respiratoria por virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal responsable de los reingresos hospitalarios en estos

pacientes. Antes de la utilización del palivizumab, se encontraba entre el 11 y el 13% en los pretérminos menores de 32 semanas, aumentando a medida que disminuían el peso al nacer y la edad gestacional, y sobre todo si existía DBP ²³². La utilización del palivizumab para la profilaxis de la infección por VRS ha supuesto un importante avance en el descenso de la infección por este virus, con la consiguiente reducción en el número de hospitalizaciones ²³².

Síntomas respiratorios

Varios estudios demuestran un incremento de la incidencia de tos crónica y sibilancias recurrentes en los recién nacidos con DBP a la edad preescolar y escolar. Un tercio de los niños pretérmino con y sin DBP estudiados por Vrijlandt ²³³ entre los 3 y 5 años tenía síntomas como sibilancias o disnea y casi la mitad de ellos había usado betaadrenérgicos en el último año. Greenough y cols. ²²⁷ observaron que en los niños en edad preescolar con antecedentes de DBP, los síntomas respiratorios eran comunes de manera que el 28% presentaba alguna infección respiratoria de vías altas más de una vez por semana, y un 7% sibilancias con una frecuencia también de más de una vez por semana. En los niños mayores y adolescentes, en general, hay una tendencia hacia la mejoría clínica. Los síntomas respiratorios van disminuyendo de manera progresiva a medida que pasan los años y la mayoría de los sujetos nacidos pretérmino pueden hacer aparentemente una vida normal. No obstante, la tos y las sibilancias serán algo más frecuentes que en la población general, así como los síntomas tras el ejercicio físico ²²⁸. En un estudio realizado en adolescentes, los que tenían antecedentes de prematuridad con o sin DBP habían presentado más enfermedades respiratorias en los últimos años que los nacidos a término ²³⁴. En otra serie de 508 adultos de 19 años nacidos prematuramente, se constató que un porcentaje elevado tenía síntomas respiratorios equivalentes al asma ²³⁵. Los niños que sobreviven con DBP y aquellos diagnosticados de asma comparten algunas características clínicas, pero la evidencia disponible sugiere que las dos enfermedades pulmonares obstructivas no tienen la misma inflamación subyacente de la vía aérea ⁶⁷. Así, el óxido nítrico exhalado (los altos niveles son un biomarcador de inflamación por eosinófilos y de respuesta a corticoterapia) son normales en los niños con DBP. Otra diferencia es que la limitación del flujo aéreo es sólo parcialmente revertida por los β_2 agonistas en niños con antecedentes de DBP, sugiriendo una estabilización del proceso de remodelación ²³⁶. Además, los estudios con tomografía computarizada de alta resolución han documentado diferencias morfológicas en los pulmones de los niños con asma y DBP. Aunque el adelgazamiento de las paredes de las vías aéreas y las aéreas de baja atenuación pueden darse en ambas enfermedades, la fibrosis del parénquima y la distorsión arquitectural, son hallazgos comunes de los supervivientes de DBP pero inusuales en los niños con asma ²³⁶. Finalmente, los RNPT con DBP no tienen un incremento de la prevalencia de atopia, un importante factor de riesgo del asma ²³⁵. Por tanto, el término de asma debería usarse con precaución ya que esta entidad y la DBP son dos enfermedades clínicas separadas, con algunos síntomas en común, pero con mecanismos causales, factores de riesgo, respuesta al tratamiento, e historia natural diferentes ⁶⁷. Se piensa que los supervivientes de los RNPT con DBP podrían ser susceptibles de desarrollar en la vida adulta la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ⁷⁶ ya que se sabe que tienen una reserva respiratoria más limitada. Recientes estudios han identificado el enfisema como una de las principales anomalías radiológicas en jóvenes adultos con historia de DBP ²³⁷. Los rasgos clínicos y fisiológicos de la DBP y del EPOC pueden coincidir en

algunos niveles, aunque se necesita un mayor seguimiento a largo plazo de los supervivientes con DBP para establecer esta relación²³⁷.

Función pulmonar

Los prematuros y niños con bajo peso al nacer, especialmente los niños con DBP, suelen tener alteraciones en su función pulmonar que pueden persistir hasta la adolescencia e incluso hasta la edad adulta²³⁸. Durante los primeros años de vida, estos niños tienen menos volúmenes pulmonares, escasa distensibilidad pulmonar, menos capacidad residual funcional (FRC) y aumento de las resistencias pulmonares con obstrucción al flujo aéreo. Aunque muchas de estas anomalías se van resolviendo con la edad, la obstrucción de la vía aérea y el atrapamiento aéreo pueden persistir hasta la infancia tardía y la adolescencia en casi la mitad de los niños²³⁸. La función pulmonar, reflejada por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), normalmente incrementa a un valor máximo en la edad adulta temprana, continúa estable durante algunos años, y declina (aproximadamente 30 ml por año) hasta la senectud. Esta situación es más compleja en el subgrupo de fumadores de cigarrillos, en los que el descenso es más rápido (alrededor de 60 ml por año), pudiendo desarrollar EPOC. Los supervivientes de DBP pueden tener una limitación variable del flujo aéreo durante los primeros años de vida, con una baja evidencia de “catch up” en la función pulmonar. En algunos de estos pacientes, el FEV₁ no alcanza el valor normal máximo en la edad adulta, y en la fase de descenso, el FEV₁ comienza a reducirse de forma sustancial. Además, la reducción de la función respiratoria en los fumadores es mucho mayor que en los nacidos a término sin enfermedad pulmonar (Figura 6.39)⁶⁷. En la figura 6.40⁶⁷, los valores espirométricos reflejan que el flujo aéreo es consistentemente más bajo en los supervivientes de DBP a cualquier edad que en los controles nacidos a término, evidenciándose una importante obstrucción de la vía aérea y de la hiperinsuflación alveolar. En la gráfica se observan los datos correspondientes a 18 estudios realizados desde a partir de 1990, mostrando los supervivientes de DBP a los 6-19 años en comparación con la población de referencia a término. En todos los estudios, menos en dos de ellos, el FEV₁ fue significativamente más bajo en los pacientes con DBP. El 80% de los valores de FEV₁ fueron más bajos que el límite aceptado dentro del rango de la normalidad. El asterisco indica los estudios que tuvieron lugar tras la introducción de la terapia con surfactante, observándose una mejora en los resultados espirométricos en la edad escolar en la era postsurfactante.

Doyle y cols.²³⁹ observaron que los supervivientes de DBP podrían tener un descenso sustancial de la función pulmonar con el tiempo, basándose en los datos de una importante cohorte de pacientes con peso al nacimiento inferior a 1500 g que fueron seguidos entre los 8-18 años de edad.

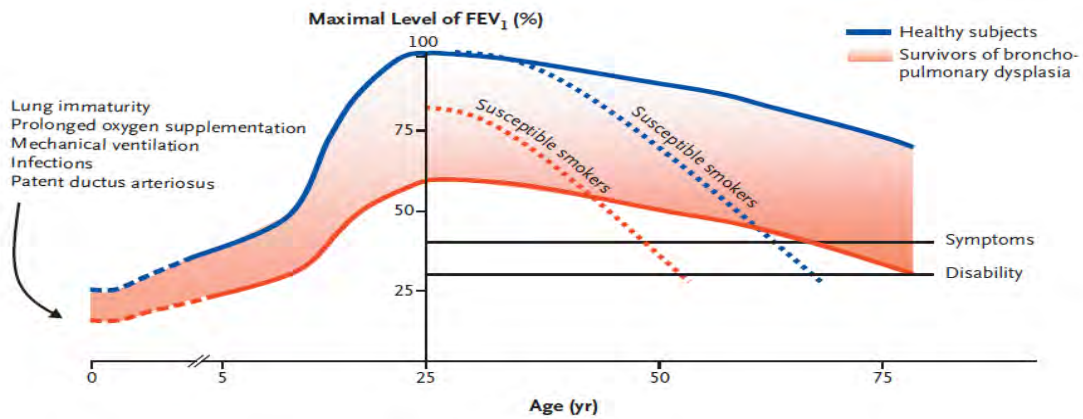


Figura 6.39. Modelo teórico de cambios en el FEV₁ en los supervivientes de DBP y en sujetos sanos según la edad, con permiso de los autores ⁶⁷.

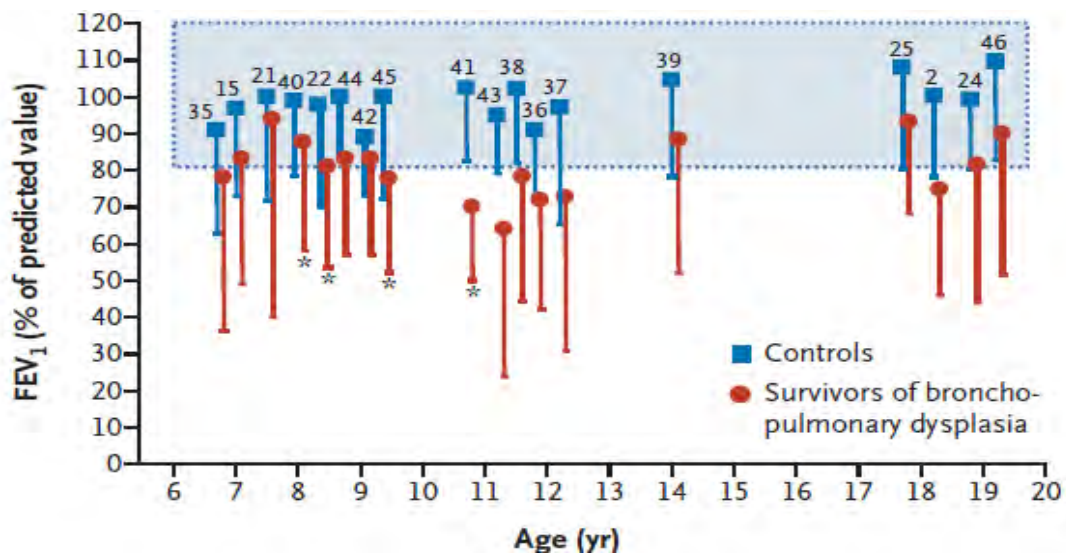


Figura 6.40. Valores de FEV₁ en niños, adolescentes y adultos jóvenes que nacieron prematuramente y desarrollaron DBP, en comparación con controles nacidos a término, con permiso de los autores ⁶⁷. 35: Mitchell HW, 1998; 15: Gross SJ, 1998; 21: Hakulinen AL, 1990; 40: Korhonen P, 2004; 22: Doyle LW, 2006; 44: Santuz P, 1995; 42: Pianosi PT, 2000; 45: Baraldi E, 2005; 41: Pelkonen AS, 1997; 43: Jacob SV, 1997; 38: Kennedy JD, 2000; 36: Kilbride HW, 2003; 37: Giacoia GP, 1997; 39: Doyle LW, 2001; 25: Halvorsen T, 2004; 2: Northway WH, 1990; 24: Doyle LW, 2006; 46: Vrijlandt EJ, 2006.

Existen pocos estudios que examinen si la anomalía de la función pulmonar en los primeros años de vida se correlaciona con el grado de anomalía en una etapa posterior. Filippone y cols. ²⁴⁰ comprobaron una fuerte correlación entre el flujo máximo de la capacidad residual funcional (V_{\max} FRC) a los 2 años de edad y el FEV₁ en la edad escolar, sugiriendo una persistente limitación del flujo aéreo en algunos pacientes con DBP.

Otra anomalía funcional claramente asociada con el parto pretérmino es la hiperreactividad de la vía aérea, lo cual se ha visto que podría ocurrir en el 50-60% de los adolescentes con antecedentes de DBP. El origen de esta hiperreactividad no está

claro ²³⁴. Por otra parte, numerosos estudios han demostrado que incluso con espirometrías normales, estos niños pueden tener menor capacidad para el ejercicio físico, cierto grado de intolerancia al mismo y disminución de los flujos espiratorios cuando se les realiza una prueba de esfuerzo ²⁴¹.

Pronóstico neurológico

La mayoría de los estudios sobre la DBP han tenido un diseño transversal por lo que el efecto independiente de esta patología sobre el desarrollo neurológico es difícil de evaluar dada la gran probabilidad de la presencia de complicaciones médicas adicionales en estos neonatos. Aunque los neonatos pretérmino corren mayor riesgo de alteración del desarrollo neurológico, la DBP parece que es un factor de riesgo adicional, que no está asociado con una alteración específica del desarrollo neuropsicológico, sino con una alteración global. Además, el espectro de alteración del desarrollo neurológico parece mostrar una buena correlación con la gravedad de la DBP ⁴⁴.

Con el objetivo de examinar el efecto del muy bajo peso al nacimiento y de la DBP sobre la cognición y los resultados académicos, Short y cols. ²⁴² analizaron a 272 niños a los 8 años de edad, los cuáles fueron divididos en 3 grupos: niños con antecedentes de muy bajo peso al nacimiento y DBP (n= 98); niños con muy bajo peso al nacimiento sin DBP (n= 75); y niños nacidos a término (n= 99). Se analizaron 4 áreas funcionales (inteligencia, rendimiento escolar, motricidad gruesa y atención) las cuáles fueron comparadas entre los distintos grupos. También se compararon los pacientes con DBP que recibieron esteroides postnatales con aquellos que no los recibieron. El porcentaje de niños con coeficiente intelectual (CI) por debajo de 70, fue mayor en el grupo con DBP (20%) que en el grupo con muy bajo peso al nacimiento (11%) y en los nacidos a término (3%). Además, el grupo con DBP precisó con más frecuencia clases de educación especial (54%) que los nacidos con muy bajo peso al nacimiento (37%) o los nacidos a término (25%). Sólo se obtuvieron diferencias en las habilidades para la atención, entre los grupos con DBP y los nacidos a término. Los pacientes con historia de DBP tuvieron peores resultados, en comparación con los otros dos grupos, en la lectura (comprensión lectora) y en matemáticas (cálculo y resolución de problemas). Después de controlarse el peso nacimiento y los problemas neurológicos (hemorragia intraventricular, lesiones ecodensas, porencefalia, hidrocefalia, shunt ventriculo-peritoneal, meningitis, y leucomalacia periventricular), la DBP continuó asociándose con peores resultados a nivel de CI, organización perceptual, motricidad gruesa y habilidades para la atención, habiendo una estrecha relación con la gravedad de la DBP. Por otra parte, los niños con DBP que recibieron esteroides postnatales tuvieron peores resultados con respecto a los que no los recibieron, en cuanto a CI, (72.8 vs 84.8); organización perceptual (74.0 vs 85.2); educación especial (78% vs 48%); terapia ocupacional (71% vs 44%), y fisioterapia (71% vs 41%).

Böhm y cols. ²⁴³ examinaron la cognición (mediante la WPPSI o Escala de Inteligencia para Preescolar o Primaria) y la coordinación visuomanual (Escala de Nepsy) en 60 niños, a los 5.5 años de edad, con antecedentes de prematuridad y muy bajo peso al nacimiento (< 1500 g), sin hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular, de los cuáles, 32 tenían historia de DBP y 28 eran controles. Ambos

grupos presentaban una prevalencia similar de factores de confusión. Los grupos no difirieron significativamente en los resultados cognitivos ni en test de coordinación visuomanual. Los niños con DBP y los controles alcanzaron un CI total de 94.4 vs. 99.1, un CI verbal de 99.6 vs. 101.5, y de ejecución, 90.9 vs 96.7 (Tabla 6.23). Sin embargo, los niños con las formas más graves de DBP tuvieron significativamente un CI de ejecución (84.8) y total (87.6) más bajos, así como peor coordinación visuomanual.

Tabla 6.23. Influencia de la DBP y de los grados de severidad sobre el WPPSI, con permiso de los autores ²⁴³.

WPPSI-R	CLD group IQ	Control group IQ	p Value	CLD grade I-II IQ	CLD grade III IQ	CLD grade	
						p Value	Differences
Full Scale	94.4 (17.2)	99.1 (13.8)	0.25	104.6 (15.1)	87.6 (15.4)	0.01	0, I-II≠III
Verbal	99.6 (15.7)	101.5 (13.7)	0.62	108.4 (11.7)	93.7 (15.6)	0.02	I-II≠III
Performance	90.9 (17.4)	96.7 (14.0)	0.17	99.8 (15.3)	84.8 (16.5)	0.01	0, I-II≠III

Values are mean (SD).
CLD, Chronic lung disease; WPPSI-R, WPPSI-R, Wechsler preschool and primary scale of intelligence-revised.

CLD grade I-II: CLD mild-moderate. CLD grade III: CLD severe.

Laughon y cols. ²⁴⁴ examinaron prospectivamente a 915 niños a los 24 meses de edad, con antecedentes de prematuridad de menos de 28 semanas de EG nacidos entre los años 2002 y 2004, mediante la Escala de Bayley de Desarrollo Infantil 2ª edición (BSID-II), siendo excluidos aquellos sin marcha independiente (Score de Sistema de Clasificación de Función Motora Gruesa ≥ 1). El 49% de la cohorte desarrolló DBP, de los cuáles, el 14% (65) recibieron ventilación mecánica a las 36 semanas de EPM. Los niños sin historia de DBP tuvieron menos riesgo de presentar un Índice de Desarrollo Mental (IDM) o Psicomotor (IDP) < 55 , seguido de los niños con DBP que no recibieron ventilación mecánica y de los niños con DBP que sí la recibieron (9%, 12% y 18% de IDM, y 7%, 10%, y 20% de IDP, respectivamente; tabla 6.24). Sin embargo, el análisis multivariado después de ser ajustado por factores de confusión, mostró que la DBP no estaba asociada con un incremento del riesgo de retraso en el desarrollo a los 24 meses de edad. No obstante, la DBP grave se asoció con el IDP < 55 , aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística (OR: 1.9 [IC 95%: 0.97-3.9]). El análisis multivariado también mostró que el riesgo de IDM < 55 estaba asociado con las siguientes variables: EG < 25 semanas; madre soltera; bacteriemia tardía; neumotórax; y enterocolitis necrotizante. Por otra parte, el riesgo de IDP < 55 estuvo asociado con las variables: madre soltera; esteroides antenatales; disfunción pulmonar precoz y persistente; deterioro pulmonar durante la segunda semana postnatal; neumotórax; y enfisema pulmonar intersticial.

Gray y cols. ²⁴⁵ analizaron prospectivamente a 70 prematuros con DBP y 61 controles en edad escolar, mediante la Escala de Inteligencia de Weschler para Niños III (WISC), el test de logros con intervalo amplio (WRAT) y el test de desarrollo para la integración visual motora (VMI). Los resultados fueron comparados entre ambos grupos mediante un análisis de regresión múltiple para determinar el efecto de las variables de confusión. El grupo con DBP presentó menor puntuación en el CI total (86.7 vs 93.5; IC 95%, 1.9-11.7), verbal (87.1 vs 94.1; IC 95%, 2.0-12.0) y de ejecución (88.6 vs 95.2; IC 95%, 2.0-11.2) de la escala WISC. También se observó menor puntuación en el

componente de lectura del test WRAT (93.8 vs 98.9; IC 95%, 0.3-9.8) y en el test VMI (88.9 vs 93.3; IC 95%, 1.1-7.8). Después de controlar las variables social y biológica, las diferencias estadísticas persistieron para el CI total y verbal (> 1 DE por debajo de la media en el 41 % de los niños con DBP comparado con el 21% de los controles) así como para el componente de lectura del WRAT (una gran proporción de niños con DBP tuvieron un score > 1 DE por debajo de la media).

Tabla 6.24. IDM e IDP según la presencia de DBP (oxígeno-dependencia a las 36 semanas de EPM) y severidad de DBP, con permiso de los autores ²⁴⁴.

	MDI, %		PDI, %		N
	<55	55-69	<55	55-69	
CLD					
No	9	11	7	14	465
Yes	13	10	12	17	450
Maximum n	103	99	86	143	915
Severity of CLD					
Without MV	12	10	10	17	385
With MV	18	15	20	18	65

CLD: Chronic Lung Disease; MDI: Mental Development Index; PDI: Psychomotor Developmental Index.

Con el objetivo de determinar si los niños con DBP Grave que requieren oxigenoterapia domiciliaria, tienen mayor riesgo de desarrollar déficits neurológicos y motores a los 9.9 años de vida, Majnemer y cols. ²⁴⁶ evaluaron a 27 sujetos con DBP y a 27 prematuros controles emparejados por EG, peso al nacimiento, sexo y año de nacimiento. Las anomalías neurológicas, incluyendo los signos sutiles neurológicos (movimientos en espejo, temblor, incoordinación motora, ausencia de fluidez de movimientos rápidos alternativos), la parálisis cerebral, la microcefalia y las dificultades en la conducta, fueron más prevalentes en el grupo con DBP (71% comparado con 19% en el grupo control, $p < 0.005$). Además, más de la mitad de la cohorte con DBP tuvo dificultades en la motricidad gruesa y fina. La larga hospitalización estuvo fuertemente asociada con grandes diferencias en la función motora ($r^2 = 0.60$; $p = 0.0012$) y con una pobre motricidad gruesa ($r^2 = 0.68$; $p = 0.0003$) y estabilidad postural ($r^2 = 0.45$; $p = 0.0084$). La baja FEV₁ estuvo también asociada con importantes diferencias en la estabilidad postural ($r^2 = 0.36$; $p = 0.0188$). Por último, los resultados mostraron que la larga duración de la oxigenoterapia domiciliaria estaba asociada con una pobre estabilidad postural después de ser ajustada por EG ($r^2 = 0.30$; $p = 0.0131$). Se concluyó que la prevención de las complicaciones cardiorrespiratorias asociadas con la DBP podría minimizar la discapacidad en los niños pretérmino.

Salamon y cols. ²⁴⁷ evaluaron si la DBP sin lesiones cerebrales concomitantes constituía un factor de riesgo adverso para el neurodesarrollo. Fueron evaluados un total de 86 niños con muy bajo peso al nacimiento, 43 con DBP y 43 controles, sin HIV ni LPV, a los 5 y 10 meses de edad corregida usando la escala de evaluación del movimiento (MAI) y el test de desarrollo de Griffith (éste último sólo empleado a los 10 meses de edad). En términos globales, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la escala de MAI entre los pacientes con DBP y los controles. Sin

embargo, sí se observaron diferencias significativas en la categoría de movimientos voluntarios de la escala de MAI, particularmente en 4 ítems (seguimiento visual, movilidad, extensión de la mano y bloqueo), no habiendo relación con la severidad de la DBP. También se observaron diferencias significativas en la suma total, coordinación visual-manual, y percepción e inteligencia del test de Griffith, existiendo en este caso una relación entre la severidad de la DBP y el deterioro en la coordinación visual-manual, percepción e inteligencia y en la suma total (Figura 6.41).

En cuanto a los factores de riesgo, los niños con DBP tuvieron un score de Apgar significativamente más bajo a los 5 minutos después del nacimiento que en el grupo control ($p= 0.01$), no habiendo más diferencias en la prevalencia de factores de riesgo entre ambos grupos. Como consecuencia de este hallazgo, se realizó un análisis enfocado a la influencia del score de Apgar y la DBP sobre el desarrollo psicomotor. A los 5 meses de edad corregida, los niños con Apgar ≤ 5 mostraron peores resultados en los movimientos voluntarios, sin que hubiera estas diferencias a los 10 meses de edad corregida ni en el caso del test de Griffith. Por último, hubo una alta correlación entre las habilidades motoras medidas por la escala de MAI y el desarrollo psicomotor del test de Griffiths ($p < 0.0005$, coeficiente de correlación, $r = -0.63$).

Yeo y cols.²⁴⁸ examinaron a 29 niños con antecedentes de muy bajo peso al nacimiento y DBP grave, y a 31 niños sin DBP (controles), a los 8 y 24 meses de edad corregida usando la escala de evaluación del desarrollo motor y neurosensorial (NSMDA). Los niños con DBP tuvieron significativamente menos edad gestacional y peso al nacimiento. El promedio del score del NSMDA fue significativamente diferente comparado con los controles a los 8 meses de edad. A los 2 años, ambos grupos mostraron una mejoría marcada en los resultados motores. Sin embargo, las diferencias persistieron en el área postural y en las habilidades sensoriomotoras. Tras ser ajustado el análisis por HIV y LPV, la DBP contribuyó significativamente a la existencia de disfunción motora a los 8 meses de edad (OR: 7.4; IC 95%, 2.1-26.5). El impacto de la DBP sobre el desarrollo motor continuó siendo importante, aunque sin alcanzar la significación estadística (OR: 3.7; IC 95%, 0.4-37.9) a los 2 años de edad.

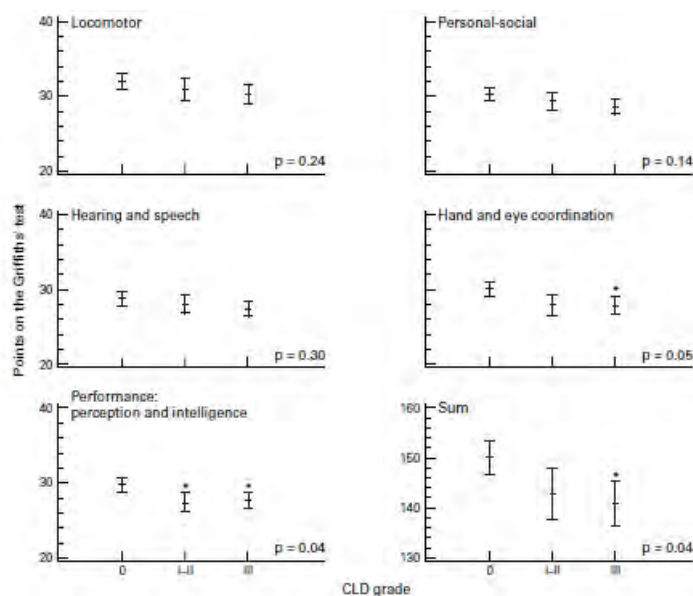


Figura 6.41. Relación entre los resultados de las subescalas del test de Griffith y la severidad de la DBP con permiso de los autores²⁴⁷.

Con el objetivo de determinar el efecto individual y combinado de la DBP, los signos ecográficos de daño cerebral y la ROP grave, sobre los malos resultados neurosensoriales (muerte, PCI, retraso cognitivo, hipoacusia que requiere audífonos y ceguera bilateral) a los 18 meses de edad de los RNEBP, Schmidt y cols.³⁰ examinaron a 910 niños con peso al nacimiento entre 500-999 g ingresados en una de las 32 UCIN de Canadá, EEUU, Australia, Nueva Zelanda y Hong Kong entre los años 1996 y 1998 y que sobrevivieron a las 36 semanas de edad postmenstrual. En total, 323 niños (35%) presentaron malos resultados neurosensoriales a los 18 meses. El 4% (34) falleció después de las 36 semanas de EPM. De los 876 supervivientes, 110 (13%) desarrollaron PCI, 229 (26%) presentaron retraso cognitivo, 20 (2%) tuvieron hipoacusia grave, y 16 (2%) ceguera bilateral. Por otra parte, durante el periodo neonatal, 409 (45%) desarrollaron DBP, 194 (21%) signos ecográficos de daño cerebral, y 89 (10%) ROP grave. Cada una de las morbilidades neonatales tuvieron una correlación similar e independiente con los pobres resultados a los 18 meses. La OR fue del 2.5 (IC 95%, 1.9-3.4) para la DBP; 3.7 (IC 95%, 2.6-5.2) para el daño cerebral; y 3.9 (IC 95% 2.4-6.4) para la ROP grave (tabla 6.25). Se investigó si el valor pronóstico de estas morbilidades neonatales estaba influenciado por el peso al nacimiento, edad gestacional, raza materna y educación materna, no observándose interacciones significativas. Se comprobó que la predicción de muerte tardía o de supervivencia con daño neurosensorial era mejor conforme mayor era el número de morbilidades neonatales asociadas. Así, en los niños con ninguna de las 3 morbilidades, los malos resultados se dieron en un 18% de los casos (IC 95%, 14-22%) mientras que con 1, 2 y 3 morbilidades neonatales se presentaron en el 42% (IC 95%, 37-47%), 62% (IC 95%, 53-70%) y 88% (64-99%), respectivamente (figura 6.42).

Tabla 6.25. Análisis univariado entre las distintas morbilidades neonatales individuales y los resultados a los 18 meses, con permiso de los autores³⁰.

Neonatal Morbidity		Poor 18-Month Outcome: Death or Neurosensory Impairment*			Components of Poor 18-Month Outcome: Death and Individual Impairments, No./Total (%)				
		No./Total (%)	OR (95% CI)	P Value	Death	CP	MDI <70	Deaf	Blind
BPD	Present	103/409 (47)	2.5 (1.9-3.4)	<.001	28/409 (6.8)	64/381 (17.0)	135/374 (36.0)	13/370 (3.5)	7/377 (1.9)
	Absent	130/501 (26)			6/501 (1.2)	46/404 (9.3)	94/487 (19.0)	7/489 (1.4)	9/491 (1.8)
Brain injury	Present	116/194 (60)	3.7 (2.6-5.2)	<.001	17/194 (8.8)	63/177 (36.0)	73/172 (42.0)	5/172 (2.9)	5/175 (2.9)
	Absent	207/716 (29)			17/716 (2.4)	47/698 (6.7)	156/689 (23.0)	15/687 (2.2)	11/693 (1.6)
Severe ROP	Present	58/89 (65)	3.9 (2.4-6.4)	<.001	9/89 (10.0)	19/80 (24.0)	34/69 (49.0)	3/78 (3.8)	12/80 (15.0)
	Absent	265/821 (32)			25/821 (3.0)	91/795 (12.0)	195/792 (25.0)	17/781 (2.2)	4/788 (0.5)

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; CI, confidence interval; CP, cerebral palsy; MDI, Mental Development Index; OR, odds ratio; ROP, retinopathy of prematurity.
*The rate of poor outcome in the entire cohort was 323/910 (35%).

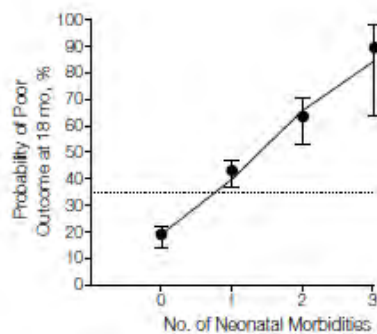


Figura 6.42. Probabilidad de malos resultados neurológicos con ninguna, 1, 2 y 3 morbilidades neonatales, con permiso de los autores³⁰.

Sommers y cols.²⁴⁹ evaluaron si existían diferencias en el trazado del electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) entre los pacientes con y sin DBP. Para ello estudiaron a niños de ≤ 27 semanas de EG que desarrollaron ($n=17$) o no DBP ($n=17$) a las 36 semanas de EPM. Los niños con DBP tuvieron menor EG y mayor predominio de sexo masculino (25 ± 1 semanas, 70%) comparado con los niños sin DBP (26 ± 1 , 30%, $p\leq 0.03$), pero similar peso al nacimiento (704 ± 195 vs. 796 ± 167 g, $p=0.1$). Durante el sueño activo, los niños con DBP tuvieron mayor amplitud del voltaje ($p= 0.03$) y menos periodos de sueño tranquilo por hora ($p<0.01$). Por tanto, los pacientes con DBP tuvieron pequeñas pero significativas diferencias en el trazado del aEEG comparados con los controles. Se necesitarían más estudios para justificar si estas diferencias en el aEEG se correlacionan con resultados neurológicos.

Con el objetivo de evaluar si los cambios en la práctica clínica han mejorado los resultados clínicos de los pacientes con DBP, Kobaly y cols.²⁵⁰ compararon a los pacientes con DBP con extremo bajo peso al nacer y extrema baja EG en dos periodos de tiempo (periodo I, 1996-1999: extremo bajo peso al nacer, $n= 122$; extrema baja EG, $n= 118$; periodo II, 2000-2003: extremo bajo peso al nacer, $n= 109$; extrema baja EG, $n= 107$). Entre ambos periodos, los cambios significativos en la práctica clínica fueron el incremento prenatal y el descenso postnatal de la corticoterapia, así como el aumento de la terapia con surfactante e indometacina y la ligadura del DAP. En cuanto a los cambios en la morbilidad, se observó un descenso de los signos ecográficos de daño cerebral severo y un incremento de la dependencia de la ventilación mecánica. No hubo cambios en la incidencia de la DBP (52% vs 53%). También se evidenció un descenso significativo de la incidencia de alteraciones neurosensoriales (tabla 6.26) durante el periodo II (extremo bajo peso al nacer: 29% vs 16%; extrema baja EG: 31% vs 16%). Sin embargo, no se observaron cambios en el índice de desarrollo mental < 70 (extremo bajo peso al nacimiento: 42% vs 42%; extrema baja EG: 37% vs 45%) ni en el neurodesarrollo global (extremo bajo peso al nacer: 51% vs 49%; extrema baja EG (50% vs 51%). En el grupo con extrema baja edad gestacional, los predictores de anomalías neurosensoriales fueron los signos ecográficos de daño cerebral severo y la terapia postnatal con corticoides; mientras que los predictores de las alteraciones en el neurodesarrollo global fueron además de los dos factores anteriores, la dependencia de la ventilación mecánica y la ligadura del DAP. En el grupo con extremo bajo peso al nacer, el único predictor de anomalías neurosensoriales fue el daño cerebral severo detectado por ecografía; mientras que los predictores de alteraciones en el neurodesarrollo global fueron el parto múltiple, la dependencia de ventilación mecánica y los signos ecográficos de daño cerebral severo.

Clásicamente, la hipoxia perinatal ha sido asociada con un daño en el neurodesarrollo. De hecho, la duración de la hipoxemia está íntimamente relacionada con la acidosis metabólica ($pH < 7.15$), que es un predictor significativo del retraso en el neurodesarrollo. Se piensa que las lesiones en el sistema nervioso central y la DBP podrían tener la misma causa: una infección perinatal que conduce a un proceso inflamatorio mediado por citoquinas. Se postula que el daño causado por un insulto prenatal, podría ser agravado postnatalmente, cuando los niños con DBP sufren recurrentes episodios de hipoxia, los cuales a su vez pueden ser debidos a un descenso de la sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia^{243;247}. Raman y cols.²⁵¹ observaron que las alteraciones en el control visual-motor, la motricidad fina y gruesa, la lectura, las matemáticas, la memoria espacial y las habilidades para la atención, son más prevalentes en los supervivientes con DBP, correlacionándose este daño con la

severidad de la hipoxia. Concluyeron que debido a la ocurrencia simultánea de múltiples factores de riesgo para el neurodesarrollo, el potencial rol de la hipoxia crónica no se ha podido establecer todavía.

Tabla 6.26. Resultados neurosensoriales e incidencia de rehospitalización a los 20 meses de edad corregida, con permiso de los autores ²⁵⁰.

	ELBW Group			ELGA Group		
	Period 1	Period 2	P	Period 1	Period 2	P
	(1996-1999)	(2000-2003)		(1996-1999)	(2000-2003)	
	(n = 122)	(n = 109)		(n = 118)	(n = 107)	
Cerebral palsy, n (%)	17 (14)	10 (9)	2/2	19 (16)	10 (9)	138
Hemiplegia	4 (3)	2 (2)		5 (4)	2 (2)	
Diplegia	6 (5)	3 (3)		7 (6)	3 (3)	
Triplegia	2 (2)	0 (0)		2 (2)	0 (0)	
Quadriplegia	5 (4)	5 (5)		5 (4)	5 (5)	
Blindness, n (%)	0 (0)	2 (2)	2/19	0 (0)	2 (2)	2/23
Deafness, n (%)	10 (8)	2 (2)	0/31	10 (8)	2 (2)	0/29
Shunt-dependent hydrocephalus, n (%)	2 (2)	0 (0)	4/7	1 (1)	0 (0)	6/34
Neurosensory abnormality, n (%) ^a	35 (29)	17 (16)	0/19	36 (31)	17 (16)	0/11
No. of rehospitalizations, n (%)						
0	68 (73)	63 (75)	9/4 ^b	66 (74)	79 (74)	10/2 ^c
1	19 (16)	15 (14)		18 (15)	16 (15)	
2	11 (9)	6 (6)		10 (9)	6 (6)	
≥3	3 (3)	6 (6)		3 (3)	6 (6)	

Se cree que la falta de una adecuada coordinación manovisual podría deberse a un daño en la vía corticoespinal motora (centro semioval) así como en la vía visual (sustancia blanca central occipital) ²⁴⁷. También se ha asociado con el retraso cognitivo y el daño motor, el retraso en el crecimiento causado por la malnutrición. Se piensa que la respuesta inflamatoria sistémica asociada con la ventilación mecánica prolongada, podría incrementar la probabilidad de daño cerebral neonatal y la subsiguiente discapacidad. Walsh y cols. ²⁵² realizaron un análisis retrospectivo en el que se incluyeron a 5364 niños con bajo peso extremo al nacimiento (501-1000 g) nacidos en algunos de los centros de la National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) durante los años 1995-1998. La supervivencia global fue del 71% con una duración media de ventilación mecánica (VM) de 23 días. El 75% no precisó VM durante 39 días, mientras que el 7% fue sometido a VM durante ≥ 60 días. La supervivencia sin daño en el neurodesarrollo fue del 24% entre los niños que precisaron ≥ 60 días de VM. En cambio, fue del 7% cuando la VM se prolongó durante ≥ 90 días, y no hubo ningún caso de supervivencia sin daño neurológico asociado, cuando ésta duró ≥ 120 días. Thomas y cols. ²⁵³ compararon los resultados neurosensoriales (Escala de Bayley de Desarrollo Infantil versión II, hipoacusia, ceguera, PCI), la mortalidad y la DBP, a los 18-22 meses de edad corregida, entre dos grupos de recién nacidos con extremo bajo peso al nacer ingresados en los hospitales de Cincinnati de la NICHD entre los años 2000 y 2006: grupo I (n=198), con CPAP en las primeras 24 horas de vida; y grupo II (n=109), constituido por aquellos recién nacidos que recibieron ventilación mecánica invasiva durante el mismo periodo de tiempo. Ambos grupos fueron similares en género, incidencia de ruptura prematura de membranas (RPM), hemorragia anteparto, uso de antibióticos prenatales, esteroides y tocolíticos. Se evidenció que los niños que habían recibido CPAP tuvieron mejor puntuación en la escala de Bayley, así como menor incidencia de DBP y de muerte. Se concluyó que la estrategia ventilatoria en las primeras 24 horas de vida, podía predecir, de forma independiente, los resultados del neurodesarrollo a largo plazo en RNEBP. Marlow y cols. ¹⁸⁸ compararon los resultados neurológicos a los 2 años de edad corregida, entre los recién nacidos sometidos a ventilación mecánica convencional (VMC), y aquellos que

recibieron ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO). Para ello se estudiaron a 428 niños con EG entre 23-38 semanas, pertenecientes a 22 centros de Reino Unido, Australia, Irlanda y Singapur. A las 24 meses de edad, el 47 % de los pacientes presentó alguna alteración del neurodesarrollo, siendo ésta Grave (PCI, ceguera y profunda hipoacusia) en el 9% de los casos. Se observó que la prevalencia de discapacidad fue similar entre los niños que recibieron VAFO y VMC (RR: 0.93; IC 95%, 0.74-1.16), no habiendo tampoco cambios con la EG. En cuanto a los scores de neurodesarrollo (Escala de Bayley de Desarrollo Infantil y Escala de lenguaje de McArthur), no se evidenciaron diferencias en función del modo de ventilación (RR: 1.13; IC 95%, 0.78-1.63), aunque la puntuación de estos scores fue más baja en los niños con EG menor de 26 semanas que en aquellos con EG entre 26-28 semanas. Por tanto, el modo de ventilación, en este estudio, no tuvo impacto sobre el neurodesarrollo a los 2 años.

Además de la hipoxia y de la pobre nutrición, se ha evidenciado que los esteroides postnatales pueden tener un efecto negativo sobre el neurodesarrollo de los RNPT. Durante la década de los años 90, la corticoterapia postnatal era el tratamiento más usado en los pacientes con DBP. Aunque los esteroides ayudaron al destete de los respiradores, los neonatólogos observaron que incrementaban los resultados adversos neurológicos. En el año 2002, la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Pediátrica Canadiense, concluyeron que los corticoesteroides no debían ser usados en los recién nacidos con muy bajo peso a nacimiento para el tratamiento de la DBP¹⁸⁸. Short y cols.²⁵⁴ realizaron un estudio retrospectivo para evaluar la relación entre el tratamiento médico (esteroides postnatales y surfactante) recibido neonatalmente, y los resultados a los 3 y 8 años de edad de los niños con DBP. Para ello, dividieron a los pacientes en 4 grupos: sin tratamiento médico (n= 37), surfactante sólo (n=29), esteroides postnatales solos (n= 13) y tratamiento combinado de corticoides y surfactante (n= 16). Los niños que recibieron esteroides, combinados o solos, precisaron un periodo más largo de oxigenoterapia que aquellos que recibieron solo surfactante o ninguna de estas dos drogas. A los 3 años de edad, los niños que recibieron solo esteroides o combinados con surfactante, presentaron una puntuación más baja en la Escala de Bayley y unos resultados más pobres en las escalas de lenguaje, que los que recibieron solo surfactante o ningún tratamiento. A los 8 años de edad, los niños que recibieron esteroides en cualquiera de sus formas, presentaron puntuaciones más bajas en la Escala de WISC-III y precisaron con más frecuencia clases de educación especial, no habiendo sin embargo cambios significativos en cuanto a los resultados en el lenguaje.

Pronóstico del crecimiento

Con el objetivo de determinar si los cambios en la práctica clínica y en la morbilidad desde el año 2000, han mejorado el crecimiento de los niños con DBP. Madden y cols.²⁵⁵ compararon el z-scores del peso, longitud y perímetro cefálico (PC) de los niños con extrema baja EG (< 28 semanas) con DBP, al nacimiento, a las 40 semanas y a los 20 meses de edad corregida durante dos periodos de tiempo, periodo I, 1996-1999 (n= 117) y periodo II, 2000-2003 (n= 105). Los datos sociodemográficos (edad materna, raza y nivel de educación) y los factores obstétricos-maternos no difirieron entre ambos periodos de tiempos salvo un incremento en el periodo II del parto múltiple (p= 0.033). Los cambios significativos en la práctica neonatal incluyeron un aumento de la terapia con surfactante e indometacina así como de la ligadura del DAP, y un descenso de la terapia con esteroides postnatales. En cuanto a la morbilidad

neonatal, no hubo cambios significativos, entre ambos periodos, en la incidencia de sepsis, DAP, enterocolitis necrotizante, hiperbilirrubinemia indirecta, duración de la nutrición parenteral y hospitalización. Los cambios significativos en la morbilidad neonatal incluyeron un descenso de la hemorragia periventricular, aunque no de la leucomalacia periventricular y ventriculomegalia, así como un descenso significativo durante el periodo II de los signos ecográficos de daño cerebral severo. Aunque la duración de la oxigenodependencia no cambió, la duración de la dependencia de la ventilación mecánica incrementó significativamente durante el periodo II. Además, a los 20 meses de edad corregida, hubo un descenso significativo de la hipoacusia grave (9 vs 2%) y de las anomalías en el neurodesarrollo global (30 vs 16%) durante el periodo II. En cambio, la incidencia de PCI y de ceguera no cambió significativamente. En cuanto a los datos somatométricos, entre el nacimiento y las 40 semanas de edad corregida, se observó en ambos periodos de tiempo, una desaceleración en los z-scores del peso, talla y PC. El catch-up tuvo lugar entre las 40 semanas y los 20 meses. No hubo cambios significativos, al comparar los parámetros del crecimiento entre ambos periodos, a las 40 semanas de EC. En cambio, a los 20 meses, se evidenció durante el periodo II un incremento significativo en el z-score del peso (-1.60 vs -1.22) así como un descenso del peso por debajo de la normalidad (< -2 DS), 40 vs 21% ($p < 0.05$), no observándose tampoco cambios significativos en la longitud y el PC (Figura 6.43). Los predictores significativos del z-score del peso a los 20 meses fueron, tanto el periodo I como en el periodo II, la duración de la dependencia de la ventilación mecánica y las anomalías neurosensoriales ($p < 0.05$), ambos factores con un efecto negativo sobre el crecimiento a los 20 meses. Se concluyó que a pesar de la mejora en el peso desde el año 2000, el pobre crecimiento continúa siendo un importante problema en los niños con DBP.

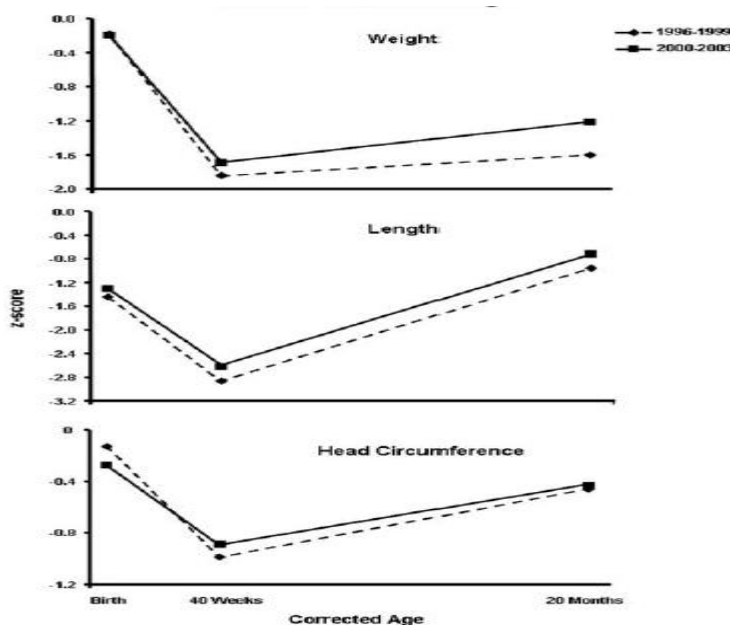


Figura 6.43. Z- Scores de crecimiento al nacimiento, 40 semanas y 20 meses de edad corregida, con permiso de los autores ²⁵⁵.

Radmacher y cols. ¹⁶⁶ observaron que la duración prolongada de la ventilación mecánica estaba asociada con un pobre crecimiento en los niños con muy bajo peso al nacimiento. Ehrenkranz y cols. ⁴⁶ evidenciaron que entre los años 1995 y 1999, en los niños con moderada DBP (oxigenodependencia > 28 días con requerimientos de $< 30\%$

de FiO₂ a las 36 semanas de EPM), a los 18-22 meses de EC, la incidencia de peso, longitud y PC < percentil 10, era del 55, 38 y 27% respectivamente. Entre los niños con DBP Grave (oxigenodependencia > 28 días con requerimientos de $\geq 30\%$ de FiO₂ a las 36 semanas de EPM), la incidencia pasaba a ser del 63, 46 y 39% respectivamente. Huysman y cols.¹⁶⁵ compararon el crecimiento y la composición corporal de los niños con DBP con los niños nacidos a término sanos durante el primer año de vida, y observaron que la grasa media libre y total era significativamente más baja en los niños con DBP a las 6 semanas y a los 12 meses de EC. Se ha observado una correlación entre el retraso del crecimiento en los recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento, y diversos factores entre los que se incluyen la ECN, la sepsis tardía, la corticoterapia postnatal, las alteraciones en el neurodesarrollo, la DBP y los problemas en la alimentación⁴⁶.

La DBP fue el principal factor asociado con el retraso del crecimiento, entre las 40 semanas y los 4 meses de EC, en una cohorte de niños con muy bajo peso al nacimiento examinados por Sices y cols.²⁵⁶. Las causas de este fallo en el crecimiento de los pacientes con DBP pueden ser los repetidos episodios de infección durante la prolongada hospitalización, la hipoxia crónica (resultado de frecuentes episodios de desaturación durante la alimentación), el incremento del gasto energético asociado al aumento del trabajo respiratorio, y los problemas en la alimentación como el RGE y los trastornos de la deglución ya comentados anteriormente.

6.2.7. Tratamiento

Soporte ventilatorio

La mayoría de los recién nacidos prematuros de menos de 30 semanas de edad gestacional reciben algún tipo de soporte ventilatorio¹⁸⁴. Aunque la DBP es una enfermedad multifactorial, se sabe que la ventilación mecánica invasiva (VMI) es el principal factor que interviene en la etiopatogenia de la DBP, cuya incidencia continúa siendo alta²⁵⁷. Además, la ventilación mecánica representa un factor de riesgo independiente para la parálisis cerebral²⁵⁸. El recién nacido prematuro presenta algunas peculiaridades fisiopatológicas específicas entre las que destacan¹⁸⁴:

1. Una menor capacidad para aumentar el volumen inspiratorio, que junto con unos volúmenes residuales muy bajos favorecen el colapso alveolar.
2. El déficit de surfactante lleva a un colapso alveolar con pérdida de alvéolos funcionantes, disminución de la complianza, hipoventilación y aumento del cortocircuito intrapulmonar.
3. Una vía aérea más corta, menos ramificada y un pequeño calibre de las vías aéreas intratorácicas con mayor facilidad para la obstrucción y aumento de las resistencias intrabronquiales.
4. Un tiempo inspiratorio más corto, lo que determina una mayor frecuencia respiratoria.
5. La presencia de cortocircuitos fetales (persistencia del ductus arterioso y foramen oval).
6. La inmadurez de los sistemas enzimáticos antioxidantes, así como el equilibrio reparador/crecimiento, favorecen que la ventilación mecánica induzca daño

pulmonar, con producción de inflamación y una reparación peor, los cuales son factores implicados en el desarrollo de la DBP.

El desarrollo tecnológico de los últimos años ha permitido un avance notable en el diagnóstico y el tratamiento del RNPT que precisa soporte ventilatorio, siendo éste uno de los factores que ha contribuido al aumento de la supervivencia en esta población. Las actuales estrategias ventilatorias para prevenir y tratar la DBP están basadas en reducir la magnitud y la duración del soporte ventilatorio mecánico. Para ello se han creado diversas técnicas alternativas y se han redefinido los métodos de VM y los objetivos para conseguir un adecuado intercambio gaseoso. La hipercapnia e hipoxemia permisiva, la mínima presión pico, las frecuencias rápidas, la indicación estricta de VM, la extubación temprana y el empleo de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), podrían ayudar a reducir el daño pulmonar inducido por la VM. Además, se han realizado diversos estudios en animales para evaluar si estas estrategias ventilatorias pueden permitir también un adecuado desarrollo pulmonar²⁵⁹.

Ventilación mecánica invasiva

Aunque diferentes modalidades han mostrado resultados clínicos beneficiosos en algunos aspectos, la incidencia de DBP no se ha visto reducida por la introducción de estas modalidades, tanto en el caso de la VM convencional como en la de alta frecuencia²⁵⁹. Sin embargo, el empleo de ventilación con garantía de volumen o volumen control, con disminución del potencial volutrauma y el riesgo de hipocapnia, produce un incremento menor de mediadores proinflamatorios que las modalidades de presión control²⁶⁰.

Se entiende por ventilación mecánica invasiva (VMI) las técnicas que introducen de forma artificial, a través de un tubo en la tráquea, un volumen de gas al pulmón, que será mayor del espacio muerto anatómico a una frecuencia menor de 150 cpm en los modos de ventilación mecánica convencional (VMC), o menor del espacio muerto anatómico a frecuencias elevadas en la ventilación de alta frecuencia (VAF).

■ *Ventilación mecánica convencional no sincronizada (Fig. 6.44)*

Es una modalidad de flujo continuo, limitada por presión y ciclada por tiempo. De esta manera, el respirador envía un ciclo de presión hasta una presión máxima limitada y durante un tiempo predefinido. La cantidad de gas que entra en la vía aérea en cada ciclo, si no se realizan cambios en el respirador, va a depender de las condiciones del pulmón y la caja torácica.

En esta forma tradicional de ventilar, los ajustes se hacen sobre los tiempos de ciclado (inspiratorio y espiratorio), la velocidad de flujo de gas en el circuito y las presiones (inspiratoria y al final de la espiración). Al ser continuo el flujo de gas, el paciente puede realizar respiraciones espontáneas entre ciclos de presión del respirador tomando la cantidad de gas en función del esfuerzo espiratorio. Esto se conoce como ventilación mandatoria intermitente (IMV). En esta modalidad, los ciclos programados de ventilación mecánica generan un volumen tidal que puede variar ciclo a ciclo, según coincida con el esfuerzo respiratorio del paciente; de ser así, aumentará la cantidad de gas en cada ciclo o será inferior en caso de no coincidir. Sin embargo, el esfuerzo espontáneo puede no coincidir con la inspiración mecánica, lo que genera un menor

volumen tidal y el ciclo inspiratorio del equipo puede coincidir con la respiración espontánea del paciente. En estos casos, la ventilación es menos eficaz, se produce asincronía respiratoria y, además, puede ser peligrosa para el paciente, con el riesgo de desarrollar fugas aéreas, peor intercambio gaseoso o hemorragia intracraneal²⁵⁹.

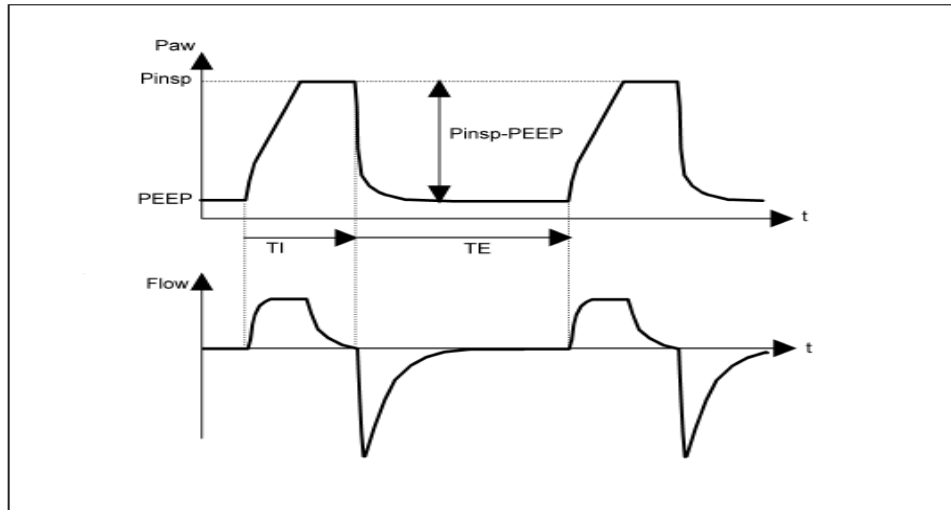


Figura 6.44. Ventilación mandatoria intermitente (VMI). Ondas de presión y flujo.

■ Ventilación mecánica sincronizada

El motivo de no sincronizar la ventilación neonatal con el respirador ha sido durante mucho tiempo un problema de desarrollo técnico. Antes de disponer de equipos capaces de sincronizar correctamente el esfuerzo respiratorio en los pequeños pacientes neonatales, se debía recurrir a estrategias como el incremento de la frecuencia del respirador y el acortamiento del tiempo inspiratorio, o emplear sedación farmacológica. En cualquiera de los casos, era el paciente quien debía adaptarse a la máquina para que ésta fuera más eficaz. Recientemente, la evolución de la tecnología ha hecho posible que los respiradores neonatales puedan detectar el esfuerzo respiratorio del paciente, lo que hace posible que el inicio de la inspiración espontánea coincida con el ciclo respiratorio. De esta manera, la ventilación es disparada por el paciente (PTV) con lo que aumenta la eficacia del ciclo del respirador y se reducen los riesgos derivados de la asincronía o lucha con el respirador¹⁸⁴.

El éxito de la sincronización está en la sensibilidad y el tiempo de respuesta que transcurre desde que se alcanza el umbral de respuesta y el aumento medible de la presión en la vía aérea. El mayor reto para el desarrollo de equipos de ventilación neonatal que puedan ser sincronizados con el esfuerzo respiratorio es la posibilidad de disponer de sensores capaces de reconocer la señal adecuada del comienzo del esfuerzo respiratorio. Es posible obtener, al menos de forma teórica, esta señal desde diferentes orígenes. Existen sensores capaces de obtener señales de la impedancia torácica, del movimiento de la pared abdominal, de la presión esofágica, o de la vía aérea y flujo aéreo. Lo ideal sería detectar aquella señal que se origina antes del comienzo de la contracción de la musculatura respiratoria. Así, el equipo podría adelantarse al inicio del esfuerzo muscular y reducir de forma significativa el trabajo respiratorio. Sin embargo, por el momento no existe en el mercado ningún dispositivo que haya demostrado su eficacia y seguridad en recién nacidos. De los diversos sensores empleados

originalmente, los que detectan flujo en la vía aérea son los que actualmente se han impuesto en la mayoría de los equipos de ventilación neonatal sincronizada, al ser los demás sistemas inadecuados por su baja sensibilidad y el exceso de señales falsas (tabla 6.27). La posibilidad no solo de ver la señal de flujo desde la vía aérea, sino el poder integrarla y, por lo tanto, medir los volúmenes pulmonares, facilita el manejo de los pacientes y ayuda a conocer las características mecánicas del pulmón, al poder disponer de mediciones de función pulmonar. Los riesgos del empleo de los sensores de flujo son el incremento del espacio muerto y el autociclado. Este último es posible cuando existe agua condensada en el sistema del respirador o cuando existe fuga aérea, por lo que los equipos que incorporan estos sensores deben de tener sistemas de alarma o aviso ante estas posibilidades o idealmente sistemas de compensación de fugas y ajuste automático de la sensibilidad del “trigger”²⁶¹.

▪ *Las ventajas de la VM sincronizada son las siguiente*²⁶²:

- Mejoría en la oxigenación con menor PIP.
- Mejor volumen tidal.
- Disminuye el trabajo respiratorio.
- Reduce la respuesta al stress.
- Disminuiría la DBP.
- Mejor sobrevida.
- Menos neumotórax.
- Menos días de ventilación mecánica.

▪ *Los inconvenientes de la VM sincronizada son*²⁶²:

- Respuesta a un falso esfuerzo inspiratorio.
- Autociclado.
- Fallo en la detección del esfuerzo inspiratorio.

▪ *Modalidades de VM sincronizada*²⁶²:

- Ventilación controlada por presión (Pressure-limited ventilation o PLV):
 - ~ Ciclado por tiempo: ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) y ventilación asistida/controlada o de presión positiva intermitente sincronizada o iniciada por el paciente (A/C, SIPPV o PTV).
 - ~ Ciclado por flujo: ventilación con presión de soporte (PSV).
- Ventilación controlada por volumen (Volume-Targeted Ventilation o VTV).

Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV)

En esta modalidad, el respirador envía un número de ciclos fijados, de forma sincronizada, al inicio de un esfuerzo inspiratorio del recién nacido, estando tanto la frecuencia de ciclos de presión como el tiempo inspiratorio (Ti) determinados por el operador (tabla 6.27). Si la frecuencia respiratoria espontánea es superior a la programada, se intercalarán respiraciones espontáneas y mecánicas. Si la frecuencia del paciente es menor, algunos ciclos del respirador estarán sincronizados y otros, no, de

manera que en caso de apnea, el respirador enviará un ciclo de ventilación controlada con los parámetros preconfigurados (figura 6.45)²⁵⁷.

Tabla 6.27. Características de los diferentes sensores para la sincronización, con permiso de los autores²⁶².

Signal	Sensor	Response time	Advantages/Disadvantages
Abdominal movement	Graseby capsule	53 + 13 ms	Reliability depends on correct placement Need of paradoxical thorax/abdominal movement Fixed sensitivity setting only
Thoracic impedance	Chest leads	70- 200 ms	Reliability depends on correct placement Drying of contact gel Long trigger delay
Airway pressure	Pressure transducer	40-100 ms	Easy to use Autotriggering, increased work of breathing Sensitivity depends on patient circuit compliance No measurement of tidal volume.
Airway flow	Differential pressure transducer (pneumotach)	25- 50 ms	Easy to use Measurement of tidal volume, monitoring of leaks Autotriggering, difficulties in case of secretions and water condensation
Airway flow	Hot wire anemometer	40 ms	Easy to use Measurement of tidal volume, monitoring of leaks Autotriggering, difficulties in case of secretions

Desde el punto de vista clínico, la ventaja de esta forma de ventilación está en que el riesgo de hiperventilación (inducido por el paciente o por el equipo por sobredisparo) se reduce; por tanto, en patologías en las que exista tendencia a hiperventilación de origen central o en situaciones en que el riesgo de bajo gasto cardiaco por hiperaflujo pulmonar, debido a alcalosis respiratoria como cardiopatías con corazón univentricular y flujo sistémico dependiente del flujo ductal, la ventilación en SIMV garantiza un buen control del volumen minuto y por ende de la ventilación alveolar. Por el contrario, esta modalidad tiene la desventaja de que puede dar lugar a asincronía espiratoria, sobre todo si el Ti del paciente es más corto que el programado y empieza a exhalar mientras todavía hay presión positiva enviada por el respirador. Además, tiene la desventaja de no ofrecer destete automático del respirador al no poder el paciente influir directamente en el volumen minuto que el equipo soporta. El destete de estos pacientes se realiza reduciendo la frecuencia de SIMV o la presión máxima inspiratoria. Es importante recordar que la reducción de la frecuencia en SIMV reduce la ayuda total del respirador y puede incrementar en algunos casos el trabajo respiratorio del paciente. Esta modalidad puede combinarse con ventilación con volumen garantizado o con volumen programado, según el equipo empleado.

Ventilación asistida/controlada (A/C) o ventilación a presión positiva intermitente sincronizada (SIPPV)

Asiste de forma sincronizada todos los esfuerzos respiratorios del paciente, enviando un ciclo de presión con un tiempo de duración y una presión máxima predeterminada. En caso de apnea o insuficiente esfuerzo inspiratorio, el equipo comienza a ventilar en modalidad controlada a una frecuencia (frecuencia de rescate) y presión preseleccionada (figura 6.46). Todas las respiraciones que excedan el umbral de sensibilidad (trigger) inician una respiración mecánica con parámetros prefijados. Por tanto, la frecuencia es controlada por el paciente, siendo el Ti determinado por el operador (tabla 6.28)²⁵⁷.

Sus ventajas son que administra un Volumen tidal (V_t) más homogéneo y que previene la fatiga. El inconveniente es que la presencia de agua en el circuito, las fugas, o los ajustes de sensibilidad muy elevados pueden dar lugar a un autociclado del respirador ¹⁸⁴. El destete lo realiza automáticamente el paciente reduciendo su frecuencia respiratoria y el operador disminuyendo el pico de presión. Esta modalidad puede también combinarse con ventilación con garantía de volumen o ventilación por volumen programado.

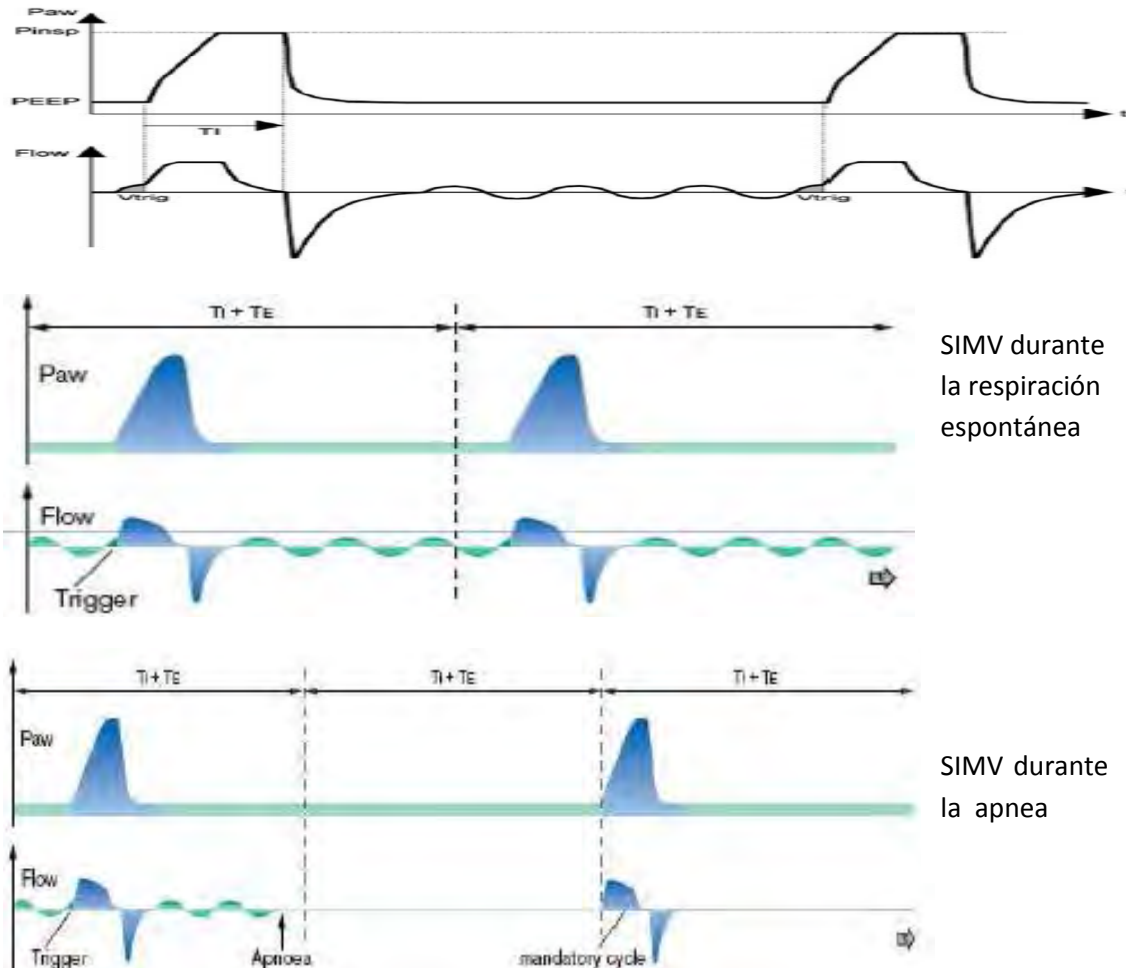


Figura 6.45. SIMV: gráficas de flujo y presión.

Ventilación con presión de soporte (PSV)

Es una forma de ayudar a la respiración espontánea, con una presión inspiratoria mecánica. La respiración espontánea que induce el inicio del ciclo da lugar a una respiración mecánica que está limitada por presión y ciclada por flujo (figura 6.47), de modo que la inspiración termina cuando el flujo inspiratorio desciende a un porcentaje prefijado sobre el flujo inspiratorio máximo (15% del máximo). De esta forma, el inicio, la duración y la frecuencia están controladas por el paciente, siendo el T_i variable en cada respiración (determinado por el paciente). Esta modalidad está contraindicada al comienzo de la VM mientras se llevan a cabo las maniobras de reclutamiento alveolar (10-15 minutos) y en caso de ausencia de esfuerzo respiratorio ²⁵⁷.

Las ventajas de esta modalidad son las siguientes²⁶³:

- Es la forma más fisiológica de sincronización.
- Produce una óptima sincronía y confort.
- Permite el entrenamiento de los músculos respiratorios.
- Evita el tiempo de presión máximo inspiratorio a flujo cero o meseta y, por lo tanto, se reduce el barotrauma.
- El T_i varía según va cambiando la mecánica pulmonar (constante de tiempo).
- Disminuye el riesgo de HIV al estabilizar el flujo cerebral.
- Es el mejor modo de destete, el cual se realiza modificando el límite de presión de cada ciclo.

Esta modalidad puede también asociarse a la ventilación con volumen garantizado o volumen programado.

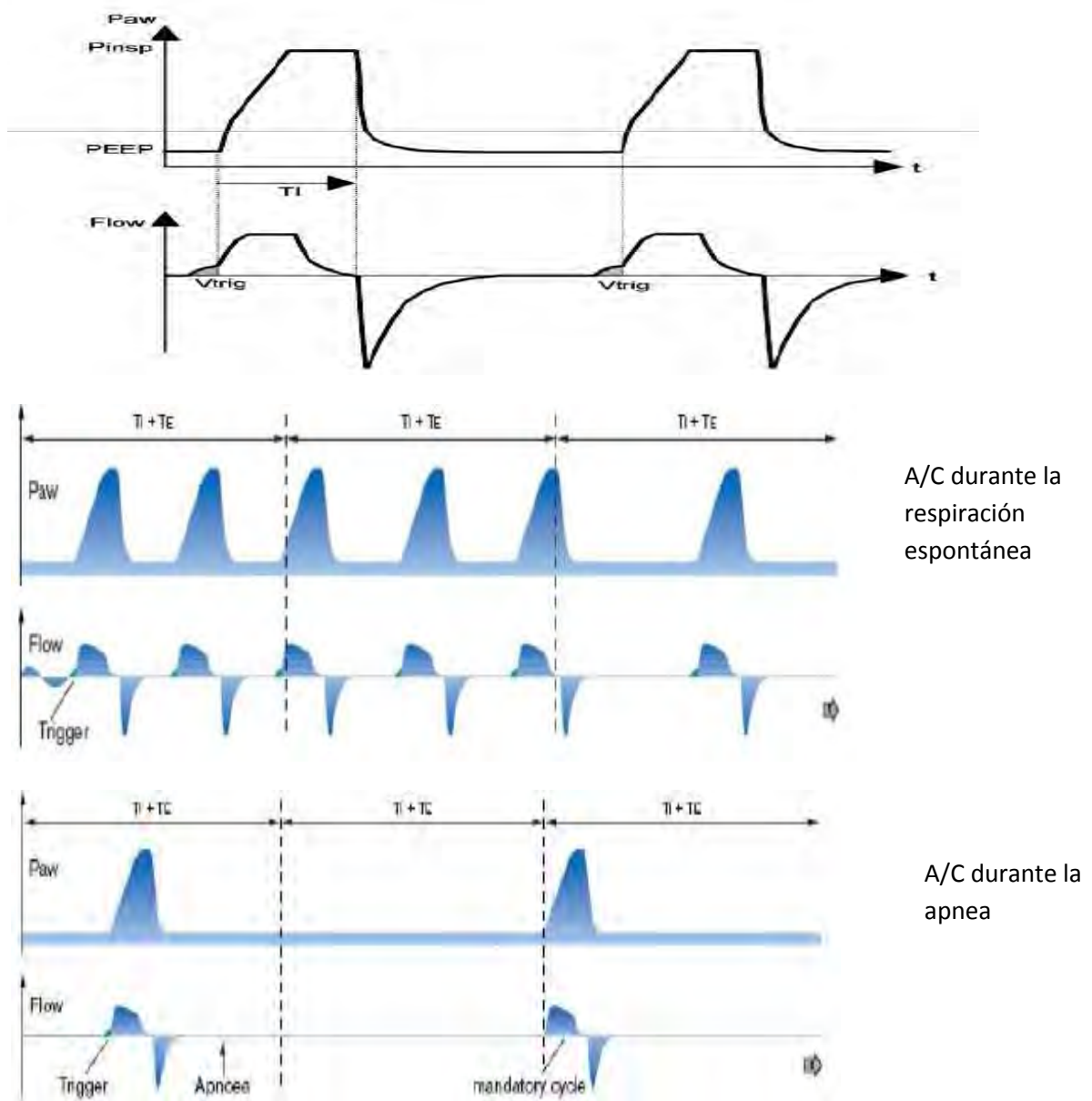


Figura 6.46. Ventilación asistida/controlada (A/C). Ondas de flujo y presión.

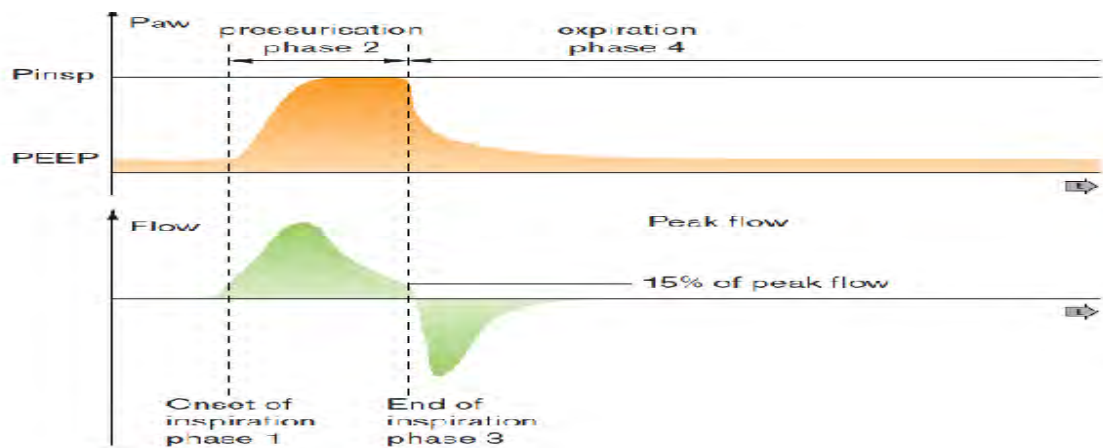


Figura 6.47. PSV: gráficas de presión y flujo.

Tabla 6.28. Control de los parámetros de ventilación mecánica en función de la sincronización.

Modalidad	Inicia inspiración	Frecuencia	T insp	PIP
CMV (IPPV / IMV)	Respirador	Respirador	Respirador	Respirador
SIMV	Paciente	Respirador	Respirador	Respirador
A/C (SIPPV)	Paciente	Paciente	Respirador	Respirador
PSV	Paciente	Paciente	Paciente	Respirador
PSV + VG	Paciente	Paciente	Paciente	Paciente

■ Ventilación mecánica con control de volumen

En la ventilación ciclada por tiempo y limitada por presión, el V_t administrado depende de la distensibilidad (CI) pulmonar. Si ésta disminuye, el V_t va a ser menor o igual que el pico de presión (PIP). Además, cambios rápidos en CI, como sucede después de la aplicación de surfactante, pueden dar lugar a un aumento excesivo de V_t . Debido al conocimiento del daño que el volutrauma o el atelectrauma puede causar, diferentes equipos de ventilación han ido incorporando estrategias de control del volumen tidal como forma de ventilación. Hay distintas formas de emplear la ventilación por volumen (limitada, controlada o con volumen garantizado), dependiendo básicamente del tipo de respirador empleado, que puede medir el volumen en el respirador o en el paciente, el V_t actual inspiratorio o espiratorio, y ajustarlo a lo programado en la misma respiración o en la siguiente. Estas modalidades de volumen pueden emplearse con cualquiera de las modalidades sincronizadas (A/C, SIMV o PSV)

Ventilación con volumen garantizado (VG)²⁶⁵

Es una forma de ventilación limitada por presión (figuras 6.48 y 6.49), generada por el respirador Draeger Babylog 8000, en la que el operador programa un V_t que el equipo ajusta incrementando o reduciendo la presión (PIP) de los ciclos siguientes de ventilación según el V_t espiratorio medido (de entrada, tarda de 6-8 respiraciones en proporcionar el V_t seleccionado). Se establece un límite de presión de 4-5 cm de H_2O por encima de los valores iniciales al programar. Se permiten cambios máximos de 3 cm de H_2O en cada respiración, para evitar cambios bruscos que darían lugar a un V_t excesivo. Este hecho, junto con el que se emplee el V_t exhalado de la respiración previa, hace que, si hay cambios rápidos de la CI o del esfuerzo respiratorio del recién nacido, se necesiten varios ciclos para conseguir el volumen ajustado. Si se alcanza el V_t , los descensos de la PIP de trabajo son rápidos; en cambio, los incrementos de la PIP son lentos para proteger el pulmón. Para evitar la entrega de un volumen excesivo, la válvula espiratoria se abre para no administrar más gas, cuando se sobrepasa el 130% del volumen de la respiración previa.

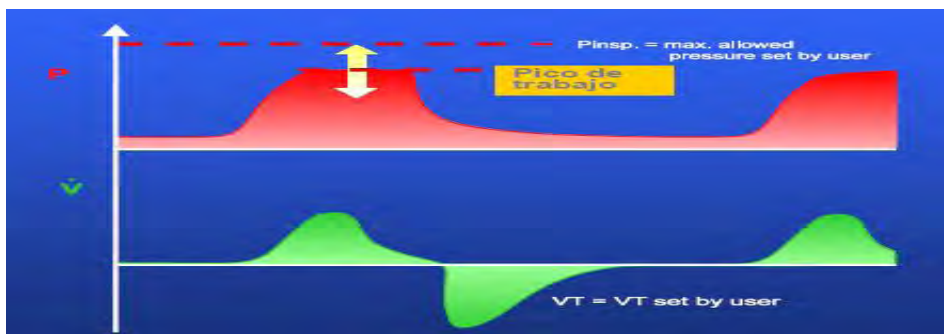


Figura 6.48. Volumen garantizado (VG)

A.

B.

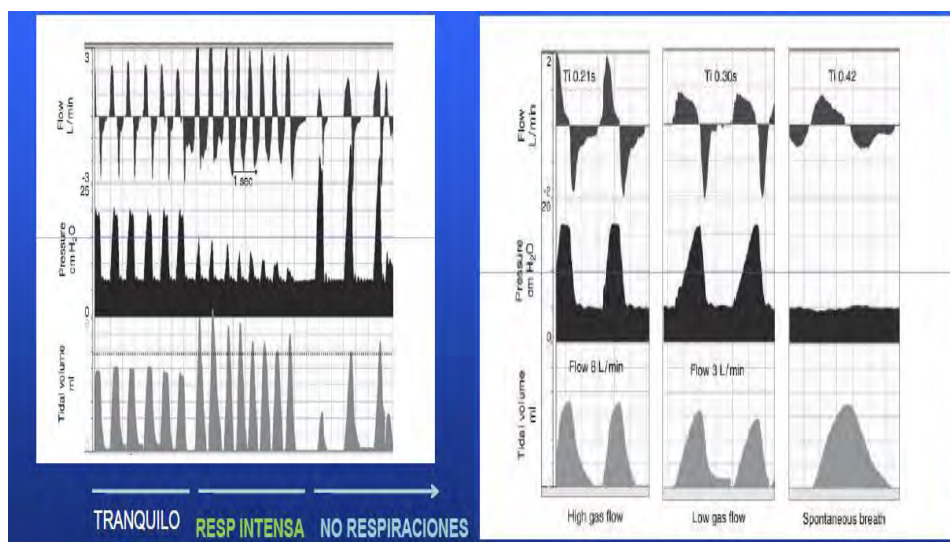


Figura 6.49. A) A/C+VG; B) PSV+VG

El VG reduce la variabilidad del Vt con lo cual, favorece el autodesfate, disminuye el volutrauma, el atelectrauma, las variaciones en el volumen minuto y las fluctuaciones en el flujo cerebral, además de proporcionar una PaCO₂ más estable y menos hipocapnia. El inconveniente es que esta modalidad no es útil cuando hay fugas espiratorias superiores al 40%, ya que las mediciones del Vt infraestiman el volumen real.

Ventilación controlada por volumen

Termina la ventilación cuando un volumen prefijado, medido en el respirador o a la entrada del paciente, ha sido entregado. Hay servocontrol de flujo, que se modifica para introducir el volumen en el tiempo establecido.

Limitada por volumen

Mide el Vt inspiratorio, y termina el ciclo cuando se alcanza ese volumen. No tiene ajuste automático de PIP y no compensa por volumen insuficiente.

■ *Estrategias ventilatorias híbridas*^{184;264}

Presión regulada con control de volumen (PRVC)

Es una modalidad ciclada por flujo en la que la presión se ajusta según el volumen administrado. Se establece el Vt a administrar y un valor máximo de PIP. La primera respiración se controla por volumen y permite calcular la PIP necesaria para entregar el volumen, según la CI. En la respiración siguiente, el flujo es variable. Esta modalidad presenta los mismos patrones de flujo y presión que modalidades limitadas por presión pero controla el volumen en cada respiración y ajusta la PIP en la siguiente. Las mediciones del Vt se realizan en el respirador, por lo que debe compensarse el espacio muerto. El Vt medido utilizado para ajustar la presión es el inspiratorio. Esta forma de ventilación la utilizan equipos Servo 300 y Servo-i (Maquet Critical Care).

Volumen asegurado con control de presión (VAPS)

Se combina el control por presión y volumen, comenzando cada respiración como un ciclo de presión soporte con flujo variable. El respirador mide el volumen entregado cuando el flujo inspiratorio ha disminuido a un nivel prefijado, y se evalúa si ha entrado todo el volumen programado. Si es así, se continúa con el ciclo respiratorio, iniciando la espiración como un ciclo típico de presión soporte ciclado por flujo. Si no es así, se modifica el flujo para permitir la entrada de todo el volumen, con lo que se alarga el tiempo inspiratorio y se incrementa la PIP hasta que se entrega todo el flujo programado. Esta modalidad es incorporada en equipos VIP Gold (Viasys Health Care). El Vt es también inspiratorio por lo que existe el riesgo de que no sea el adecuado en presencia de fugas aéreas.

■ Otras estrategias respiratorias

Ventilación proporcional asistida

En esta modalidad, la presión aplicada se autocontrola para cada respiración espontánea. El paciente controla la frecuencia, el tiempo y la tasa de inflación del pulmón. La presión aplicada aumenta en proporción al V_t y al flujo inspiratorio generado por el paciente, que puede reforzarse para disminuir el trabajo respiratorio¹⁸⁴.

Ventilación controlada por volumen minuto o mandataria minuto

En esta modalidad, se modifica la frecuencia respiratoria en relación con poco o excesivo esfuerzo respiratorio. Si el volumen minuto (V_m) cae por debajo del nivel establecido, los ciclos controlados por volumen se administran a una frecuencia constante²⁶⁶.

Técnica de insuflación traqueal continua

La inyección de un flujo de gas continuo en la parte distal del tubo endotraqueal disminuye el espacio muerto anatómico, facilita el lavado de dióxido de carbono (CO_2) y reduce las necesidades de presión y V_t ¹⁸⁴. Se administra a 0.5 l/min, junto con otras formas de ventilación.

■ Ventilación de alta frecuencia

Es una modalidad ventilatoria que emplea V_t pequeños, inferiores o iguales al espacio muerto anatómico, a una frecuencia respiratoria suprafisiológica (> 180 cpm), manteniendo un volumen pulmonar constante por encima de la capacidad residual pulmonar²⁵⁷. Se han implicado distintos mecanismos en el intercambio gaseoso, consiguiéndose con menores presiones pico y mínimas variaciones en las presiones y volúmenes en el ámbito alveolar, con la disminución de los efectos del volutrauma/barotrauma. La oxigenación depende de la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) y de un buen reclutamiento alveolar. El lavado de CO_2 depende directamente del V_t y de la frecuencia, según la fórmula $V_t^2 \cdot FR$ (frecuencia respiratoria). Este volumen se ajusta variando el desplazamiento del sistema generador de la alta frecuencia del oscilador (aumentando la amplitud o dP), que se adecuará a partir de la medición del V_t y/o a la movilidad torácica junto con el control de la presión parcial de CO_2 transcutánea (pCO_2 TC) o arterial (figura 6.50). Un tiempo inspiratorio inferior a un 40% del tiempo total garantiza una espiración adecuada. El aumento de la frecuencia reduce el V_t , teniendo en cuenta que cada oscilador tiene unas frecuencias óptimas de funcionamiento²⁵⁷.

De los 3 tipos de VAF que se desarrollaron inicialmente (tipo jet, interruptor de flujo y ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), esta última es la utilizada actualmente en la ventilación neonatal. La forma de generar alta frecuencia de cada respirador afecta a su eficacia. Los equipos más utilizados en España son el Draeger Babylog 8000, que utiliza un oscilador de diafragma situado en el circuito espiratorio, realizando espiración activa mediante un jet Venturi e informa sobre el volumen

movilizado durante los ciclos, pero debido a su limitada potencia se emplea principalmente en $< 2000-2500$ g; y el Sensor Medics, un oscilador puro con un potente diafragma situado en el asa inspiratoria, que no se ve limitado por el peso del paciente, pero que no aporta información sobre el volumen movilizado. En el momento actual, generalmente, la VAFO se utiliza como rescate en enfermedades en las que ha fracasado la ventilación mecánica convencional (enfermedad de membrana hialina, aspiración de meconio, bronconeumonía, hipertensión pulmonar persistente neonatal), o en el escape aéreo grave y la hernia diafragmática, en las que se emplea una estrategia de volumen pulmonar bajo ²⁶⁷.

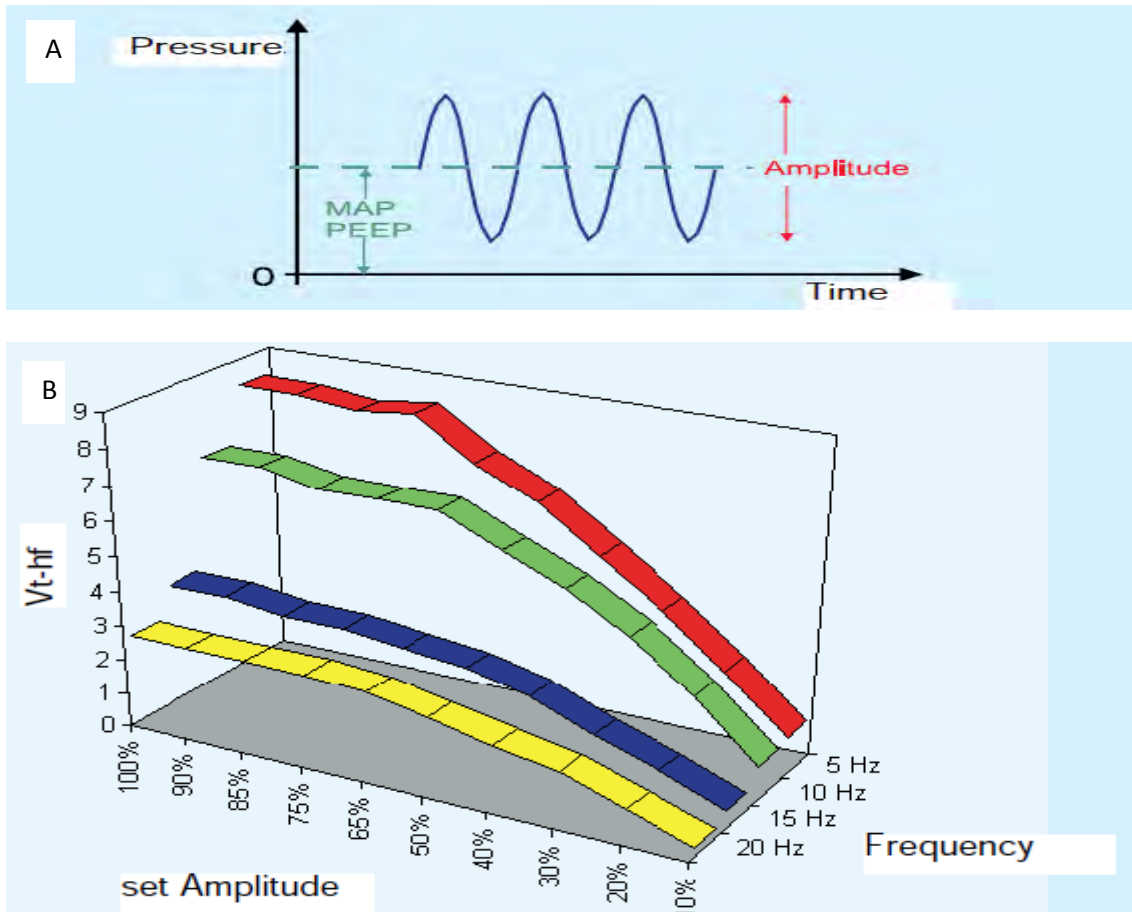


Figura 6.50. Alta frecuencia oscilatoria (VAFO). A. Amplitud, frecuencia y MAP (presión arterial media). B. V_t como función de la amplitud y la frecuencia.

Estrategias ventilatorias

Deben optimizarse estrategias ventilatorias que consigan unos volúmenes de ventilación y oxigenación adecuados y que produzcan el mínimo daño pulmonar. En la actualidad se recomienda usar ventilación sincronizada con volúmenes corrientes bajos (4-6 ml/Kg) y frecuencias elevadas para conseguir un volumen minuto adecuado con la menor presión pico, permitiendo una moderada hipercapnia y evitando la hipocapnia ¹⁸⁵. Además, se intenta optimizar la presión media en la vía aérea (MAP), evitando sobredistensión y atelectasia, ajustando la MAP y la FiO_2 para mantener una adecuada oxigenación ^{184;185}. El tiempo inspiratorio (T_i) deberá oscilar entre 0.3-0.5 segundos con

flujos de 5 a 10 l/min, no siendo conveniente utilizar una ratio I:E invertida en prematuros con SDR. Tiempos inspiratorios cortos y elevados flujos pueden exagerar la maldistribución del gas inspirado, mientras que tiempos inspiratorios muy largos pueden incrementar el riesgo de rotura alveolar y efectos negativos a nivel cardiovascular. En una revisión sistemática²⁶⁸ se evaluaron 5 estudios con un total de 694 pacientes, evidenciándose que los Ti largos estaban asociados con un incremento del escape aéreo (RR 1.56, 1.25-1.94, NNT 8) y un aumento de la mortalidad antes de proceder al alta hospitalaria (RR 1.26, 1.00-1.59), aunque no hubo diferencias significativas en la incidencia de la DBP. La presión al final de la espiración (PEEP) se ajustará entre 4-6 cm H₂O pudiéndose aumentar hasta 8 cm H₂O en situaciones de obstrucción grave de la vía aérea, especialmente si se acompaña de broncomalacia. El uso de altos niveles de PEEP puede ayudar a reducir la resistencia al flujo espiratorio y mejorar la ventilación alveolar. No están recomendados niveles de PEEP por debajo de 3 cm H₂O ya que la capacidad funcional residual (CFR) podría ser reducida. En cuanto al nivel de PIP, generalmente, se suele comenzar con una PIP de 10-20 cm H₂O, la cual se va incrementando en 1-2 cm H₂O hasta conseguir adecuados movimientos torácicos o volúmenes tidal (Vt) entre 3-5 ml/Kg. Es preferible aumentar la eliminación del CO₂ incrementando la frecuencia respiratoria más que aumentando la PIP, ya que el incremento de la PIP elevaría el Vt, induciendo volutrauma. Por la misma razón, si el recién nacido está hipocápnico, la PIP debería ser reducida antes que la frecuencia respiratoria, siempre que el movimiento torácico sea adecuado²⁵⁹.

La situación fisiopatológica del pulmón puede ser muy cambiante en períodos breves pudiendo existir zonas de atelectasia y sobredistensión alveolar, con aumento de la resistencia de la vía aérea y disminución de la distensibilidad. En general, en estas condiciones, se deben emplear frecuencias algo más bajas que en la fase aguda de la enfermedad de membrana hialina y, en los casos de atelectasia, emplear PEEP más altas, incluso con maniobras de reclutamiento, para permitir abrir zonas de hipoventilación alveolar. Además, en caso de atelectasia, se pueden requerir transitoriamente niveles elevados de PIP, los cuáles deben ser reducidos rápidamente. En la tabla 6.29 se exponen las distintas estrategias ventilatorias y los objetivos gasométricos en función de la fase de la enfermedad.

En la fase de SDR, se recomienda una frecuencia respiratoria de 40-60 rpm, con una baja PIP (10-20 cm H₂O), un relativamente Ti corto (0.25-0.4 seg.) y una moderada PEEP (4-5 cm H₂O). En cambio, en la fase de DBP establecida se recomiendan frecuencias respiratorias lentas (20-40 rpm), con largos Ti (0.4-0.7 seg.), pudiendo tolerar niveles de PEEP elevados (7-8 cm H₂O) que pueden mejorar la oxigenación sin aumento de la retención de CO₂. En cuanto a los objetivos gasométricos, en la fase de SDR se deben mantener una PaCO₂ de 45-55 mmHg con un pH arterial entre 7.25-7.35 (pH venoso-capilar > 7.20), una saturación de oxígeno (SatO₂) entre 87-92% y una PaO₂ entre 40 y 60 mmHg. Durante la fase de DBP establecida, la compensación metabólica gradualmente desarrollada, permite niveles más elevados de PaCO₂ (> 55 mmHg) con el mismo pH, debiendo mantener una SatO₂ superior al 90% para prevenir la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale²⁵⁹.

Tabla 6.29. Estrategias ventilatorias según la fase de la enfermedad, con permiso de los autores ²⁵⁹.

Clinical Scenario	Ventilator Settings and Strategies	Targets
RDS (<1 week age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Early therapeutic CPAP 2. Early surfactant 3. Methylxanthines/Vitamin A if indicated 4. Rapid rates (40-60/min) 5. Moderate PEEP (4-5 cm H₂O) 6. Low PIP (10-20 cm H₂O) 7. Short T₁ (0.25-0.4 s) 8. Low tidal volume (3-6 mL/kg) 9. Early extubation to NCPAP/SNIPPV 	SpO ₂ 87-92% pH 7.25-7.35 PaO ₂ 40-60 mm Hg PaCO ₂ 45-55 mm Hg
Evolving BPD (1-4 weeks age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Methylxanthines 2. Slower rates (25-40/min) 3. Moderate PEEP (4-5 cm H₂O) 4. Low PIP (10-20 cm H₂O) 5. Moderate T₁ (0.35-0.45 s) 6. Low tidal volume (3-6 mL/kg) 7. Early extubation to NCPAP/SNIPPV 	SpO ₂ 88-93% pH 7.25-7.35 PaO ₂ 50-70 mm Hg PaCO ₂ 50+ mm Hg
Established BPD (>4 weeks age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Slow rates (20-40/min) 2. Moderate PEEP (4-8 cm H₂O) 3. Lowest PIP required (20-30cm H₂O) 4. Longer T₁ (0.4-0.7 s) 5. Slightly larger tidal volume (5-8 mL/kg) 	SpO ₂ 89-94% pH 7.25-7.30 PaO ₂ 50-70 mm Hg PaCO ₂ 55+ mm Hg

Ventilación mecánica por volumen versus ventilación limitada por presión

En la ventilación ciclada por tiempo y limitada por presión, el Vt administrado depende de la distensibilidad (CI) pulmonar. Si ésta disminuye, el Vt va a ser menor con la misma PIP. Además, cambios rápidos en CI, como sucede después de la aplicación de surfactante, pueden dar lugar a un aumento excesivo de Vt, si no se vigilan cuidadosamente. La ventilación mecánica por volumen tiene como ventajas mantener un Vt constante, disminuir los episodios de hipoxemia y el riesgo de hipocapnia, así como la disminución automática del soporte al mejorar la CI²⁵⁷ (tabla 6.30). Además, la ventilación por volumen produce un incremento menor de los mediadores proinflamatorios en comparación con las modalidades de presión control²⁶⁰. Lista y cols.²⁶⁸ evidenciaron que el análisis del fluido traqueoalveolar de los recién nacidos prematuros con SDR, mostraba niveles más bajos de citoquinas proinflamatorias con PSV+VG en comparación con el PSV solo. El volumen garantizado permite ajustes automáticos de la PIP en respuesta a cambios en la complianza pulmonar y al esfuerzo respiratorio del paciente, dando lugar a un VT más constante y con presiones más bajas.

La principal limitación de la ventilación por volumen es que puede haber variaciones en la medida del Vt, especialmente cuando el flujo no es medido por el conector del tubo endotraqueal. El Vt ideal sería el que conduce a una mínima pero adecuada expansión torácica con un apropiado intercambio gaseoso. Si bien faltan datos sobre el volumen óptimo, los volúmenes pequeños (3 ml/Kg) en la fase aguda, aumentan los marcadores de inflamación pulmonar en relación a los Vt más elevados (5 ml/Kg). Además, en SIMV, los volúmenes de 6 ml/Kg disminuyen los episodios de hipoxemia, comparados con 4.5 ml/Kg²⁶⁸. Parecen que volúmenes de 4.5-6 ml/Kg pueden ser los más aconsejables, pudiendo aumentar o disminuir dependiendo de la elevación del tórax y del intercambio gaseoso.

Keszler and Abusakar ²⁶⁵ evidenciaron que la ventilación con volumen garantizado conduce a una menor duración de la ventilación mecánica. En la revisión sistemática de McCallion y cols. ¹⁸⁶, se evidenció, tras analizar a 178 prematuros en las primeras 72 horas de vida, que la ventilación mecánica por volumen, comparada con la ventilación limitada por presión, disminuye la duración de la ventilación, las tasas de neumotórax y hemorragia intraventricular grave, y tiende a disminuir la de DBP [RR 0.34 (0.11,1.05), NNT=7]. Sin embargo, los ensayos no aportaron datos sobre la tasa combinada de DBP y/o muerte, ni del neurodesarrollo a los 2 años. Wheeler y cols. ²⁶⁹ realizaron una revisión sistemática en la que se incluyeron 12 ensayos clínicos (n=693 recién nacidos de menos de 28 días de edad corregida), observándose que la ventilación por volumen, en comparación con la ventilación limitada por presión, disminuía la tasa combinada de muerte o DBP [RR 0.73 (IC 95% 0.57-0.93), número necesario de pacientes a tratar, NNT, 8 (IC 95% 5-33)], así como la tasa de neumotórax [RR 0.46 (IC 95% 0.25-0.84), NNT 17 (IC 95% 10-100)], el número de días de ventilación [diferencia de medias ponderadas -2.36 (IC 95% -3.9 a -0.8)], la hipocapnia [RR 0.56 (IC 95% 0.33-0.96), NNT 4 (IC 95% 2-25)] y la tasa combinada de leucomalacia periventricular o grado de hemorragia intraventricular 3-4 [RR 0.48 (IC 95% 0.28-0.84), NNT 11 (IC 95% 7-50)].

Tabla 6.30. Ventajas e inconvenientes de la ventilación limitada por volumen en relación con la limitada por presión, con permiso de los autores ²⁵⁹.

	Limitada por presión	Limitada por volumen
Ventajas	<p>Mejor distribución del gas al mantener PIP durante toda la inspiración</p> <p>Disminuye el trabajo respiratorio al dar flujo alto inicial</p> <p>Controla el PIP (↓ riesgo de barotrauma)</p>	<p>Destete automático según mejora la CI pulmonar</p> <p>Mantiene Vt constante ↑ lineal del Vm al ↑ Vt</p> <p>↓ episodios de hipoxemia ↓ riesgo de hipocapnia</p>
Inconvenientes	<p>Vt variable en relación con los cambios de CI</p> <p>Cambios inconsistente en Vt con cambios en PIP y PEEP</p>	<p>Asincronía relacionada con el flujo</p> <p>La presencia de fugas altera la eficacia</p>

Comparada con la ventilación por presión, el VG reduce la variabilidad del Vt atenuando los episodios espontáneos de hipoxemia inducidos por la hipoventilación. En un ensayo clínico randomizado en el que se incluyeron a recién nacidos con un peso al nacimiento entre 600 y 1500 g, se evidenció que el destete con VG tendía a ser más rápido, particularmente en recién nacidos con menos de 1000 g de peso, aunque la duración total de la ventilación y otros resultados, no mejoraron significativamente ¹⁸⁴.

Ventilación mecánica convencional versus ventilación mecánica sincronizada y comparación entre los diferentes modos de ventilación mecánica sincronizada

La mayoría de los ensayos clínicos en los que se compara la ventilación mecánica convencional, o también conocida ventilación mandatoria intermitente (VMC o VMI), y la ventilación mecánica sincronizada (VMS), se tratan de estudios fisiológicos a corto plazo, de manera que hay muy pocos en los que se demuestren los efectos beneficiosos sobre la supervivencia, HIV, escape aéreo o DBP. Además, estos estudios difieren entre sí en muchos importantes aspectos como el rango de edad gestacional (o peso al nacimiento), tamaño de la muestra (de 30 a más de 800 neonatos), edad a la entrada en el estudio, y el tipo de ventilador usado, lo cual hace que sea difícil generalizar los hallazgos encontrados. También hay que tener en cuenta que algunos de estos estudios miden el efecto de la ventilación sincronizada sobre el destete después de haber estado un tiempo con VMC, por lo que es improbable que la VMS pueda tener efectos beneficiosos sobre el pulmón ya dañado¹⁸⁴. Se ha comprobado que la VMS, en comparación con la VMC, mejora el intercambio gaseoso, da lugar a un Vt más constante, descende la necesidad de sedación y reduce los episodios de hipoxemia. También se ha observado que la VMS disminuye el esfuerzo respiratorio, aunque no parece influir sobre la demanda metabólica asociada con la respiración²⁵⁷.

En la figura 6.51 se representa el riesgo relativo de DBP tras comparar la VMC con la VMS en poblaciones con diferentes riesgos de DBP. En cada uno de los 3 estudios²⁷⁰⁻²⁷² representados, se incluyen al menos 100 pacientes con peso al nacimiento ≤ 2 Kg, evidenciándose una mayor reducción de la DBP con la VMS cuando el riesgo de DBP es elevado en la población control (grupo con VMC). En la revisión sistemática de la Cochrane de 2008, en la que se incluyeron un total de 14 estudios, se comprobó que la VMS, en comparación con la VMC, está asociada con una duración más corta de ventilación mecánica (diferencia de medias ponderadas: -34.8 horas, IC 95% -62.1, -7.4)²⁶² aunque sin observarse una significativa reducción en la incidencia de la DBP.

Aunque la SIMV y la A/C son conceptualmente diferentes, en la práctica comparten similitudes, particularmente durante el fallo respiratorio agudo ya que habitualmente se usan frecuencias elevadas, proporcionando la SIMV similar soporte que la A/C. Sin embargo, estos dos modos de ventilación difieren cuando tiene lugar el destete, al disminuir la frecuencia del respirador²⁶⁹. Diversos estudios indican que la asistencia de cada inspiración espontánea reduce el esfuerzo respiratorio y el gasto metabólico de la respiración cuando se compara la A/C con la SIMV. Además, se ha sugerido también un destete más rápido con la A/C²⁶¹. En la revisión sistemática de la Cochrane antes comentada, se evidencia que la A/C, en comparación con la SIMV, está asociada a una reducción de la duración de la ventilación mecánica durante la fase de destete (diferencia de medias ponderadas: -42.4 horas, IC 95% -94.4, 9.6) así como con una tendencia a disminuir la tasa de DBP²⁶².

En la PSV, de forma similar a la A/C, la asistencia de cada inspiración reduce el esfuerzo respiratorio. Sin embargo, en recién nacidos prematuros con un inconsistente esfuerzo respiratorio y frecuentes episodios de apnea, la PSV sólo podría no ser suficiente por lo que en estos casos se puede combinar con la SIMV. Dicha combinación parece mejorar el Vt y el volumen minuto durante la fase de destete²⁶⁹. Un estudio randomizado²⁷³ mostró que el uso de PSV+SIMV durante las primeras 4

semanas después del nacimiento facilitaba el destete en recién nacidos con peso al nacimiento entre 700 y 1000 g, en comparación con la SIMV sola.

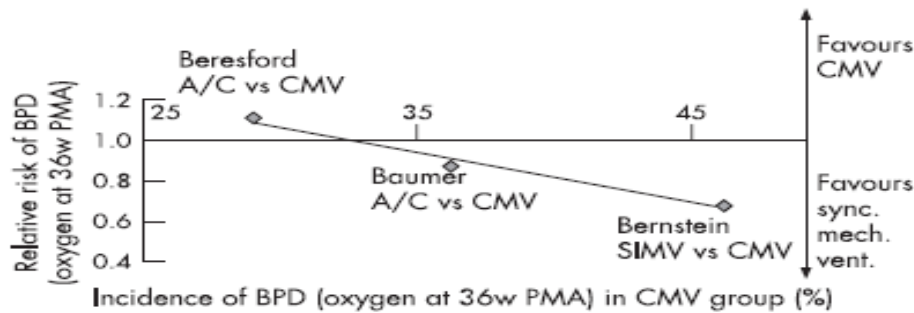


Figura 6.51. Riesgo relativo de DBP en relación a la incidencia de DBP en el grupo control ²⁷⁰, con permiso de los autores ^{271;272}.

Ventilación de alta frecuencia versus ventilación mecánica invasiva

En animales, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (HFOV) se ha asociado con una reducción del barotrauma, volutrauma y de la inflamación debido a una disminución de la activación de los neutrófilos en las vías respiratorias y en el pulmón, así como por un descenso de la concentración de citoquinas en el líquido pulmonar ²⁶⁹. Debido a estos hallazgos, se han realizado diversos estudios (tabla 6.31) para comparar la ventilación de alta frecuencia, con sus distintas modalidades (HFOV; ventilación de alta frecuencia por interrupción de flujo o HIFI; ventilación de alta frecuencia jet o HFJV), y la ventilación mecánica invasiva en el tratamiento del SDR antes y después de la terapia con surfactante. Entre los 6 ensayos ²⁷⁴⁻²⁷⁸ publicados durante la era presurfactante, Clark y cols. ²⁷⁶ demostró un descenso en la incidencia de DBP con HFOV, en comparación con la VMC. Tres ensayos ²⁷⁸⁻²⁸⁰ fueron realizados durante la era postsurfactante. Dos de estos estudios ²⁷⁸ evidenciaron una disminución de la incidencia de DBP entre los recién nacidos a los que se les asignó de forma randomizada la ventilación de alta frecuencia, en comparación con la VMC. En cambio, Wiswell y cols. ²⁸⁰ tuvo que suspender el estudio debido a un incremento de la HIV y de la LPV entre los niños randomizados con HFJV. Entre los 8 ensayos ²⁸¹⁻²⁸⁸ publicados entre los años 1998 y 2003, cuando la terapia con surfactante y SIMV fueron comúnmente usadas, sólo cuatro estudios demostraron un descenso en la incidencia de DBP, dos con el uso de HFOV ^{282;285} y otros dos con el uso de HIFI ^{283;287}. Por otra parte, sólo un estudio ²⁸⁴ evidenció un incremento no significativo de HIV entre los niños tratados con HFOV. Estas diferencias en los resultados al comparar la ventilación de alta frecuencia con la VMC, se deben fundamentalmente a si se han empleado o no estrategias ventilatorias para protección del pulmón. Así, en los estudios donde se han empleado dichas estrategias, no se observan diferencias en los resultados pulmonares y no pulmonares (incidencia de HIV) entre la ventilación de alta frecuencia y la VMC (figuras 6.52 y 6.53) ²⁸⁹.

Con el objetivo de determinar el efecto del uso electivo de la HFOV en comparación con la VMC, sobre la incidencia de DBP, mortalidad y otras complicaciones asociadas con la prematuridad y la ventilación asistida, Cools y cols. ²⁹⁰ realizaron una revisión sistemática en la que se incluyeron 17 estudios con un total de 3652 niños prematuros o con bajo peso al nacimiento con disfunción pulmonar, principalmente SDR. La randomización tuvo lugar en las primeras 12 horas de vida. El

metaanálisis reveló una ausencia de efecto sobre la mortalidad a los 28-30 días de vida o a la edad gestacional corregida a término, y una reducción en el límite de la significación sobre la incidencia de DBP, al comparar la HFOV con la VMC. Los resultados fueron similares en los dos tipos de estrategias ventilatorias de la HFOV, es decir, en la estrategia de alto volumen con bajo oxígeno y en la de alto volumen con alta o inespecífica FiO₂. Algunos subgrupos de ensayos mostraron una reducción significativa en la DBP con la HFOV, cuando el surfactante no fue empleado, cuando no se usaron estrategias de protección pulmonar con la VMC, así como cuando la randomización ocurrió entre las 2-6 horas de vida y la ratio inspiración/espironación empleada en la HFOV fue de 1:2. En el metaanálisis de todos los ensayos, el escape aéreo pulmonar fue más frecuente en el grupo con HFOV. En algunos estudios, se observó una morbilidad neurológica a corto plazo con la HFOV, aunque este efecto no fue estadísticamente significativo. También se observó un efecto adverso con la HFOV sobre el neurodesarrollo a largo plazo en uno de los ensayos, lo cuál no se evidenció en los otros 5 ensayos que investigaron sobre este efecto. Por último, la incidencia de retinopatía de la prematuridad se redujo en el grupo con HFOV.

Tabla 6.31. Alta frecuencia ventilatoria vs ventilación mecánica convencional en RNPT con DBP entre los años 1989 y 2003 ²⁵⁷, con permiso de los autores.

<i>Presurfactant era trials (n = 6)</i>	<i>Number</i>	<i>Study population</i>	<i>Results</i>
HIFI (1989)	673	750–200 g	HFOV: no change in BPD; increase in IVH/PVL
Carlo (1990)	42	1000–2000 g	HFJV: no change in BPD
Keszler (1991)	144	>750 g with PIE	HFJV: improved survival
Clark (1992)	83	<1750 g	HFOV: decrease in BPD
HFO (1993)	176	>500 g	No change in BPD
Ogawa (1993)	92	750–2000 g	HFOV: no change in BPD
<i>Surfactant era trials (n = 3)</i>			
Gerstmann (1996)	125	<35 weeks	HFOV: decrease in BPD and surfactant use
Keszler (1997)	130	700–1500 g; <35 weeks	HFJV: decrease in BPD
Wiswell (1996)	73	>500 g; <33 weeks	HFJV: no change in BPD; increase in severe IVH/PVL; trial stopped early
<i>Surfactant and SIMV era trials (n = 8)</i>			
Rettwitz-Volk (1998)	96	<32 weeks	HFOV: no change in BPD
Plavka (1999)	43	500–1500 g	HFOV: decrease in BPD
Thome (1999)	284	24–30 weeks	HIFI: no change in BPD; increase in air leaks
Moriette (2001)	273	24–29 weeks	HFOV: no change in BPD
Courtney (2002)	498	601–1200 g	HFOV: decrease in BPD
Johnson (2002)	797	23–28 weeks	HFOV: no change in BPD
Craft (2003)	46	<1000 g	HIFI: no change in BPD; increase in air leaks
Van Reempts (2003)	300	<32 weeks	HFOV/HIFI: no change in BPD

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; HFJV, high-frequency jet ventilation; HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; HIFI, high-frequency flow interruption; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation.

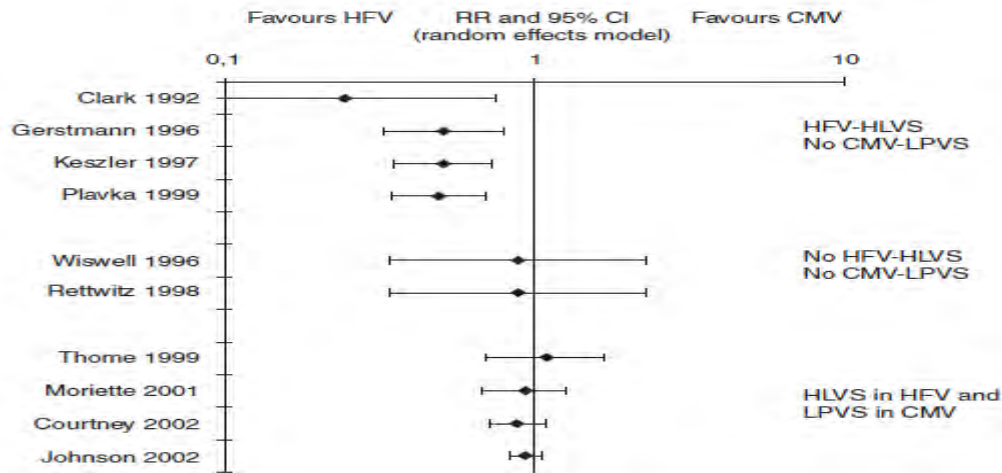


Figura 6.52. Alta frecuencia ventilatoria (HFV) vs. ventilación mecánica convencional (CMV) con o sin estrategias ventilatorias de protección pulmonar (HLVS/LPVS) e incidencia de DBP²⁸⁹, con permiso de los autores.

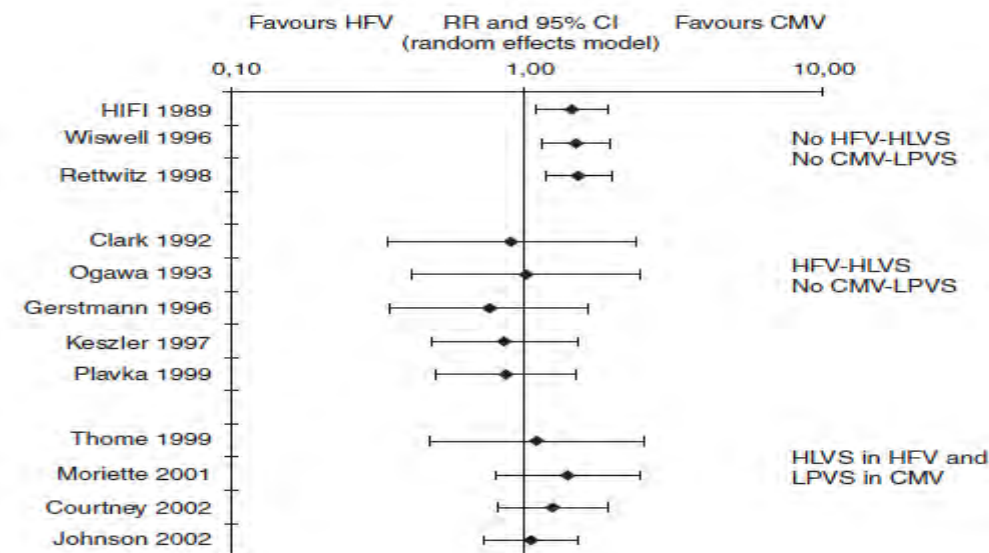


Figura 6.53. Alta frecuencia ventilatoria (HFV) vs. ventilación mecánica convencional (CMV) con y sin estrategias ventilatorias de protección pulmonar (HLVS/LPVS) e incidencia de HIV²⁸⁹, con permiso de los autores .

Thome y cols.²⁹¹ realizaron una revisión sistemática en la que se incluyeron 3 estudios con ventilación de alta frecuencia jet, evidenciando que la optimización de la alta frecuencia ventilatoria con el uso de estrategias de alto volumen, y de la ventilación convencional, con el empleo de estrategias con baja presión y bajo volumen, produce resultados comparables sobre la muerte o la incidencia de DBP (OR 0.87, 0.75-1.00). Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de HIV grave (1.14, 0.96-1.37), aunque el escape aéreo pulmonar (OR 1.23, 1.06-1.44) incrementó significativamente en el grupo con alta frecuencia ventilatoria.

Courtney y cols.²⁸⁵ realizaron un ensayo clínico randomizado multicéntrico (26 UCIN de EEUU) identificando un descenso de la DBP en el límite de la significación con el uso electivo de la HFOV (antes de las 4 horas de vida) entre 500 recién nacidos con peso al nacimiento de 601-1200 g (46 vs 53%; p: 0.046). También se observó una reducción en 7 días de la duración de la ventilación mecánica en el grupo con HFOV, encontrándose también en este grupo, una incidencia más baja de hemorragia pulmonar y un incremento del riesgo de enfisema intersticial pulmonar. Sin embargo, Johnson y cols.²⁸⁶ no demostraron una diferencia en la incidencia de DBP o muerte (figura 6.54) con el uso de HFOV al estudiar a 797 niños con EG entre 23 y 28 semanas (41 vs 41%; p: 0.96) de 25 centros en Reino Unido, Australia y Singapur. A diferencia del estudio de Courtney²⁸⁵, no hubo efecto de la HFOV sobre la hemorragia pulmonar o el escape aéreo. En el estudio de Marlow y cols.¹⁸⁸, el modo de ventilación no tuvo impacto sobre la morbilidad respiratoria y neurológica a los 2 años de vida. Reempts y cols.²⁸⁸ analizaron a 300 niños con menos de 32 semanas de EG, evidenciando una ausencia de beneficio de la HFOV sobre la ventilación convencional en la oxigenodependencia a los 28 días o 36 semanas de EPM así como en los resultados secundarios, incluyendo las anomalías intracraneales, la mortalidad y el neurodesarrollo a los 18 meses.

Con estos hallazgos contradictorios, actualmente no hay una clara evidencia de que el uso electivo de la HFOV sea una estrategia para la protección pulmonar. De hecho, la mayoría de las unidades neonatales emplean la HFOV como estrategia de rescate en lugar de forma profiláctica o electiva.

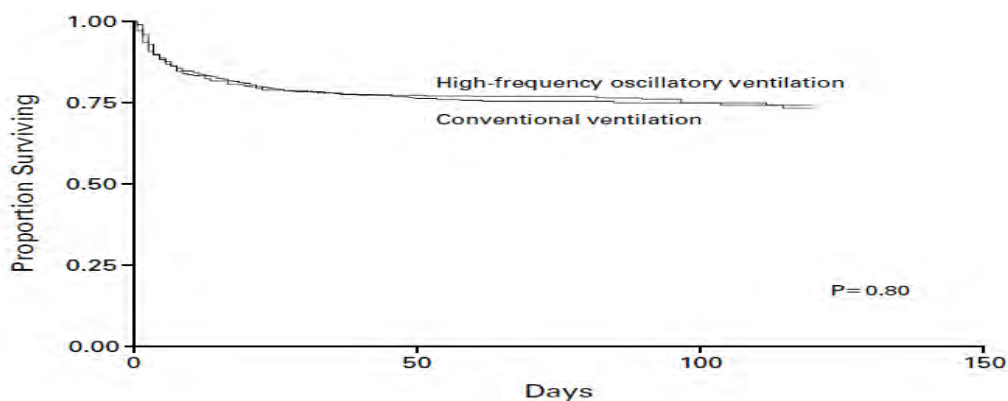


Figura 6.54. Efecto de la HFOV vs ventilación convencional sobre la mortalidad²⁸⁶, con permiso de los autores .

Destete

La retirada de la ventilación mecánica es difícil y debe realizarse muy gradualmente. La ventilación mecánica prolongada puede incrementar la fatiga y asociarse con atrofia de la musculatura diafragmática y con el desarrollo de alteraciones de la vía aérea (traqueomalacia, estenosis subglótica, etc), problemas que deben considerarse en aquellos prematuros en los que fracasa repetidamente la extubación.

En general, los objetivos gasométricos en la ventilación mecánica son mantener una oxigenación en unos rangos de PaO₂ de 50-60 mmHg o de pulsioximetría del 88-92%, y una PaCO₂ en torno a 45-55 mmHg, considerando la hipercapnia permisiva

(PaCO_2 más elevada con $\text{pH} > 7.25$), principalmente en la fase crónica de la enfermedad. Se intentará la extubación lo antes posible si se mantienen los objetivos gasométricos con una $\text{FiO}_2 < 0.35$, $\text{PIP} \leq 15$ cm H_2O y FR de 20-30 cpm en SIMV. Debe valorarse el esfuerzo respiratorio, el Vt de las respiraciones espontáneas, la CI y la resistencia de la vía aérea. En el caso de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, se intentará la extubación cuando los objetivos gasométricos se mantengan con una FiO_2 de 0.3-0.4 y PMA < 8 cm de H_2O , o tras una mejoría del aire extraalveolar. En la tabla 6.32 se exponen los criterios para el fracaso de extubación en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento²⁹².

Kamlin y cols.²⁹³ usaron un test de respiraciones espontáneas para predecir el éxito de la extubación en recién nacidos prematuros con peso al nacimiento inferior a 1250 g. Se demostró que había una alta probabilidad de fallo en la extubación si se producía bradicardia durante más de 15 segundos y/o una caída de la saturación por debajo de 85% a pesar de un incremento de la FiO_2 del 15%. En este estudio no se empleó presión de soporte para las respiraciones espontáneas. La sensibilidad y la especificidad del test para la predicción del éxito de la extubación fue del 97 y 73% respectivamente. Se necesitan más estudios para evaluar si dicho test puede ser usado con seguridad y eficacia.

Tabla 6.32. Criterios para el fracaso de la extubación en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento²⁹², con permiso de los autores .

Criteria	Values
Blood gases	$\text{pH} < 7.25$; $\text{Paco}_2 > 8-9.3$ kPa (60-70 mm Hg)
Inspired oxygen (FiO_2)	$\text{FiO}_2 > 0.6-0.7$ for saturation $> 92\%$ Frequent desaturations
SNIPPV support	$> 26/8$ cm H_2O airway pressures > 19 SIMV rate
Apnoea/bradycardia/ desaturations	Severe, recurrent apnoea requiring bag and mask ventilation

FiO_2 , fractional inspired oxygen; Paco_2 , partial pressure of carbon dioxide; SIMV, synchronous intermittent mandatory ventilation.

Ventilación no invasiva

El interés por disminuir el daño pulmonar, y por consiguiente la incidencia de DBP, ha condicionado un auge en los últimos años sobre el uso de CPAP nasal y ventilación mandatoria intermitente nasal (NIMV) como alternativa a la ventilación mecánica invasiva en recién nacidos con enfermedad respiratoria, especialmente en los más inmaduros.

CPAP nasal

*Definición y efectos fisiológicos*²⁹⁴

La CPAP es la aplicación de una presión mantenida de forma continua en la vía aérea mediante un flujo de gas.

La CPAP aumenta la capacidad residual funcional, evita el colapso alveolar al final de la espiración y, además, aumenta el intercambio gaseoso, con la mejora de la oxigenación. Se han descrito aumentos en los tiempos inspiratorio y espiratorio. También produce una estabilización de la pared torácica (especialmente importante en el recién nacido gran inmaduro), mantiene abierta la vía aérea, conserva surfactante sobre la superficie alveolar, disminuye la asincronía toraco-abdominal y mejora la función diafragmática.

Si se mantiene una presión excesiva, puede producirse una situación de sobredistensión, con un riesgo mayor de neumotórax y aumento del espacio muerto, así como una disminución del volumen corriente, lo cual favorece la hipercapnia. La CPAP con presiones altas puede dar lugar a una disminución del gasto cardiaco por disminución del retorno venoso. También son objeto de estudio las interferencias que puede producir la CPAP nasal en la función laríngea y su repercusión en el control de la respiración y la succión no nutritiva en el recién nacido pretérmino, de especial importancia para el aclaramiento de secreciones de las vías respiratorias altas y contenido gástrico secundario a episodios reflujo gastroesofágico. En el ámbito renal, la CPAP puede producir una disminución de la filtración glomerular, excreción renal de sodio y diuresis, secundarios a la disminución del flujo renal, así como el aumento de la secreción de aldosterona y hormona antidiurética. También se ha descrito que la CPAP afecta a la vascularización mesentérica en recién nacidos pretérmino, lo que disminuye la velocidad del flujo preprandial y posprandial.

Sistemas productores de presión positiva continua en la vía aérea

En la actualidad hay diferentes sistemas productores de CPAP, cada uno con sus ventajas y sus inconvenientes. En cualquiera de ellos se precisa un circuito humidificado con un generador de presión y una interfase para adaptar al paciente.

■ Generadores de presión:

La administración de la mezcla de gas (aire/oxígeno) para producir la CPAP en el sistema puede realizarse mediante un flujo de gas continuo o variable. Inicialmente, durante la década de los años setenta y ochenta, el único sistema existente era el flujo de gas continuo. A partir del año 1988, se desarrolló el sistema de flujo variable con bastante difusión y aceptación hasta el momento actual.

En el sistema de flujo continuo, la fuente de gas se mantiene a un flujo constante y la CPAP se puede obtener con el aumento de la resistencia al final del asa espiratoria del circuito mediante distintos sistemas. En los ventiladores convencionales, se produce fundamentalmente mediante una válvula espiratoria que se ajusta para obtener el grado de presión deseado. La CPAP de burbujas con sello bajo agua es un sistema sencillo, en la que la presión se produce sumergiendo bajo agua el asa espiratoria del circuito, y en que la profundidad es directamente proporcional al nivel de presión que se quiera obtener. Hay varios trabajos sobre el efecto de la vibración secundaria al burbujeo en el

intercambio de gas y la mecánica respiratoria, en los que se indica un aumento en el intercambio gaseoso y en la oxigenación, pero la aplicación de la CPAP de burbujas es intratraqueal. Morley y cols.²⁹⁴, al aplicar el sistema con las cánulas de Hudson, no encontraron evidencia de una ventilación mejor, ni oxigenación en relación con el burbujeo.

En los sistemas de flujo variable, la presión se consigue mediante las variaciones en el flujo. Utilizan piezas nasales específicas que se sitúan cerca del paciente y generan la presión, mediante el flujo del asa inspiratoria, para convertirlo en un jet o chorro a presión, a la vez que permiten la salida del flujo espiratorio funcionando como válvulas de escape. Los sistemas de flujo variable han demostrado más uniformidad en el grado de presión mantenida, así como una disminución mayor del trabajo respiratorio respecto a los de flujo continuo²⁹⁴.

■ Interfases²⁹⁴

La aplicación de la CPAP nasal en el recién nacido se puede realizar utilizando diferentes interfases: cánulas mononasales, mascarillas faciales, mascarillas nasales y las cánulas binasales cortas o largas.

Las cánulas mononasales, que en la mayoría de los casos son tubos intratraqueales cortados, se pueden introducir 1-2 cm para su aplicación nasal o 4-5 cm para situarlos a nivel de la orofaringe. Aunque todavía se utilizan en algunas unidades, presentan la desventaja de la pérdida de presión por la nariz contralateral, y el aumento de resistencias secundario a la longitud de la cánula o tubo.

Las mascarillas faciales se utilizaron en la década de los años setenta en recién nacidos, pero cayeron en desuso por su fijación difícil, la incapacidad para conseguir un buen sello y la complicación añadida al colocar una sonda gástrica, así como por su asociación con la distensión gástrica y la hemorragia cerebelar²⁹⁴.

Las mascarillas nasales también se usaron en la década de los años setenta, pero fueron perdiendo popularidad por la dificultad para conseguir un buen sello y la tendencia a la obstrucción nasal. Desde hace unos años, se utilizan unas nuevas mascarillas nasales de materiales más suaves que permiten un sello mejor. No se han publicado datos comparativos con otras interfases en relación con efectividad o efectos adversos²⁹⁴.

Las cánulas binasales son el método más frecuente para administrar CPAP nasal. Pueden ser largas (nasofaríngeas) o cortas (nasales). Las nasofaríngeas proporcionan una CPAP efectiva y son de fácil fijación, pero presentan cierta dificultad para su inserción, un aumento en las resistencias por su mayor longitud, y sus complicaciones más frecuentes son la obstrucción por secreciones o por doblarse en la orofaringe. Las cánulas binasales cortas son el método más simple y efectivo, aunque requieren un entrenamiento por parte del personal para su inserción, fijación y mantenimiento correctos. Se estudió la posibilidad de que pudieran producir un aumento del trabajo respiratorio por la resistencia del flujo de aire durante la espiración, que se solucionó con el diseño de los dispositivos de los sistemas de flujo variable que favorecen la salida de aire durante la espiración²⁹⁴. En un metaanálisis se concluye que las cánulas binasales cortas presentan una efectividad mayor para reducir la tasa de reintubación en

recién nacidos pretérmino, en relación con las mononasales, y se indica una efectividad mayor para el tratamiento de la dificultad respiratoria inmediata en el prematuro respecto a las nasofaríngeas²⁹⁵.

Parámetros óptimos

Para la aplicación de la CPAP nasal en la práctica clínica diaria es importante tener en cuenta tanto las características del paciente como las de su enfermedad. En términos generales, se considera una presión mínima de 5 cm de H₂O, que se puede ir aumentando hasta 7-8 cm de H₂O, o incluso 10 cm de H₂O si se precisa, especialmente en niños con enfermedad de las membranas hialinas (EMH), en que se valoren la situación clínica, las necesidades de oxígeno y el grado de insuflación pulmonar mediante radiografía²⁹⁶.

No hay criterios concretos para la retirada de la CPAP nasal. En general, se cree que se debe esperar a que el niño se encuentre estable, sin presentar episodios de apnea, con necesidades bajas de oxígeno y con una presión no mayor de 5 cm de H₂O²⁹⁶.

Uso clínico

Dados los efectos fisiológicos descritos, la aplicación en la práctica clínica de la CPAP nasal es muy amplia, incluye enfermedades variadas tanto en los recién nacidos pretérmino, como en niños a término (tabla 6.33).

Tabla 6.33. Indicaciones de uso clínico de la presión positiva continua en la vía aérea en el recién nacido.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> SDR <input type="checkbox"/> Postextubación y manejo respiratorio postoperatorio <input type="checkbox"/> Síndrome de aspiración de meconio (SAM) <input type="checkbox"/> Taquipnea transitoria del recién nacido <input type="checkbox"/> Enfermedad de membrana hialina (EMH) <input type="checkbox"/> Displasia broncopulmonar <input type="checkbox"/> Edema pulmonar <input type="checkbox"/> Hemorragia pulmonar <input type="checkbox"/> Neumonía <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardiaca congestiva <input type="checkbox"/> Reanimación en sala de partos <input type="checkbox"/> Apnea de la prematuridad <input type="checkbox"/> Laringo, traqueo y/o broncomalacia <input type="checkbox"/> Parálisis diafragmática |
|--|

Sus indicaciones clínicas más claras están centradas en el recién nacido prematuro: postextubación, apnea de la prematuridad, tratamiento inicial de la EMH y, actualmente en discusión, su uso durante la reanimación en la sala de partos.

■ Postextubación

Los recién nacidos pretérmino que han precisado intubación intraqueal y ventilación mecánica tienen un riesgo alto de fallo respiratorio tras la extubación. En un

metaanálisis de la Cochrane²⁹⁷ se evidencia que cuando la CPAP nasal es aplicada en recién nacidos prematuros que han sido extubados tras un periodo de tiempo sometidos a IPPV, se reduce la incidencia de eventos adversos clínicos (apnea, acidosis respiratoria e incremento de requerimientos de oxígeno) y por tanto, la necesidad de soporte respiratorio adicional [RR 0.62 (0.49, 0.77), NNT 6 (4,10)], por lo que se concluye que el uso de la CPAP nasal tras la extubación es un método efectivo para prevenir el fracaso de ésta.

■ Apnea de la prematuridad

En cuanto al uso de CPAP nasal para el tratamiento de la apnea de la prematuridad, solamente hay un estudio que compara CPAP frente al uso de teofilina²⁹⁸, en el que se utiliza CPAP a través de mascarillas faciales con presión de 2-3 cm de H₂O en recién nacidos de < 32 semanas de edad gestacional. En este estudio, la teofilina presenta más efectividad que la CPAP para el tratamiento de la apnea. En una revisión de la Cochrane, se concluye que es necesaria más información y más estudios al respecto²⁹⁹. En la práctica clínica, el uso de la CPAP nasal para tratar la apnea en el prematuro está muy extendido en las distintas unidades neonatales.

■ Displasia broncopulmonar

Finer y cols.³⁰⁰ realizaron un ensayo randomizado y multicéntrico con diseño factorial 2x2, en el que se incluyeron a 1316 recién nacidos entre 24-27⁺⁶ semanas de EG, a los que se les asignó de forma aleatoria, en el paritorio, a intubación+surfactante, o CPAP nasal. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con CPAP y el grupo con surfactante, en cuanto a la incidencia de muerte o DBP (47.8% y 51% respectivamente; RR para CPAP: 0.95; IC 95% 0.85-1.05) después de ser ajustado por EG y centro. Los resultados fueron similares cuando la incidencia de DBP fue analizada por separado, definida como cualquier necesidad de suplemento de oxígeno a las 36 semanas (48.7% y 54.1% respectivamente; RR con CPAP: 0.91; IC 95%, 0.83-1.01). Sin embargo, los niños que recibieron tratamiento con CPAP, en comparación con los que recibieron surfactante, requirieron con menos frecuencia intubación o corticoides postnatales para tratamiento de la DBP ($p < 0.001$), precisaron menos días de ventilación mecánica ($p = 0.03$) y tuvieron más probabilidad de sobrevivir sin necesidad de ventilación mecánica a los 7 días de vida ($p = 0.01$). La incidencia de efectos adversos neonatales no diferió significativamente entre ambos grupos (neumotórax, enterocolitis necrotizante, DAP, HIV grave o ROP grave). Se concluyó que la CPAP nasal se podía considerar como una alternativa a la intubación+surfactante en recién nacidos prematuros.

En otro ensayo randomizado multicéntrico³⁰¹ se incluyeron a 610 recién nacidos entre 25-28 semanas de EG, a los que se les asignó de forma aleatoria a CPAP ($n = 307$) o intubación ($n = 303$) a los 5 minutos después del nacimiento. Los resultados fueron medidos a los 28 días de vida, a las 36 semanas de EG y antes del alta. A las 36 semanas de EG corregida, el 33.9% de los niños del grupo con CPAP, murieron o tuvieron DBP, en comparación con el 38.9% de los niños asignados a intubación+ventilación mecánica (OR a favor de la CPAP: 0.80; IC 95%, 0.58-1.12; $p = 0.19$). A los 28 días, hubo un riesgo más bajo de muerte o necesidad de oxigenoterapia en el grupo con CPAP (OR: 0.63; IC 95%, 0.46-0.88; $p = 0.006$). En general, hubo poca diferencia en la mortalidad. En el grupo con CPAP, el 46% de los niños fueron

intubados durante los primeros 5 días de vida, y el uso de surfactante fue reducido a la mitad. La incidencia de neumotórax fue del 9% en el grupo con CPAP, en comparación con el 3% en el grupo sometido a intubación+ventilación mecánica ($p < 0.001$). No hubo otros efectos adversos graves. El grupo con CPAP precisó también menos días de ventilación.

Narendran y cols.³⁰² realizaron un estudio observacional en el que se incluyeron a 171 pacientes (401-1000 g) para comparar los resultados de muerte o requerimiento de oxígeno a las 36 semanas entre los años 1998-1999, y 2000-2001, obteniéndose una mejora del 10% en los resultados (68% vs 78%) aunque sin lograr significancia estadística, cuando la CPAP fue usada como modo inicial de soporte respiratorio. Estos resultados contrastan con el estudio observacional de De Klerk³⁰³, en el que se evidenció una mejora significativa a los 28 días de vida en los resultados de DBP y muerte o DBP, en la era en la que la CPAP fue usada con más frecuencia.

Con el objetivo de analizar el efecto del soporte respiratorio inicial sobre la supervivencia sin broncodisplasia a las 36 semanas de EG, se realizó un estudio observacional prospectivo³⁰⁴ en el que se incluyeron a 329 recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de EG, los cuales fueron clasificados en 4 grupos según el soporte respiratorio precisado en las primeras dos horas de vida: oxígeno ambiental (grupo 1); CPAP (grupo 2); intubación/surfactante/extubación o INSURE (grupo 3); y prolongada ventilación mecánica, definida como la necesidad de ventilación mecánica durante más de 2 horas (grupo 4). El 49% de los pacientes no necesitaron intubación y el 68.4 % no precisó ventilación mecánica prolongada. La supervivencia libre de DBP a las 36 semanas de EG fue del 72%: 12.5% para los menores de 25 semanas, 56.5% para los de 26-28 semanas de EG, y 93.4% para los de más de 28 semanas (Figura 6.55). Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de DBP entre los distintos grupos de soporte respiratorio. En los niños del grupo I fue del 100%, en el grupo 2 del 88.3%, en el grupo 3 del 76.6% y en el grupo 4 del 36.5% ($p < 0.01$). Entre el grupo con CPAP y el grupo con INSURE no hubo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 6.56). Se realizó una curva ROC para establecer el umbral de EG a partir del cual la necesidad de ventilación mecánica era el mejor predictor para el desarrollar DBP. Se evidenció que después de las 26 semanas, la necesidad de ventilación mecánica prolongada predecía el desarrollo de DBP con una sensibilidad del 89.5% y una especificidad del 67%.

Sandri y cols.³⁰⁵, en un ensayo multicéntrico, evidenciaron que no había diferencia en la incidencia de DBP en niños entre 28 y 31 semanas de EG tratados con CPAP profiláctico (cuando se emplea justo después de nacer independientemente del estado respiratorio del recién nacido) y CPAP terapéutico (cuando se administra después de la identificación clínica de distrés respiratorio en el recién nacido). Sin embargo, en un metaanálisis³⁰⁶ no se observó evidencia de que el uso de CPAP nasal profiláctico, en recién nacidos de < 32 semanas de EG y/o peso al nacimiento de menos de 1500 g, fuera efectivo para reducir la incidencia de DBP, encontrándose además una tendencia hacia un incremento en la incidencia de HIV en los niños que recibían CPAP profiláctico. En otro metaanálisis³⁰⁷ en el que se evalúan 6 estudios con un total de 165 niños, la CPAP terapéutica temprana estuvo asociada con una reducción en el uso de ventilación mecánica (RR 0.55, NNT 6), pero sin encontrar evidencia sobre la mortalidad o la DBP. Sin embargo, muchos de los ensayos incluidos en el metaanálisis se realizaron hace más de 20 años, por lo que no está claro que estos resultados sean

aplicables a niños más pequeños e inmaduros, en la era del surfactante y de los corticoides antenatales. Kirchner y cols.³⁰⁸ compararon los resultados neonatales de su unidad (niños con peso al nacimiento entre 401 y 1500 g) con la Vermont Oxford Neonatal Network (VONN). La incidencia de DBP fue del 14-32% en comparación con el 27-39% de la VONN. Esta diferencia fue atribuida a la temprana estabilización de los niños con CPAP nasal y al uso restrictivo de la ventilación mecánica. También se evidenció una baja evidencia de DBP (7-10%) en los niños de menos de 1500 g del Children`s Hospital de New York en comparación con los datos de la VONN (31-36%) durante los años 1998-2000 debido al uso temprano de la CPAP³⁰⁹. Latini y cols.³¹⁰ evidenció una incidencia de DBP del 1.39% (1/72 recién nacidos de extremo bajo peso al nacer) usando la estrategia de CPAP nasal, con intubación sólo si PaCO₂ era superior a 70 mmHg y/o se precisaba una FiO₂ de más de 0.7 para mantener una saturación igual o superior al 92% o si habían presentado severos o recurrentes episodios de apnea.

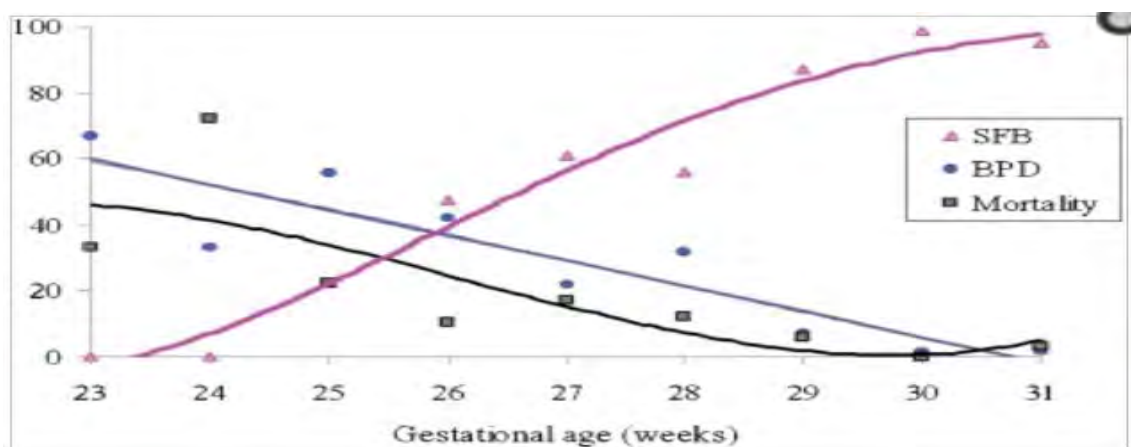


Figura 6.55. Supervivencia libre de DBP (%) por EG³⁰⁴, con permiso de los autores.

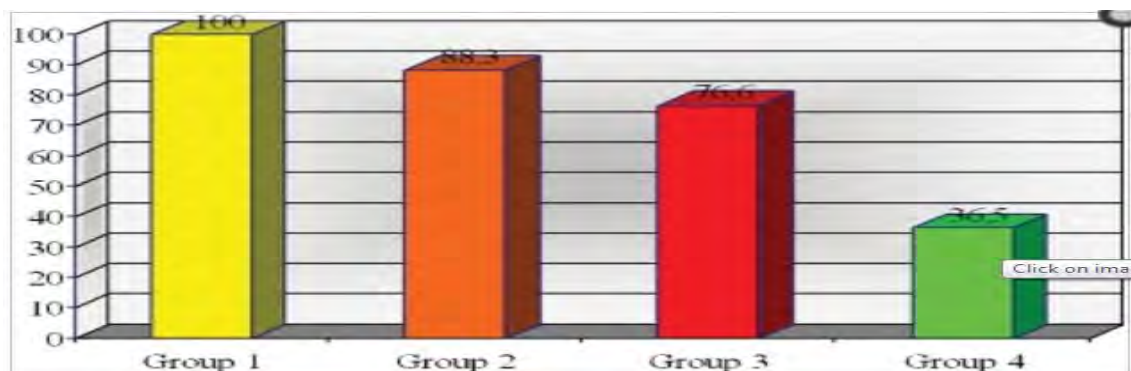


Figura 6.56. Supervivencia libre de DBP (%) según los distintos grupos de soporte respiratorio³⁰⁴, con permiso de los autores.

■ INSURE (Intubación-SURfactante-Extubación)

Una de las dudas respecto al tratamiento inicial de la EMH con CPAP es la administración del surfactante, cuándo y cómo. En 1994, Verder y cols.³¹¹ publicaron un estudio en el que administraban surfactante en prematuros tratados inicialmente con

CPAP (intubados para la administración de surfactante y extubados nuevamente a CPAP), en los que se redujo de forma significativa la necesidad de ventilación mecánica respecto al grupo tratado únicamente con CPAP. A este método se le denominó INSURE (Intubación-SURfactante-Extubación).

Se sabe que la ventilación mecánica puede inducir varios grados de daño pulmonar así como una respuesta inflamatoria que puede ser responsable de la inactivación del surfactante. Se ha visto en ratones prematuros, que la administración de surfactante seguida de ventilación mecánica, produce una peor respuesta que cuando se administra surfactante tras una respiración espontánea³¹². Thomson y cols.³¹³ aplicaron este método en babuinos extremadamente prematuros de 125 días de gestación (la edad gestacional a término en estos animales es de 185 días). En contraste con las descripciones previas de daño pulmonar ocurridas en prematuros babuinos tratados con ventilación mecánica, la evaluación a los 28 días de vida de los babuinos tratados mediante el método INSURE, mostró una leve evidencia de daño pulmonar con mínima fibrosis e inflamación y una complianza pulmonar similar a la de babuinos de 156 días.

Bohlin y cols.³¹⁴ realizaron un estudio descriptivo retrospectivo en dos centros de Estocolmo en el que se incluyeron a 420 recién nacidos con EG entre 27 y 34 semanas y SDR moderado-severo. En el centro Karolinska Huddinge o KH (n=155) se comparó la incidencia de ventilación mecánica entre dos periodos de 5 años, antes (1993-97) y después (1998-2002) de la introducción del INSURE. En el otro centro, Karolinska Solna o KS (n=265), la comparación también se produjo entre los mismos periodos de tiempo pero en este caso, el método que se aplicó fue intubación seguida de administración de surfactante y ventilación mecánica. Tras la implantación del método INSURE (a partir de 1998), en el centro KH se redujo el número de niños con ventilación mecánica al 50% ($p < 0.01$). En el segundo periodo de tiempo (1998-2002), los recién nacidos fueron más inmaduros, con un peso más bajo y el surfactante se administró en mayor número de casos (62 versus 24%) y a una edad más temprana con menor grado de SDR. Las complicaciones como la muerte, HIV y la ROP, no se vieron alterados después de la introducción de INSURE. Además, tampoco disminuyó la incidencia de la DBP, al igual que en otros ensayos previos publicados^{315,316}. A diferencia del centro KH, en el centro KS no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de ventilación mecánica entre los dos periodos de tiempo. Por otra parte, sólo el 17% de los recién nacidos a los que se le aplicó el método INSURE requirieron más de una dosis de surfactante, a diferencia del centro KS, donde el 58% precisó múltiple dosis durante el segundo periodo de tiempo. La explicación de dicho hecho puede ser que el método INSURE da lugar a una mayor, rápida y sostenida mejora de la oxigenación (figura 6.57). Estos datos concuerdan también con el estudio de Dani y cols.³¹⁷, en el que se evidencia que ninguno de los niños con inmediata restitución de la CPAPn después de la administración de surfactante, precisó una segunda dosis de surfactante, en comparación con el 50% que sí precisó una nueva dosis en el grupo de niños con ventilación mecánica tras administración de surfactante.

El futuro podría ser el uso de surfactante en forma de aerosol para conseguir el efecto terapéutico del método INSURE evitando la intubación. Hasta la fecha, sólo hay un pequeño estudio en el que se desarrolla este tema³¹⁸. Se necesitarían más estudios para confirmar la dosis y el tamaño de la partícula para mantener activo el surfactante una vez administrado en forma de aerosol.

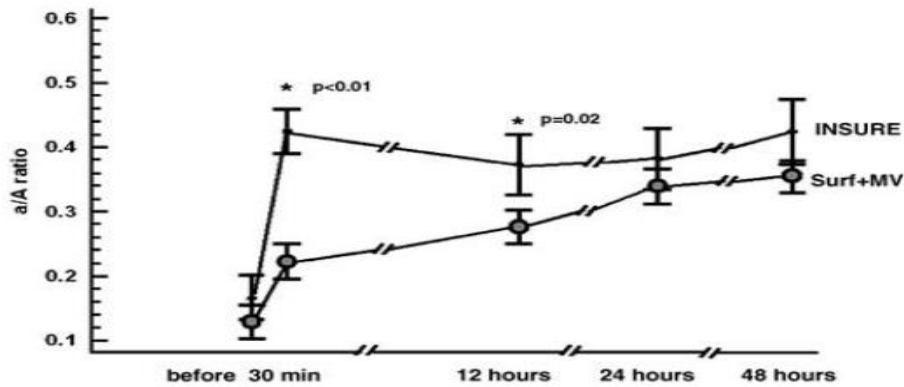


Figura 6.57. Oxigenación (cociente arterial-alveolar o a/A ratio) en niños sometidos a método INSURE y en niños con ventilación mecánica tras administración de surfactante³¹⁴, con permiso de los autores.

■ Reanimación en sala de partos

En el momento actual también está en discusión el uso de CPAP durante la reanimación en la sala de partos, utilizada por determinadas unidades con buenos resultados a corto y largo plazo³¹⁹. En algunos estudios se ha demostrado su efectividad para acortar la duración del soporte respiratorio y disminuir la tasa de intubación y surfactante³²⁰. Morley y cols.³⁰¹ realizaron un estudio aleatorizado en el que se empleó la CPAP nasal en la sala de partos en prematuros entre 25 y 28 semanas de edad gestacional, evidenciándose una duración menor de la ventilación mecánica y de las necesidades de oxígeno, aunque sin encontrar diferencias en la incidencia de muerte o DBP. A continuación se propone un algoritmo (Figura 6.58) para el tratamiento del SDR usando ventilación no invasiva desde la sala de partos, en función de la edad gestacional y la gravedad del SDR³²¹.

*Complicaciones/efectos adversos*²⁹⁴

El problema más frecuente en el uso clínico de la CPAP es el relacionado con la adecuada fijación y el mantenimiento de las diferentes piezas nasales, que precisan de personal entrenado para mantenerlas correctamente posicionadas y libres de secreciones. Se han descrito deformidades y lesiones nasales, que pueden presentarse con distintos grados de gravedad, desde eritema o erosiones leves, a casos de necrosis del tabique o la columna.

La sobredistensión o hiperinsuflación pulmonar es otra de las complicaciones relacionadas con la CPAP nasal al utilizar presiones excesivas, o en casos de presión positiva al final de la espiración (PEEP) inadvertida. La sobredistensión puede ocasionar hipoxemia e hipercapnia, y también se asocia con un aumento en la frecuencia de neumotórax y neumomediastino, aunque esta complicación ha sido escasamente reportada en los estudios aleatorizados³⁰¹.

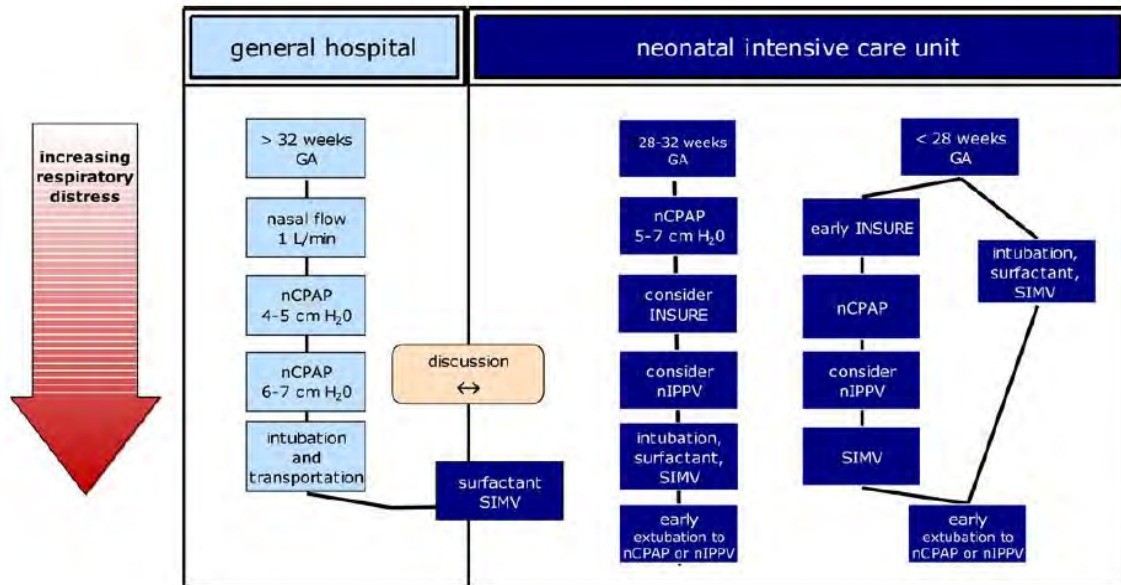


Figura 6.58. Propuesta de algoritmo para el tratamiento del SDR en RNPT ³²¹, con permiso de los autores.

La perfusión mesentérica disminuye en los recién nacidos prematuros con el uso de la CPAP nasal. La distensión abdominal secundaria a la acumulación de aire es frecuente, a pesar de una colocación correcta de una sonda orogástrica o nasogástrica. No se ha demostrado relación con el desarrollo de enterocolitis necrosante. No se han publicado casos de perforación gástrica con el uso de CPAP nasal.

Contraindicaciones ²⁹⁴

El uso de CPAP nasal se encuentra contraindicado en ciertas malformaciones congénitas, como la hernia diafrágica congénita, la fístula traqueoesofágica, la atresia de coanas, el paladar hendido completo o las atresias intestinales. No se recomienda su uso en pacientes muy inestables, tanto desde un punto de vista respiratorio, como hemodinámico.

Ventilación mandatoria intermitente nasal (NIMV)

Definición y efectos fisiológicos

La NIMV incluye cualquier modo de ventilación que manda presiones positivas durante un ciclo respiratorio, con aumentos fásicos en la presión de la vía aérea, sin la presencia de un tubo intratraqueal. Estas fases de aumento de presión pueden estar sincronizadas o no con el esfuerzo respiratorio del paciente, y el beneficio es mayor en el primer caso ³²².

Además de los efectos fisiológicos propios de la CPAP, en estudios realizados con NIMV sincronizada se ha demostrado un aumento de los volúmenes corrientes, secundario al aumento de la presión transpulmonar durante la inspiración y de los reflejos respiratorios (reflejo paradójico de Head), una disminución del trabajo respiratorio y de la frecuencia respiratoria. Proporciona más estabilización de la pared torácica y un reclutamiento mejor de los alvéolos más distales, debido al aumento de la

presión media en la vía aérea³²³. Durante los episodios de apnea, si la vía aérea superior no se encuentra obstruida, al aumentar los reflejos respiratorios y la presión, puede movilizar el tórax y evitar la desaturación³²².

Dispositivos

La NIMV no sincronizada puede proporcionarla cualquier ventilador. Para realizar una NIMV sincronizada (SNIMV) se precisa de un sensor que permita la adecuación de los ciclos al esfuerzo respiratorio del paciente. Actualmente hay 2 tipos de sensores disponibles para la sincronización: las cápsulas abdominales y los sensores de flujo. Las cápsulas o los sensores abdominales detectan el movimiento diafragmático y son los de uso más extendido³²². El sensor de flujo está integrado en un ventilador nasal, con un neumotacógrafo especial diseñado para eliminar las pérdidas buconasales, y se ha utilizado en estudios aleatorizados en los que ha demostrado su efectividad³²⁴. El uso de la NIMV no sincronizada, en contraposición con la sincronizada, no garantiza que la presión sea aplicada en sincronía con la apertura de la glotis. En neonatos, la SNIMV reduce la asincronía toracoabdominal, la frecuencia respiratoria, el esfuerzo respiratorio y mejora el intercambio gaseoso con niveles más bajos de CO₂.

Parámetros óptimos

No hay estudios aleatorizados en los que se investiguen diferentes parámetros y su repercusión en la efectividad de la NIMV en la práctica clínica.

La PEEP utilizada en los distintos trabajos publicados oscila entre 3 y 6 cm de H₂O, probablemente en relación con el hecho que una CPAP menor de 5 cm de H₂O se considera subóptima para conseguir beneficio respecto al aire ambiente.

La presión inspiratoria máxima (PIP) es muy variable en los estudios hasta el momento actual. Hay dispositivos que tienen limitada la PIP máxima, como por ejemplo el Infant Flow Advance, con una PIP máxima de 11 cm de H₂O, y el SiPAP, que puede alcanzar hasta 15 cm de H₂O. Hay autores que, al utilizar ventiladores convencionales, alcanzan PIP similares a las utilizadas durante la ventilación mecánica (14-22 cm de H₂O).

El flujo utilizado oscila entre 8 y 10 lpm en los generadores de flujo continuo (ventiladores) y puede llegar a los 15 lpm en los generadores de flujo variable.

La frecuencia suele oscilar entre 10 y 30 rpm y el tiempo inspiratorio entre 0.3 y 0.5 segundos, siendo lo más frecuente 0.4-0.5 segundos^{322; 323-325}.

Uso clínico

Las indicaciones clínicas más frecuentes están de nuevo centradas en el recién nacido prematuro: postextubación, apnea de la prematuridad, DBP y como soporte inicial en la EMI.

■ Postextubación

Varios estudios han mostrado que un significativo número de niños tratados con CPAPn desde el principio o tras extubación, fracasan requiriendo una reintubación^{297,301}. Las principales razones para el fallo en la extubación son la apnea recurrente, la bradicardia y/o el desarrollo de acidosis respiratoria. La NIMV sincronizada (sólo la sincronizada ha demostrado ser efectiva en el destete de la ventilación mecánica invasiva en neonatos) presenta una efectividad mayor comparada con la CPAP nasal para disminuir el porcentaje de reintubación en recién nacidos prematuros. Esta es también la conclusión de un metaanálisis de la Cochrane³²⁶ basado en los datos de 3 estudios aleatorizados, publicados entre 1999 y 2001 (n= 159 prematuros). Los recién nacidos tenían una edad entre 1-3 semanas y cumplían criterios para el destete de la ventilación invasiva (FiO₂ ~ 0.35; PIP: 16-20 cm H₂O, PEEP ~ 5 cm H₂O, frecuencia de 10-25/min). La SNIMV se aplicó con una PIP de 16-20 cm H₂O, una PEEP de 4-6 cm H₂O y una frecuencia de 10-20 rpm. La tasa de destete de la ventilación invasiva mejoró de un 29 a un 33% con la SNIMV en comparación con la NCPAP, con un promedio de éxito con SNIMV del 91%. Moretti y cols.³²⁴ confirman también la efectividad mayor de la NIMV respecto a la CPAP para evitar el fallo en la extubación de recién nacidos pretérmino de menos de 1250 g. Analizaron a 11 recién nacidos prematuros (peso medio: 1141 g; EG: 28.1 semanas) a los que se les midieron varios parámetros (tiempo inspiratorio, presión pico, volumen tidal, volumen minuto, frecuencia respiratoria, presión media en la vía aérea y PCO₂ transcutánea) tras recibir ventilación mecánica por SDR y ser extubados al 14º día de vida a CPAPn o SNIMV de forma randomizada. Las medidas obtenidas en ambos modos de ventilación indicaron diferencias significativas entre ambas técnicas. De hecho, la aplicación de la SNIMV estuvo asociada con un incremento estadísticamente significativo en el volumen tidal y volumen minuto. La PCO₂ transcutánea y la frecuencia respiratoria fueron significativamente más bajas con la SNIMV. La conclusión fue que la SNIMV podía proporcionar mejor soporte ventilatorio que la CPAPn en el periodo postextubación con menor esfuerzo inspiratorio del paciente.

Ramanathan y cols.³²⁷ realizaron un estudio multicéntrico, randomizado y controlado para comparar el efecto de la temprana extubación a CPAP nasal versus SNIMV en cuanto a la necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 7 días de vida, en un grupo de 110 recién nacidos prematuros de 26-29 semanas de EG (57 fueron randomizados a CPAPn y 53 a SNIMV) que precisaron intubación y administración de surfactante en los primeros 60 minutos de vida por SDR. Los niños fueron reintubados si cumplían algunos de los siguientes criterios: > 4 episodios de apnea que precisan estimulación; > 2 episodios de apnea que precisan reanimación con ambú; FiO₂ > 0.60 para mantener SatO₂ entre 84-92%; pH < 7.25 y pCO₂ > 65. El 40% de los RNPT necesitaron ventilación mecánica invasiva a los 7 días de vida en el grupo con CPAP comparado con el 17% en el grupo con SNIMV (OR: 3.6; IC 95% 1.5-8.7; p= 0.005). Los días de ventilación mecánica invasiva fueron 12 ± 11 días en el grupo con CPAPn comparado con 7.5 ± 12 días en el grupo con SNIMV (p= 0.006). La tasa de éxito de extubación fue superior en el grupo con SNIMV (92 vs 60%; p= 0.016). El porcentaje de niños que fallaron con la primera o siguientes extubaciones fue significativamente menor en el grupo con SINMV (23 vs 58%; p= 0.0001).

■ Apnea de la prematuridad

Hay dos estudios que comparan la NIMV no sincronizada con la CPAP, cuyos datos se analizaron en un metaanálisis de la Cochrane ³²⁸, en el que concluyen que, aunque hay poca evidencia al respecto, la NIMV podría aumentar los efectos beneficiosos de la CPAP y disminuir la frecuencia de las apneas.

■ Displasia broncopulmonar

En los estudios incluidos en el metaanálisis de la Cochrane ³²⁶ no se encontraron diferencias en la incidencia de DBP (55% CPAPn vs 44%).

En el estudio de Ramanathan antes descrito ³²⁷, la DBP clínica (figura 6.59) fue del 39% en el grupo con CPAPn comparado con el 21% en el grupo con SNIMV (OR: 2.4; IC 95%: 1.02-5.6). La DBP fisiológica fue del 46% en el grupo con CPAPn comparado con el 11% en el grupo con SNIMV (OR: 6.6; IC 95%: 2.4-17.8; $p=0.001$).

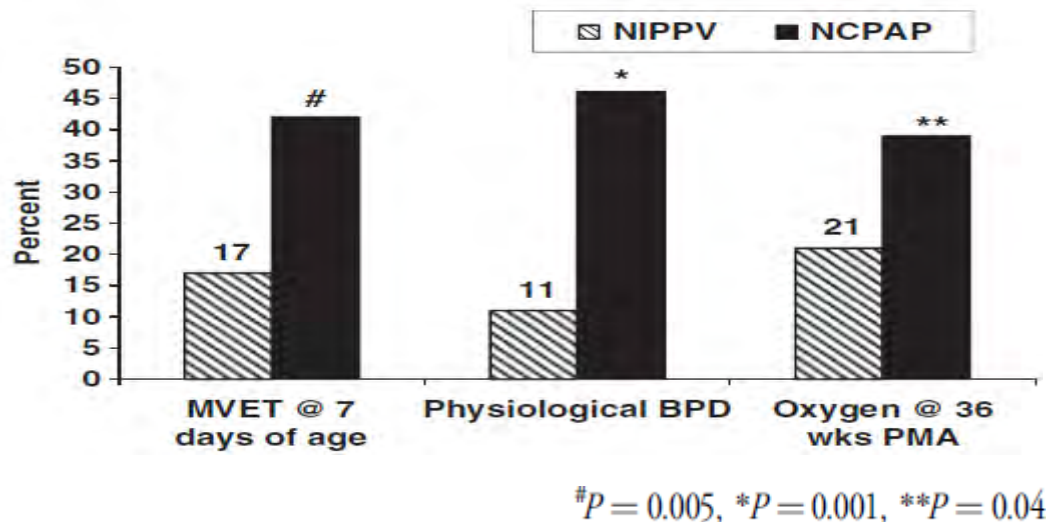


Figura 6.59 Porcentaje de ventilación mecánica invasiva a los 7 días de vida (MVET 7 days), DBP fisiológica y oxígeno a las 36 semanas de EPM (DBP clínica) ³²⁷, con permiso de los autores.

Bhandari y cols. ³²⁹ realizaron un estudio retrospectivo en el que se comparó el uso de la SNIMV con la CPAPn (no-SNIPPV) en recién nacidos prematuros con ≤ 1250 g ($n=469$; 242 con SNIMV y 227 con CPAPn), los cuales fueron divididos en 3 grupos en función del peso al nacimiento (500-750, 751-1000, y 1001-1250g). La SNIMV estuvo asociada con una incidencia más baja de DBP (43% vs 67%; $p=0.03$) y DBP/muerte (51% vs 76%; $p=0.02$) en el grupo con peso entre 500-750 g, no evidenciándose diferencias significativas en los otros grupos. El análisis de regresión logística, ajustado con las covariantes significativas, reveló que los niños con peso entre 500-750 g que recibieron SNIMV tuvieron significativamente menos probabilidad de desarrollar DBP (OR: 0.29; IC 95%: 0.11-0.77; $p=0.01$), DBP/muerte (OR: 0.30; IC 95%: 0.11-0.79; $p=0.01$), daño en el neurodesarrollo (OR: 0.29; IC 95%: 0.09-0.94; $p=0.04$), y daño en el neurodesarrollo/muerte (OR: 0.18; IC 95%: 0.05-0.62; $p=0.006$). Kulkarni y cols. ³³⁰ demostraron también una significativa disminución en la incidencia de DBP después de la introducción de SNIMV.

■ Tratamiento inicial de la EMH

En el tratamiento inicial del recién nacido pretérmino con EMH, todavía no hay muchos datos publicados. En un estudio sobre recién nacidos prematuros de < 2000 g de peso con EMH moderada, Aghai y cols.³²³ demostraron una disminución mayor de la dificultad respiratoria con el uso de la SNIMV, respecto a la CPAP nasal. En 2007, Kugelman y cols.³²⁵ publicaron el único estudio aleatorizado hasta el momento, en el que compararon la SNIMV frente a la CPAP para el tratamiento inicial de recién nacidos de < 35 semanas con EMH. En este trabajo, demostraron una disminución significativa de la necesidad de intubación intratraqueal y ventilación mecánica en los niños inicialmente tratados con NIMV, con una tendencia similar (aunque no significativa) en el grupo de < 1500 g. Hay que tener en cuenta que los niños incluidos en este estudio eran relativamente maduros ya que tan sólo 84 de los niños estudiados tenía menos de 1500 g.

Meneses y cols.³³¹ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar si el uso temprano con NIMV vs CPAP en recién nacidos pretérmino con SDR decrecía la necesidad de ventilación invasiva en las primeras 72 horas de vida. En total se incluyeron tres ensayos (n= 360). Se evidenció un descenso significativo en la necesidad de ventilación mecánica invasiva a las 72 horas de vida (figura 6.60) en el grupo con NIMV, en comparación con el grupo con CPAP (RR: 0.60; IC 95%: 0.43-0.83). Sin embargo, no se evidenció una diferencia significativa en la incidencia de DBP (figura 6.61) entre ambos grupos (RR: 0.56; IC 95%: 0.09-3.49) aunque hay que tener en cuenta que se encontró una significativa heterogeneidad entre los distintos estudios en este último aspecto. Tampoco se demostró una diferencia significativa en la incidencia de neumotórax, HIV, ECN y en el inicio de la alimentación enteral completa.

Sai Sunil y cols.³³² estudiaron a 76 neonatos con SDR y EG entre 28-34 semanas con el objetivo de comparar la necesidad de intubación y ventilación mecánica entre el uso temprano de NIMV (n= 37) y de la CPAP (n=39). Para ello, los sujetos fueron randomizados a uno de los dos modos de ventilación en las primeras 6 horas de vida. Se observó que la tasa de fracaso fue menor con la NIMV temprana que con la CPAP temprana (13.5% vs 35.9%, respectivamente; RR: 0.38; IC 95% 0.15-0.89; p= 0.024), siendo especialmente inferior en el subgrupo de sujetos con EG entre 28-30 semanas (p= 0.023) y en los que no recibieron surfactante (p= 0.018). Similarmente, la necesidad de intubación y ventilación mecánica a los 7 días fue menor con la NIMV / 18.9% vs 41%; p= 0.036).

Complicaciones/efectos adversos

Las complicaciones de la NIMV son las mismas que las referidas para la CPAP: lesiones nasales, sobredistensión pulmonar, aire ectópico, disminución del flujo mesentérico y distensión abdominal.

Hay un estudio del año 1985 en el que se comunica una serie de 15 casos de perforación gastrointestinal en relación con la IMV nasal y/o a través de la mascarilla facial³³³. Posteriormente, no hay más casos publicados hasta la fecha.

Aunque el riesgo de neumotórax y neumomediastino se supone mayor por la mayor presión media en la vía aérea alcanzada durante la NIMV, no se ha informado ningún caso en los diferentes estudios conocidos.

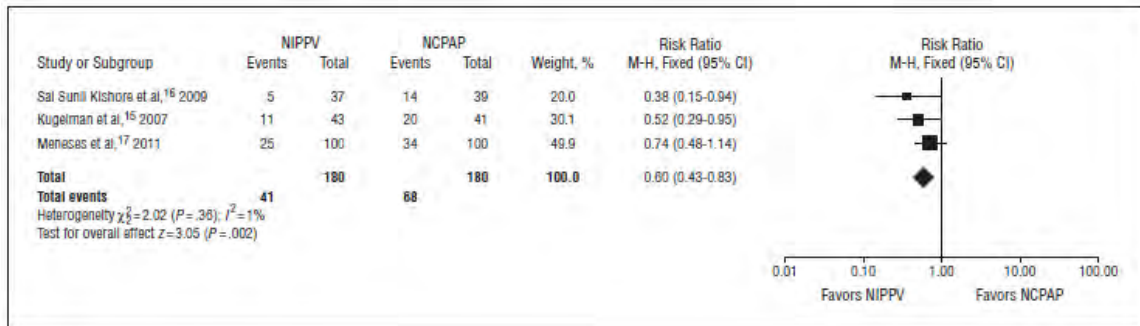


Figura 6.60. Necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de vida³³¹, con permiso de los autores.

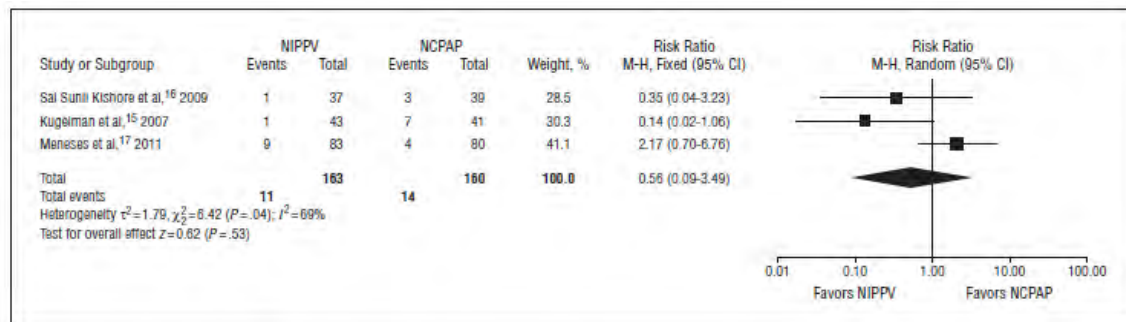


Figura 6.61. Incidencia de DBP (suplemento de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual)³³¹, con permiso de los autores.

Contraindicaciones

Al igual que la CPAP, se encuentra contraindicada en determinadas malformaciones congénitas y situaciones de inestabilidad grave, tanto hemodinámica como respiratoria.

Cánulas nasales de alto flujo

Antes del desarrollo de los modernos aparatos, no se recomendaba en neonatos ni la humidificación del aire ni el suministro de flujos de más de 2 l/min mediante cánulas nasales. En adultos, la terapia con cánulas nasales de alto flujo (HFNC) está altamente extendida por lo que también se ha comenzado a utilizar en neonatos, la cual consiste en proporcionar mediante cánulas nasales gases respiratorios humidificados y óptimamente calentados con flujos entre 2 y 8 l/min³²¹. Teóricamente, las HFNC deberían de prevenir la pérdida de humedad en las vías respiratorias, el aumento de densidad de las secreciones y la irritación nasal, ya que la interfase es más ligera y más fácil de aplicar en el septum nasal en comparación con los sistemas de CPAP. Uno de los

inconvenientes de las HFNC es que proporcionan algún tipo de presión positiva en la vía aérea, la cual es muy variable y relativamente impredecible y difícil de regular. Los efectos clínicos y/o cambios en la función pulmonar deberían ser medidos cuidadosamente³³⁴.

Con el objetivo de comparar las HFNC con otras formas de soporte respiratorio no invasivo en prematuros inmediatamente después del nacimiento o tras extubación, Wilkinson y cols.³³⁵ realizaron una revisión sistemática en la que se incluyeron un total de 4 estudios. Cuando las HFNC fueron usadas como soporte respiratorio primario después del nacimiento, un ensayo encontró una tasa de fracaso en niños tratados con HFNC muy similar a la de los niños tratados con CPAP nasal. Tras la extubación, un ensayo demostró que los niños tratados con HFNC tenían significativamente una tasa más elevada de reintubación que los tratados con CPAP nasal. En otro de los ensayos, se evidenció similar tasa de reintubación independientemente de si las HFNC estaban o no humidificadas.

Por tanto, actualmente hay una insuficiente evidencia para establecer la seguridad y la efectividad de las HFNC como forma de soporte respiratorio en los recién nacidos prematuros. No obstante, se necesitan más estudios controlados y randomizados para comparar la HFNC con otras formas de ventilación no invasiva.

Oxigenoterapia

El oxígeno es la droga más común en los cuidados neonatales y es una parte integral de todo el soporte respiratorio. El objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar una adecuada oxigenación tisular sin producir toxicidad ni estrés oxidativo. Aunque hace más de 60 años que se usa la oxigenoterapia en neonatos, actualmente se desconoce cómo de segura es y cuál es el objetivo más óptimo de saturación de oxígeno en los recién nacidos prematuros³³⁶. El exceso de aporte de oxígeno puede conducir a un incremento de los radicales libres de oxígeno y causar daño pulmonar y ocular, mientras que el déficit de oxígeno podría dar lugar a una hipoxemia tisular, afectando a diversos órganos y tejidos, incluido el cerebro³³⁷.

Lacamp y cols.³³⁸ realizaron una encuesta en 100 unidades neonatales de Reino Unido para analizar los límites altos y bajos de las alarmas en relación a la saturación de oxígeno de los recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas. Como se puede observar en la figura 6.62, se evidenció una gran variabilidad entre las distintas unidades.

Tras este primer análisis, las unidades que tenían calibrados unos límites de SatO₂ entre 88 y 98%, bajaron sus límites a 75 y 93%. Se observó que en los años 1995 y 1996, antes del cambio en la política, la mitad de los supervivientes de 25-27 semanas de EG precisaban más de 13 días de ventilación, mientras que en los años 1998-2000, la mitad de los neonatos fueron destetados de su soporte ventilatorio a los 5 días de vida (figura 6.63)³³⁸.

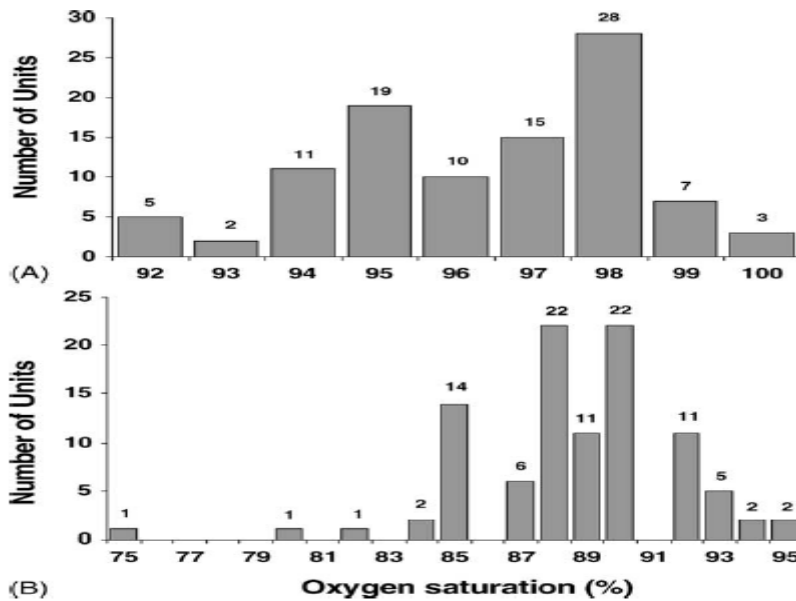


Figura 6.62. Límites altos (A) y bajos (B) de saturación de oxígeno³³⁸, con permiso de los autores.

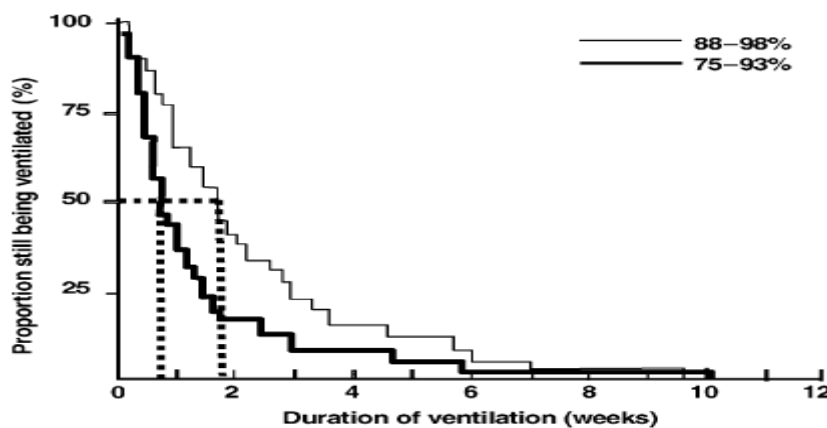


Figura 6.63. Duración de la ventilación en neonatos entre 24-27 semanas de EG en los años 1995-96 (88-98% de SatO₂) y 1998-2000 (75-93% de SatO₂)³³⁸, con permiso de los autores.

Tin y cols.³³⁹ realizaron un estudio observacional en que se examinó a todos los neonatos nacidos entre 1990 y 1994 en el Norte de Inglaterra de menos de 28 semanas de edad gestacional. Identificaron 4 tipos de estrategias en cuanto a la saturación de oxígeno en las cinco unidades analizadas: una estrategia con límites altos (SatO₂ entre 88-98%), una con límites bajos (SatO₂ entre 70-90%) y dos estrategias intermedias. En el grupo con límites altos de SatO₂, la incidencia de retinopatía Grave (\geq estadio 3+) fue del 27.7% mientras que en el grupo con límites bajos fue del 6.2% (Figura 6.64). En la unidad con los límites bajos, la mitad de los 65 pacientes que sobrevivieron fueron manejados sin soporte ventilatorio invasivo a los 7 días y sin suplemento de oxígeno a los 30 días. En cambio, en la unidad con los límites de SatO₂ altos, estos logros se alcanzaron en la mitad de los supervivientes a los 21 y 72 días respectivamente. Los resultados en cuanto a neurodesarrollo fueron similares en las distintas unidades (tabla 6.34).

Tabla 6.34. Resultados al año de vida de los prematuros entre 23 y 27 semanas de EG nacidos entre 1990-1994 en relación a los límites de SatO₂³³⁹, con permiso de los autores.

Oximter alarm settings (%)	Number of babies admitted	One year survivors (number and percentage)			
		Number of survivors	Median number of days ventilated	Cerebral palsy	Threshold retinopathy
88-98 ^a	123	65 (52.8%)	21	11 (16.9%)	18 (27.7%)
85-95	235	128 (54.5%)	16	20 (15.6%)	20 (15.6%)
84-94	84	37 (44.0%)	15	6 (16.2%)	5 (13.5%)
70-90	126	65 (51.6%)	7	10 (15.4%)	4 (6.2%)

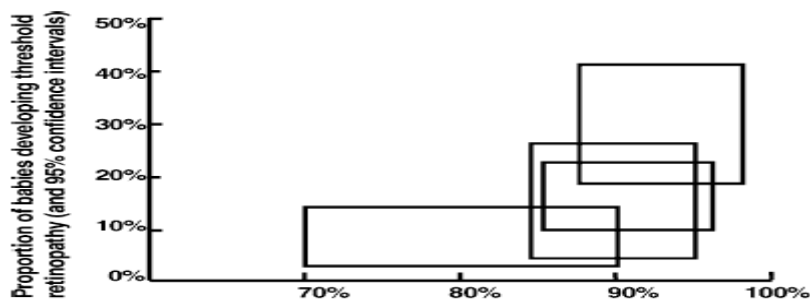


Figura 6.64. Relación entre los límites de saturación de oxígeno y la proporción de retinopatía Grave, con permiso de los autores³³⁹.

Deulofeut y cols.³⁴⁰ compararon un grupo de neonatos de ≤ 1250 g pertenecientes a un único centro, antes y después de pasar de un régimen con límites altos de saturación de oxígeno (92-100%) a un régimen con límites bajos (85-93%). En total se compararon 300 niños nacidos entre 2000 y 2002, con 202 niños nacidos entre 2003 y 2004, siendo la edad gestacional media de 27 semanas. La incidencia de ROP Grave (estadio 3 y 4) fue de 7.2% en el periodo de alta saturación, siendo de 4.6% en el periodo de baja saturación. En el primer periodo, el 51% de los pacientes desarrolló DBP (definida como la oxígeno-dependencia a las 36 semanas de edad postconcepcional), mientras que en el segundo periodo solo desarrolló DBP el 35%. Este estudio también demostró un índice de desarrollo mental significativamente más elevado en el último periodo (89.2 ± 18.5 vs 80.2 ± 18.3).

Vanderveen y cols.³⁴¹ examinaron la incidencia de ROP preumbral antes y después de cambiar los límites de saturación de oxígeno (de 87-97% a 90-92%) a partir de junio de 2003, en un grupo de neonatos de ≤ 1250 g o EG de ≤ 28 semanas. Se evidenció que la enfermedad preumbral ocurrió en el 17.5% en los 3 años antes del cambio, comparado con el 5.6% en los años después del cambio (periodo de baja saturación).

Chow y cols.³⁴² analizaron prospectivamente a un grupo de neonatos con peso entre 500 y 1500 g nacidos durante los años 1997 y 2001 en un centro terciario de Los Angeles. Antes de 1998, los límites de SatO₂ oscilaban entre 90 y 98%; en cambio, a partir de 1998, para evitar la hiperoxia y los episodios repetidos de hipoxia-hiperoxia, se aceptó que los neonatos de ≤ 32 semanas de EG debían de tener unos límites de saturación de oxígeno entre 85 y 93%, mientras que en los neonatos de > 32 semanas, éstos debían de ser de 85-95%. Se observó un descenso de la incidencia de ROP Grave (estadio ≥ 3) durante los 5 años de estudio, pasando de 12.5% a 2.5%.

Noori y cols.³⁴³ analizaron la incidencia de ROP y DBP en un grupo de recién nacidos de extremo bajo peso al nacer pertenecientes a dos hospitales de Los Angeles

antes (SatO₂ entre 89-94%) y después (SatO₂ entre 90 y 94%) de reducir los límites de saturación de oxígeno en 2002. Los niños nacidos entre los años 1998 y 2001 fueron comparados con los nacidos entre 2003 y 2006, excluyendo a aquellos nacidos en 2002. La ROP de estadio ≥ 3 decreció de 50.7% a 15.7%. Sin embargo, se evidenció DBP en un 44.9% de los casos en el periodo de alta saturación versus el 46.6% en el periodo de baja saturación. Después de la instauración de la nueva guía, hubo también un incremento en la incidencia de DAP hemodinámicamente significativo (OR: 1.77; IC 95 % 1.03-3.06), aunque sin una diferencia significativa en la incidencia de ligadura quirúrgica.

Tokuhiro y cols.³⁴⁴ realizaron un análisis retrospectivo en un grupo de neonatos de < de 33 semanas de EG pertenecientes a un hospital de Japón. Se compararon dos periodos de tiempo, 2004-2005 (SatO₂ entre 92-98%) y 2006-2007 (SatO₂ entre 88-92%). La ROP Grave (estadio 3 y 4) decreció de 32.2 a 17.9%. La DBP también descendió de 16.9 a 10.2% en el mismo periodo de tiempo.

A continuación se expondrán 4 ensayos randomizados en relación a la saturación de oxígeno en el prematuro y sus niveles óptimos:

Vento y cols.¹⁹⁸ realizaron un ensayo aleatorio randomizado en el que se dividieron a los pacientes en dos grupos en función de la FiO₂ en el momento de la reanimación: 1º grupo, con FiO₂ del 30% (n= 37) y 2º grupo, con FiO₂ del 90% (n= 41). En ambos grupos, el objetivo de SatO₂ fue del 75% a los 5 minutos y del 85% a los 10 minutos. Se evidenció que el grupo con baja FiO₂ en el momento de la reanimación, necesitó menos días de suplemento de oxígeno (6 vs 22 días; p <0.01), menos días de ventilación mecánica (13 vs 27 días; p <0.01) y tuvo una incidencia más baja de DBP alta (15.4% vs 31.7%; p <0.05).

El ensayo SUPPORT¹⁹⁹ fue un ensayo randomizado con un diseño factorial 2x2, que tenía como objetivo comparar dos rangos de SatO₂ (85-89% y 91-95%) entre 1316 neonatos con edades gestacionales entre 24⁺⁰ y 27⁺⁶ nacidos en el Norte de América entre los años 2005 y 2009. El resultado primario fue el resultado combinado de ROP grave (definida como enfermedad umbral con necesidad de intervención quirúrgica o de uso de bevacizumab), muerte antes del alta, o ambos. Todos los neonatos fueron asignados de forma aleatoria a CPAP o intubación y surfactante. La incidencia de ROP grave o muerte no diferió significativamente entre el grupo con baja y alta saturación de oxígeno (28.3% y 32.1% respectivamente; RR con baja SatO₂: 0.90; IC 95%, 0.76-1.06; p= 0.21). Sin embargo, la muerte antes del alta ocurrió más frecuentemente en el grupo con baja saturación de oxígeno (19.9% vs 16.2%; RR: 1.27; IC 95%, 1.01-1.60; p= 0.04), mientras que la tasa de ROP grave fue menor en este grupo (8.6% vs 17.9%; RR: 0.52; IC 95%, 0.37-0.73; p < 0.001). No hubo diferencias significativas en otros resultados (tabla 6.35).

El estudio BOOST dirigido por Askie y cols.²⁰⁰ fue un estudio multicéntrico randomizado y doble ciego realizado en Australia en el que se incluyeron un total de 358 neonatos nacidos entre los años 1996 y 2000 con menos de 30 semanas de edad gestacional que continuaban siendo dependientes de oxígeno a las 32 semanas de edad postmenstrual. Los niños fueron randomizados a dos grupos de SatO₂: grupo con bajos niveles de SatO₂, 91-94% (n= 178) o grupo con altos niveles, 95-98% (n= 180). Estos objetivos se mantuvieron durante la duración de la oxigenoterapia. El grupo con altos

niveles de SatO₂ recibió oxígeno durante un periodo más largo (40 vs 18 días, $p < 0.001$) y tuvo una incidencia significativamente más elevada de DBP, definida como la oxigenodependencia a las 36 semanas de edad postmenstrual (64.4 vs 46.1; $p < 0.001$). Debido a la tardía randomización, los datos de la ROP no fueron incluidos en este estudio.

Saugstad y cols.³⁴⁵ realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis con el objetivo de determinar el efecto de los niveles de SatO₂ en las primeras semanas de vida en los recién nacidos prematuros de muy bajo y extremado bajo peso al nacer. En total se incluyeron un total de 10 estudios (descritos uno a uno anteriormente), de los cuales, 8 tenían como resultado principal la ROP Grave ($n = 3811$), otros 8 la DBP/problemas respiratorios ($n = 4612$), y 2 la supervivencia. En la tabla 6.36 se exponen los distintos estudios incluidos en el metaanálisis especificando la EG y el peso de los sujetos, el diseño del estudio y los límites altos y bajos de SatO₂. En la tabla 6.37, por el contrario, se refleja el número de casos (por total de pacientes incluidos) de ROP Grave y/o DBP/problemas pulmonares en los distintos estudios en función de los límites de SatO₂. Las figuras 6.65, 6.66 y 6.67 representan el RR (IC 95%) de ROP, DBP/problemas pulmonares, y supervivencia, respectivamente, en los diversos estudios, al comparar los límites altos de SatO₂ con los bajos. En resumen, el RR, a favor de los límites bajos de SatO₂, fue de 0.42 (0.34-0.51, IC 95%) para la ROP grave, 0.73 (0.63-0.86, IC 95%) para la DBP/problemas pulmonares, y 1.12 (0.86-1.45, IC 95%) para la mortalidad. Se concluyó que los límites bajos de SatO₂ reducen la ROP grave en un 50% (de 20.9 a 9.5%) y la DBP/problemas respiratorios en un 25% (de 40.8 a 29.7%), sin diferencias en la mortalidad.

Tabla 6.35. Características de los estudios, con permiso de los autores³⁴⁵.

Study (first author, year)	Gestational age or birth weight	Study design	High SaO ₂	Low SaO ₂
2000 [22]		Randomized	96–99	89–94
Tin, 2001 [12]	<28 weeks	Observational	88–98	70–90
Sun, 2002 [24]	500–1,000 g	Survey	>95	≤95
Askie, 2003 [23]	<30 weeks	Randomized	95–98	91–94
Chow, 2003 [27]	500–1,500 g	Observational	90–98	85–93
Vanderveen, 2006 [26]	≤28 weeks or ≤1,250 g	Historical control	87–97	85–93
Deulofeut, 2006 [25]	≤1,250 g	Historical control	92–100	85–93
Noori, 2009 [20]	<1,000 g	Historical control	89–94	83–89
Tokuhiro, 2009 [28]	<33 weeks	Historical controls	92–98	88–92
SUPPORT, 2010 [16]	24–28 weeks	Randomized	91–95	85–89

Bibliografía: 22:²⁰²; 12:³³⁹; 24:³⁴⁰; 23:²⁰⁰; 27:³⁴²; 26:³⁴¹; 25:³⁴⁰; 20:³⁴³; 28:³⁴⁴; 16:¹⁹⁹.

Tabla 6.36. Resultados en neonatos en función de los niveles de saturación de oxígeno, con permiso de los autores ¹⁹⁹.

Outcome	Lower Oxygen Saturation (N=654)	Higher Oxygen Saturation (N=662)	Adjusted Relative Risk (95% CI)
	no./total no. (%)		
Severe retinopathy of prematurity or death before discharge	171/605 (28.3)	198/616 (32.1)	0.90 (0.76–1.06)
Severe retinopathy of prematurity	41/475 (8.6)	91/509 (17.9)	0.52 (0.37–0.73)
Death			
Before discharge	130/654 (19.9)	107/662 (16.2)	1.27 (1.01–1.60)
By 36 wk postmenstrual age	114/654 (17.4)	94/662 (14.2)	1.27 (0.99–1.63)
BPD, defined by use of supplemental oxygen, at 36 wk	203/540 (37.6)	265/568 (46.7)	0.82 (0.72–0.93)
BPD, defined by use of supplemental oxygen, or death by 36 wk	317/654 (48.5)	359/662 (54.2)	0.91 (0.83–1.01)
BPD, physiological definition, at 36 wk†	205/540 (38.0)	237/568 (41.7)	0.92 (0.81–1.05)
BPD, physiological definition, or death by 36 wk†	319/654 (48.8)	331/662 (50.0)	0.99 (0.90–1.10)
Intraventricular hemorrhage, grade 3 or 4‡	83/630 (13.2)	81/640 (12.7)	1.06 (0.80–1.40)
Intraventricular hemorrhage, grade 3 or 4, or death‡	179/653 (27.4)	156/661 (23.6)	1.18 (0.99–1.42)
Periventricular leukomalacia	24/631 (3.8)	30/641 (4.7)	0.83 (0.49–1.42)
Periventricular leukomalacia or death	149/654 (22.8)	132/662 (19.9)	1.18 (0.96–1.45)
Necrotizing enterocolitis, stage ≥2§	76/641 (11.9)	70/649 (10.8)	1.11 (0.82–1.51)
Necrotizing enterocolitis, stage ≥2, or death§	176/654 (26.9)	155/662 (23.4)	1.18 (0.98–1.43)
Pneumothorax	47/654 (7.2)	43/662 (6.5)	1.12 (0.74–1.68)
Postnatal corticosteroids for BPD	61/636 (9.6)	69/644 (10.7)	0.91 (0.67–1.24)
Death			
By 7 days	41/654 (6.3)	38/662 (5.7)	1.11 (0.72–1.72)
By 14 days	64/654 (9.8)	56/662 (8.5)	1.20 (0.84–1.70)
Late-onset sepsis	228/624 (36.5)	226/634 (35.6)	1.03 (0.89–1.18)
Late-onset sepsis or death	300/654 (45.9)	291/662 (44.0)	1.05 (0.94–1.18)
Patent ductus arteriosus	307/641 (47.9)	324/648 (50.0)	0.96 (0.86–1.07)
Treatment for patent ductus arteriosus			
Medical	219/634 (34.5)	233/645 (36.1)	0.95 (0.82–1.09)
Surgical	73/641 (11.4)	68/648 (10.5)	1.09 (0.80–1.48)
Any air leaks in first 14 days	51/654 (7.8)	42/662 (6.3)	1.23 (0.83–1.83)

Tabla 6.37. ROP y DBP/problemas pulmonares, con permiso de los autores ³⁴⁵.

Study (first author, year)	ROP		BPD/lung problems	
	high	low	high	low
STOP-ROP, 2000 [22]	–	–	38/288	25/295
Tin, 2001 [12]	18/65	4/65	30/65	12/65
Sun, 2002 [24]	161/742	82/802	308/742	219/802
Chow, 2003 [27]	9/75	2/77	–	–
Askie, 2003 [23]	–	–	116/180	82/178
Deulofeut, 2006 [25]	16/221	7/152	153/300	71/202
Vanderveen, 2006 [26]	44/251	4/72	–	–
Noori, 2009 [20]	61/82	18/86	61/136	53/114
Tokuhiro, 2009 [28]	19/59	14/78	10/59	8/78
SUPPORT, 2010 [16]	91/509	41/475	237/568	205/540
Total	419/2,004	172/1,807	953/2,338	675/2,274

Bibliografía: 22:²⁰¹; 12:³³⁹; 24:³³⁸; 23:²⁰⁰; 27:³⁴²; 26:³⁴¹; 25:³⁴⁰; 20:³⁴³; 28:³⁴⁴; 16:¹⁹⁹.

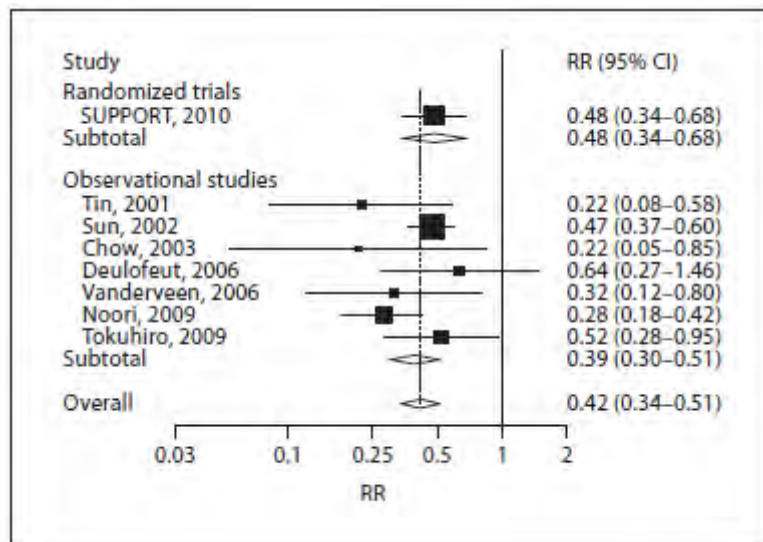


Figura 6.65. RR (IC 95%) de los estudios para la ROP Grave tras comparar los límites altos de SatO₂ con los bajos, con permiso de los autores ³⁴⁵.

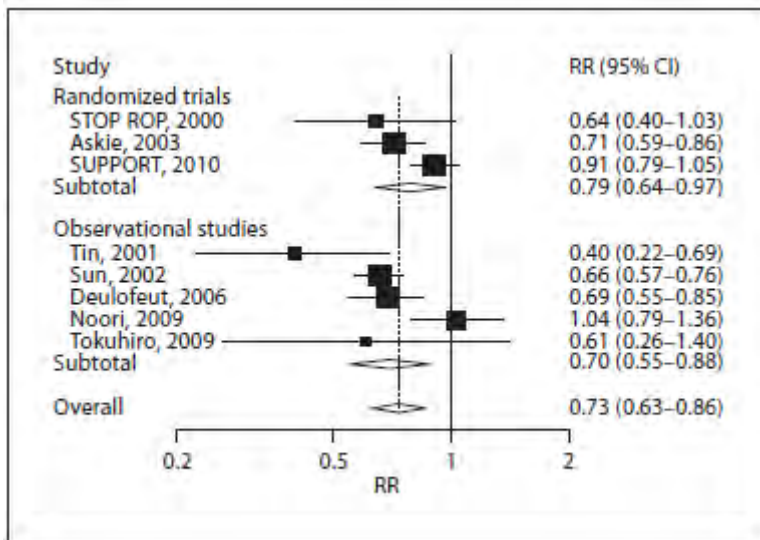


Figura 6.66. RR (IC 95%) para la DBP/problemas pulmonares tras comparar los límites altos de SatO₂ con los bajos, con permiso de los autores ³⁴⁵.

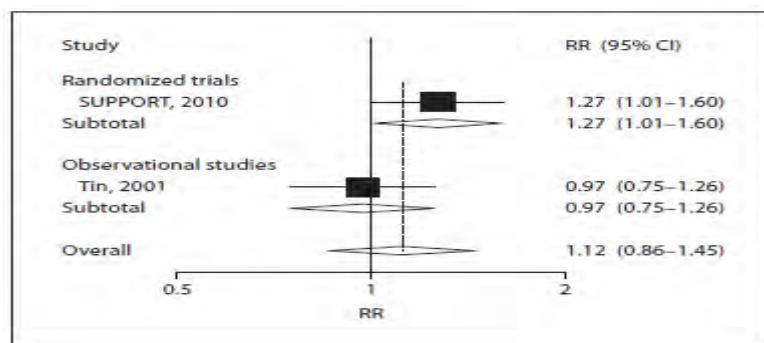


Figura 6.67. RR (IC 95%) para la supervivencia tras comparar los límites altos de SatO₂ con los bajos, con permiso de los autores ³⁴⁵.

Askie y cols.³⁴⁶ realizaron en el año 2009 un metaanálisis con el objetivo de determinar el rango más óptimo de SatO₂ para prevenir la morbilidad y la mortalidad en los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacimiento. En total se incluyeron 5 ensayos evidenciándose que la restricción de oxígeno reducía significativamente la incidencia y la severidad de la ROP sin incrementar la tasa de mortalidad.

Hipercapnia permisiva

La hipercapnia permisiva consiste en mantener niveles más elevados de PaCO₂ siempre que el nivel de pH se encuentre entre 7.20-7.25. Su uso permitiría usar un mínimo soporte respiratorio, con bajas presiones y bajos volúmenes tidal, reduciendo el barotrauma, el volutrauma y el daño pulmonar inducido por la ventilación. La hipercapnia puede conducir a un incremento del gasto cardiaco y a un desplazamiento de la curva de disociación del oxígeno hacia la derecha, mejorando el aporte de oxígeno y reduciendo el consumo de oxígeno, sin necesidad de incrementar el soporte ventilatorio¹⁸⁵. Aunque la hipercapnia leve es probablemente segura, niveles de PaCO₂ superiores a 60 mmHg podrían ser una indicación para la ventilación mecánica en recién nacidos prematuros debido a que puede conducir a una vasodilatación cerebral e incrementar la hemorragia intraventricular.

Strand y cols.³⁴⁷ observaron que la hipercapnia aplicada a corto plazo en corderos prematuros daba lugar a una disminución de los indicadores de inflamación pulmonar, a parte de reducir el barotrauma.

La hipercapnia permisiva ha sido estudiada en tres ensayos clínicos en neonatos. En 1999, Mariani y cols.³⁴⁸ realizaron un ensayo randomizado prospectivo mostrando que la hipercapnia permisiva leve (PaCO₂ entre 45-55 mmHg) era segura y reducía la necesidad de ventilación asistida en las primeras 96 horas después de la randomización.

Carlo y cols.³⁴⁹ realizaron un ensayo clínico randomizado con un diseño factorial 2x2 en el que incluyeron un total de 220 niños con peso al nacimiento entre 501-1000 g que requerían ventilación mecánica durante al menos 12 horas, los cuales fueron asignados a tratamiento con dexametasona versus placebo por un lado, y por otro, ventilación mínima (PaCO₂ > 52 mmHg) versus ventilación rutinaria (PaCO₂ < 48 mmHg) durante al menos 10 días. El estudio fue terminado antes de tiempo por las complicaciones atribuidas al tratamiento con corticoides por lo que el impacto fue insuficiente. No obstante, la ventilación mínima dio lugar a una reducción de la necesidad de ventilación a las 36 semanas (16% en control versus 1% en el grupo con ventilación mínima, p <0.01) aunque no decreció la muerte y/o la necesidad de suplemento de oxígeno a las 36 semanas (68% en control versus 63% en el grupo con mínima ventilación; RR: 0.93 con IC 95 %: 0.77-1.12) ni hubo diferencias en los resultados en el neurodesarrollo.

Por último, Thome y cols.³⁵⁰ realizaron un estudio en el que incluyeron a 65 neonatos y evidenció que cuando los niveles de PaCO₂ estaban por encima de 55 mmHg durante los primeros 7 días de vida, no se identificaban efectos beneficiosos sobre la DBP. Por contraste, había una tendencia a un incremento en el riesgo de mortalidad e incluso de parálisis cerebral, con unos índices más bajos de desarrollo mental y psicomotor en el grupo con hipercapnia permisiva.

La conclusión es que se necesitan más ensayos clínicos para recomendar la hipercapnia permisiva para la prevención de la DBP.

Nutrición

La nutrición juega un importante rol en el desarrollo y maduración pulmonar. La malnutrición tiene efectos significativamente adversos sobre la función pulmonar, de manera que no solo es importante manejar adecuadamente la función respiratoria, sino que también es vital controlar los requerimientos nutricionales del recién nacido prematuro¹⁶³.

Restricción de líquidos

La administración de volúmenes elevados de líquidos (150-190 ml/Kg/día) en los primeros días de vida incrementa el riesgo de DBP en los recién nacidos prematuros. La restricción de líquidos en estos niños está además indicada debido a la tendencia a desarrollar edema pulmonar. Sin embargo, esta restricción de fluidos puede disminuir el aporte calórico y causar desnutrición. La clave es aumentar la concentración de calorías para administrarlas en un pequeño volumen de líquidos. El retraso en la suplementación con sodio en los recién nacidos prematuros ha mostrado efectos beneficiosos en los requerimientos de oxígeno. La administración excesiva de sodio puede causar retención de líquidos en el espacio extracelular¹⁵⁴. En un metaanálisis¹⁵³ se evidenció una asociación entre la restricción de líquidos en los recién nacidos prematuros y el descenso de mortalidad, así como una tendencia hacia una reducción del riesgo de DBP. Oh W y cols.¹⁵² demostraron, tras analizar los datos recogidos de la NICHD, una fuerte correlación entre el exceso de volumen de líquidos y la pérdida de peso menor durante los primeros 10 días de vida en los pacientes con DBP. Se recomienda administrar 80 ml/Kg/día de líquidos en el primer día de vida, con un incremento diario de 20 ml/Kg/día hasta alcanzar los 120-150 ml/Kg/día durante la primera semana de vida.

Nutrición parenteral

Aunque es deseable ofrecer alimentación enteral a estos niños lo más pronto posible, muchas veces ésta se ve retrasada durante varios días debido a la inmadurez gastrointestinal, la administración de indometacina, el compromiso respiratorio o la inestabilidad cardiovascular. Debido a ello, los recién nacidos extremadamente prematuros no suelen alcanzar la nutrición enteral completa hasta las 2-4 semanas de vida, por lo que la nutrición parenteral es esencial. Incluso después de iniciar la nutrición parenteral, el recién nacido prematuro podría no lograr el aporte calórico recomendado debido a la restricción de líquidos, la limitación de la tolerancia a la glucosa y por causas infecciosas. El manejo nutricional agresivo en estos niños mejora significativamente el crecimiento sin incrementar la morbilidad pulmonar¹⁶³.

La temprana administración intravenosa de aminoácidos es bien tolerada por estos niños. Se sabe que los aminoácidos son esenciales para mantener el balance nitrogenado positivo y prevenir el shock metabólico. Algunos aminoácidos importantes, como la metionina, la cisteína, isoleucina, leucina, arginina y glutamato, tienden a descender durante las primeras 24 horas después del nacimiento en el recién nacido prematuro. Los niños que reciben aminoácidos de forma precoz tienen mejor tolerancia a la glucosa debido a la estimulación de la secreción de insulina. Los motivos por los cuales se podría retrasar la administración de aminoácidos podrían ser para evitar la acidosis metabólica, la hiperamoniemia o la azotemia¹⁶³. Thureen y cols.³⁵¹ demostraron que la administración de aminoácidos en el primer día de vida, a 3 g/Kg/día, no tenía ninguno de estos efectos. De hecho, la administración agresiva de proteínas ha demostrado mejorar el crecimiento a largo plazo y los resultados en el neurodesarrollo³⁵². El comienzo de la administración de aminoácidos justo después del nacimiento ha demostrado una reducción de la pérdida de peso, menos tiempo para volver al peso en el momento del nacimiento, y más baja incidencia de sepsis^{353;350}. Muchos autores recomiendan administrar aminoácidos en las dos primeras horas de vida a 3 g/Kg/día, con incrementos de 0.5-1 g/Kg/día hasta alcanzar los 4 g/Kg/día¹⁶³ mientras el recién nacido está recibiendo exclusivamente nutrición parenteral.

Los estudios sobre la administración de lípidos muestran resultados muy variados. La administración temprana de lípidos en la nutrición parenteral puede tener algunas ventajas ya que por ejemplo, proporcionan ácidos grasos esenciales a estos niños y mejoran la biodisponibilidad de las vitaminas liposolubles. Así, Rudiger y cols.³⁵⁴ demostraron una incidencia más baja de DBP en los recién nacidos extremadamente prematuros con contenido más elevado de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en el aspirado traqueal. Por el contrario, en otros estudios, la administración precoz de lípidos ha mostrado ser perjudicial y empeorar la DBP, no mejorando los resultados respiratorios en los recién nacidos con peso entre 600 y 800 g e incrementando incluso la incidencia de mortalidad. La explicación de estos efectos deletéreos de los lípidos podría ser la liberación de sustancias tóxicas como los lípidos hidroperóxidos. La administración de lípidos también ha estado asociada a un incremento del riesgo de sepsis por estafilococo coagulasa negativo y ha un empeoramiento de la hiperbilirrubinemia. Simmer y cols.³⁵⁵ realizaron un metaanálisis evidenciando que la administración temprana de lípidos en los recién nacidos prematuros no tenía beneficios ni efectos adversos estadísticamente significativos sobre la morbilidad y la mortalidad. Por todo ello, se necesitan más estudios sobre la administración precoz de lípidos. Algunos autores, recomiendan comenzar con 0.5-1 g/Kg/día de lípidos a partir del segundo día de vida, con incrementos de 0.5-1 g/Kg/día hasta alcanzar los 3 g/Kg/día¹⁶³. La tabla 6.38 muestra las recomendaciones en el manejo de la nutrición parenteral en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento.

Tabla 6.38. Recomendaciones en el manejo de la nutrición parenteral en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, con permiso de los autores ¹⁶³.

	Transitional Period		
	Initiation	Increments	Maintenance Period
Fluids (ml/kg/day)	80 to 100	10 to 20	120-150
Calories (Kcal/kg/day)	40 to 60	10 to 15	120
Carbohydrate (Glucose infusion rate) (mg/kg/min)	4 to 6	1	10 to 12
Protein (Amino acids) (gm/kg/day)	3	0.5 to 1	4
Lipids (gm/kg/day)	0.5 to 1	0.5 to 1	3
Sodium (meq/kg/day)	Minimal (first several days)	2 (4 to 6 days of life)	3 (after day 6)

Típicamente, la nutrición parenteral se debe mantener hasta alcanzar volúmenes de nutrición enteral de 130 ml/Kg/día.

Nutrición enteral

Los niños con DBP requieren un 20-40% más de aporte calórico que los niños sanos debido al mayor trabajo respiratorio. Los requerimientos calóricos iniciales en los niños con distrés respiratorio oscilan entre 40 y 60 Kcal/Kg/día, pasando a ser posteriormente de 120-150 Kcal/Kg/día. Incluso, los recién nacidos con DBP grave, podrían necesitar más de 150 Kcal/Kg/día para lograr un crecimiento sostenido (tabla 6.39).

Tabla 6.39. Demanda calórica (Kcal/Kg/día) en los recién nacidos con DBP, con permiso de los autores ¹⁶³.

Demand	Acute	Transition	Chronic
Basal metabolic rate	40	60	60
Thermal stress	0-5	0-10	10
Activity	0-5	5-15	10-30
Stool losses	0-10	5-10	10
Specific dynamic action	0	0-5	10
Growth	0	20-30	20-30+
Total	40-60	90-130	120-150+

**(Adapted from Niermeyer S: Nutritional and metabolic problems in infants with bronchopulmonary dysplasia)*

El inicio de la nutrición enteral con leche materna es preferible a las fórmulas artificiales, ya que es mejor tolerado por el tracto gastrointestinal del recién nacido prematuro, estando asociado a un descenso en la incidencia de enterocolitis necrotizante. En general, se recomienda comenzar con 10-20 ml/Kg/día de leche a través del tubo nasogástrico, una vez que el recién nacido está estable, con incrementos diarios de 10-20 ml/Kg/día hasta alcanzar los 150 ml/Kg/día ¹⁶³. Tampoco hay que olvidar la nutrición enteral mínima que consiste en administrar entre 1-2 ml/Kg/hora de leche, con la ventaja de que se puede iniciar más precozmente debido al escaso volumen ingerido. La tabla 6.40 muestra cuáles son las recomendaciones para la monitorización del estado nutricional en los recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento.

La suplementación con leche humana fortificada es necesaria para evitar las deficiencias proteicas y minerales. Las fórmulas para prematuros contienen mayor contenido de calorías, proteínas, calcio, fósforo y vitaminas, que las fórmulas para los recién nacidos a término. Las grasas proporcionan más aporte calórico que los

carbohidratos. Por ejemplo, los triglicéridos de cadena media (MCT) proporcionan 8.3 Kcal/ml, por lo que aportan más calorías con un volumen mínimo. Además, las fórmulas con alto contenido en grasas dan lugar a niveles más bajos de dióxido de carbono en comparación con las fórmulas con alto contenido en hidratos de carbono, cuando se administran a recién nacidos prematuros con DBP. Aunque, hay que tener en cuenta, que las grasas se deben administrar con precaución ya que enlentecen el vaciamiento gástrico pudiendo empeorar el reflujo gastroesofágico. En un metaanálisis³⁵⁶ se examinó la velocidad de crecimiento de los recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento que recibían fórmulas con alto versus bajo contenido en MCT, no mostrando ninguna diferencia en el crecimiento. Los polímeros de glucosa pueden ser también añadidos a las fórmulas para proporcionar un aporte calórico de 4 Kcal/gm. Sin embargo, el exceso de carbohidratos podría dar lugar a una hiperosmolaridad y conducir a diarrea en estos niños. Estos niños suelen darse de alta con fórmulas para prematuros o suplementos de leche materna que proporcionan de 22 a 24 Kcal/oz³⁵⁷.

Tabla 6.40. Recomendaciones para la monitorización del estado nutricional en los recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento, con permiso de los autores¹⁶³.

Intake/output monitoring	
Fluid intake (ml/kg/day)	daily
Urine output (ml/kg/day)	daily
Nutrient intake	
Energy (Kcal/kg/day)	daily
Proteins (g/kg/day)	daily if poor weight gain
Anthropometric monitoring	
Body weight (g)	twice daily until stable then daily
Length (cm)	weekly
Head circumference	weekly
Biochemical monitoring	
Complete blood counts including platelet and reticulocyte count	every 2 weeks
Serum electrolytes and blood urea nitrogen	weekly if on diuretics or with fluid restriction, every 2 weeks when stable
Calcium, phosphorus and alkaline phosphatase	every 2 weeks
Total protein, albumin, prealbumin	consider if poor weight gain or low blood urea nitrogen
Liver function tests	at 2 weeks then every 2 weeks if evidence of cholestasis

Calcio, fósforo y vitamina D

La osteopenia de la prematuridad es más común en los recién nacidos con DBP. La limitada solubilidad del calcio y del fósforo en la nutrición parenteral, agrava el déficit de estos nutrientes. Otros factores que conducen a un déficit del calcio son el uso de diuréticos del asa. La alimentación enteral de estos niños podría ser también deficiente en dichos nutrientes debido al uso de leche materna no fortificada y en caso de colestasis o malabsorción. Por todo ello, estos niños deben recibir un aporte adicional de calcio, fósforo y vitamina D a través de la fórmula para prematuros o mediante la fortificación de la leche materna.

Corticoides postnatales

Dado que la inflamación se considera el factor más importante en la patogénesis de la DBP, el rol de los corticoides como agentes antiinflamatorios ha sido ampliamente estudiado.

Corticoides sistémicos

El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides está mediado por la síntesis de la anexina-1, la cual suprime la expresión de la fosfolipasa A2 bloqueando la síntesis de los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos). Además, los glucocorticoides suprimen tanto la ciclooxigenasa 1 como la II, potenciando así su efecto antiinflamatorio. Otros mecanismos como la modulación de la transcripción y la regulación post-transcripcional de los componentes del surfactante, la estimulación de la producción de antioxidantes, y la mejora de las actividades adrenérgicas, podrían ser también responsables de la mejora aguda y rápida de la función pulmonar.

Los corticoides postnatales fueron ampliamente usados en la década de los 90 en un intento de reducir la incidencia de DBP. Sin embargo, el uso de los corticoesteroides se asoció con diversos efectos adversos a corto y largo plazo, como hipertensión, hiperglucemia, fallo en el crecimiento, perforación intestinal, hemorragia digestiva, cardiomiopatía hipertrófica, infección, y daño en el neurodesarrollo (retraso mental, parálisis cerebral, y diversas anomalías en el examen neurológico). Debido a ello, en el año 2002, la Sociedad Canadiense Pediátrica y la Academia Americana de Pediatría declararon que había que evitar el uso rutinario de corticoides para la prevención y/o tratamiento de la DBP.

Walsh y cols.³⁵⁸, con el objetivo de determinar el ascenso o el descenso en el uso de corticoides en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (501-1500 g), y la mortalidad/ morbilidad derivada de su uso, realizaron un análisis retrospectivo utilizando los datos de 3 importantes registros neonatales (The National Institute of Child Health and Development Neonatal Research Network o NICHD NRN, the Vermont Oxford Network o VON, y la Canadian Neonatal Network o CNN) en los 3 siguientes periodos de tiempo: antes de la declaración de la Academia Americana de Pediatría (2001), durante (2002), y después (2003). El peso medio del nacimiento (1022-1060g), la edad postmenstrual (28 semanas), el género (51% varones) y el uso de corticoides antenatales (61-75%) fueron similares entre los distintos registros analizados. En la figura 6.68 se representa el uso de corticoides postnatales entre los años 1990 y 2004 en el NICHD NRN y en el VON. Como se puede observar, el uso de corticoides ascendió a partir de 1990 (8-16%), alcanzando un pico máximo entre los años 1996-1998 (24-28%), empezando a declinar a partir de 1999. A pesar de este importante descenso, el 8% de los neonatos continuaron siendo tratados con corticoesteroides. En todos los registros, el uso de corticoides fue significativamente menor en 2003 que en 2001 ($p < 0.01$), aunque la reducción de su uso en la CNN fue de mayor magnitud. Por otra parte, la mortalidad y la morbilidad a corto plazo (infección tardía, ECN, días de estancia y DBP) no experimentaron cambios entre los años 2001 y 2003 a pesar del descenso en el uso de corticoides (tabla 6.41). Shinwell y cols.³⁵⁹ observaron una similar reducción en el uso de corticoides en Israel entre los años 1993-1994 y 2001, desde 22 a 6%.

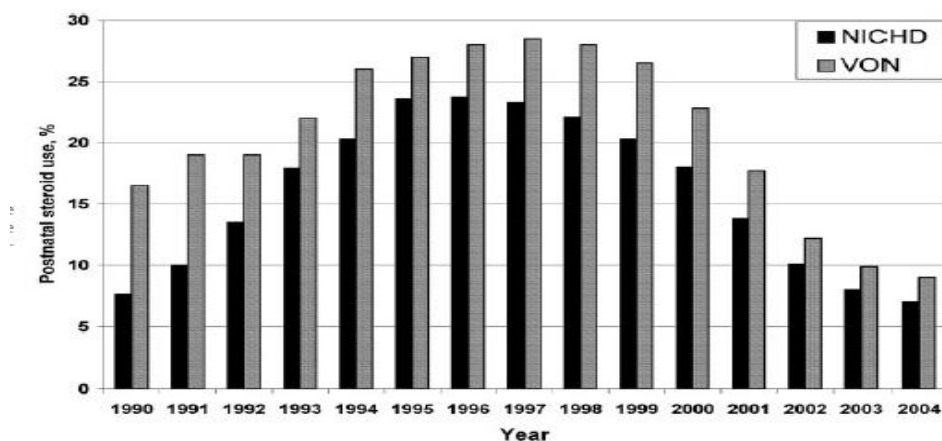


Figura 6.68. Uso de corticoesteroides entre los años 1990 y 2004 en la NICHD NRN y VON, con permiso de los autores ³⁵⁸.

Tabla 6.41. Uso de corticoides postnatales y mortalidad/morbilidad entre los años 2001 y 2003 en NICHD NRN, VON y CNN, con permiso de los autores ³⁵⁸.

Variable	NICHD NRN		VON		CNN	
	2001 (N = 3744) ^a	2003 (N = 3651) ^a	2001 (N = 30406) ^a	2003 (N = 35253) ^a	2001 (N = 2119) ^a	2003 (N = 801) ^a
Postnatal steroid exposure, %	13.8	8.0	17.7	9.9	23.6	2.6
Mortality, %	16	17	12	12	14	12
Oxygen use at 36 wk, %	27	27	29	29	24	24
Late-onset infection, %	23	24	22	22	26	27
Surgical necrotizing enterocolitis, %	3.4	4.0	2.8	3.3	2.4	2.3
Length of stay, mean \pm SD, d	60 \pm 30	60 \pm 27	59 \pm 41	59 \pm 40	53 \pm 40	43 \pm 36

^a N refers to the number of infants within the specified network in either 2001 or 2003.

Elección del corticoesteroide

La dexametasona es un potente esteroide con exclusivo efecto glucocorticoide. En comparación con la hidrocortisona, la dexametasona es 25-50 veces más potente. Su vida media es de 36-54 horas. Actualmente es el corticoide más usado para la prevención y tratamiento de la DBP. Ha mostrado que mejora la función pulmonar, facilitando la extubación y decreciendo la incidencia de mortalidad y de DBP ³⁶⁰. Sin embargo, se ha asociado a diversos efectos adversos a corto plazo (hiperglucemia, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica, hemorragia gastrointestinal, y perforación), supresión crónica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, y daño a largo plazo en el neurodesarrollo ^{361;362}.

El segundo corticoide más usado es la hidrocortisona. Tiene casi igual acción glucocorticoide y mineralcorticoide. Su vida media es más corta, tan sólo de 8 horas.

Dosis y duración del corticoesteroide

En los estudios más recientes, la dosis de dexametasona usada oscila entre 0.1 y 0.5 mg/Kg/día, equivalente a 10-20 veces los niveles de corticoesteroides endógenos, y

la duración del tratamiento varía entre los 3 y 42 días. Se cree que si se emplean dosis bajas durante poco tiempo, se pueden obtener beneficios sin significativos efectos adversos. No obstante, todavía no ha sido bien definida ni la dosis ni la duración del tratamiento con dexametasona³⁶⁰.

Comparada con la dexametasona, la dosis de hidrocortisona usada en los ensayos para prevenir la DBP es más pequeña, oscilando entre 1-2 mg/Kg/día, equivalente a 1-2 veces el nivel fisiológico.

Evidencia actual del uso de los corticoides (Asociación Americana de Pediatría, 2010)
360

1. En la revisión sistemática de la Cochrane del año 2009³⁶³, se concluyó, tras analizar 28 ensayos clínicos controlados (n= 3740), que los beneficios del tratamiento con corticoides durante la primera semana de vida (extubación más temprana y descenso de la incidencia de DBP a los 28 días y 36 semanas de EPM, muerte o DBP a los 28 días y 36 semanas de EPM, DAP y ROP, incluida la ROP Grave) se contrarrestaban con los efectos adversos a corto y largo plazo (alteración del neurodesarrollo). Cuando se analizó el tratamiento de los corticoides después de la semana de vida³⁶⁴ (19 ensayos clínicos controlados con 1345 participantes), se concluyó también que los beneficios (reducción en el fracaso de la extubación a los 3,7 o 28 días, disminución de la incidencia de DBP a los 28 días y 36 semanas de EPM, necesidad de tratamiento de rescate con dexametasona, oxigenoterapia domiciliaria y muerte o DBP a los 28 días y 36 semanas de EPM) no superaban los potenciales efectos adversos. Sin embargo, no se observó un incremento del riesgo de efectos adversos sobre el neurodesarrollo, aunque hay que tener en cuenta que la metodología de estos estudios para el análisis de este resultado fue limitada.
2. Hay otras dos revisiones sistemáticas publicadas recientemente. En la primera revisión³⁶⁵, la incidencia de muerte o parálisis cerebral (CP) incrementó entre los pacientes tratados con dexametasona con bajo riesgo de DBP (< 35%), en comparación con los tratados con placebo. Por el contrario, el tratamiento con dexametasona decreció el riesgo de muerte o parálisis cerebral (figura 6.69) cuando los pacientes tenían alto riesgo de DBP (> 65%). En la segunda revisión sistemática³⁶⁶, los autores compararon los resultados usando diferentes dosis acumulativas de dexametasona, concluyendo que las dosis acumulativas más altas, mejoraban la supervivencia sin DBP, sin incrementar los efectos adversos a largo plazo.
3. Los ensayos randomizados controlados que directamente comparan las altas dosis de dexametasona con las bajas, no han revelado diferencias en cuanto a eficacia (tabla 6.42)³⁶⁰. Estos estudios generalmente son pequeños y heterogéneos, lo cual dificulta la comparación entre ellos^{367;368}.
4. Existen tres ensayos randomizados controlados que comparan la dexametasona con el placebo (tabla 6.42). En uno de ellos, el tamaño de muestra fue pequeño, y los otros dos finalizaron antes de tiempo³⁶⁹⁻³⁷¹. Uno de los ensayos, en el que se comparaba una pauta corta y precoz de dexametasona con placebo, reveló no

diferencias significativas en cuanto a mortalidad e incidencia de DBP ³⁷⁰. Los otros dos ensayos ^{369;371} evaluaron la eficacia de la dexametasona administrada más tardíamente y con bajas dosis, evidenciando una significativa mayor tasa de extubación durante el periodo de tratamiento con dexametasona.

5. Existen alrededor de 11 ensayos randomizados controlados en los que se analiza los resultados en el neurodesarrollo a largo plazo con el tratamiento con dexametasona. La heterogenidad de estos estudios complica su análisis. Algunos estudios revelan efectos adversos en el neurodesarrollo, mientras que otros no. La mayoría de estos estudios son pequeños. Dos ensayos randomizados controlados en los que se utilizan bajas dosis de dexametasona, revelan un incremento no significativo en la parálisis cerebral o en otros daños en el neurodesarrollo, en comparación con el placebo. Debido a que solamente fueron evaluados un total de 96 pacientes, los resultados de estos estudios deberían interpretarse con precaución ^{361;372}.
6. Los estudios de cohortes han revelado una asociación entre el uso de dexametasona y el daño en el neurodesarrollo ³⁷³. Sin embargo, esta asociación tampoco se puede considerar como una evidencia.

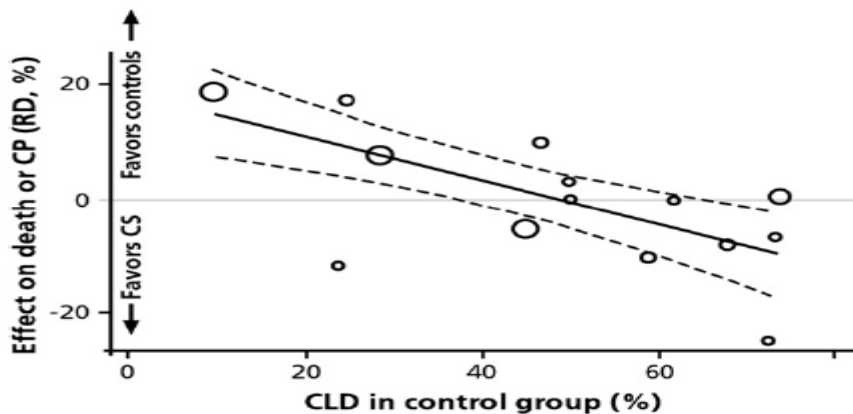


Figura 6.69. Porcentaje de diferencia de riesgo (RD) para la muerte o parálisis cerebral entre los participantes de los 14 ensayos randomizados controlados versus incidencia de DBP (CLD) en el grupo control, con permiso de los autores ³⁶⁵.

Tabla 6.42. Ensayos randomizados controlados para evaluar el tratamiento con dexametasona para la prevención o tratamiento de DBP desde 2001, con permiso de los autores ³⁶⁰.

Study, no. of centers	n	Eligibility criteria (all on mechanical ventilation)	Timing	Dexamethasone dosing regimen	Outcome
McEvoy et al. [25], 1 center	62	500–1500 g BW; ≤32 wk gestation	7–21 postnatal days	5 mg/kg/day tapered over 7 days versus 0.2 mg/kg tapered over 7 days	Rate of survival without BPD: 76% versus 73% (NS); no benefit to higher dose
Odd et al. [26], 1 center	33	≤1250 g BW	1–3 wk of age	0.5 mg/kg/day tapered over 42 days versus “individualize” (same dose, shorter course)	Rate of survival without BPD: 24% versus 30% (NS); no difference in 18-month outcomes
Malloy et al. [27], 1 center	16	<1501 g BW; <34 wk gestation	<28 postnatal days	0.5 mg/kg/day tapered over 7 days versus 0.08 mg/kg/day for 7 days	Rate of survival without BPD: 11% versus 38% (NS); higher dose had more adverse effects, no apparent benefit
Walther et al. [28], 1 center	36	≥600 g BW; 24–32 wk gestation	7–14 d postnatal age	0.2 mg/kg/day tapered over 14 days versus placebo	Rate of survival without BPD: 65% versus 47% (NS); extubation: 76% versus 42% (<i>P</i> < .05)
Anttila et al. [29], 6 centers	109	500–999 g BW; ≤31 wk gestation	Eligible at 4 h of age	0.25 mg/kg every 12 h × 4 doses versus placebo	Rate of survival without BPD: 58% versus 52% (NS)
Doyle et al. [30], 11 centers	70	<1000 g BW; <28 wk gestation	>1 wk postnatal age	0.25 mg/kg every 12 h × 4 doses versus placebo	Rate of survival without BPD: 14% versus 9% (NS); extubation: 60% versus 12% (odds ratio: 11.2 (95% confidence interval: 3.2–39.0))

25-30: 367 368 369 370 371

7. Existen cuatro ensayos randomizados controlados ^{374;375;376;377} diseñados para evaluar el efecto de la terapia precoz con hidrocortisona sobre la supervivencia sin DBP (tabla 6.43). Estos estudios se basan en la premisa de que los recién nacidos extremadamente prematuros presentan una inmadurez de la función de la glándula adrenal, predisponiendo a una relativa insuficiencia adrenal y a una inadecuada capacidad antiinflamatoria durante las primeras semanas de vida. A diferencia de la heterogeneidad de los ensayos con dexametasona, estos estudios fueron similares en diseño, momento del inicio, duración y dosis. En dos de los estudios, se evidenció un significativo incremento de la supervivencia sin DBP en el grupo de pacientes tratados con hidrocortisona. Por el contrario, el ensayo con mayor tamaño de muestra (n= 360) no reveló un significativo beneficio de la hidrocortisona; aunque en los pacientes expuestos a inflamación prenatal (n=149), identificados antes del ensayo como un grupo específico, la hidrocortisona decreció significativamente la mortalidad e incrementó la supervivencia sin DBP ³⁷⁵. En tres de los cuatro estudios, fue preciso finalizar antes de lo establecido por un significativo incremento de la perforación espontánea gastrointestinal, una complicación también observada con el tratamiento con dexametasona. Los resultados en el neurodesarrollo a los 18-20 meses de edad corregida han sido publicados en tres de estos ensayos, no evidenciándose efectos adversos en el tratamiento con hidrocortisona. En el ensayo multicéntrico de Stark y cols. ³⁶¹, la incidencia de muerte o daño en el neurodesarrollo (52% para el grupo tratado con hidrocortisona vs 56% para el grupo tratado con placebo), daño en el neurodesarrollo solo (39% vs 44%), y parálisis cerebral (16% vs 18%) fue similar.

Tabla 6.43. Ensayos randomizados controlados para evaluar el tratamiento precoz con hidrocortisona para la prevención de la DBP, con permiso de los autores ³⁶⁰.

Study, no. of centers	n	Population: mechanically ventilated infants	Timing	Hydrocortisone dosing regimen	Rate of survival without BPD HC versus placebo, %
Watterberg et al. [49], 2 centers	40	BW: 500–999 g	<48 h postnatal age	0.5 mg/kg every 12 h for 9 days 0.25 mg/kg every 12 h for 3 days	60 versus 35 (<i>P</i> = .04)
Watterberg et al. [50], 9 centers	360	BW: 500–999 g	<48 h postnatal age	0.5 mg/kg every 12 h for 12 days 0.25 mg/kg every 12 h for 3 days	35 versus 34 (OR: 1.20 (95% CI: 0.72–1.99))
Peltoniemi et al. [51], 3 centers	51	BW: 501–1250 g	<36 h postnatal age	2.0 mg/kg/day tapered to 0.75 mg/kg/day over 10 days	64 versus 46 (OR: 1.48 (95% CI: 0.49–4.48))
Bonsante et al. [52], 2 centers	50	BW: 500–1249 g	<48 h postnatal age	0.5 mg/kg every 12 h for 9 days; 0.25 mg/kg every 12 h for 3 days	64 versus 32 (<i>P</i> < .05)

49-52: 374 375 376 377

Recomendaciones basadas en la evidencia (Asociación Americana de Pediatría, 2010³⁶⁰)

1. En ausencia de ensayos randomizados controlados que muestren una mejora de los resultados a corto y largo plazo, la terapia con altas dosis de dexametasona (0.5 mg/Kg/día) no puede ser recomendada.
2. Actualmente, existente una evidencia insuficiente para recomendar el tratamiento con bajas dosis de dexametasona (< 0.2 mg/Kg/día).
3. El tratamiento precoz (2 primeras semanas de vida) con bajas dosis de hidrocortisona (1 mg/g/día) podría ser beneficioso en un grupo específico de pacientes; sin embargo, no hay suficiente evidencia para recomendar su uso en todos los recién nacidos con riesgo de DBP.
4. Existe una insuficiente evidencia para recomendar el tratamiento con altas dosis de hidrocortisona (3-6 mg/Kg/día) después de la primera semana de vida.

Corticoides inhalados

Teóricamente, la administración de corticoides inhalados puede producir efectos beneficiosos a nivel pulmonar con un bajo riesgo de efectos sistémicos indeseables.

Con el objetivo de determinar si los corticoides inhalados son efectivos para disminuir la morbilidad de la DBP en comparación con el placebo, en el año 2010, la

Cochrane Database realizó una revisión sistemática³⁷⁸ en la que se incluyeron un total de 4 estudios. Dichos estudios fueron comparables en términos de población, co-intervenciones (corticoide antenatales sistémicos, cuidados intensivos neonatales rutinarios, soporte ventilatorio, tratamiento con surfactante, diuréticos y broncodilatadores). Sin embargo, difirieron en términos de tipo, dosis y duración (7-28 días) de tratamiento con corticoides inhalados. Dos de los ensayos clínicos se realizaron con grupo cruzado en pacientes no ventilados. La imposibilidad para la extubación fue marcadamente reducida en los niños tratados con esteroides inhalados (OR: 0.12; IC 95%, 0.03-0.43). Sin embargo, hubo heterogenicidad en este hallazgo ya que en uno de los estudios (que contribuía un 30% del total del número de pacientes), no se evidenció éxito en la extubación durante la semana de tratamiento con corticoides inhalados. El riesgo de sepsis fue similar entre los dos grupos (N=3; OR: 0.72; IC 95%, 0.21-2.43). Se evidenció una reducción de los requerimientos de oxígeno en uno de los ensayos clínicos con grupo cruzado en pacientes no ventilados. La conclusión fue que en pacientes ventilados con DBP, el tratamiento con corticoides inhalados administrados durante 1-4 semanas, mejora la incidencia de extubación sin aparente incremento en el riesgo de sepsis. No se puede afirmar la eficacia del tratamiento con corticoides inhalados en pacientes no ventilados.

En el año 2007, Shah y cols.³⁷⁹ realizaron una revisión sistémica en la que se incluyeron un total de 7 ensayos controlados randomizados basados en el tratamiento con corticoides inhalados en las dos primeras semanas de vida en pacientes ventilados prematuros con peso al nacimiento de menos de 1500 gramos. No hubo diferencias significativas en la incidencia de DBP a los 28 días (RR: 1.05, IC 95%, 0.84-1.32; Riesgo diferencial 0.02, IC 95%, -0.07-0.06) ni a los 36 días de EPM (RR: 0.97; IC 95%, 0.62-1.52); Riesgo diferencial: 0.00; IC 95%, -0.07-0.06). Tampoco hubo diferencias significativas en términos de mortalidad así como en el resultado combinado de mortalidad y DBP a los 28 días o 36 semanas de EPM. Por último, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a efectos adversos entre los grupos. Se concluyó que no existe evidencia para recomendar la administración temprana de corticoides inhalados en prematuros ventilados ya que no se ha podido demostrar su eficacia en la reducción de la incidencia de DBP.

Cole y cols.³⁸⁰ realizaron un estudio randomizado multicéntrico comparando la beclometasona inhalada con el placebo en 253 recién nacidos de 3-14 días de vida con menos de 33 semanas de EG y peso al nacimiento inferior a 1250 g, que requerían ventilación mecánica. La beclometasona fue administrada con dosis descendentes (de 40 a 5 mcg/Kg/día) durante 4 semanas. Aunque no hubo una reducción en la incidencia de DBP (tanto a los 28 días como a las 36 semanas de EPM), el tratamiento con beclometasona inhalada se asoció con un 50% de menos probabilidad de tratamiento con corticoides sistémicos, un 40% de reducción en la terapia con broncodilatadores, y un 26% de descenso en la proporción de niños que requerían ventilación mecánica al mes de vida.

En una pequeña serie de 39 niños con \leq de 1300 g, Zimmerman y cols.³⁸¹ mostraron que la beclometasona inhalada reducía la necesidad de suplemento de oxígeno a los 30 días de vida y facilitaba la transición de ventilación mecánica/intubación a CPAP nasal, demostrado por una alta extubación a las 2 semanas de edad y un descenso en la duración de la ventilación mecánica en comparación con el placebo. Sin embargo, no se evidenció un descenso en la incidencia de DBP, definida

como la necesidad de suplemento de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida.

Dugas y cols.³⁸², en un ensayo clínico controlado randomizado, mostraron que el propionato de fluticasona (a una dosis de 125 mcg) administrado en prematuros con DBP establecida (28-60 días de vida) dos veces al día durante 3 semanas y una vez al día durante la cuarta semana, no reducía ni la necesidad de suplemento de oxígeno ni el soporte ventilatorio.

A modo de conclusión, los esteroides inhalados administrados antes de las 2 semanas de vida y durante un total de 4 semanas en prematuros dependientes de ventilador, mejora el éxito de la extubación y reduce la necesidad de corticoides sistémicos de rescate, aunque no ha mostrado reducir la incidencia de DBP. Por tanto, no existen datos suficientes para recomendar el uso rutinario del tratamiento con corticoides inhalados para la prevención o tratamiento de la DBP³⁸³.

Corticoides sistémicos versus inhalados

Shah y cols.³⁸⁴ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar el efecto de los corticoides inhalados versus los sistémicos cuando se administran a prematuros dependientes de ventilador con peso al nacimiento de menos de 1500 g o EG menor de 32 semanas a partir de las 2 semanas de vida para el tratamiento de la DBP en desarrollo. En total se incluyeron tres estudios^{385 386 387}; en el primero, los pacientes fueron randomizados en las primeras 72 horas mientras que en los otros dos, la randomización tuvo lugar entre los 12 y 21 días de vida. En ninguno de los ensayos hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a la incidencia de DBP a las 36 semanas de EPM. En el ensayo de Halliday y cols.³⁸⁵, se obtuvo un RR de 1.10 (IC95% 0.82-1.47) mientras que en los otros dos ensayos^{386,387}, el RR fue de 1.2 (IC 95% 0.83-1.25). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la oxígeno-dependencia a los 28 días de vida, muerte a los 28 días de vida o 36 semanas de EPM, muerte o DBP a los 28 días o 36 semanas de EPM, duración de la intubación, duración de la oxígeno-dependencia y efectos adversos. No se obtuvo información sobre los resultados en el neurodesarrollo a largo plazo. Se concluyó que los corticoides inhalados no ofrecían ninguna ventaja sobre los corticoides sistémicos en el manejo de los prematuros dependientes de ventilador.

Diuréticos

Los diuréticos constituyen una de las principales drogas usadas para el manejo de la DBP ya que ésta se puede complicar por el edema intersticial alveolar. El incremento iatrogénico del aporte de líquidos, el aumento de la permeabilidad capilar por inflamación debido a infección o al daño pulmonar inducido por el ventilador, o la sobrecarga de volumen por el shunt izquierda-derecha debido a la persistencia del ductus arterioso, son algunos de los factores que contribuyen al edema pulmonar. El exceso del edema intersticial conduce a una disminución de la complianza pulmonar y a una peor función pulmonar, de ahí el efecto teóricamente beneficioso de los diuréticos³⁸⁸.

Diuréticos sistémicos

La furosemida ha sido el diurético más usado en el tratamiento de la DBP. Es un diurético del asa de Henle cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la reabsorción del cloro y del sodio. Además, tiene un efecto directo sobre la reabsorción del líquido pulmonar y puede mejorar la función pulmonar durante un corto periodo de tiempo. Su vida media, en recién nacidos a término, es de aproximadamente 8 horas, pudiendo alcanzar las 24 horas en recién nacidos prematuros. El uso prolongado de este diurético puede incrementar las pérdidas renales de sodio y de potasio así como la excreción urinaria de calcio, con el consiguiente riesgo de depósitos renales de calcio. El uso temprano de furosemida está asociado con un incremento en la incidencia de DAP ya que estimula la producción de prostaglandina E2 desde el riñón. El uso repetido de esta terapia puede también incrementar el riesgo de ototoxicidad y puede empeorar el riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos³³⁶. Brion y cols.³⁸⁹ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de medir los riesgos y beneficios del uso de diuréticos del asa de Henle administrados de forma enteral o intravenosa, en recién nacidos prematuros con al menos 5 días de vida con o en riesgo de desarrollar DBP. El único diurético usado en los estudios que cumplían los criterios de selección fue la furosemida. La mayoría de los estudios se centraron en los parámetros patofisiológicos, no midiendo los efectos sobre los resultados clínicos (duración de oxigenoterapia o soporte ventilatorio, días de estancia hospitalaria, mortalidad y resultados a largo plazo) así como tampoco las complicaciones de su uso. En los recién nacidos prematuros de menos de 3 semanas con riesgo de DBP, la administración de furosemida tuvo efectos inconsistentes o no deseables. Sin embargo, en aquellos con más de 3 semanas de vida con DBP, una única dosis intravenosa de furosemida a 1 mg/Kg/día, mejoró la compliance pulmonar y la resistencia de las vías aéreas durante una hora. Por otra parte, la administración crónica de furosemida en este grupo de pacientes con más de 3 semanas con DBP, mejoró tanto la compliance pulmonar como la oxigenación. Debido a los potenciales riesgos (desequilibrio electrolítico, ototoxicidad, nefrocalcinosis, aumento de la incidencia de DAP y osteopenia) y a la ausencia de datos sobre los efectos clínicos a corto y largo plazo, el uso rutinario/crónico de los diuréticos del asa en pacientes con o en riesgo de DBP no puede ser recomendado.

Las tiazidas también se han empleado para el tratamiento de la DBP. Este grupo de diuréticos actúa sobre el túbulo distal renal. Su efecto diurético es más limitado ya que solo una pequeña proporción del sodio se absorbe a este nivel. Sin embargo, su uso conlleva un menor riesgo de desequilibrio electrolítico, por lo que se puede emplear con mayor seguridad de forma crónica, si lo comparamos con los diuréticos del asa. Brion y cols.³⁹⁰ realizaron una revisión sistemática para medir los riesgos y los beneficios de los diuréticos que actúan sobre el túbulo distal renal cuando se usan en los recién nacidos prematuros con o en riesgo de DBP. Se incluyeron un total de 6 estudios. La mayoría se centraron en los parámetros patofisiológicos, no midiendo los resultados clínicos ni las complicaciones potenciales. En los recién nacidos prematuros de más de 3 semanas de edad con DBP, el tratamiento con tiazidas y espironolactona, tanto agudo como crónico, mejoró la compliance pulmonar y redujo la necesidad de furosemida. Además, descendió el riesgo de mortalidad y se evidenció una tendencia a disminuir el riesgo de ausencia de extubación después de 8 semanas en niños intubados no tratados con corticoides, broncodilatadores o aminofilinas. Sin embargo, hubo poca o ninguna evidencia en cuanto a la necesidad de soporte ventilatorio, días de estancia hospitalaria, o resultados a largo plazo. Tampoco se observó evidencia para apoyar la hipótesis de

que el tratamiento diurético combinado (espironolactona + tiazida o metolazona+ furosemida) mejora los resultados de los recién nacidos prematuros con DBP.

Segar y cols.³⁹¹ analizaron la duración de la terapia con diuréticos en los pacientes ambulatorios con DBP establecida así como la duración del descenso de esta terapia en dichos pacientes. Se evidenció que la duración media del tratamiento con diuréticos fue de 94 días (69-115) mientras que la duración del descenso fue de 30 días (14-84). Se observó que la duración de dicho tratamiento fue mayor en pacientes que fueron dados de alta con oxigenoterapia. En el 58% de todos los pacientes, la terapia con diuréticos fue discontinua o en descenso. La conclusión de estudio fue que existe una gran variabilidad en cuanto a la duración del tratamiento con diuréticos y que es exitoso el descenso progresivo del tratamiento con diuréticos, por lo que debe ser considerado en la mayoría de los pacientes con DBP estable.

Diuréticos inhalados

La administración de furosemida en aerosoles ha sido también estudiada en un intento de minimizar los efectos sistémicos de los diuréticos en los recién nacidos prematuros con DBP establecida o en desarrollo. Según la revisión sistemática de la Cochrane del año 2001³⁹² (en la que se incluyeron un total de 8 estudios), en prematuros de más de 3 semanas de vida con DBP, una única dosis de furosemida inhalada (1 m/Kg), mejora transitoriamente la mecánica pulmonar. Sin embargo, no se obtuvo suficiente información en los pacientes con menos de 3 semanas de vida con riesgo de DBP así como tampoco en los resultados clínicos, como por ejemplo, duración de la ventilación mecánica o requerimientos de oxígeno, días de estancia hospitalaria, incidencia de DBP, mortalidad, y complicaciones del tratamiento. Tampoco se analizó la proporción de droga que alcanza las vías aéreas ni los niveles séricos.

Broncodilatadores

Los pacientes con DBP tienen incrementada la resistencia de la vía aérea debido a una hipertrofia del músculo liso y a la hiperreactividad. La broncoconstricción en respuesta a un evento hipóxico puede conducir a un deterioro del estado pulmonar. El potencial efecto dilatador de los broncodilatadores sobre el músculo hipertrofiado, ha validado su uso en los pacientes con DBP. Diversos estudios han mostrado que el broncoespasmo contribuye a elevar la resistencia pulmonar en los recién nacidos prematuros y que los broncodilatadores mejoran la compliance mediante la bajada de la resistencia pulmonar³⁹³.

En la revisión sistémica de la Cochrane del año 2012³⁹³ solo hubo un ensayo dirigido a usar los broncodilatadores para la prevención de la DBP³⁹⁴. En el estudio se incluyeron un total de 173 recién nacidos con menos de 31 semanas de EG que necesitaban soporte ventilatorio a los 10 días de vida postnatal. Los pacientes fueron divididos de forma randomizada en 4 grupos en función del tratamiento que recibieron durante 28 días: placebo, placebo con salbutamol, beclometasona, o beclometasona y salbutamol. No hubo cambios significativos en cuanto a la incidencia o severidad de la DBP, duración del soporte ventilatorio, u oxigenoterapia.

Los broncodilatadores pueden ser administrados vía nebulizada o en aerosol con cámara espaciadora, oralmente o mediante vía intravenosa. La vía oral o intravenosa

puede dar lugar a importantes efectos sistémicos por lo que se prefiere su administración local mediante nebulizador o aerosol presurizado. Existen pocos estudios que hayan demostrado el modo más efectivo de administración. Khalaf y cols.³⁹⁵ demostraron que tanto la cámara espaciadora MDI como el jet nebulizador son igualmente efectivos para mejorar la mecánica pulmonar. Se necesita una dosis más pequeña de albuterol y un intervalo más corto de tratamiento cuando se compara la cámara MDI con el jet nebulizador, siendo la respuesta clínica similar. Independientemente del modo de administración, menos del 2% de la dosis alcanza la periferia del pulmón³⁹³. Los factores que pueden mejorar el depósito pulmonar serían los siguientes: usar menos humidificación, utilizar cámara espaciadora con MDI y sincronizar la nebulización con la inspiración.

Los dos broncodilatadores más usados han sido el albuterol y el ipratropio. Los efectos secundarios de los agentes β simpaticomiméticos son la taquicardia, la hipocaliemia, las arritmias y la hiperglucemia. Los agentes anticolinérgicos inhalados además, decrecen la motilidad gastrointestinal y espesan las secreciones respiratorias. El ipratropio ha sido tradicionalmente usado junto con el albuterol para proporcionar sinergismo. No hay ensayos que hayan investigado si la combinación del beta agonista con el anticolinérgico es más efectiva que el beta agonista solo. Debido a la escasez de ensayos y a los potenciales efectos secundarios, la terapia con broncodilatadores debería limitarse a los pacientes con evidencia de broncoespasmo y continuar solo si hay una respuesta clínica positiva. Incluso en estos casos, no existe evidencia de los posibles efectos a largo plazo³⁸⁸.

6.2.8. Prevención

Corticoides prenatales

En los últimos 25 años, uno de los grandes avances en la medicina perinatal ha sido la administración de esteroides prenatales para la inducción de la maduración pulmonar fetal en mujeres embarazadas con riesgo inminente de parto prematuro entre las 24 y 34 semanas de edad gestacional. Desde que se introdujo por primera vez en el año 1972, el uso de corticoides prenatales ha sido asociado con una reducción del riesgo de SDR, HIV y de la mortalidad. La evidencia acumulada dio lugar a que en 1994 el National Institutes of Health recomendara la administración de corticoides prenatales en todas las pacientes con riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación.

Aunque los esteroides prenatales reducen los factores de riesgo para la DBP en los recién nacidos prematuros, su efecto sobre la DBP es conflictivo³⁹⁶. Gagliardi y cols.³⁹⁷, realizaron un estudio prospectivo en el que se incluyeron un total de 1118 neonatos entre 23-32 semanas de EG y menos de 1500 g de peso al nacimiento pertenecientes a 10 unidades de tercer nivel de Lombardía (Italia) entre 1999 y 2002. El 15.9% del total de la cohorte desarrollaron DBP (requerimiento de oxígeno a las 36 semanas) y el 82% fueron tratados con esteroides prenatales. En el análisis univariado, los esteroides no tuvieron un efecto protector significativo frente a la DBP. Algunos factores intermediarios (ventilación mecánica, severidad de la enfermedad medida mediante el Clinical Risk Index for Babies Score, DAP) estuvieron asociados de forma positiva y significativa (factores de riesgo) con la DBP (OR: 11.0, 1.55, 4.42 respectivamente, p

<0.001) y negativamente asociados (factores preventivos) con los esteroides (OR: 0.58, 0.92, y 0.58, respectivamente, $p < 0.001$). En el análisis de regresión logística múltiple, sin los mencionados factores de riesgo intermediarios, los pacientes tratados con esteroides tuvieron un riesgo más bajo de DBP (OR 0.59; IC 0.36-0.97, $p = 0.036$), y el sexo masculino, la sepsis tardía y el peso al nacimiento estuvieron asociados con la DBP (todos con una $p < 0.001$). Cuando los factores de riesgo intermediarios para la DBP fueron añadidos, el efecto de los esteroides desapareció. La ventilación (OR: 3.03), el incremento de la severidad de la enfermedad (OR: 1.11), y el DAP (OR: 1.90) fueron significativos factores de riesgo. Por tanto, este estudio sugiere que la inclusión de las variables que son potenciales mediadores en la cadena causal de la DBP, oculta el efecto protector del tratamiento con esteroides, o lo que es lo mismo, el efecto de los esteroides está parcialmente mediado por una reducción en los factores de riesgo clásicos de la DBP.

Se sabe que la administración de una única pauta de corticoides prenatales reduce el riesgo de SDR y de muerte neonatal. Sin embargo, existen pocos estudios donde se establezca la eficacia o la seguridad de las pautas múltiples de corticoides. En la revisión sistemática de Crowley y cols.³⁹⁸ no se evidenció ninguna diferencia en el riesgo de DBP (1.01; 0.63-1.65), al comparar la pauta única de corticoides con la múltiple. Guinn y cols.³⁹⁹ realizaron un ensayo randomizado, doble ciego y controlado con el objetivo de evaluar la eficacia de las pautas múltiples versus únicas en reducir la incidencia de la morbilidad neonatal y detectar las complicaciones potenciales del tratamiento con pautas múltiples. Se incluyeron un total de 502 embarazadas entre 24 y 32 semanas de EG con alto riesgo de parto prematuro pertenecientes a 13 centros de los Estados Unidos entre 1996 y 2000. Todas las pacientes recibieron una pauta completa de corticoides prenatales (dos dosis de betametasona de 12 mg intramuscular cada 24 horas, o bien, 4 dosis de dexametasona de 6 mg intramuscular cada 12 horas). Las participantes cuyo parto no tuvo lugar una semana después de la administración de la pauta de corticoides, fueron asignadas de forma randomizada, a recibir dos dosis de betametasona semanales hasta el parto o las 34 semanas de EG ($n = 256$), o bien placebo administrado de forma similar ($n = 246$). La morbilidad neonatal combinada (SDR severo, DBP, HIV Grave, leucomalacia periventricular, sepsis, enterocolitis necrotizante, o mortalidad perinatal) ocurrió en un 22.5% en el grupo con pautas múltiples de corticoides vs el 28.0% en el grupo con una pauta única (Riesgo relativo no ajustado: 0.80; IC 95% 0.59-1.10). Ni la EG ni el número de dosis de tratamiento se asociaron con una reducción en la morbilidad combinada (tabla 6.44). La conclusión fue que las pautas múltiples de corticoides no reducen la morbilidad neonatal combinada en comparación con la pauta única por lo que no debería ser recomendada la administración rutinaria de pautas múltiples de corticoides a las mujeres con riesgo de parto prematuro.

Murphy y cols.⁴⁰⁰ realizaron un ensayo randomizado controlado doble ciego en el que incluyeron un total de 1858 mujeres entre 25 y 32 semanas de EG con alto riesgo de parto prematuro que continuaban sin dar a luz 14-21 días después de una pauta inicial de corticoides prenatales. Las pacientes fueron asignadas de forma randomizada a recibir una pauta múltiple de corticoides prenatales ($n = 937$) o placebo ($n = 921$), cada 14 días hasta la semana 33 o el parto. Se evidenció que los recién nacidos expuestos a una pauta múltiple de corticoides prenatales tuvieron similar morbilidad (SDR severo, HIV grave, leucomalacia periventricular, DBP o enterocolitis necrotizante) y mortalidad que los expuestos a placebo [150 (12.9%) vs 143 (12.5%)]. Además, se observó que

aquellos que recibieron múltiples dosis de corticoides tuvieron menor peso al nacimiento que los expuestos a placebo, menos talla y un perímetro cefálico menor. Por tanto, se llegó a la conclusión que la pauta múltiple de corticoides no mejora los resultados en los recién nacidos prematuros y está asociada a efectos adversos en el crecimiento fetal.

Tabla 6.44. Morbilidad combinada y resultados individuales neonatales, con permiso de los autores ³⁹⁹.

Variables	Antenatal Corticosteroid Therapy		RR (95% CI)†	P Value
	Weekly Course (n = 256)	Single Course (n = 246)		
Composite Morbidity				
Composite morbidity	56 (22.5)	66 (28.0)	0.80 (0.59-1.10)	.16
Composite morbidity stratified by gestational age at delivery, wk				
24-27	24 (77.4)	27 (96.4)	0.80 (0.65-0.98)	.03
28-31	22 (35.5)	25 (49.0)	0.72 (0.47-1.12)	.15
32-34	9 (12.5)	11 (16.9)	0.74 (0.33-1.67)	.46
≥35	1 (1.2)	3 (3.3)	0.36 (0.04-3.44)	.36
Composite morbidity stratified by gestational age at randomization, wk				
24-27	37 (42.0)	39 (41.9)	1.00 (0.71-1.41)	.99
≥28	17 (10.8)	24 (17.4)	0.62 (0.35-1.10)	.10
Individual Neonatal Outcomes				
Perinatal death	5 (2.0)	9 (3.8)	0.53 (0.18-1.55)	.23
Respiratory distress syndrome	69 (27.8)	69 (29.4)	0.95 (0.71-1.25)	.70
Severe respiratory distress syndrome	38 (15.3)	57 (24.1)	0.63 (0.44-0.91)	.01
Bronchopulmonary dysplasia	28 (11.3)	26 (11.0)	1.00 (0.61-1.68)	.95
Total intraventricular hemorrhage‡	30 (25.2)	25 (24.5)	1.03 (0.65-1.63)	.90
Severe intraventricular hemorrhage‡	9 (7.6)	2 (2.0)	3.80 (0.85-17.45)	.06
Isolated periventricular leukomalacia‡	2 (2.0)	3 (3.0)	0.60 (0.09-3.40)	.44
Proven sepsis	13 (5.2)	10 (4.2)	1.20 (0.55-2.80)	.60
Proven necrotizing enterocolitis	10 (4.0)	9 (3.8)	1.06 (0.44-2.56)	.90

Feldman y cols. ⁴⁰¹ realizaron un estudio en el que incluyeron un total de 334 neonatos de muy bajo peso al nacimiento nacidos entre los años 1997 y 2006: 186 recibieron betametasona y 148 dexametasona prenatal. No hubo diferencias en la raza, edad gestacional, o peso al nacimiento entre los dos grupos. Se observó una incidencia significativamente más baja de SDR y DBP en el grupo tratado con betametasona comparado con aquellos tratados con dexametasona. Otros resultados neonatales fueron similares en ambos grupos.

En resumen, la evidencia apoya fuertemente el uso de una pauta única de corticoides prenatales a mujeres con alto riesgo de parto prematuro. Sin embargo, no existe evidencia para la administración rutinaria de una pauta múltiple de corticoides ²⁰².

Antibioterapia

A pesar de los numerosos estudios, todavía existe controversia sobre si la colonización o la infección del tracto respiratorio por *Ureaplasma urealyticum* contribuye al desarrollo de la DBP ⁴⁰². La inconsistencia entre los diferentes estudios se debe a los diferentes tamaños de muestra, criterios de inclusión y criterios diagnósticos de DBP. En el metaanálisis de Schelonka y cols. ⁴⁰³, en el que se incluyeron 23 estudios con 2216 pacientes, se evidenció una OR de 2.83 (IC 95% 2.29-3.51) para la relación entre la presencia de *Ureaplasma* y DBP diagnosticada a los 28 días de vida. Sin embargo, no se pudo demostrar una relación causal.

También existen controversias sobre el uso de los macrólidos, especialmente la eritromicina, para el tratamiento de la colonización por *U. urealyticum*. Los macrólidos son antibióticos con propiedades antiinflamatorias ya que actúan en múltiples puntos de la cascada inflamatoria. Sus acciones antiinflamatorias consisten en inhibir las citoquinas proinflamatorias y los factores de transcripción inflamatorios. Además,

inhiben directamente la quimiotaxis de los neutrófilos y la formación del radical superóxido. Todo ello hace que los macrólidos puedan ser potencialmente beneficiosos en cualquier condición inflamatoria crónica.

Los macrólidos han sido usados con éxito en el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias pulmonares, incluyendo la panbronquiolitis difusa, la fibrosis quística y la bronquiolitis obliterante post-trasplante. La nueva generación de macrólidos (azitromicina y claritromicina) se caracteriza por tener menos efectos secundarios e incrementar las propiedades antiinflamatorias, en comparación con la eritromicina. Además, la azitromicina tiene mayor actividad antimicrobiana contra el *U. urealyticum* que la eritromicina.

En la revisión sistemática de Mabanta y cols.⁴⁰⁴ se evidenció que el uso de eritromicina en prematuros intubados no reducía la incidencia de la DBP. Un ensayo sugirió que el tratamiento sistémico con eritromicina durante 5-10 días no conseguía eliminar el microorganismo de la tráquea en la mayoría de las ocasiones⁴⁰⁵.

Ballard y cols.⁴⁰⁶ realizaron un estudio piloto doble ciego, randomizado y controlado con placebo en 43 recién nacidos de extremado bajo peso al nacer, con el objetivo de analizar la efectividad y la seguridad de la profilaxis con azitromicina en reducir la incidencia y la severidad de DBP en este grupo de la población. Los pacientes fueron randomizados a tratamiento con azitromicina (10 mg/Kg/día durante 7 días, seguido de 5 mg/Kg/día durante la duración del estudio) o placebo en las primeras 12 horas tras el inicio de la ventilación mecánica y dentro de las 72 horas del nacimiento. Se excluyeron aquellos con cultivos respiratorios positivos a *Ureaplasma urealyticum* o *Mycoplasma hominis*. El tratamiento con azitromicina o placebo continuó hasta que los pacientes dejaban de requerir ventilación mecánica o suplemento de oxígeno, durante un máximo de 6 semanas. La mortalidad, la incidencia de DBP y otras morbilidades no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos. Sin embargo, el uso de esteroides postnatales fue significativamente menor en el grupo tratado que en el grupo placebo [31% vs 62%; (p= 0.05)]. Además, la duración de la ventilación mecánica (figura 6.70) fue también significativamente menor en los supervivientes tratados [13 días vs 35 días; (p= 0.02)] así como los días de estancia hospitalaria [77±15 días vs. 101± 32 días; (p= 0.04)]. Los efectos secundarios de la azitromicina fueron mínimos y similares a los del placebo.

Con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con claritromicina para prevenir la DBP en prematuros con cultivo positivo a *Ureaplasma urealyticum*, Ozdemir y cols.⁴⁰⁷ recogieron muestras de aspirado nasofaríngeo en recién nacidos con peso al nacimiento entre 750 y 1250 g en los 3 primeros días de vida postnatal. El 33% (74), del total de pacientes que cumplían los criterios de inclusión (224), tenía cultivos positivos a *Ureaplasma urealyticum*, los cuales fueron asignados de forma randomizada a recibir claritromicina intravenosa (10 mg/Kg/día cada 12 horas durante 10 días) o placebo. Todos los pacientes fueron seguidos durante al menos las 36 semanas de edad postmenstrual. La incidencia de DBP fue significativamente más elevada en los pacientes con cultivos positivos a *Ureaplasma urealyticum* (15.9% vs 36.4%; p< 0.01). Sin embargo, el análisis de regresión logística multivariado no evidenció una asociación significativa entre la presencia de *U. urealyticum* y el desarrollo de DBP (OR: 2.4; IC 95%: 0.9-6.3; p= 0.06). El tratamiento con claritromicina erradicó la bacteria en el 68.5% de los pacientes. La incidencia de DBP

fue significativamente menor en el grupo tratado con claritromicina (2.9% vs 36.4%; $p < 0.001$). El análisis de regresión logística multivariado confirmó el efecto preventivo independiente de la claritromicina para el desarrollo de la DBP (OR: 27.2; IC 95%: 2.5-296.1; $p = 0.007$). Tampoco se evidenciaron efectos adversos relacionados con el tratamiento con claritromicina.

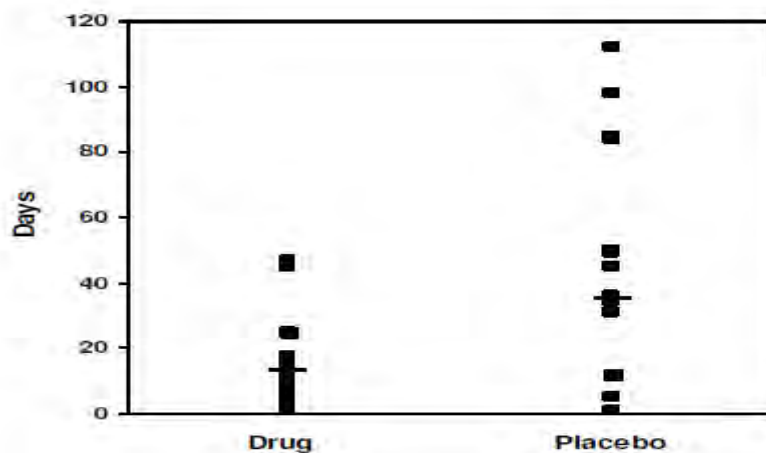


Figura 6.70. Días de ventilación mecánica entre los supervivientes, con permiso de los autores ⁴⁰⁶.

Surfactante exógeno

El uso rutinario de la terapia con surfactante en recién nacidos prematuros se introdujo en la práctica clínica neonatal hace más de 20 años. Se ha estudiado el impacto de varias estrategias de terapia con surfactante en diversas revisiones sistemáticas. Como se puede observar en la tabla 6.45, la mortalidad se reduce cuando el surfactante es administrado profilácticamente, en comparación con el uso selectivo del surfactante o la no intervención. Además, los surfactantes naturales son más efectivos en reducir la mortalidad en comparación con los surfactantes sintéticos. Por otra parte, la administración profiláctica del surfactante es más efectiva en reducir el resultado combinado de muerte o DBP.

El uso profiláctico del surfactante en menores de 1000 g ha sido identificado como una de las mejoras prácticas clínicas según la Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative Year 2000 ⁴⁰⁸. Esta intervención se ha mostrado prometedora para la reducción de la incidencia de la DBP por lo que debería ser adoptada en todos los recién nacidos prematuros que requieren intubación.

Stevens y cols. ³¹⁶ compararon dos estrategias de administración del surfactante en recién nacidos prematuros con SDR o con alto riesgo de desarrollarlo: la administración profiláctica o temprana de surfactante seguida de extubación temprana (menos de una hora de ventilación mecánica) y la administración selectiva de surfactante seguida de ventilación mecánica y extubación a un menor soporte respiratorio (según la FiO_2 requerida). En total se incluyeron 6 ensayos randomizados evidenciándose que la primera estrategia (surfactante profiláctico) estaba asociada a una menor incidencia de ventilación mecánica (RR: 0.67, IC 95% 0.57-0.79), escape aéreo (RR: 0.52, IC 95% 0.28-0.96) y DBP (RR: 0.51; IC 95% 0.26-0.99), en comparación con la segunda

estrategia (surfactante selectivo). El análisis estratificado según la FiO₂ demostró que los umbrales bajos de FiO₂ (< 0.45) estaban asociados a una menor incidencia de escape aéreo y de DBP, mientras que los umbrales de FiO₂ más elevados (> 0.45) se asociaban con una alta incidencia de DAP. Tradicionalmente se han usado dos tipos de surfactantes: los surfactantes sintéticos, con alto contenido en fosfolípidos pero sin proteínas de surfactante (SPs), y los surfactantes naturales, de procedencia animal (bovino o porcino), que contienen fosfolípidos y una variable cantidad de SPs (sobre todo SP-B y C). Los surfactantes naturales tienen la desventaja, con respecto a los sintéticos, que son potencialmente inmunogénicos y que podrían ser fuente de transmisión de infecciones. Sin embargo, algunos efectos secundarios como el neumotórax, se han asociado con más frecuencia a los surfactantes sintéticos que a los naturales. Además, en las revisiones sistemáticas⁴⁰⁹, los sintéticos parecen ser inferiores, en comparación con los naturales, para la mejora de la función pulmonar y los resultados clínicos. Esta diferencia se ha atribuido a la ausencia de la SP-B y C en los productos sintéticos. De todas las SPs conocidas (SP-A, SP-B, SP-C y SP-D), la más importante es la SP-B ya que su déficit congénito da lugar al desarrollo de un fallo respiratorio mortal justo después del nacimiento, mientras que el déficit de SP-C conduce al desarrollo de una enfermedad pulmonar crónica en la edad adulta.

Tabla 6.45. Resumen de la efectividad de las diversas estrategias de la terapia con surfactante, con permiso de los autores³¹⁶.

Interventions	Mortality RR (95% CI)	Death or BPD (oxygen dependency at 28 days) RR (95% CI)	BPD (oxygen dependency at 28 days) RR (95% CI)	Death or BPD (oxygen dependency at 36 weeks PMA) RR (95% CI)	BPD (oxygen dependency at 36 weeks PMA) RR (95% CI)	Ref.
Prophylactic natural surfactant versus control	7 studies; 932 infants; 0.60 (0.44, 0.83)*	7 studies; 932 infants; 0.84 (0.75, 0.93)*	7 studies; 932 infants; 0.93 (0.80, 1.07)	NA	NA	[173]
Prophylactic synthetic surfactant versus control	7 studies; 1500 infants; 0.70 (0.58, 0.85)*	4 studies; 1018 infants; 0.89 (0.77, 1.03)	4 studies; 1086 infants; 1.06 (0.83, 1.36)	NA	NA	[174]
Prophylactic versus selective use of surfactant	7 studies; 2613 infants; 0.61 (0.48, 0.77)*	8 studies; 2816 infants; 0.85 (0.76, 0.95)*	8 studies; 2816 infants; 0.96 (0.82, 1.12)	NA	NA	[175]
Natural vs synthetic surfactant	10 studies; 4588 infants; 0.86 (0.76, 0.98)*	5 studies; 3044 infants; 0.95 (0.90, 1.01)	8 studies; 3515 infants; 1.02 (0.93, 1.11)	4 studies; 2565 infants; 0.98 (0.90, 1.06)	5 studies; 3179 infants; 1.01 (0.90, 1.12)	[176]
Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant	2 studies; 1028 infants; 0.79 (0.61, 1.02)	2 studies; 1028 infants; 0.99 (0.88, 1.11)	2 studies; 1028 infants; 1.00 (0.89, 1.12)	2 studies; 1028 infants; 0.96 (0.82, 1.12)	2 studies; 1028 infants; 0.99 (0.84, 1.18)	[177]
Multiple versus single dose natural surfactant	2 studies; 394 infants; 0.63 (0.39, 1.02)	1 study; 343 infants; 0.80 (0.57, 1.11)	1 study; 343 infants; 1.10 (0.63, 1.93)	NA	NA	[178]

*Significantly different results.

BPD: Bronchopulmonary dysplasia; CI: Confidence interval; NA: Data are not available for this outcome; PMA: Postmenstrual age; RR: Relative risk.

173-178: 410 411 412 409 413 414

El surfactante lucinactant surgió con el objetivo de evitar todas estas limitaciones anteriormente mencionadas. Se trata de un nuevo preparado que contiene fosfolípidos y una alta concentración de un nuevo, sintético e hidrofóbico péptido, el sinapultide o KL₄, el cual mimetiza las acciones del SP-B humano. Se ha demostrado que el sinapultide es más resistente que el de origen natural, a la inhibición por las proteínas séricas y las especies reactivas de oxígeno. El lucinactant reduce la tensión superficial tan bien o mejor que los surfactantes derivados de los animales y ha mostrado mejorar la oxigenación y la ventilación entre los recién nacidos prematuros con SDR establecido

Moya y cols.⁴¹⁷ compararon la eficacia y la seguridad del lucinactant con un surfactante sintético (colfosceril palmitato) y un surfactante bovino (beractant) para la prevención del SDR neonatal y la muerte asociada al SDR. Para ello se asignaron de forma randomizada a 1294 prematuros, con peso al nacimiento entre 600 y 1250 g y EG \leq 32 semanas, a recibir colfosceril palmitato (n= 509), lucinactant (n= 527) o beractant (n= 258) dentro de los primeros 20-30 minutos después del nacimiento. Los resultados primarios fueron la incidencia de SDR a las 24 horas de vida y la incidencia de muerte asociada al SDR durante los primeros 14 días después del nacimiento. El lucinactant redujo significativamente la incidencia de SDR a las 24 horas (figura 6.71), comparado con el colfosceril (39.1% vs 47.2%; OR: 0.68; IC 95% 0.52-0.89), aunque no hubo diferencias significativas en comparación con el beractant (33%). Además, el lucinactant redujo significativamente la mortalidad asociada al SDR, en comparación tanto con el colfosceril (4.7% vs 9.4%; OR: 0.43; IC 95% 0.25-0.73) como con el beractant (10.5%; OR 0.35; IC 95 % 0.18-0.66). Por otra parte, la DBP a las 36 semanas de EPM fue significativamente menos frecuente con el lucinactant que con el colfosceril (40.2% vs 45.0%; OR: 0.75; IC 95% 0.56-0.99) y todas las causas de mortalidad a las 36 semanas de EPM fueron menos frecuentes con el lucinactant que con el beractant (21% vs 26%; OR: 0.67; IC 95%: 0.45-1.00).

Sinha y cols.⁴¹⁸ realizaron un ensayo randomizado, controlado y multicéntrico en el que incluyeron a 252 pacientes con EG entre 24-28 semanas y peso al nacimiento entre 600 y 1250 g, a los que fueron randomizados a recibir lucinactant (n= 124) o poractant alfa (n= 128) dentro de los primeros 30 minutos de vida. Se evidenció que el lucinactant y el poractant alfa eran similares en términos de seguridad y eficacia cuando eran usados para la prevención y el tratamiento del SDR en los recién nacidos prematuros (figura 6.72).

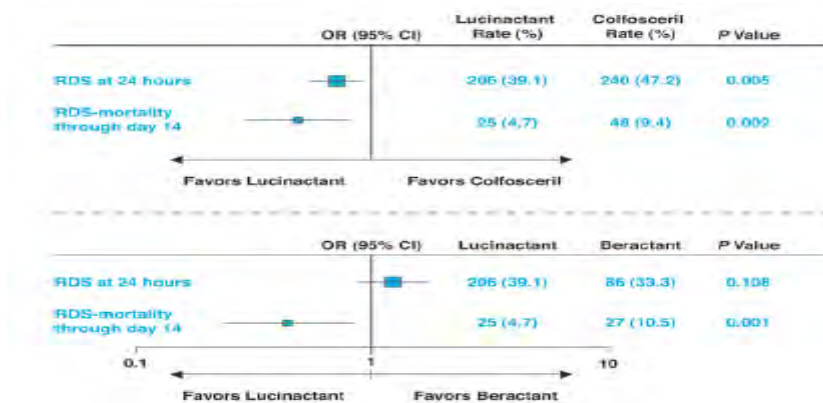


Figura 6.71. Resultados primarios (SDR y mortalidad asociada al SDR), con permiso de los autores⁴¹⁷.

El tratamiento estándar con surfactante del SDR consiste en una o dos dosis. No se sabe como la producción endógena de surfactante puede desencadenarse en los recién nacidos con 23-25 semanas de EG después de la administración de 1-2 dosis de surfactante. El incremento de la FiO₂ o del soporte ventilatorio en la segunda semana de vida en recién nacidos prematuros que requerían surfactante inmediatamente después del nacimiento fue descrito como “postsurfactant slump”. Esta disfunción o inactivación del surfactante se evidenció en un 75% de los recién nacidos prematuros extremos que requerían ventilación mecánica en la primera semana de vida, especialmente si se asociaba con infección⁴¹⁹. Katz and Klein⁴²⁰ compararon la administración de una dosis

de surfactante con la administración de dosis repetidas después de los 6 días de vida, no evidenciando diferencias en el riesgo de DBP (84% para los dos grupos). Por el contrario, Soll y cols.⁴²¹ realizaron una revisión sistemática en la que evidenciaron que en recién nacidos con SDR establecido, una política de múltiples dosis de surfactante natural resultaba en una mejora de la oxigenación y de los requerimientos ventilatorios, un descenso del riesgo de neumotórax y una tendencia hacia una mejora de la supervivencia. Cuando los recién nacidos tenían alto riesgo de SDR, la política de múltiples dosis de surfactante sintético resultaba en una mejora de la oxigenación y de los requerimientos ventilatorios, un descenso del riesgo de ECN y una disminución de la mortalidad. A pesar de esta posible disfunción del surfactante, hay que recordar que la breve estabilización de las necesidades de oxígeno y de los requerimientos de ventilación se debe considerar por sí misma un importante resultado ya que conduce a una reducción del riesgo de barotrauma.

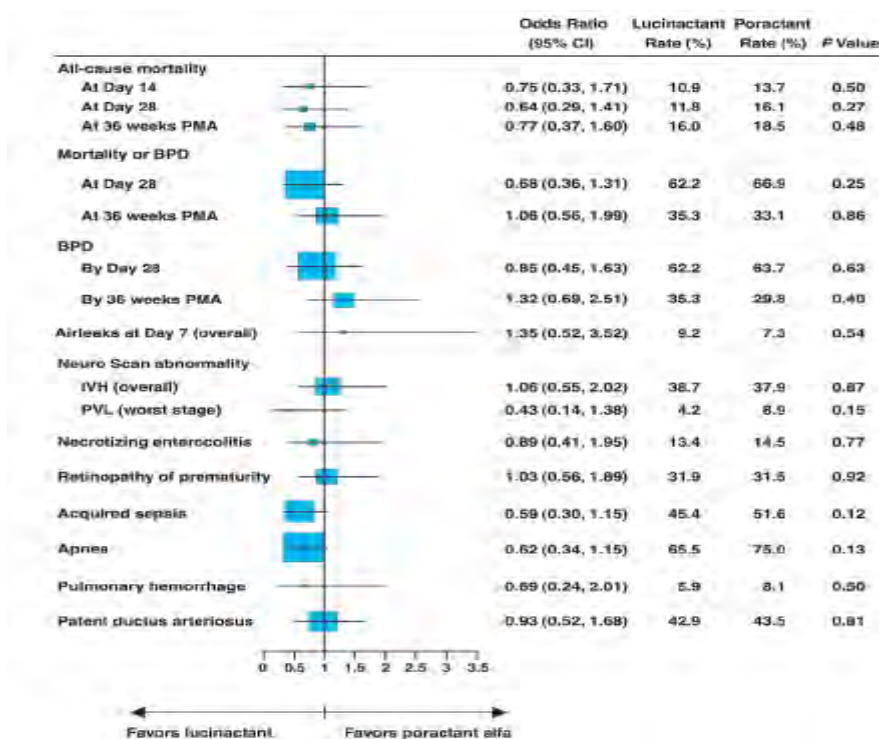


Figura 6.72. Lucinactant versus poractant alfa (OR), con permiso de los autores⁴¹⁸.

Óxido nítrico inhalado

El óxido nítrico (iNO) es un potente vasodilatador con una vida muy corta, capaz de producir una selectiva vasodilatación pulmonar sin bajar la presión arterial sistémica. Es sintetizado por la óxido nitrito sintetasa que se halla fundamentalmente en las células endoteliales y epiteliales. Estudios en animales han sugerido que el iNO reduce la inflamación pulmonar, mejora la función del surfactante y mejora el crecimiento pulmonar⁴²². Por todo ello, se ha postulado que el iNO podría ofrecer un beneficio terapéutico reduciendo el riesgo de desarrollar DBP en recién nacidos prematuros.

La terapia con iNO mejora la oxigenación y reduce el riesgo de muerte o de requerimiento de tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en recién nacidos a término o recién nacidos prematuros tardíos con fracaso respiratorio. Sin embargo, el rol del iNO en recién nacidos prematuros con fallo respiratorio hipoxémico, en términos de seguridad y eficacia, es menos claro y continúa siendo controvertido. No obstante, el uso del iNO en el recién nacido prematuro ha experimentado un notable cambio de manera que se ha pasado de su administración como terapia de rescate del fracaso respiratorio hipoxémico, debido a la hipertensión pulmonar persistente o a la DBP Grave, a una administración profiláctica con objeto de prevenir la DBP⁴²³.

Varios ensayos clínicos randomizados o cuasi randomizados han sido realizados para evaluar la eficacia y la seguridad del uso del iNO en el recién nacido prematuro. Un total de 11 estudios fueron revisados por Barrington y Finer⁴²⁴. Debido a la marcada heterogeneidad de los criterios de inclusión, los estudios fueron divididos en tres grupos: a) uso del iNO como tratamiento de rescate precoz (en los 3 primeros días de vida) en recién nacidos gravemente enfermos⁴²⁵⁻⁴²⁹; b) uso rutinario del iNO en todos los recién nacidos prematuros intubados independientemente de los requerimientos de oxígeno (tratamiento preventivo)^{430;431}; c) uso tardío del iNO en recién nacidos prematuros de más de 3 días de vida con alto riesgo de desarrollar DBP (basándose en los requerimientos de oxígeno)^{432;433}. En ninguna de las 3 categorías se evidenciaron diferencias significativas en el riesgo de DBP. Sin embargo, cuando el análisis incluyó el resultado combinado de muerte o DBP, el grupo que recibió el iNO de forma profiláctica presentó una reducción significativa (RR: 0.91; IC 95% 0.84-0.99).

Van Meurs y cols.⁴²⁸ realizaron un estudio en el que incluyeron a 420 neonatos de menos de 34 semanas de EG, con peso al nacimiento de 401-1500 g y con fracaso respiratorio de más de 4 horas después de tratamiento con surfactante. A estos pacientes se le asignó a recibir, en las primeras 48 horas de vida, iNO (5-10 ppm) o placebo. No se evidenció beneficio en el resultado combinado de muerte o DBP (80% vs 82%; RR: 0.97; IC 95% 1.03-1.88). El análisis post-hoc reveló una reducción en la incidencia de muerte y DBP en los recién nacidos de más de 1000 g de peso (50% vs 69%; RR: 0.72; IC 95% 0.54-0.96), mientras que aquellos con menos de 1000 g tratados con iNO tuvieron mayor mortalidad y un incremento de la incidencia de hemorragia intracraneal grave. Se postuló que la causa del fracaso del tratamiento con iNO podría haberse debido a la corta exposición de tratamiento y a que la población sufría un fracaso respiratorio severo (el 60% recibieron ventilación de alta frecuencia y drogas vasoactivas) por lo que se sugirió que el tratamiento con iNO podría no ser efectivo cuando era administrado en recién nacidos con SDR severo. Ambalavanan y cols.⁴³⁴, basándose en los resultados de este estudio, evidenciaron que los principales factores de riesgo asociados con la muerte/DBP eran la severidad del fallo respiratorio, el bajo peso al nacimiento y el sexo masculino, pero no la magnitud de la respuesta inicial a iNO.

Schreiber y cols.⁴³⁰ analizaron a 207 RNPT de menos de 34 semanas de EG a los que se les asignó a recibir iNO o placebo, encontrando un beneficio del iNO, iniciado antes de las 72 horas de vida, en el resultado combinado de muerte o DBP (48.6% vs 63.7%; RR: 0.76; IC 95% 0.60-0.97), así como en la incidencia de hemorragia intraventricular Grave o leucomalacia periventricular (12.4% vs 23.5%; RR: 0.53; IC 95% 0.28-0.98).

En el estudio de Kinsella y cols.⁴³¹, 793 prematuros de menos de 34 semanas de EG fueron asignados de forma randomizada a recibir iNO o placebo antes de las 48 horas de vida. No se evidenció beneficio con respecto al resultado combinado de muerte o DBP (71.6% vs 75.3%; RR: 0.95; IC 95% 0.87-1.03). Sin embargo, el análisis post-hoc reveló, entre los recién nacidos de 1000-1250 g, un beneficio del tratamiento con iNO en el resultado de muerte o DBP (38.5% vs 64.1%; RR: 0.60; IC 95% 0.42-0.86), así como una reducción significativa en la incidencia de HIV grave y/o leucomalacia periventricular (17.5% vs 23.9%; RR: 0.73; IC 95%: 0.55-0.98).

Ballard y cols.⁴³³ evidenciaron también un beneficio en la incidencia de muerte o DBP a las 36 semanas de EPM (43.9% vs 36.8%; RR: 1.23; IC 95%: 1.01-1.51) en su ensayo clínico randomizado de 582 recién nacidos con peso al nacimiento de ≤ 1250 g que requerían asistencia ventilatoria entre los 7 y 21 días de vida.

En el año 2010 se publicó el ensayo multicéntrico europeo del iNO⁴³⁵ para la prevención de la DBP en los recién nacidos prematuros. En este ensayo, 800 recién nacidos con EG entre las 24⁺⁰-28⁺⁶ y SDR leve-moderado que precisaron tratamiento con surfactante o CPAP, fueron asignados (entre las 24 horas de vida y los 7-21 días) a recibir iNO o placebo, no evidenciándose mejora en la reducción de la supervivencia sin DBP a las 36 semanas de EPM así como tampoco en el daño neurológico.

Vitamina A

La vitamina A es un antioxidante esencial para el crecimiento pulmonar y para la integridad de las células epiteliales del tracto respiratorio. En estudios con animales, el déficit de vitamina A se ha asociado con la bronquiolitis necrotizante y la metaplasia escamosa de las vías respiratorias. Los recién nacidos prematuros tienen bajos niveles séricos y tisulares de vitamina A. Se sabe que los bajos niveles plasmáticos de retinol están asociados con un incremento del riesgo de desarrollar DBP³⁸⁸. Tyson y cols.¹⁷⁹ evidenciaron que la administración intramuscular de vitamina A (5000 UI tres veces por semana durante 4 semanas), en recién nacidos prematuros con peso al nacimiento entre 401-1000 g que requerían soporte ventilatorio a las 24 horas de vida, se asoció con una reducción en la incidencia de mortalidad o DBP a las 36 semanas de EPM (55 vs 62%; $p=0.03$). Tampoco hubo diferencias en los resultados en el neurodesarrollo a los 18-22 meses entre los recién nacidos que participaron en este ensayo. La vitamina A administrada por vía intramuscular a la dosis de 5000 UI tres veces por semana, permite alcanzar mayores niveles de retinol que cuando se administra a la dosis de 15000 UI una vez por semana⁴³⁶. En la revisión sistemática de Darlow y cols.¹⁸⁰, se comprobó que el suplemento de vitamina A reducía la mortalidad o la oxígeno-dependencia a los 28 días de vida (RR: 0.93; IC 95% 0.88-0.99) y la DBP (RR: 0.87; IC 95% 0.77-0.99). A pesar de los demostrados beneficios de la vitamina A, todavía no se ha adoptado como práctica clínica rutinaria su suplemento⁴³⁷. El motivo fundamental para que no se acepte su uso rutinario es que se trata de una intervención invasiva (los recién nacidos reciben 12 inyecciones intramusculares) y que por tanto genera dolor y discomfort. En un intento para solucionar este problema, Wardle y cols.⁴³⁸ realizaron un ensayo clínico randomizado donde la vitamina A (5000 UI/día) o el placebo fueron administrados por vía oral durante 28 días a recién nacidos de menos de 1000 g de peso. No hubo

diferencias en la incidencia de oxígeno dependencia a los 28 días o a las 36 semanas de EPM.

Otras medidas

Inositol

El inositol es un nutriente esencial requerido por las células humanas para el crecimiento. Otra de sus funciones es promover la maduración de los fosfolípidos del surfactante. Los niveles de inositol se correlacionan de forma inversa con la severidad del SDR entre los recién nacidos prematuros. En una revisión sistemática de dos ensayos clínicos randomizados (n= 295 recién nacidos), el suplemento con inositol estuvo asociado con una reducción significativa de la mortalidad o la DBP (RR: 0.56; IC 95%: 0.42-0.77)⁴³⁹. También se asoció con una reducción de la ROP y de la HIV grado 3 y 4. No obstante, se necesitan más ensayos que confirmen estos resultados beneficiosos a largo plazo.

Tiroxina

Los recién nacidos prematuros a menudo tienen bajos niveles de tiroxina en sangre. Se sabe que esta hormona es esencial para la estructura y diferenciación celular del pulmón así como para la producción del surfactante, de ahí la hipótesis de que la suplementación con tiroxina podría disminuir la incidencia y la severidad de la DBP. Smith y cols.⁴⁴⁰ realizaron un ensayo en el que se administró tiroxina (10-20 µg/Kg/día) o placebo a recién nacidos de menos de 32 semanas de EG en las primeras 48 horas de vida. Este estudio no demostró diferencias en la incidencia de DBP ni ningún otro beneficio en comparación con el placebo. Por tanto, la administración rutinaria de tiroxina no está recomendada en la actualidad.

Superóxido dismutasa (SOD)

Los radicales libres han sido implicados en la patogénesis de la DBP. Además, los recién nacidos prematuros son especialmente susceptibles al daño oxidativo ya que tienen un déficit en las enzimas antioxidantes. Davis y cols.⁴⁴¹ realizaron un ensayo clínico randomizado (n= 302 pacientes) con el objetivo de comprobar si la administración de CuZnSOD recombinante reduce la incidencia de DBP en recién nacidos prematuros ventilados y tratados con surfactante. Este ensayo demostró que la CuZnSOD podía ser segura y bien tolerada por vía intratraqueal. Sin embargo, no se demostraron diferencias en los resultados primarios de DBP a los 28 días o a las 36 semanas de EPM. No obstante, hubo un significativo descenso en varios indicadores de enfermedad pulmonar durante el primer año de vida. Así, los recién nacidos de menos de 27 semanas precisaron menos medicación para el asma y menos hospitalizaciones y visitas a urgencias, por lo que se sugirió una respuesta beneficiosa retrasada. Se necesitan más ensayos para apoyar su uso rutinario.

N- acetil-cisteina (NAC)

Ahola y cols.⁴⁴² propusieron el uso de NAC, un precursor del glutatión (antioxidante), con el objetivo de aminorar el daño celular por el efecto de los radicales libres. Para ello, realizaron un ensayo multicéntrico controlado doble ciego. Se incluyeron un total de 391 paciente con menos de 1000 g de peso a los que se administró glutatión o placebo por vía intravenosa durante las primeras seis semanas de vida postnatal. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia o severidad de la DBP entre ambos grupos. Se necesitan más estudios a largo plazo que incorporen esta medida.

Vitamina E

La vitamina E ha sido ampliamente estudiada en recién nacidos prematuros por su efecto antioxidante. Sin embargo, en la revisión sistemática de Brion y cols.⁴⁴³ se evidenció que su suplemento no reducía la incidencia de DBP.

Inhibidor alfa-1 proteinasa (α 1PI)

Las proteinasas en el tejido pulmonar pueden hidrolizar la matriz extracelular, digerir las proteínas del surfactante y las inmunoglobulinas. Las α 1PI forman un complejo con la elastasa de los neutrófilos dando lugar a una inactivación de la oxidación de los residuos de metionina. Se han demostrado bajos niveles de α 1PI en recién nacidos prematuros con SDR que desarrollaron más tarde DBP. Stiskal y cols.⁴⁴⁴ realizaron un ensayo controlado randomizado para estudiar la efectividad de la α 1PI para la prevención de la DBP. Se incluyeron 106 pacientes con peso entre 600 y 1250 g. El tratamiento fue iniciado en las primeras semanas de vida (en total recibieron 4 dosis). No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de DBP a los 28 días o a las 36 semanas de EPM entre el grupo que recibió α 1PI y el tratado con placebo. Actualmente no está recomendado el uso clínico de α 1PI.

Cromolina

La cromolina, un estabilizador de los mastocitos, fue el primer antiinflamatorio no esteroideo usado en los pacientes asmáticos. Se sabe que decrece la migración y activación de los neutrófilos, minimizando la inflamación. Dos ensayos estudiaron el posible rol de la cromolina para la prevención y el tratamiento de la DBP⁴⁴⁵. En uno de los ensayos, la cromolina fue administrada 12 horas después de la intubación, y en el otro, al tercer día de vida postnatal. Aunque en ambos estudios el tamaño de muestra fue pequeño, no se evidenció mejoría en la mortalidad, días de ventilación mecánica o incidencia de DBP.

Cafeína

Las metilxantinas actúan inhibiendo de forma inespecífica los receptores de adenosina A₁ y A₂. La adenosina suprime la actividad del centro respiratorio en la médula y reduce el consumo de oxígeno. Debido a este efecto, las metilxantinas han sido usadas durante más de tres décadas para el tratamiento de la apnea del prematuro. Henderson-Smart⁴⁴⁶ realizaron una revisión sistemática para analizar el efecto de las metilxantinas en la extubación endotraqueal en RNPT. En total se identificaron 7

ensayos (N= 172). Se observó que el tratamiento con metilxantinas disminuyó la tasa de fracaso de extubación en la primera semana (RR: 0.48; IC 95%: 0.32-0.71). Se demostró que por cada 4 pacientes (IC 95%: 3-7) tratados con cafeína, se podía prevenir la reintubación de uno de ellos. Además, en el grupo con cafeína hubo una menor tasa de DBP, ligadura de DAP, PCI y muerte o discapacidad mayor a los 18-21 meses. También hay que destacar que los recién nacidos que recibieron cafeína tuvieron una menor edad postmenstrual en el momento de suspender la oxigenoterapia y la ventilación con presión positiva, y en la extubación. Sin embargo, son necesarios futuros ensayos para estratificar a los recién nacidos por EG. Schmidt y cols.⁴⁴⁷ realizaron un ensayo multicéntrico (n= 963 pacientes) con el objetivo de evaluar el efecto de la cafeína en la apnea de la prematuridad, evidenciando una significativa reducción en el riesgo de DBP en el grupo tratado con cafeína, en comparación con el grupo que recibió placebo. Hubo también una reducción en la duración de la ventilación con presión positiva. Los resultados en el neurodesarrollo a los 18-24 meses revelaron un incremento en el número de pacientes que sobrevivieron sin trastorno en el neurodesarrollo en el grupo tratado con cafeína, comparados con el grupo que recibió placebo (OR: 0.77; IC 95%: 0.64-0.93)⁴⁴⁸.

Indometacina e ibuprofeno

El DAP es un factor de riesgo para la DBP en el recién nacido prematuro. Es razonable asumir que si se previene el DAP, debería reducirse el riesgo de DBP en la población. El ensayo internacional del uso profiláctico de la indometacina en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (TIPP)⁴⁴⁹ mostró una significativa reducción de la incidencia del DAP. Sin embargo, no hubo una disminución de la incidencia de DBP, lo cual también ha sido observado en otros ensayos que han medido esta terapia⁴⁵⁰. El ibuprofeno, otro inhibidor de la ciclo-oxigenasa, ha mostrado ser igualmente efectivo para el cierre del DAP. Su uso ha ganado popularidad dado que no causa una reducción en el flujo sanguíneo del cerebro, riñón e intestino. En el ensayo de Shah y cols.⁴⁵¹ se obtuvieron resultados similares a los encontrados con la indometacina, sin evidenciar una disminución de la incidencia de DBP.

Tabla 6.46. Utilidad de las medidas farmacológicas para profilaxis/tratamiento de DBP³⁹⁶.

Fármaco	Mecanismo	Útil en DBP	Uso clínico en relación con DBP
Vitamina A	Crecimiento y proliferación celular. Estabilización epitelio respiratoria	Sí ⁴³	Menores de 1.000 g, 5.000 U por vía i.m., 4 semanas, 3 días por semana ⁴²
Cafeína	Reduce el fracaso de extubación, reduce la incidencia de DAP	Sí ⁴⁴	Prevención del fracaso extubación y tratamiento de apnea
Diuréticos	Reducen edema pulmonar. Mejoran mecánica respiratoria	No ⁴⁵	¿Dosis aisladas/ciclos cortos en DBP establecida?
Indometacina/ ibuprofeno	Cierre farmacológico de DAP. Disminución de edema pulmonar	No ⁴²	DAP sintomático prolongado aumenta riesgo de DBP ¹
Betaagonistas/ ^a anticolinérgicos ^b	Broncodilatador	NE ³⁰	Efecto en la RVA irregular e inconsistente. No indicados
Superóxido/ ^a dismutasa	Antioxidante	No ³⁰	No indicado
Esteroides inhalados	Modulación respuesta inflamatoria	No ³⁰	No indicado
Óxido nítrico inhalado	Vasodilatador, inducción crecimiento vascular y alveolar. Mejora de la oxigenación en DBP establecida	Sí ⁴⁶	Estudios aleatorizados en marcha. Dosis (ppm, comienzo y duración) no bien definida
Vitamina E	Antioxidante	No ⁴²	No indicado
Azitromicina	↓ síntesis de las citocinas proinflamatorias	No ³⁰	Datos insuficientes sólo en 43 pacientes aleatorizados

Terapia anticolinérgica

El bromuro de ipratropio, un antagonista muscarínico, ha sido usado para el tratamiento de la DBP dado su efecto broncodilatador. Los datos disponibles de esta terapia se limitan a diversos ensayos a corto plazo, siendo los resultados muy variados por lo que no puede ser recomendada para el manejo de la DBP³⁹⁶.

A continuación se resumen en una tabla (tabla 6.46) la utilidad de diversas medidas farmacológicas para la profilaxis/tratamiento de la DBP.

7. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La displasia broncopulmonar es una enfermedad pulmonar crónica que afecta a recién nacidos prematuros y es causa importante de morbimortalidad en esta población.

Comparados con los recién nacidos a término, los recién nacidos prematuros de muy bajo peso (VLBW) y de peso extremadamente bajo (ELBW), tienen mayor proporción de agua extracelular, la cual disminuye de forma fisiológica durante los primeros días de vida⁴⁵². La contracción fisiológica del volumen extracelular puede no ocurrir si se administran volúmenes inapropiados de líquidos o sodio, que se reflejaría en la ausencia de pérdida fisiológica de peso. Algunos autores⁴⁵² proponen que la ausencia de pérdida fisiológica de peso puede estar asociada con un aumento del contenido líquido pulmonar y una disminución de la compliance pulmonar, precisando mayores concentraciones de oxígeno inspirado, por lo que estaría estrechamente relacionada con la génesis de la BPD. Por otro lado, algunos autores han observado que la mayoría de los ELBW con BPD tienen gran restricción del crecimiento extrauterino y reciben mayores aportes hídricos⁴⁵³ y menores aportes calóricos⁴⁵⁴.

El uso de los esteroides antenatales y del surfactante pulmonar ha permitido reducir la incidencia de BDP en las últimas décadas, cuya severidad se gradúa en función de las necesidades de oxígeno suplementario o presión positiva en la vía aérea a las 36 semanas de edad gestacional corregida⁴⁷. El aumento de la supervivencia de los VLBW y ELBW ha cambiado el marco de la BDP clásicamente ligada con la oxigenoterapia hacia otra entidad, que algunos autores^{74;455} denominan “nueva BDP”, más relacionada con la inmadurez pulmonar del gran prematuro, los trastornos en la alveolización, la configuración capilar dismórfica y/o celularidad intersticial variable y la fibroproliferación. En esta “nueva BPD”, otros factores como el aporte nutricional o las infecciones concomitantes juegan un papel importante en su desarrollo. Además de la inflamación prenatal favorecida por algunas infecciones^{455;456}, la desnutrición ha sido considerada por algunos autores⁴⁵⁷ como un factor favorecedor de BDP de primer orden.

Aunque la etiología de la BPD es multifactorial, en el modelo animal de experimentación, la restricción calórica reduce el número de alveolos y la superficie alveolar efectiva⁴⁵⁸, circunstancia que nos hace pensar que en el recién nacido prematuro, la alimentación es otro factor que puede contribuir al desarrollo de BPD⁴⁵⁹.

Dada la necesidad de revisar de forma constante los resultados obtenidos en los últimos años, hemos realizado un estudio observacional retrospectivo durante un periodo de 4 años (Enero de 2008- Diciembre de 2011), siendo nuestra población de

estudio los recién nacidos prematuros de ≤ 1500 g atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

Los argumentos antes expuestos constituyen la base para el planteamiento de los objetivos que al inicio de este proyecto nos planteamos y que se podrían resumir bajo los siguientes términos:

- ❖ Hacer un análisis descriptivo de los recién nacidos de muy bajo peso atendidos en nuestro medio.
- ❖ Conocer la morbilidad de los recién nacidos de muy bajo peso de nuestro medio.
- ❖ Conocer la incidencia real de DBP en nuestro medio.
- ❖ Conocer los factores que se asocian con una mayor gravedad de DBP en nuestro medio.
- ❖ Conocer la comorbilidad asociada con la DBP en nuestro medio.
- ❖ Analizar los aspectos que podrían incidir en una mejora de los resultados de DBP en nuestra población mediante la identificación de los factores de riesgo de dicha patología.
- ❖ Analizar los aspectos nutricionales que pudiesen repercutir en la morbimortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso.

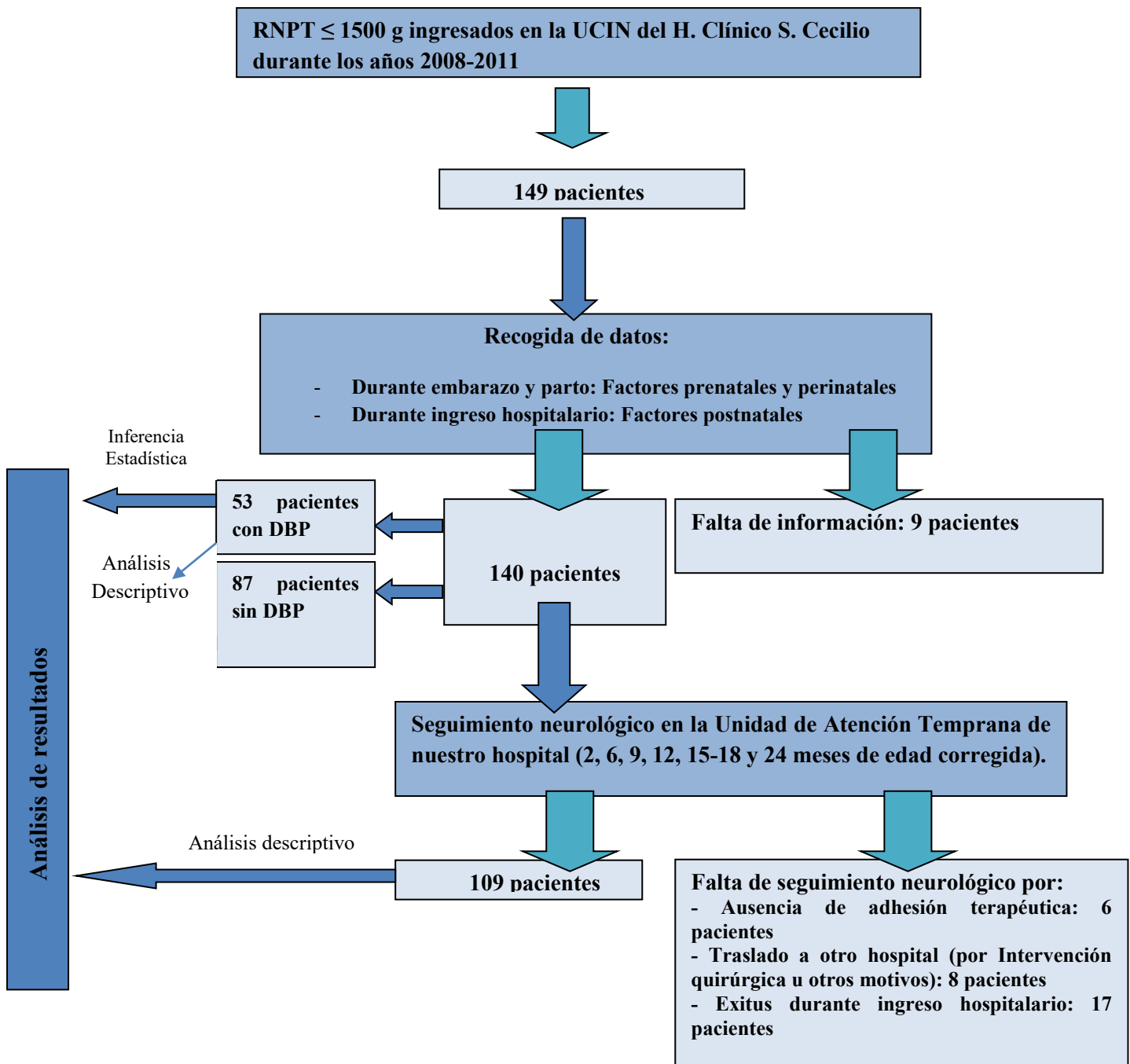


Figura 7.1. Esquema del diseño del presente trabajo de tesis doctoral.

8. MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

8.1. Definición de pacientes

Se incluyeron todos los recién nacidos prematuros con peso al nacimiento de \leq de 1500 g ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico San Cecilio (Granada) durante los años 2008 y 2011 (desde el 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2011). Los criterios de exclusión fueron: malformación mayor detectable en el feto y/o recién nacido, síndrome genético y/o metabolopatía. Durante este periodo de tiempo sólo hubo un caso de síndrome genético (síndrome de Potter) y no se detectó ninguna metabolopatía ni malformación mayor. Dado que el estudio implicaba la revisión de historias clínicas de pacientes, respetando en todo momento la confidencialidad de los sujetos, se solicitó autorización de Comité de ética del Centro.

En total se atendieron, en este periodo de tiempo, a 149 recién prematuros con \leq 1500 g de peso al nacimiento, de los cuales sólo pudimos tener acceso a 140 historias clínicas digitales (tabla 8.1). La distribución por peso al nacimiento y EG se muestra en las Tablas 8.2 y 8.3.

Tabla 8.1. Resumen de casos.

Pacientes	Año de ingreso	Nº historia Clínica	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacimiento en gramos
1	2008	705135	23	450
2	2008	693744	24	540
3	2008	700711	24	675
4	2008	685748	31	930
5	2008	690360	29	1500
6	2008	690361	29	1100
7	2008	696235	31	1460
8	2008	697434	27	1085
9	2008	697704	28	1090

Tabla 8.1 (cont.). Resumen de casos.

Pacientes	Año de ingreso	Nº historia Clínica	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacimiento en gramos
10	2008	702331	30	1062
11	2008	702332	30	1494
12	2008	702358	29	930
13	2008	704023	32	1180
14	2008	706985	27	968
15	2008	708424	30	1257
16	2008	708780	28	1020
17	2008	710562	32	1430
18	2008	710761	29	1296
19	2008	712007	32	1584
20	2008	686689	28	1170
21	2008	695478	27	1100
22	2008	699425	27	966
23	2008	702649	27	765
24	2008	703696	25	1084
25	2008	706982	27	1000
26	2008	706983	27	1119
27	2008	707514	28	935
28	2008	708711	30	1240
29	2008	710880	27	1030
30	2008	710622	29	1385
31	2008	717727	28	760
32	2008	690485	30	887
33	2008	718004	30	1217
34	2008	693177	26	611
35	2008	709546	30	1015
36	2008	715038	26	915
37	2008	718005	30	900
38	2009	731003	27	495
39	2009	735781	26	1000
40	2009	737028	29	1048
41	2009	739118	26	856
42	2009	739248	28	1238
43	2009	719576	32	1500
44	2009	720098	32	1400
45	2009	720780	31	1275
46	2009	720781	31	1485

Tabla 8.1 (cont.). Resumen de casos.

Pacientes	Año de ingreso	Nº historia Clínica	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacimiento en gramos
47	2009	721739	28	730
48	2009	724852	32	1398
49	2009	730251	31	1280
50	2009	730252	31	1390
51	2009	730934	28	1120
52	2009	731775	32	1474
53	2009	732741	32	1210
54	2009	733501	31	1454
55	2009	734040	31	915
56	2009	734656	29	1480
57	2009	734702	30	1445
58	2009	735263	29	1380
59	2009	737118	27	1000
60	2009	746023	32	1349
61	2009	746024	32	1322
62	2009	721138	25	790
63	2009	723874	30	1300
64	2009	723875	30	1430
65	2009	724851	32	1400
66	2009	730122	27	917
67	2009	739117	26	950
68	2009	743692	30	1000
69	2009	743693	30	992
70	2009	724911	25	834
71	2009	725186	26	840
72	2009	739758	32	989
73	2009	743694	30	992
74	2009	741291	28	1476
75	2009	725216	26	730
76	2009	735782	26	1000
77	2009	742546	26	880
78	2009	731004	27	680
79	2009	736802	25	700
80	2009	739951	26	979
81	2010	756072	25	800
82	2010	750525	26	891
83	2010	748930	32	1430
84	2010	752708	31	1514
85	2010	753516	30	1390

Tabla 8.1 (cont.). Resumen de casos.

Pacientes	Año de ingreso	Nº historia Clínica	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacimiento en gramos
86	2010	755058	31	1056
87	2010	755456	31	1122
88	2010	757633	29	1540
89	2010	759099	30	1250
90	2010	759898	31	1560
91	2010	762307	27	1066
92	2010	764474	32	1487
93	2010	765176	30	1180
94	2010	767746	28	1311
95	2010	771432	31	600
96	2010	771899	30	1575
97	2010	772701	29	1540
98	2010	750916	25	1000
99	2010	757413	26	1036
100	2010	759597	27	1120
101	2010	759598	27	949
102	2010	762631	29	1406
103	2010	766641	28	1240
104	2010	757635	29	1149
105	2010	761081	28	1060
106	2010	768813	30	1055
107	2010	761133	30	950
108	2010	773832	26	1052
109	2010	764608	31	1131
110	2010	765009	32	1173
111	2010	774030	28	1000
112	2010	759827	28	1199
113	2010	763849	26	849
114	2010	769718	29	1117
115	2010	750580	26	836
116	2010	756572	27	713
117	2010	775496	31	1039
118	2011	801753	29	846
119	2011	801754	29	1029
120	2011	803774	28	1340
121	2011	803773	28	1223
122	2011	803772	28	1058

Tabla 8.1 (cont.). Resumen de casos.

Pacientes	Año de ingreso	Nº historia Clínica	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacimiento en gramos
123	2011	803441	26	758
124	2011	783038	30	1147
125	2011	791893	24	360
126	2011	776556	29	1484
127	2011	779885	31	985
128	2011	783366	31	1414
129	2011	784018	29	1644
130	2011	785973	30	1423
131	2011	787862	32	1570
132	2011	788415	32	1504
133	2011	790886	32	1191
134	2011	793215	30	1485
135	2011	797321	32	1211
136	2011	797423	30	1190
137	2011	776557	29	1073
138	2011	778462	29	1402
139	2011	781862	30	1086
140	2011	784189	28	1160
Total	N	140	140	140

Tabla 8.2. Distribución de pacientes reclutados por peso al nacimiento.

PESO	N
<500 g	3
501-750 g	10
751-1000 g	36
1001-1500 g	91

Tabla 8.3. Distribución de pacientes reclutados por EG.

EG	N
≤ 24	5
25-26	22
27-28	33
29-30	44
31-32	36

Se analizaron todos los datos referentes al embarazo, parto e ingreso hospitalario en UCIN y Cuidados Medios (factores prenatales, perinatales y postnatales respectivamente). Además, también se analizaron los datos correspondientes al seguimiento neurológico de estos pacientes en la Unidad de Atención Temprana de nuestro hospital (a los 2, 6, 9, 12, 15-18 y 24 meses de edad corregida), el cual sólo se pudo llevar a cabo en 109 casos debido a la ausencia de adhesión terapéutica, traslado a otro hospital o éxitus (Figura 7.1).

En la segunda fase del proyecto de la Tesis Doctoral se analizaron mediante inferencia estadística las variables asociadas con la DBP. Se utilizaron los criterios diagnósticos de DBP descritos por Jobe y Bancalari⁴⁷ validada por el National Institutes of Health Consensus Definition (NICHD)¹⁸⁵, que se reproducen en la tabla 6.7.

8.2. Definición de variables

Seguidamente se describen las variables estudiadas en el presente trabajo:

8.2.1. Variables continuas

1. Edad materna: cuantificada al inicio de la gestación y expresada en años.
2. Edad gestacional: expresada en semanas en el momento del parto.
3. Peso del recién nacido: expresado como masa corporal en gramos del recién nacido en el momento del nacimiento.
4. Puntuación del test de Apgar en el primer minuto de vida: este test sirve para evaluar el grado de depresión respiratoria y hemodinámica del recién nacido. Valora 5 parámetros: esfuerzo respiratorio, reflejos, frecuencia cardíaca, tono muscular y color. Cada parámetro se puntúa del 0-2 siendo 10 la puntuación global del test más óptima.
5. Puntuación del test de Apgar a los cinco minutos de vida.
6. Número de días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
7. Número de días de estancia en Unidad de Cuidados Medios Neonatales.
8. Cifra de pH en la primera gasometría (capilar, arterial o venosa) realizada al recién nacido.
9. Número de días que el recién nacido precisa ventilación mecánica invasiva: ventilación mandatoria intermitente (VMI), ventilación mandatoria sincronizada intermitente (SIMV); ventilación asistida/controlada (A/C); ventilación por presión de soporte (PSV); ventilación de alta frecuencia.
10. Número de días que el recién nacido precisa ventilación mecánica no invasiva: presión positiva continua en la vía aérea (CPAP); ventilación mandatoria intermitente nasal no sincronizada (VPPIn).
11. Número de días que el recién nacido precisa oxigenoterapia: ventilación mecánica (invasiva y/o no invasiva); cánulas nasales de bajo flujo; cámara de Hood y cánulas nasales de alto flujo.
12. Número de días que el recién nacido precisa nutrición parenteral.
13. Número de días de vida del recién nacido al iniciarse la alimentación enteral.
14. Número de días de vida cuando se alcanza la alimentación enteral completa.
15. Número de horas que se precisa fototerapia.
16. Cifra máxima alcanzada de bilirrubina total (expresada en mg/dl).
17. Número de días que se precisa antibioterapia intravenosa.
18. Cifra máxima alcanzada de proteína C reactiva (expresada en mg/dl).
19. Número de dosis administradas de surfactante.
20. Número de dosis administradas de eritropoyetina humana recombinante.
21. Número de transfusiones recibidas de plasma o crioprecipitados.
22. Cifras de hemoglobina (expresada en g/dl) de los recién nacidos al 3º, 7º y 28º día de vida.
23. Cifra de plaquetas (expresada en μ l) de los recién nacidos al 3º, 7º y 28º día de vida.

24. Cifra de leucocitos (expresada en μl) de los recién nacidos al 3º, 7º y 28º día de vida.
25. Cifra de tensión arterial media de los recién nacidos al 3º, 7º y 28º día de vida.
26. Cifra media de FiO_2 al 3º, 7º y 28º día de vida.
27. Cifra media de saturación de oxígeno al 3º, 7º y 28º día de vida.
28. Cifra media de presión parcial de oxígeno al 3º, 7º, 28º día de vida.
29. Cifra media de presión parcial de dióxido de carbono al 3º, 7º y 28º día de vida.
30. Cifra media de pH al 3º, 7º y 28º día de vida.
31. Número de dosis administradas de vitamina A.
32. Número de cigarrillos al día que fuma la madre durante el embarazo.

8.2.2. Variables discretas:

Factores maternos y obstétricos:

1. Enfermedad materna crónica: entendida como tal a aquella enfermedad diagnosticada antes de la gestación y que se trata de un proceso crónico (hipertensión arterial, hipo/hipertiroidismo, diabetes mellitus...).
2. Infección materna diagnosticada durante el embarazo: ITU, serología positiva, neumonía, exudado vaginal positivo...
3. Gestación conseguida por técnicas de fecundación in vitro o estimulación ovárica: variable dicotómica clasificada en no y sí.
4. Antecedentes de muerte fetal (aborto) o neonatal previa: variable dicotómica clasificada en no y sí.
5. Patología gestacional no infecciosa: DM gestacional, HTA, preemclapsia, eclampsia, S. Hellp, anemia materna, hemorragia materna, tromboembolismo pulmonar...
6. Tóxicos durante el embarazo: tabaco, alcohol y otras drogas.
7. Cribado del primer trimestre: clasificado en cribado de bajo riesgo, alto riesgo y no realizado.
8. Amniocentesis: variable dicotómica clasificada en no y sí.
9. Control del embarazo: clasificado en embarazo controlado y no controlado.
10. Alteraciones del líquido amniótico: oligoamnios y polihidramnios.
11. Tipo de gestación: única o múltiple (gestación bicorial biamniótica, monocorial biamniótica, monocorial monoamniótica y gestación triple).
12. Maduración pulmonar: completa, incompleta y no recibida.
13. EGB en exudado vaginal: positivo, negativo o desconocido.
14. Fiebre materna intraparto: variable dicotómica clasificada en no y sí.
15. Rotura prematura de membranas (RPM): clasificada en mayor de 18 horas (18-24 horas), mayor de 24 horas y no RPM (bolsa íntegra o rotura de membranas desde hace menos de 18 horas).
16. Corioaminionitis: variable dicotómica (No/Sí).
17. Profilaxis antibiótica materna: clasificada en completa, incompleta y no profilaxis antibiótica recibida.
18. Alteraciones de la placenta (desprendimiento prematuro de placenta o DPPNI, placenta previa o rotura vasa previa), cordón umbilical (prolapso o doppler invertido en cordón umbilical), bolsa amniótica (prolapso) y cérvix (insuficiencia cervical).
19. Líquido amniótico: variable dicotómica (No/Sí).
20. Tipo de presentación fetal: cefálica, cara, podálica, transversa y mano.

21. Tipo de parto: eutócico, distócico tipo Kiwi o vacuo, distócico tipo espátula o fórceps y cesárea.
22. Tipo de cesárea: urgente y programada o electiva.
23. Alteraciones del registro cardiotocográfico: variable dicotómica (Sí/No).
24. Tipo de anestesia empleada: regional, general o parto sin anestesia.

Factores neonatales:

25. Tipo de reanimación neonatal: clasificada en I (básica: aspiración, estimulación táctil y secado), II (aplicación de oxígeno indirecto), III (oxígeno en mascarilla con presión positiva intermitente), IV (intubación endotraqueal o masaje cardiaco) y V (empleo de fármacos).
26. Intubación endotraqueal antes de los cinco minutos de vida: variable dicotómica (Sí/No).
27. Clasificación del peso al nacer según la edad gestacional: adecuado (AEG), pequeño para edad gestacional (PEG), crecimiento intrauterino retardado (CIR) o grande para la edad gestacional (GEG). Las tablas que se emplearon fueron las de Fenton, las cuales tienen como ventaja que alcanzan hasta la semana 50 postmenstrual.
28. Tipo de oxigenoterapia al 3º, 7º y 28º día de vida: ventilación mecánica no invasiva (CPAP, VPPIn); ventilación mecánica invasiva con volumen garantizado (VG) y ventilación mecánica invasiva sin VG. Cabe destacar que el VG se empezó a emplear en nuestra UCIN a partir de Septiembre de 2009.
29. Cateterización de vasos umbilicales: clasificada en arterial, venosa, ambos vasos y no cateterización.
30. Nutrición parenteral: variable dicotómica (Sí/No). Aporte calórico, proteico, grasas, hidratos de carbono y líquidos (variable continua, media de los 14 primeros días).
31. Administración de insulina: variable dicotómica (Sí/No).
32. Drogas vasoactivas (dopamina, dobutamina): variable dicotómica (Sí/No).
33. Poliglobulia neonatal: variable dicotómica (Sí/No).
34. Anemia neonatal: variable dicotómica (Sí/No).
35. Administración de factor estimulante de colonias: variable dicotómica (Sí/No).
36. Alteraciones de la coagulación: variable dicotómica (Sí/No).
37. Apneas del prematuro: variable dicotómica (Sí/No).
38. Convulsión neonatal: variable dicotómica (Sí/No).
39. Administración de sedoanalgesia (midazolam, fentanilo, Ketamina): variable dicotómica (Sí/No).
40. Administración de fenobarbital: variable dicotómica (Sí/No).
41. Administración de xantinas: teofilina y cafeína. Desde el año 2010, en nuestra UCIN, la cafeína ha reemplazado a la teofilina debido a sus mayores ventajas.
42. Administración de adrenalina: variable dicotómica (Sí/No).
43. Administración de bicarbonato: variable dicotómica (Sí/No).
44. Administración de corticoides postnatales: variable dicotómica (Sí/No).
45. Administración de diuréticos: variable dicotómica (Sí/No).
46. Administración de broncodilatadores: variable dicotómica (Sí/No).
47. Oxigenoterapia domiciliaria: variable dicotómica (Sí/No).
48. Intervención quirúrgica: variable dicotómica (Sí/No).
49. Parada cardiorrespiratoria: variable dicotómica (Sí/No).

50. Alteraciones de la glucemia (hipoglucemia o hiperglucemia) durante el primer día de vida y al 3º, 7º y 28º días de vida.
51. Alteraciones del sodio (hiponatremia o hipernatremia) durante su ingreso en la Unidad.
52. Alteraciones del potasio (hipopotasemia o hiperpotasemia) durante su ingreso en la Unidad.
53. Alteraciones del calcio (hipocalcemia o hipercalcemia) durante su ingreso en la Unidad.
54. Hiperbilirrubinemia patológica: variable dicotómica (Sí/No).
55. Isoinmunización: ABO y Rh.
56. Nutrición enteral: días de inicio de la nutrición, días transcurridos hasta nutrición enteral completa, aporte calórico, proteico, grasas, hidratos de carbono y líquidos (variable continua, media de los 14 primeros días).

Morbimortalidad neonatal:

57. Mortalidad de los recién nacidos incluidos en el estudio, ya sea en el periodo neonatal o durante el primer año de vida.
58. Enfermedad membrana hialina (EMH): clasificada desde el punto de vista radiológico en 4 grados. Grado I o forma leve (imagen reticulogranular fina, broncograma aéreo muy discreto que no sobrepasa la imagen cardiográfica y transparencia pulmonar conservada), II o forma moderada (imagen reticulogranular que se extiende a través de todo el campo pulmonar, broncograma aéreo muy visible que sobrepasa los límites de la silueta cardiaca y transparencia pulmonar disminuida), III o forma grave (los nódulos tienden a hacerse más confluentes, el broncograma aéreo se hace cada vez más visible y pueden verse ocupados los bronquios de 2º y 3º orden y la transparencia pulmonar está disminuida aunque todavía se distinguen los límites de la silueta cardiaca) y IV o forma muy grave (opacidad del tórax total que impide visualizar silueta cardiaca). Se ha anotado el grado de EMH más avanzado.
59. Escape de aéreo (neumomediastino, neumotórax y enfisema intersticial), hemorragia pulmonar, atelectasia y edema pulmonar.
60. Displasia broncopulmonar (DBP): grado de DBP según la clasificación de Jobe and Bacalari ⁴⁷ validada por el National Institutes of Health Consensus Definition (NICHD) ¹⁸⁵, que se reproducen en la tabla 7.1.
61. Enterocolitis necrotizante (ECN) clasificada en grado 1 (sospecha de ENC: signos sistémicos e intestinales leves con radiología normal o con signos de específicos); grado 2 (ECN confirmada: signos sistémicos moderados e intestinales adicionales y radiografía abdominal con signos específicos) y grado 3 (ECN avanzada: afectación sistémica grave, signos clínicos de peritonitis, alteraciones analíticas y signos radiológicos de gravedad).
62. Infección neonatal durante la 1º, 2º, 3º y 4º semanas de vida: sepsis clínica (desarrollo de manifestaciones clínicas y de laboratorio sugestivas de una infección sistémica pero sin documentación del agente etiológico en cultivos estériles), sepsis documentada (identificación del agente etiológico en hemocultivo asociado a signos y síntomas de respuesta inflamatoria sistémica), ITU bacteriana, sepsis fúngica, ITU fúngica, neumonía meningitis, colonización (positividad de los cultivos periféricos) y bacteriemia (hemocultivo positivo sin

- signos ni síntomas asociados ni documentación de una respuesta inflamatoria sistémica).
63. Sepsis neonatal: precoz (antes de los 7 días de vida), tardía (después de los 7 días de vida) o ambas.
 64. Neumonía: variable dicotómica (Sí/No).
 65. Meningitis: variable dicotómica (Sí/No).
 66. Infección fúngica (sepsis o ITU): variable dicotómica (Sí/No).
 67. ITU bacteriana: variable dicotómica (Sí/No).
 68. Infección tipo TORCH: toxoplasma, citomegalovirus, herpes simple y rubeola.
 69. Hemorragia intraventricular (HIV): grado de HIV según la clasificación de Papile. Se distingue: grado I (hemorragia de la matriz germinal); grado II (hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular); grado III (hemorragia intraventricular con dilatación ventricular) y grado IV (hemorragia intraventricular con afectación parenquimatosa).
 70. Otras alteraciones de la neuroimagen: leucomalacia periventricular, hemorragia extracraneal (subdural, subaracnoidea) y hemorragia de los núcleos de la base.
 71. Hidrocefalia: variable dicotómica (No/Sí).
 72. Retinopatía: grado de retinopatía según la clasificación internacional. Se distingue: grado I (línea de demarcación); grado II (cresta monticular); grado III (crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo), grado IV (desprendimiento de retina parcial), grado V (desprendimiento de retina total) y enfermedad “plus” (dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior que puede acompañar a cualquier grado de retinopatía y que indica que hay actividad).
 73. Ductus arterioso persistente (DAP): variable dicotómica (Sí/No).
 74. Tratamiento del ductus arterioso persistente: sin tratamiento; Ibuprofeno; indometacina; tratamiento quirúrgico y tratamiento médico con ibuprofeno+ indometacina.
 75. Trastorno motor: trastorno neuromotor leve (se denomina así cuando existe una leve asimetría), diparesia, hemiparesia y tetraparesia.
 76. Trastorno sensorial: auditivo (sordera neurosensorial), visual (miopía, pérdida de visión o estrabismo) o ambos (visual+auditivo).
 77. Plurideficiencia (deficiencia intelectual profunda asociada a alteraciones motoras más o menos graves, alteraciones sensoriales o del comportamiento): variable dicotómica (Sí/No).
 78. Retraso psicomotor/cognitivo: tipo 1 (desarrollo psicomotor normal); tipo 2 (retraso psicomotor leve o inmadurez del desarrollo); tipo 3 (moderado); tipo 4 (moderado+) y tipo 5 (severo).
 79. Trastorno de la conducta: variable dicotómica (Sí/No).
 80. Alteraciones hormonales: TSH alta; TSH baja y otras alteraciones hormonales.
 81. Patología renal: insuficiencia renal, reflujo vesicoureteral, síndrome hepatorenal y agenesia renal.
 82. Patología hepatobiliar: insuficiencia hepática, colestasis y ascitis.

Las variables 74-78 se obtuvieron mediante el seguimiento neurológico llevado a cabo en la Unidad de Atención Temprana de nuestro hospital a los 2, 6, 9, 12, 15-18 y 24 meses de edad corregida.

8.3. Material

8.3.1. Material empleado para la recogida y registro de datos

La estrategia de búsqueda para la recogida de datos fue la siguiente: recién nacidos prematuros con \leq de 1500 g ingresados en la UCIN del H. Clínico San Cecilio desde el 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2011. El listado completo de pacientes que cumplían estos requisitos de búsqueda se obtuvo a través del servicio de Documentación del hospital procediendo posteriormente a la revisión de las historias clínicas digitales de cada uno de los pacientes gracias a la aplicación informática de nuestro hospital conocida como ARCHINET. Mediante esta aplicación pudimos tener acceso tanto a los datos relacionados con el ingreso hospitalario en la UCIN y Cuidados Medios (hojas de evolución clínica, tratamiento, evolución de enfermería, gasometrías, hoja de constantes, imágenes e informes radiológicos...) como a las consultas externas de neurología (Atención temprana), neumología, cardiología, oftalmología... Para la recogida de los datos analíticos utilizamos el programa informático del laboratorio de nuestro hospital conocido como WEBLAB.

Todos los datos recogidos fueron a continuación registrados mediante la base de datos del programa SPSS 15.0 para Windows.

8.3.2. Material empleado para la búsqueda bibliográfica

Los pasos seguidos en la investigación documental fueron los siguientes:

- *Determinación genérica del área a investigar.* Se llevó a cabo una primera consulta en las enciclopedias, diccionarios, tratados, manuales y textos en la parte referente a las materias que en un principio motivaron el tema de la presente tesis doctoral (morbilidad del recién nacido de muy bajo peso y displasia broncopulmonar).

- *Inicio de la formación bibliográfica.* El proceso de consulta se fue completando con la toma de notas y referencias que finalmente constituyeron la bibliografía de la tesis.

- *Consideración de la actualidad e interés del tema objeto de la investigación.* Para lo que se seleccionó el material documental encontrado y las líneas de los autores que más investigan, considerando el estado actual de la línea de investigación, el interés científico y sus posibilidades de desarrollo.

- *Determinación de unos objetivos concretos como hipótesis de trabajo.* Lo primero fue convertir el problema clínico en una pregunta para identificar los términos claves. Siguiendo el esquema de formulación conocido por las iniciales PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome), nos planteamos dos preguntas clínicas fundamentales al iniciar la búsqueda:

■ ¿Los recién nacidos prematuros de menos de 1500 g con DBP (frente a los recién nacidos de más de 1500 g) tienen mayor morbilidad y en qué consiste esta morbilidad?

- ¿Además de la clásica exposición al oxígeno, también documentada, cuáles son las variables que más predicen el desarrollo de DBP en los recién nacidos prematuros de menos de 1500 g?

La formulación de ambas preguntas clínicas permitió la elección de las palabras claves del presente proyecto: “Menores de 1500 g”, “DBP”, “Morbimortalidad” y “Variables predictivas”. Además, se llevó a cabo una revisión general para conocer las últimas novedades sobre los distintos aspectos claves de la DBP para lo cual utilizamos las siguientes palabras clave: “Definición”, “Etiología”, “Patogenia”, “Pronóstico”, “Tratamiento” y “Prevención”.

- *Consulta de las fuentes documentales basándonos en los objetivos concretos elegidos.* Una vez elaboradas las palabras clave, procedimos a la búsqueda bibliográfica propiamente dicha teniendo en cuenta los conceptos siguientes:

- **Relevancia:** capacidad de una cita bibliográfica para contestar a la pregunta expresada.
- **Validez:** estudio correctamente diseñado.
- **Eficiencia:** capacidad para encontrar una respuesta válida y relevante en el menor tiempo posible.
- **Precisión:** ratio de documentos relevantes obtenidos sobre el número total de documentos recuperados.
- **Exhaustividad:** ratio de documentos relevantes recuperados en una búsqueda sobre el total de supuestos documentos relevantes para la pregunta expresada presentes en la base de datos.

Basándonos en el modelo de clasificación piramidal de las fuentes de información biomédicas denominado modelo de las “5S”, comenzamos la búsqueda en el nivel más alto posible ya que conforme se baja de nivel, desciende el cociente de utilidad disminuyendo también la relevancia y la validez e incrementándose el trabajo. Por el contrario, cuanto más alto es el nivel en la pirámide, más escasos son los documentos pero la búsqueda es más sencilla, rápida y eficiente (Figura 8.1). De forma resumida se distinguen los recursos pre-evaluados o filtrados (Libros o sumarios con metodología de medicina basada en la evidencia, recursos de guías de práctica clínica basada en la evidencia, recursos para revisiones sistemáticas, recursos de sinopsis de artículos originales y metabuscadores) y las bases de datos de publicaciones e investigaciones originales (Medline, Embase, Lilacs, Cochrane Controlled Trials Register y revistas online a texto completo).

Por otra parte, la probabilidad de que una base de datos u otra contenga la información que precisamos depende del tipo de pregunta, es decir, si es terapéutica, diagnóstica, etiológica, etc. Así para preguntas sobre terapia, etiología y factores de riesgo se recomiendan revisiones sistemática y ensayos clínicos controlados; para preguntas sobre pronóstico, estudios de cohortes; en el caso de preguntas sobre diagnóstico, pruebas diagnósticas; y para preguntas sobre etiología, estudios de casos-controles y de cohortes.

El inicio de la búsqueda lo llevamos a cabo utilizando los metabuscadores TRIP Database, SUMSearch y Excelencia Clínica. Tienen la ventaja de que buscan en varios niveles de la pirámide por lo que es muy útil cuando no se sabe qué base de datos es más adecuada para responder a una pregunta clínica.

A continuación se realizó una búsqueda en las guías de práctica clínica basadas en la evidencia como la National Guideline Clearinghouse (NGC), NHS Evidence, Guía Salud e Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).

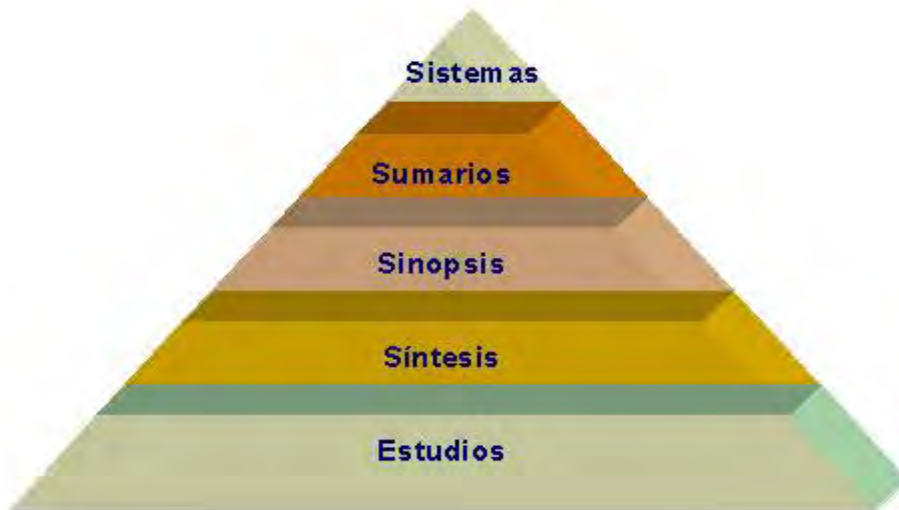


Figura 8.1. Modelo de las "5S".

El siguiente paso fue buscar en los servicios de sinopsis de síntesis, es decir en los resúmenes estructurados de revisiones sistemáticas. En este nivel se sitúan las publicaciones secundarias y algunas bases de datos que ofrecen resúmenes estructurados de revisiones sistemáticas con valoración crítica como DARE.

Posteriormente se buscó en las bases de datos de las revisiones sistemáticas de la Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews o CDSR).

El siguiente nivel de búsqueda fueron los recursos de sinopsis de artículos originales como Evidencias en Pediatría y Evidenceupdate.

El último escalón de búsqueda fueron los estudios originales entre los cuales cabe destacar PubMed ya que proporciona acceso a Medline, con su sistema de descriptores MeSH, y ofrece también las interfaces especiales para la búsqueda basada en la evidencia (Clinical Queries). Otras bases de datos de estudios originales utilizadas fueron la Cochrane Controlled Trials Register o CCTR (Registro de la Cochrane de Ensayos Controlados), Excerpta Médica y Lilacs.

8.3.3. Material empleado en las referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas se basaron en el estilo de Vancouver, que ha pasado a convertirse en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Son más de 150 revistas las que han acordado que los trabajos se remitan según las normas y estilo de Vancouver, el cual dice textualmente en el capítulo de referencias bibliográficas lo siguiente: "Las referencias se han de enumerar siguiendo el orden en el que son mencionadas por primera vez en el texto. Se señalarán las citas en el texto, tablas y pies de las figuras, por medio de numeración árabe, entre paréntesis, corchetes, superíndices, o una combinación de corchete más superíndice. Las referencias que son citadas sólo en las tablas o en los pies de las figuras se enumeran de acuerdo con el orden que es correspondiente al referido en el texto por primera vez a la tabla o las figuras. Se debe utilizar el modo de citar en el que se basa la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos empleada en el Index Medicus. Los títulos de las revistas han de abreviarse según el estilo empleado en el Index Medicus para lo cual se consultó en el "LIST OF JOURNAL INDEXED" que aparece cada año en el número de Enero del Index Medicus."

Siguiendo el estilo de Vancouver, el formato que se utilizó para citar los artículos de revista fue: Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. año; volumen (número): página inicial-final del artículo. Las normas también establecen que si los autores son más de seis, se deben mencionar los seis primeros seguidos de la abreviatura et al. Así mismo, el resto de las recomendaciones en la confección de las tablas y ficheros fueron tomadas en consideración, de las cuales queremos resaltar el siguiente texto: "Las figuras deberán ser de calidad profesional, tanto los dibujos como la reproducción fotográfica, considerándose inaceptable marcarlas con letras hechas a mano o con máquina de escribir".

8.3.4. Material empleado en nuestra práctica clínica

A continuación se exponen algunos de los materiales empleados en el manejo del recién nacido de muy bajo peso al nacimiento en nuestra UCIN:

- *Tipo de respiradores:*

El respirador que se utiliza en nuestra unidad es el Babylog 8000 plus (DrägerMedical). Se trata de un respirador de ventilación asistida para prematuros, neonatos y niños con peso corporal de hasta unos 20 Kg (Figura 8.2).

Está concebido para los siguientes modos de ventilación:

- **IPPV/IMV** (Intermittent Positive Pressure Ventilation o Intermittent Mandatory Ventilation respectivamente): Ventilación controlada con patrón y frecuencia predeterminados sin considerar la respiración espontánea del paciente.
- **SIPPV** (Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation): Ventilación controlada con patrón predeterminado, o con volumen tidal respiratorio predeterminado, sincronizada con cada inspiración espontánea del paciente.

– **SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation)**: Ventilación controlada con patrón predeterminado, o con volumen tidal respiratorio y frecuencia predeterminados, sincronizada con la inspiración espontánea del paciente. Entre las emboladas de ventilación sincronizadas, el paciente respira de manera espontánea.

- **AC/CMV (Asistida Controlada)**. El soporte ventilatorio mecánico total asistido-controlado es la modalidad más básica de ventilación mecánica, se emplea en aquellos pacientes que presentan un aumento considerable de las demandas ventilatorias y que por lo tanto necesitan sustitución total de la ventilación. La modalidad asistida-controlada permite iniciar al paciente el ciclado del ventilador partiendo de un valor prefijado de frecuencia respiratoria que asegura, en caso de que éste no realice esfuerzos inspiratorios, la ventilación del paciente. Para que esto suceda, el valor de “trigger” (sensibilidad) deberá estar fijado en un nivel ligeramente inferior al de autociclado del ventilador. En función de cuál sea la variable que se prefije en el ventilador, la modalidad asistida-controlada puede ser controlada a volumen o controlada a presión. En la controlada a volumen se fijan los valores de volumen circulante y de flujo, siendo la presión en la vía aérea una variable durante la inspiración.

– **PSV (Pressure Support Ventilation)** – opcional: Ventilación de sincronización con presión inspiratoria predeterminada o con volumen tidal respiratorio predeterminado. El paciente determina la duración de la inspiración y la frecuencia de ventilación.

– **CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)**: Respiración espontánea con presión positiva continua en las vías respiratorias.

Los modos de ventilación se pueden combinar con funciones adicionales:

– **VG (Volumen Guarantee)** – opcional: Ventilación con volumen controlado. El aparato regula automáticamente la presión inspiratoria, para así alcanzar el volumen tidal respiratorio predeterminado. Puede emplearse con los modos SIPPV, SIMV y PSV.

– **HFV (High Frequency Ventilation)** – opcional: Ventilación de alta frecuencia por oscilometría para pacientes con un peso corporal de hasta unos 2 kg. Puede ser combinada con IPPV/IMV o CPAP.

– **VIVE (Variable Inspiratory Variable Expiratory Flow)**: Flujo continuo que puede ser ajustado por separado durante la fase de espiración de la ventilación mandatoria. No puede ser empleado junto con HFV.

Además, dispone de monitorización para concentración inspiratoria de oxígeno, presión en las vías respiratorias, flujo, volumen tidal respiratorio, frecuencia de respiración (con taquipnea). Para la transmisión de datos de medición y de valores de ajuste a otros aparatos como, p.ej., monitores de paciente u ordenadores, el Babylog 8000 plus puede ser equipado opcionalmente con un interface. Si es necesario, se puede utilizar un nebulizador de medicamentos con el ventilador.

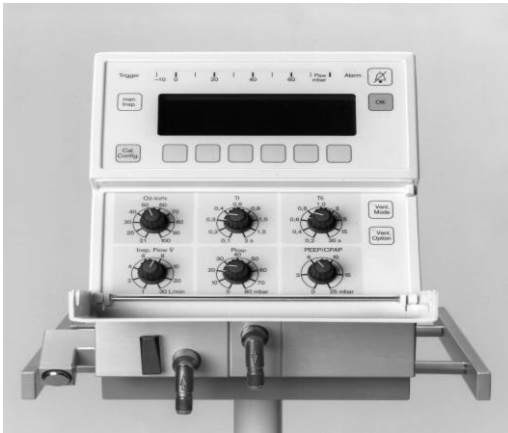


Figura 8.2. Ventilador de cuidados intensivos de neonatos Babylog 8000 plus.

- *Material empleado en la Nutrición Parenteral y modo de administración:*

Las vías de administración pueden ser las siguientes:

- Arteria Umbilical.
- Venas Periféricas. La osmolaridad final permitida es 850-880 mOsm/L.
- Venas Centrales, incluida la vena umbilical. Actualmente preferimos usar catéteres de Silástico, colocados percutáneamente, para accesos venosos centrales por vía periférica. La NP Central se usa para suministrar nutrientes intravenosos a elevadas concentraciones (se permiten osmolaridades en la solución de 1400-1500 mOsm/L.) y menores volúmenes de líquidos.

No obstante, se decide de forma individualizada la vía de administración. Así, la vía periférica es adecuada para mantener depósitos nutricionales durante 1-2 semanas, y puede ser ideal para aquellos niños de bajo peso que se espera que inicien/toleren la nutrición enteral en un corto periodo de tiempo. Por otra parte, la NP Central se considerará en los niños que no toleren alimentación enteral y en aquellos que precisen soporte parenteral durante > 2 semanas, tengan un acceso venoso periférico limitado, cuando las necesidades de nutrientes no puedan cubrirse con NP Periférica y si se requiere restricción fluida.

Los métodos para aumentar la longevidad de las vías dependen del tipo de vía utilizada siendo los siguientes:

- En las vías periféricas se limita la concentración de Dextrosa al 12,5%, las concentraciones de Potasio a 40 mEq/L y el contenido de Calcio a 30 mEq./L para reducir el daño tisular si ocurre extravasación/infiltración tisular; se añaden dosis bajas de Heparina (1 UI/ ml) y se usan Emulsiones Lipídicas.
- Las vías centrales no son interrumpidas para extracciones, infusión de medicaciones, ni transfusión de hemoderivados, debido a un riesgo incrementado de infección.

Para la técnica de administración se tiene en cuenta lo siguiente:

- Se utiliza una bomba de infusión para mantener una tasa constante de administración de la solución parenteral.
- La mezcla de glucosa más aminoácidos se administran en bolsa opaca con filtro de 0,22 micras con cambio del sistema cada 4 días.
- Los lípidos se administrarán sin filtrar a través de una conexión en Y próxima al catéter intravascular.
- El Intralipid al 20% (jeringa + sistema) se protege de la luz con papel de aluminio, especialmente si el niño está con fototerapia.
- No se administran por vía periférica soluciones glucosadas > 12%.
- No se administran por catéter periférico soluciones con osmolaridad > 850 mOsm /L.

- *Material empleado para la monitorización de constantes:*

En nuestra Unidad Neonatal disponemos de tres tipos de monitores:

- Oxímetro Nellcor N560 (utilizado para Cuidados Medios, paritorio y transporte): Permite monitorizar la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca. Dispone de una tecnología de procesamiento de señal digital de Covidien para lecturas precisas, fiables, incluso en condiciones de baja perfusión y otras formas de interferencia de la señal. La función de alarma SatSeconds analiza los eventos de desaturación multiplicando la duración (segundos) por el número de puntos porcentuales que el paciente excede el límite de alarma, de esta manera se reduce las alarmas clínicamente insignificantes. Se puede ajustar la alarma SatSeconds de 10, 25, 50 o 100 SatSeconds. Una vez que el límite se fija, sólo los eventos que igualan o superan el límite hacen que la alarma suene. Se caracteriza porque la visualización cambia de verde a rojo así como la velocidad del pulso de las alarmas cuando la SatO₂ o la FC exceden o bajan el límite. Las baterías duran 8 horas (Figura 8.3).



Figura 8. 3. Oxímetro Nellcor N 560.

■ Oxímetro Nellcor N-600 x (utilizado para Cuidados Medios, paritorio y transporte): Se utiliza para monitorizar la FC y la SatO₂ y se caracteriza por (Figura 8.4). Incorpora una tecnología de procesamiento de señal digital Nellcor que permite mediciones de la saturación de oxígeno y de la frecuencia cardíaca aún cuando hay baja perfusión y la interferencia de la señal está presente. El sistema de oximetría de pulso OxiMax crea un enlace de comunicación entre el sensor y monitor que proporciona una información valiosa a los cuidadores. Así, por ejemplo, la función de mensajes del sensor permite un historial de eventos de alarma almacenados. Es compatible con la familia completa de sensores de oximetría de pulso OxiMax. Tiene tres opciones de visualización de la forma de la onda (pletismográfico, valores numéricos y personalizable tendencia en tiempo real). Presenta una guía rápida en la pantalla que proporciona una ayuda inmediata para ayudar a los cuidadores con el funcionamiento del monitor. Presenta un modo rápido de promedio seleccionable por el usuario (2-3 segundos) para rastrear con mayor precisión el cambio rápido de saturaciones. Permite la visualización en pantalla de la SatO₂ durante 24-48 horas y las tendencias del pulso tomadas a intervalos de 2-4 segundos con capacidad de impresión. Presenta un altavoz de copia de seguridad con tonos de alarma escalonados. Dispone de interfaces con ciertos monitores multiparámetro. La información del paciente en tiempo real y verdadera formas de onda fisiológica se muestran en el sistema host. La duración de la batería es de 7 horas con batería de calibre para transporte.



Figura 8.4. Nellcor OxiMax N-600 X

■ Monitor multiparámetro de Dräger Infinity Vista XL: Permite monitorizar a los pacientes tanto en la cabecera como durante el transporte, sin necesidad de desconectar y reconectar el paciente. El monitor almacena automáticamente todos los eventos que ocurren durante el transporte y los imprime en cuanto se conecte a un registrador, eliminando la necesidad de disponer de un registrador durante el mismo. Proporciona un conjunto completo de los parámetros utilizados con mayor frecuencia para la monitorización. Entre los parámetros estándar se encuentran el ECG, respiración, frecuencia de pulso, temperatura, presión arterial no invasiva y SatO₂ (Figura 8.5).



Figura 8.5. Monitor Dräger Infinity Vista XL.

A continuación se describen de manera detallada los distintos parámetros compatibles con el monitor:

■ ECG:

- Indica hasta 12 derivaciones.
- Rango de medición: de 15 a 300 lpm (frecuencia cardiaca).
- Precisión: ± 2 lpm o $\pm 1\%$ (el que sea mayor).
- Rango de detención QRS: amplitud de 0,5 a 5 mV y duración en neonatos de 40 a 120 ms
- Detección de ST: no destinada para neonatos.

■ Respiración:

- Derivaciones de detección I, II (ajustables por el usuario).
- Método de medición: neumografía por impedancia.
- Rango de medición: de 0 a 155 respiraciones/min.
- Precisión: ± 1 respiración/min o un 2% de la frecuencia (el que sea mayor).
- Detección de apnea: para pacientes neonatos y pediátricos.
- Alarmas: ritmo respiratorio inferior y superior ajustables por el usuario.

■ Pulsioximetría (SpO₂):

- Parámetros indicados: saturación (fracción de oxihemoglobina respecto a la hemoglobina funcional) y pulso (frecuencia y curva).

- Método de medición: Espectrofotometría de transmisión.
- Rango de medición SpO₂: del 1 al 100%; pulso: de 30 a 250 lpm.
- Precisión: Para la SpO₂: del 70 al 100% ± 3 ; Para el pulso: ± 3 lpm ó $\pm 3\%$ (el que sea mayor).
- Accesorios: sensores Masimo o Nellcor aprobados por Dräger.
- Alarmas: límites superior e inferior para SpO₂ y frecuencia de pulso ajustables por el usuario. Dispone además de una alarma de desaturación de peligro de vida.

■ Temperatura:

- Parámetros indicados: temperaturas absoluta y delta
- Rango de medición: absoluta de -5 a 50° C y delta de 0 a 55° C
- Precisión: Absoluta $\pm 0,1^\circ$ C y delta: $\pm 0,2^\circ$ C.
- Alarmas: límites superior e inferior para valores delta y absoluto ajustables por el usuario.
- Accesorios: sondas cutáneas y centrales aprobadas por Dräger.

■ Medición de la presión sanguínea no invasiva (NBP):

- Parámetros indicados: presiones sistólica, media y diastólica,
- Método de medición: oscilométrico con desinflado en incrementos,
- Modos de funcionamiento: manual (medición individual); continuo (5 minutos) e intervalo.
- Tiempos de intervalo: 1, 2, 2,5, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 120 y 240 minutos.
- Rango de medición: de la 30 to 240 lpm de frecuencia cardiaca.
- Rango de regulación de presión (neonatos): sistólica: de 30 a 130 mmHg; media: de 20 a 110 mmHg y diastólica: de 10 a 100 mmHg.
- Presión del manguito en neonatos (presión de inflado predeterminada): 110 mmHg \pm 10 mmHg. Presión de inflado máxima en neonatos: 142 mmHg \pm 10 mmHg. Presión de inflado mínima en neonatos: 70 mmHg \pm 10 mmHg.
- Dispone de conector rápido con una vía área única.

■ Presión sanguínea invasiva (IBP):

- Indica hasta 6 presiones sanguíneas invasivas (2 IBP con cable en Y y 4 IBP con pod HemoMed™).
- Método de medición: transductor indicador de presión resistente.
- Resolución de la pantalla: 1 mmHg
- Rango de medición: de -50 a 400 mmHg (después de la puesta a cero).
- Precisión: ± 1 mmHg o $\pm 3\%$, exclusiva del transductor (el que sea mayor).
- Alarmas IBP: límites superior e inferior ajustables por el usuario para presiones sistólica, media y diastólica.
- Accesorios: transductores de presión aprobados por Dräger.

■ Salida cardiaca:

- Visualización de parámetros: salida cardiaca, temperatura sanguínea, temperatura de inyectado.
- Método de medición: termodilución.
- Conexión: Pod HemoMed
- Rango de medición: Salida cardiaca de 0,5 a 20 L/min; Temperatura sanguínea de 25 a 43° C (de 77 a 109° F) y Temperatura de inyectado de -5 a +30° C (de 23 a 86° F).
- Precisión: Salida cardiaca $\pm 5\%$ (con 0° C de inyectado) y Temperatura de inyectado $\pm 0,25$ ° C.

■ Monitorización de CO₂ transcutáneo: Se trata de una técnica de monitorización del CO₂ mediante medición transcutánea para disponer de información continua sobre la tendencia de la PaCO₂. La medida transcutánea de pCO₂ y pO₂ se basa en la capacidad de estos gases de difundir a través de los tejidos y ser detectados por un sensor aplicado a la superficie cutánea. Calentando el sensor se induce una hiperemia local que incrementa el suministro de sangre arterial al lecho capilar dérmico bajo el sensor y disminuye la limitación de la difusión de gases por el estrato córneo mejorando su fiabilidad. Inconvenientes:

- La piel fina de los RN de muy bajo peso es susceptible a quemaduras siendo la principal complicación. Para evitarla es recomendable emplear temperaturas de 38-40°C.
- Necesidad de comprobar periódicamente con gasometrías (aunque disminuya su número).
- Cuando existe edema la distancia capilar-electrodo está aumentada.
- No utilizar como parámetro de la función respiratoria en situaciones de shock o hipoperfusión.
- Laboriosidad: recambios frecuentes del electrodo, limpieza de la piel, fijación a la piel.

- Mayor intervalo de respuesta a los cambios que la gasometría arterial. Retardo en el inicio de funcionamiento debido al periodo de calentamiento de la piel.
- El calentamiento cutáneo provoca un aumento del metabolismo a nivel local y un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la oxiHb.
- La $p_{tc}CO_2$ es siempre algo mayor que la $p_{a}CO_2$ debido al gradiente tejidos-sangre de CO_2 .

8.4. Métodos

8.4.1. Método clínico

- *Protocolo de actuación en paritorio (Reanimación) en nuestra Unidad Neonatal*

Los objetivos de la reanimación son:

1. Minimizar la pérdida de calor.
2. Establecer la respiración espontánea y expansión pulmonar.
3. Evitar la hipoxia/hiperoxia.
4. Mantener un adecuado gasto cardíaco.

■ Minimizar la pérdida de calor:

Para ello se utilizan diferentes estrategias:

- Se intenta mantener la temperatura del paritorio estable y superior a 25°C (27°C).
- Se evitan las corrientes de aire.
- Se sitúa al recién nacido bajo lámpara de calor radiante a la máxima potencia.
- Se seca al recién nacido con toallas y gasa calientes.
- Se cubre la cabeza así como el resto de cuerpo que no precise ser expuesto para exploración o manipulación.
- En caso de recién nacido hipotérmico, el calentamiento es gradual (<1°C/hora).

■ Establecer la respiración espontánea y expansión pulmonar:

El objetivo es establecer una capacidad residual funcional adecuada evitando el volutrauma, barotrauma y atelectrauma. Para ello se realiza una monitorización continua de la FC y $SatO_2$ mediante pulsioximetría en muñeca derecha. En nuestra Unidad se sigue el algoritmo de estabilización inicial y manejo respiratorio propuesto por la European Resuscitation Council (Figura 8.6).

■ Evitar la hipoxia/hiperoxia:

Según nuestro protocolo, la reanimación se debe iniciar con una FiO_2 del 30-40%. Los límites de $SatO_2$ que se recomiendan en nuestra unidad son los propuestos por la European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation ⁴⁶⁰. En la tabla 8.4 se

exponen los límites de saturación. Como se puede observar, la SatO₂ del más del 85% se alcanzará a partir de los 10 minutos.

Tabla 8.4. Límites de saturación según la European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 460.

Saturación preductal aceptable:	
2 min:	60%
3 min:	70%
4 min:	80%
5 min:	85%
10 min:	90%

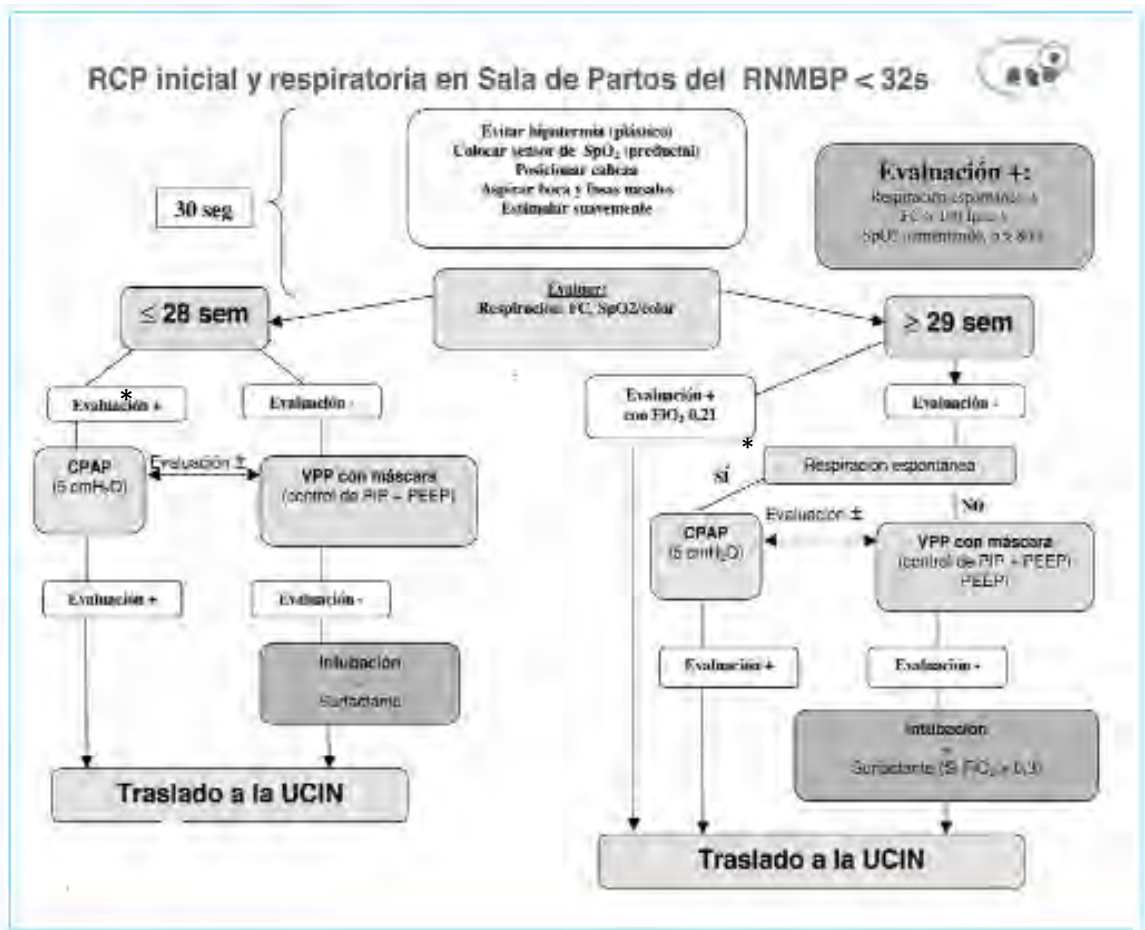


Figura 8.6. Estabilización inicial y manejo respiratorio en la sala de prematuros en menores de 32 semanas, con permiso de los autores 460. *: CPAP inicial de 5-7 cm de H₂O a través de la máscara facial o de las cánulas binasales. VPP con máscara: PIP de 20-25 y FR de 60 respiraciones/min.

■ Mantener un adecuado gasto cardiaco.

El objetivo es mantener una tensión arterial media (TAM) superior a la EG. Así, por ejemplo, si la EG es de 24-26, la TAM será de 26-28). En términos generales, la TAM debe de ser igual o superior a 30 mmHg. Las gráficas/tablas de tensión arterial que tenemos de referencia en nuestra Unidad para recién nacidos se exponen en la figura 8.7 y tabla 8.5 ⁴⁶¹.

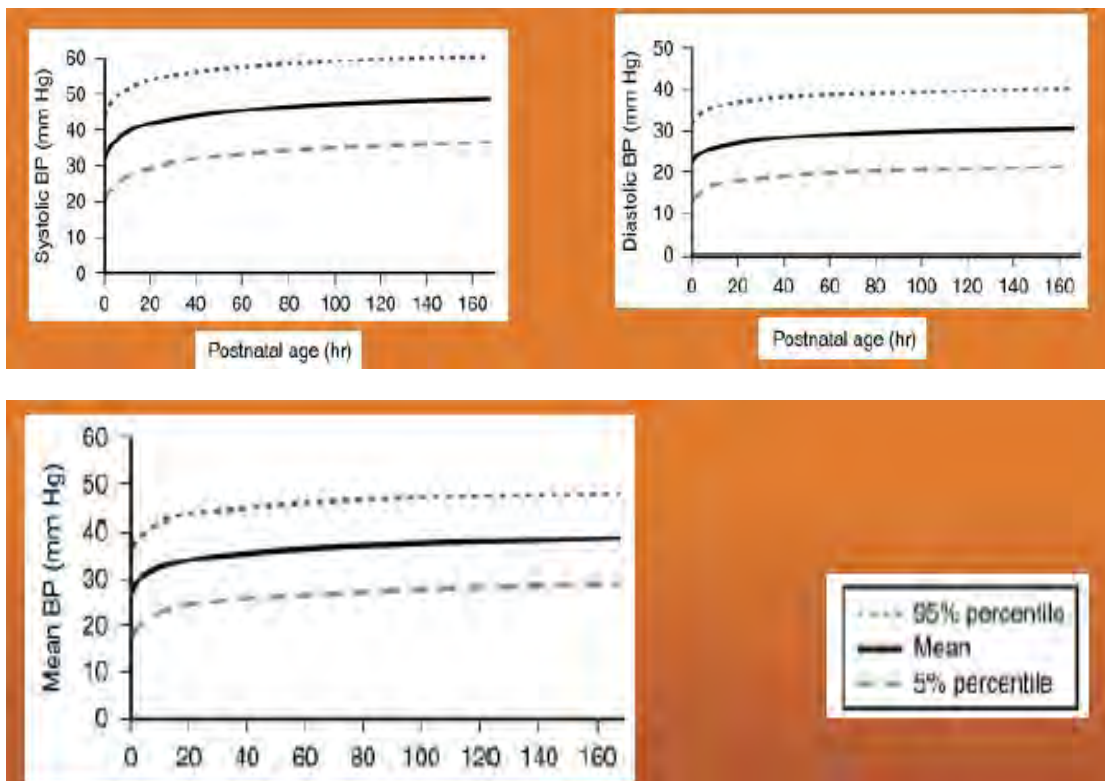


Figura 8.7. Cifras de TA sistólica, diastólica y media para recién nacidos prematuros extremos en las primeras 160 horas de vida (Basadas en los datos de Hegyi T et al. Blood pressure ranges in premature infants. *The first hours of life. J Pediatrics* 1994; 124: 627) ⁴⁶¹.

Los pasos de la reanimación neonatal son los siguientes ⁴⁶⁰:

1. Estabilización inicial (colocación bajo fuente de calor y en decúbito supino en posición neutra, succión de secreciones si éstas obstruyen la vía aérea y estimulación táctil).
2. Valoración (respiración, frecuencia cardiaca, color y tono).
3. Administración de oxígeno (ver figura 8.8).
4. Masaje cardiaco. Está indicado si FC < 60 lpm después de 30 segundos con ventilación con presión positiva. El ritmo de compresión/ventilación es de 3/1 (90 compresiones/min y 30 resp/min). Se debe comprobar el pulso cada 30 segundos y parar si FC > 60 lpm.
5. Administración de fármacos y fluidos (Tabla 8.6).

Tabla 8.5. Cifras de TA según peso al nacer y EG, con permiso de los autores ⁴⁶¹.

Peso al nacer (g)	TAM	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
501-750	38-49	50-62	26-36
751-1000	35.5-47.5	48-59	23-36
1001-1250	37.5-48	49-61	26-35
1251-1500	34.5-44.5	46-56	23-33
1501-1750	34.5-45.5	46-58	23-33
1751-2000	36-48	48-61	24-35
EG	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	
< 24	48-63	24-39	
24-28	48-58	22-36	
29-32	47-59	24-34	
>32	48-60	24-34	

Tabla 8.6. Administración de fármacos y fluidos en Reanimación neonatal, con permiso de los autores ⁴⁶⁰.

Fármaco	Indicaciones	Vía y dosis
Adrenalina	Asistolia o FC < 60 lpm, a pesar de ventilación adecuada y masaje cardiaco de 30 segundos	ET: 0.05 mg/0.1 mg/g de solución al 1/10.000 EV: 0.1-0.3 ml/Kg de solución al 1/10.000. Se prefiere la vía venosa (vena umbilical)
Bicarbonato sódico	No está recomendado de rutina. Sólo si se prolonga reanimación.	1-2 mEq/Kg (solución bidestilada 0.5 mEq/ml). Administración en 2-3 min.
Naloxona	Depresión por anestésicos narcóticos. No administrar en hijos de madres adictas a opiáceos. Antes de administrarla se debe recuperar FC y color.	0.1 mg/Kg iv o im.
Expansores del volumen	Hipovolemia significativa (hemorragia fetal agua)	Expansor: Suero fisiológico. Sangre O Rh- o cruzada con la sangre materna (si pérdida de sangre importante). Dosis: 10 ml/Kg en 10-15 min.

En la figura 8.8 se expone el algoritmo de reanimación neonatal que seguimos en nuestra unidad ⁴⁶⁰.

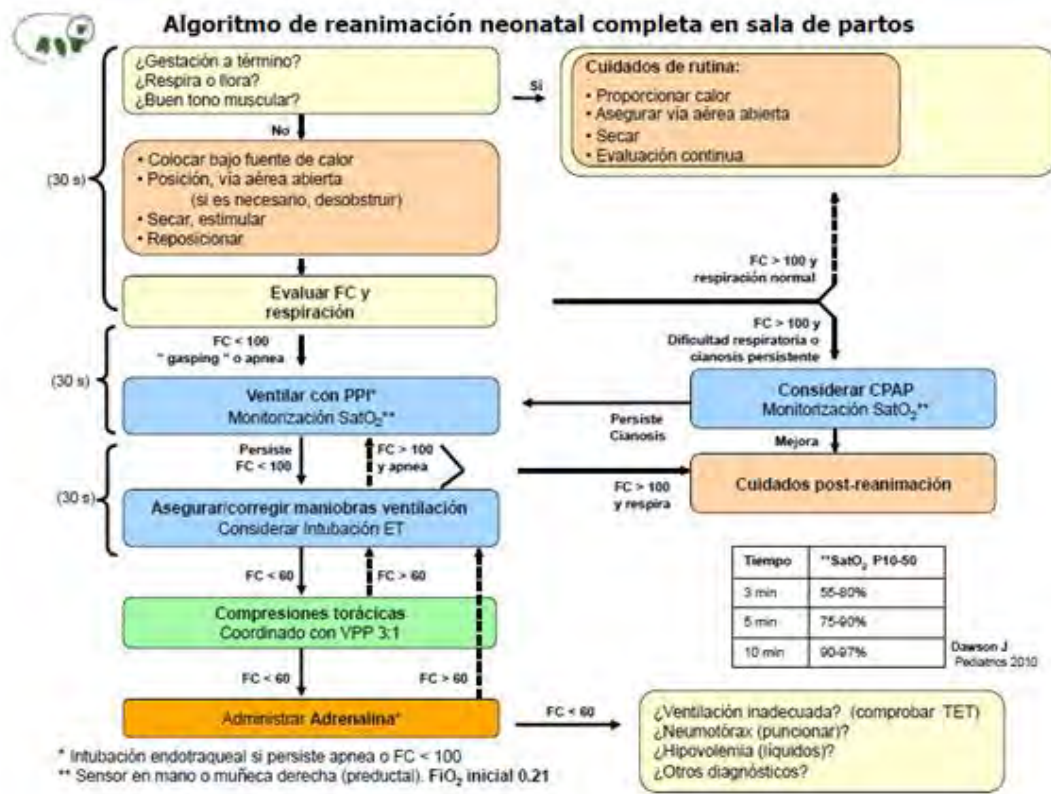


Figura 8.8. Algoritmo de RCP en sala de partos, Fuente SEN.

- *Protocolo de actuación al traslado e ingreso en nuestra UCIN*

■ **Traslado a UCIN:**

- El transporte se realiza en incubadora de transporte previamente calentada a 38°C, evitando las pérdidas de calor.

- Durante el transporte se mantiene la capacidad residual funcional a través de la CPAPn ó el respirador de transporte.

- Se monitoriza la FC (120-160) y la SatO₂ (86-92%).

■ **Ingreso en UCIN:**

- Se introduce en incubadora con servocontrol de temperatura y humedad para los objetivos:

● Humedad: 70-85%.

● Temperatura axilar: 36.5-37°C.

- Gradiente axilar-periférico: < 1.5°C.
- Se conecta a respirador.
- Se canalizan los vasos umbilicales. Inicialmente sólo se canalizará la vena. La arteria umbilical no es necesaria salvo si existe distrés respiratorio, requerimientos alto de oxígeno o precisa intubación y ventilación mecánica.
- Se introduce sonda nasogástrica abierta para prevenir distensión gástrica asociada a CPAP.
- Se realiza glucemia capilar y se extrae gasometría, hemograma, grupo sanguíneo, bioquímica, PCR y cultivos centrales y periféricos. La política antibiótica se verá en el apartado de prevención de infección por *Streptococo del grupo B (EGB)*.
- Durante las primeras horas desde el ingreso en UCIN, se miden las constantes cada 4 horas (con tensión arterial) y se realizan glucemias cada 2-4 horas y gasometrías de control cada 6 horas. La diuresis se mide cada 24 horas y los balances hídricos cada 8 horas.
- Se mantienen pautas de manipulación mínima (ver más adelante, en el apartado de prevención del daño neurológico).
- A su ingreso se procede a la profilaxis ocular y administración de vitamina K im. El cribado metabólico se recoge a los 5 días y se repite cuando el recién nacido alcance los 1500 g.
- Se lleva a cabo un estricto control de líquidos y electrolitos (ver apartado de nutrición parenteral).
 - *Protocolo para la prevención de la infección perinatal por streptococcus del grupo B (EGB).*

En la Unidad de Obstetricia de nuestro hospital se realiza cultivo vaginal y rectal a todas las mujeres embarazadas durante las semanas 35 y 37 de gestación. La muestra se almacena a 4°C antes del cultivo teniendo en cuenta que se cultiva antes de las 24h tras su recogida. Se considera que el resultado del exudado vagino-rectal caduca a las 5 semanas de su extracción. En la tabla 8.7 se exponen las indicaciones para la profilaxis antibiótica intraparto y en las figuras 8.9 y 8.10 el algoritmo para el screening de EGB y el uso de profilaxis en la amenaza de parto pretérmino sin/con rotura prematura de membranas respectivamente. En la figura 8.11 se evidencia las pautas antibióticas recomendadas para la prevención de la infección neonatal precoz por EGB. El protocolo para la prevención de la infección perinatal por EGB de nuestra Unidad está basado en las recomendaciones de la CDC del 2010⁴⁶².

Tabla 8.7. Indicaciones para la profilaxis antibiótica intraparto ⁴⁶².

PROFILAXIS INDICADA	PROFILAXIS NO INDICADA
<ul style="list-style-type: none"> ○ Hijo previo con infección neonatal precoz por EGB. ○ Bacteriuria por EGB en la gestación actual. ○ <u>Screening +</u> en la gestación actual ○ EGB desconocido y alguna de las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> • EG < 37 semanas. • Rotura prematura de membranas > 18h. • Fiebre <u>intraparto</u> (>38°C) • Test de amplificación de ácidos nucleicos <u>intraparto</u> positivo 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Colonización por EGB en una gestación anterior. ○ Bacteriuria por EGB en una gestación anterior. ○ EGB negativo en la gestación actual. ○ Cesárea sin bolsa rota ni inicio de trabajo del parto.

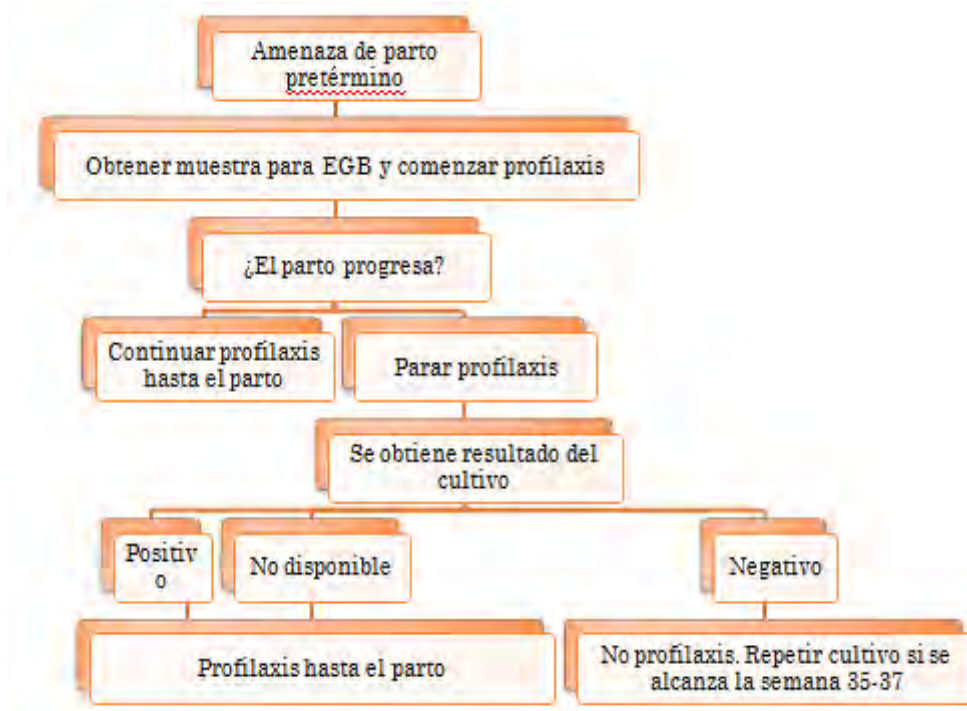


Figura 8.9. Algoritmo para el screening de EGB y uso de profilaxis en amenaza de parto pretérmino, con permiso e los autores ⁴⁶².

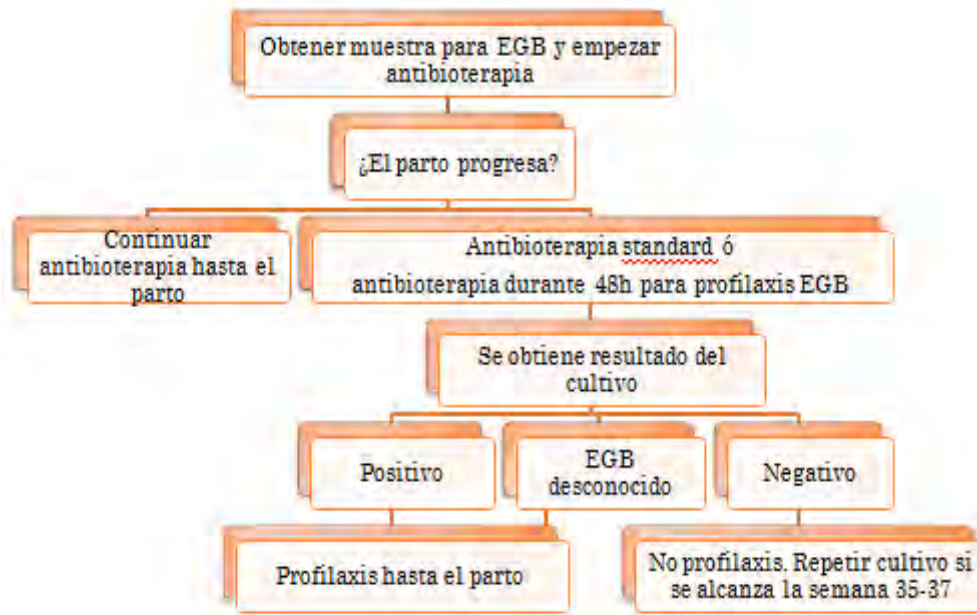


Figura 8.10. Algoritmo para el screening de EGB y uso de profilaxis en amenaza de parto pretérmino con rotura prematura de membranas, con permiso de los autores ⁴⁶².

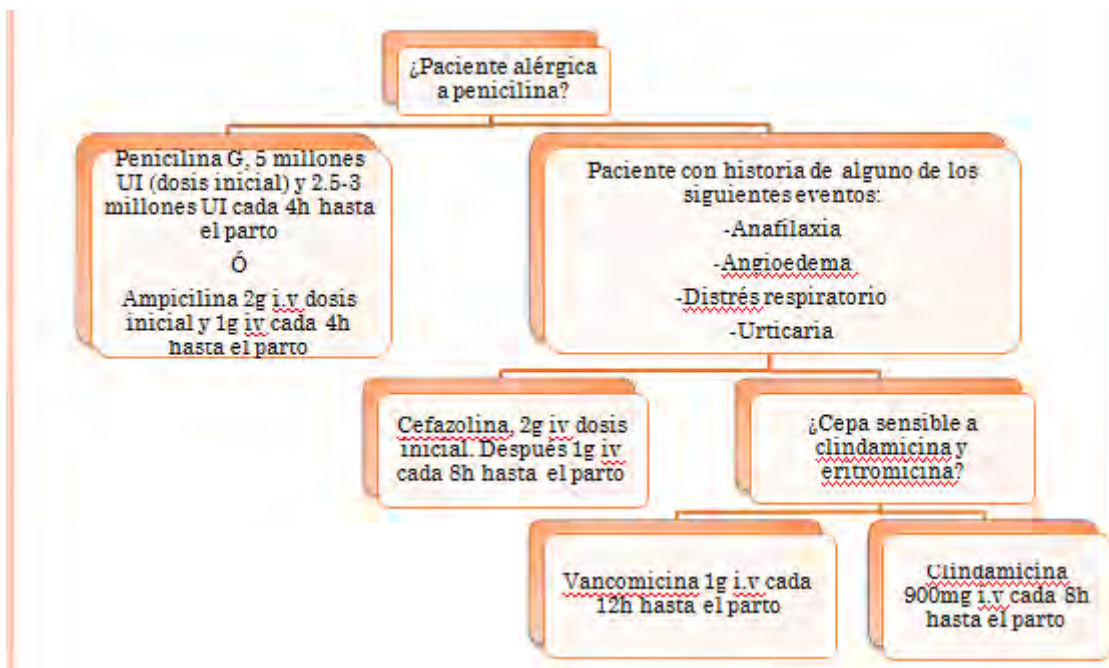


Figura 8.11. Pautas antibióticas recomendadas para la prevención de la infección neonatal precoz por EGB, con permiso de los autores ⁴⁶².

En caso de que no sea posible llevar a cabo una prevención primaria, se procederá a la prevención secundaria. A continuación se exponen las distintas posibilidades de prevención secundaria en función de si el recién nacido está sano o enfermo, existe o no sospecha de corioamnionitis o el tipo de profilaxis antibiótica que se ha realizado ⁴⁶².

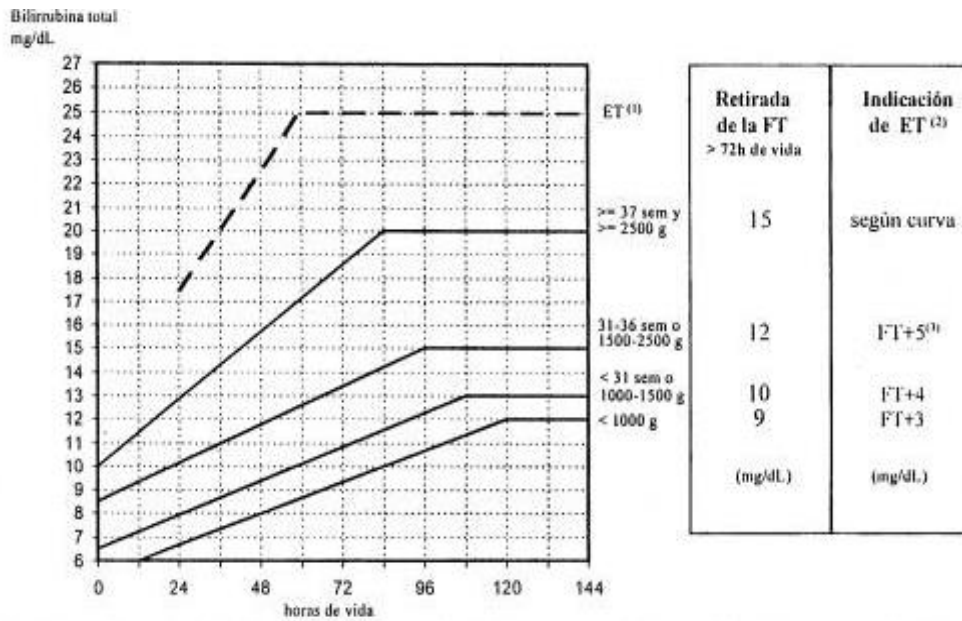
- RN con signos de sepsis:
 - Evaluación diagnóstica completa:
 - Hemocultivo.
 - Hemograma y bioquímica.
 - Rx de tórax: Si signos de distrés.
 - Punción lumbar: Si paciente estable.
 - Antibioterapia (ampicilina+gentamicina iv).
- RN sano y madre con sospecha de corioamnionitis:
 - Evaluación diagnóstica limitada:
 - Hemocultivo.
 - Hemograma y bioquímica (6-12h de vida).
 - Antibioterapia (ampicilina+gentamicina iv) en función de los resultados.
- RN sano sin sospecha de corioamnionitis ni indicación de profilaxis frente a EGB:
 - Cuidados habituales del RN.
- RN sano de cualquier edad gestacional y con profilaxis completa:
 - Observación 48h.
- RN sano con profilaxis incompleta:
 - Si RN >37 semanas y RPM < 18h:
 - Observación 48h.
 - Si RN <37 semanas o RPM > 18h:
 - Hemograma, bioquímica y hemocultivo.
 - Observación 48h.

- *Manejo de la hiperbilirrubinemia en nuestra Unidad.*

La fototerapia (FT), con sus diferentes variedades, es la primera arma terapéutica con que se cuenta en la actualidad. En nuestro Servicio de Neonatología se utiliza una gráfica (figura 8.12) que tiene en cuenta para decidir el inicio de la fototerapia, las horas de vida, el peso al nacimiento, la edad gestacional y la patología asociada. En los neonatos a término y sanos (≥ 37 semanas y ≥ 2500 g), la curva sigue las indicaciones de la Academia Americana de Pediatría. En los prematuros moderados (31-36 semanas o peso entre 1500-2500 g), la curva también es equiparable a las cifras referidas en manuales de neonatología (Gomella 2005, Cloherty 2004). En los prematuros extremos (< 31 semanas o peso entre 1000-1500 g) ocurre lo mismo que en los prematuros moderados, pero sólo antes de las 48 horas; posteriormente la indicación de fototerapia es más restringida. En los neonatos con menos de 1000 g de peso se preconiza un uso más selectivo de la fototerapia, de manera que se iniciará cuando las cifras de bilirrubina total (BT) alcanzan los 6.4 mg/dl en las primeras 36 horas, 8.5 mg/dl entre 36 y 72 h, 10.5 mg/dl entre 72 y 120 h y por encima de 11.1 mg/dl posteriormente. En nuestra Unidad utilizamos la siguiente regla práctica: la FT se iniciará cuando el valor de la BT sea el 50% del peso al nacimiento; así por ejemplo, si el recién nacido tiene un peso de 800 g, la FT se iniciará con una BT de 4 mg/dl. En nuestro servicio de Neonatología no se usa la FT profiláctica ya que no se ha demostrado útil para disminuir el pico de bilirrubina alcanzado ni la duración de la misma. La norma de sumar 2 puntos a la bilirrubina total obtenida en los neonatos con afecciones que permeabilizan la barrera hematoencefálica, hace que las cifras de indicación de FT sean muy similares a las de otros autores en estas patologías. En los prematuros, en caso de conflicto entre la edad gestacional y el peso de nacimiento (bajos pesos o pesos elevados para la edad gestacional) siempre prevalecerá la edad gestacional.

La retirada de la FT se planteará pasadas las 72 horas de vida, y se hará en los a término cuando la bilirrubina sea inferior a 15 mg/dl, en los prematuros moderados cuando alcance 12 mg/dl, en los prematuros extremos cuando descienda por debajo de 10 mg/dl y en los menores de 1000 g cuando sea de 9 mg/dl.

En cuanto a la exanguinotransfusión (ET), en los neonatos a término sanos se indicará con cifras de bilirrubina a partir de 25 mg/dl a pesar de una fototerapia previa, o superiores a 30 mg/dL si no ha existido tratamiento con fototerapia, si bien podría reconsiderarse su práctica si en las 3 primeras horas de fototerapia intensiva (mientras se espera disponer de la sangre del banco) se consigue una disminución de la bilirrubinemia de 1 mg/dl. En los prematuros moderados, se indicará ET cuando exista una cifra de bilirrubina 5 puntos por encima de la tributaria de fototerapia. En los prematuros extremos, la constante a sumar será 4, con lo cual, las cifras obtenidas en las primeras 72 horas son similares a las descritas en la literatura. La ET se procurará evitar en los prematuros muy inmaduros (peso inferior a 1000 g), con trastornos iónicos, hemodinámicamente inestables o con enfermedad respiratoria grave, reforzando las medidas conservadoras, ya que en este grupo de pacientes el riesgo de practicar una ET puede superar el teórico beneficio de la misma. La regla propuesta de sumar 3 puntos a la cifra indicadora de fototerapia hace que la indicación de ET se sitúe en 12 mg/dL a las 72 h, 14 mg/dL a las 96 horas y 15 mg/dL a las 120 h y posteriormente. En general, se considerará la ET con niveles de 10 mg/dl/Kg.



Iniciar FT cuando los valores de bilirrubina se sitúen por encima de la línea correspondiente a la edad gestacional y peso de nacimiento. En los RN prematuros (<= 36 semanas), en caso de conflicto entre EG y PN, siempre prevalecerá la EG.

Si hay patología: hemólisis, Apgar 5 min. <6, sufrimiento cerebral, meningitis, pH <7,15 más de 1 hora, pO₂ <40 mmHg más de 1 hora, T. axilar <35°C más de 1 hora, proteínas totales <45 g/L (<40 g/L en el prematuro), sumar 2 puntos a la bilirrubina total obtenida.

(1) Indicación de ET para >= 2500g de PN y >= 37 semanas de EG (excluidas formas hemolíticas).¹

(2) En ictericias hemolíticas ver indicaciones específicas de ET en la pauta correspondiente.

(3) FT+5 significa que debe practicarse la ET si la bilirrubina total es superior en 5 puntos a los valores de indicación de FT.

Figura 8.12. Gráfica para indicar fototerapia o exanguinotransfusión en la ictericia neonatal aplicable a diferentes edades gestacionales y pesos de nacimiento.

- Manejo de la Nutrición Parenteral (NP) y enteral (NE) según nuestra Unidad

■ Indicaciones de Nutrición parenteral:

- Recién nacidos metabólicamente estables, que no pueden recibir alimentos enterales durante varios días (> 3 días en recién nacidos de menos de 1800 g, > 5- 7 días en recién nacidos de más de 1800 g).
- RN de muy bajo peso al nacer (<1500 g.), en los primeros días de vida antes de que se inicie la nutrición enteral.
- Suplemento durante la nutrición enteral progresiva.
- Malformaciones gastrointestinales ó cirugía.
- Enterocolitis necrotizante (ECN).
- Distrés respiratorio grave.

■ Aminoácidos⁴⁶³:

- Edad de inicio: 24 horas de vida.
- Dosis inicial: < 1000 g--- 0,5-1 g/kg/día.
> 1000 g--- 1 g/kg/día.
- Incremento diario: < 1000 g--- 0,25-0,5 g/kg/día.
> 1000 g--- 1 g/kg/día.

- Dosis Máxima: < 1000 g--- 2,5-3,5 g/kg/día.
> 1000 g--- 2,5-4 g/kg/día.
 - Los preparados comerciales que se usan en nuestra Unidad son:
 - Trophamine
 - Primene
 - Aminopaed
 - Aminosteril infantil

En la tabla 8.8 se expone el contenido de aminoácidos esenciales y no esenciales de cada uno de estos preparados.

■ Hidratos de Carbono ⁴⁶³:

- Dosis Inicial: Prematuros 7-8 g/kg/día; 5-5,5 mg/kg/min
A término 10-12 g/kg/día; 7-8 mg/kg/min

Se considera también el aporte que se estaba previamente tolerando.

- Incremento diario: 1-2 g/kg/día; 0,7-1,5 mg/kg/min
- Dosis máxima: 16-20 g/Kg/día; 11-14 mg/Kg/min

■ Lípidos ⁴⁶³:

- Dosis Inicial: < 1000 g: 0,5 g/kg/día.
> 1000 g: 1 g/kg/día.
- Edad de Inicio: 2º-3º día de NP.
- Incrementos graduales: < 1000 g: 0,25-0,5 g/kg/día.
> 1000 g: 1 g/kg/día.

Los incrementos se harán dependiendo de la ingesta de glucosa y según sean tolerados, monitorizando la concentración de Triglicéridos (TG) sérica con cada incremento de 1gr/kg/día. Hay controversias en cuanto a la máxima cifra aceptable de TG (200 ó 250 mg/dl).

- Máximos aportes: 3 g/kg/día.
- Tipos de Emulsiones Lipídicas: Intralipid 20% (20 g/kg/día).

Tabla 8.8. Composición en aminoácidos de los distintos preparados comerciales usados en nuestra Unidad.

	Trophamine 6% *	Aminopaed 10% *	Aminosteril Infant 10%*	Primene 10%*
L-Isoleucina	8,2	5,1	8	6,7
L-Leucina	14	7,6	13	10
L-Lisina	8,2	8,9	8,5	11
L-Metionina	3,3	2	3,1	2,4
L-Fenilalanina	4,8	3,1	3,7	4,2
L-Treonina	4,2	5,1	4,4	3,7
L-Triptófano	2	4	2	2
L-Valina	7,8	6,1	9	7,6
L-Histidina	4,8	4,6	4,8	3,6
L-Cisteína	0,2	0,5 (N-acetil)	0,5	1,9
L-Tirosina	2,3	1 (N-acetil)	3,9	0,4
L-Alanina	5,3	15,9	9,3	8
L-Arginina	12,2	9,1	7,5	8,4
L-Prolina	6,8	6,1	9,7	3
L-Serina	3,8	2	7,7	4
Glicina	3,7	2	4,1	4
L-Aspártico	3,2	6,6	0	6
L-Glutámico	5	9,3	0	10
Taurina	0,2	0,3	0,4	0,6
L-Ornitina	0	0	0	2,5
L-Asparagina	0	0	0	0

■ Requerimientos energéticos

- Se requieren 80-90 kcal/kg/día en NP ya que es fundamental una adecuada provisión de energía para que ocurra retención de nitrógeno y para posibilitar las tasas de crecimiento intraútero.
- Entradas calóricas en NP deben ser más bajas que en nutrición enteral, a causa de la absorción esencialmente completa de los nutrientes administrados por vía parenteral.
- Balance calórico: 60 / 40 para alcanzar el máximo beneficio nutricional.
- El aporte excesivo de calorías es nocivo: no aumenta crecimiento y favorece colestasis.
- Hay que mantener la relación: 150 Calorías no nitrogenadas / 1 gr de Nitrógeno aportado.

■ Fluidos:

Tabla 8.9. Tasa de fluidos (ml/Kg/día) según edad gestacional ⁴⁶⁴.

Edad gestacional	Día 1	Fase prediurética	Crisis diurética
< 25 semanas	150	Subimos aportes si: Pérdida de peso es > 2% ó suben niveles de sodio.	Subimos 10-30 ml/ Kg/ día si: pérdida peso > 5% ó sodio > 150 mEq/ L sin aporte de sodio
25-27 sem	120	Bajamos si: Incremento de peso ó bajan niveles de sodio	Bajamos 10-30 ml/ Kg/ día si pérdida de peso < 1%/ día.
28-30 sem	100		
31-36 sem	80		
> 36 sem	60		

■ Electrolitos:

- Sodio (Na): Desempeña un papel fundamental en la homeostasis de líquidos y electrolitos en la primera semana de vida. Esta adaptación postnatal se divide en 3 fases:

* Fase I, de transición: caracterizada por redistribución de agua del espacio intracelular al espacio extracelular, resultando en una expansión del líquido extracelular (ECF). En esta fase no se debe administrar Na ya que si añadimos Na disminuimos crisis diurética, lo que lleva a edemas y empeoramiento del SDR, la DBP, el DAP y la HIV.

* Fase II, periodo intermedio: Su objetivo es adaptar las necesidades de los micro y macronutrientes en la NP.

* Fase III, crecimiento: se comenzará a administrar 2-3 mEq / kg / d hasta alcanzar los 4 mEq/ k / d.

Las necesidades serán mayores si: PEG, ileostomía, derrame pleural, obstrucción intestinal, drenaje del líquido cefalorraquídeo y uso frecuente de diuréticos.

- Potasio (K): Principal catión intracelular. Requerimientos: 1- 4 mEq/kg/día.
- Calcio, fósforo y magnesio. El calcio y el fósforo no pueden suministrarse en la misma solución parenteral por riesgo de precipitación. Actualmente las recomendaciones de la Sociedad Americana de Nutrición Clínica se hacen por unidad de volumen, antes que por unidad de peso, para prevenir el riesgo de precipitación cuando los líquidos se restringen. Recomiendan unos contenidos de calcio y fósforo de 50-60 mg/dl y 40-45 mg/dl (dl de solución), respectivamente. Considerando las recomendaciones que nos den desde el Servicio de Farmacia respecto a las máximas cantidades permitidas, en función de la solubilidad, intentaremos mantener una relación

Calcio/Fósforo (mg/kg/día) de 1,7/1, relación que es similar a la de retención de esos minerales en el feto.

■ Vitaminas, minerales, elementos traza y heparina:

- Vitaminas (tabla 8.10). Preparado Comercial: Cernevit inyectable. (Clintec Nutrición). Dosis: 1,5 ml/kg/día. Dosis máxima diaria: 3 ml. Como dicho preparado no lleva vitamina K, si el niño está en NP exclusiva, ésta deberá administrarse semanalmente (Konakiión ampollas).
- Elementos traza: Solución Pediátrica de Multioligoelementos (Farmacia Iberia): 1 ml/kg/día, en todos los neonatos. En los neonatos de peso <1500 gr se añadirán 0,2 ml/Kg/día de Oligo Zinc (Farmacia Iberia) para suplementar los aportes de Zinc. Esta solución contiene: 200 mcg/ml de Zinc; 20 mcg/ml de Cobre; 3 mcg/ml de selenio, 0.2 mcg/ml de cromo y 10 mcg/ml de manganeso.
- Heparina: Se añade 1 UI de heparina/ ml de solución de AA-glucosa tanto en NP central como periférica. La heparina puede facilitar el aclaramiento lipídico y disminuir el riesgo de trombosis.

Tabla 8.10. Composición del preparado Cernevit.

VITAMINAS	Aportes recomendado	CERNEVIT ®			
		VIAL 5ml	< 1 Kg 0,3 ml	1-3 Kg 0,5cc	>3 Kg 1cc
A (RETINOL)	924 UI	3500 UI	210 UI	350 UI	700 UI
D (ERGOCALCIFEROL)	160 UI	220 UI	13,2 UI	22 UI	44 UI
E (ALFATOCOFEROL)	3,8 UI	11 UI	0,66 UI	1,1 UI	2,2 UI
K (FITOMENADIONA)	60 mcg	---	---	---	---
C	32 mg	125 mg	7,5 mg	12,5 mg	25 mg
B1 (TIAMINA)	0,48 mg	3,5 mg	0,21 mg	0,35 mg	0,7 mg
B2 (RIBOFLAVINA)	0,56 mg	4,1 mg	0,24 mg	0,41 mg	0,82 mg
B6 (PIRIDOXINA)	0,4 mg	4,5 mg	0,27 mg	0,45 mg	0,9 mg
B12 (CIANOCOBALAMINA)	0,4 mcg	6 mcg	0,36 mcg	0,6 mcg	1,2 mcg
NICOTINAMIDA	0,8 mg	46 mg	2,76 mg	4,6 mg	9,2 mg
ÁCIDO PANTOTENICO	2 mg	17,2 mg	1 mg	1,7 mg	3,4 mg
BIOTINA	8 mcg	69 mcg	4,1mcg	6,9 mcg	13,8 mcg
ÁCIDO FÓLICO	56 mcg	414 mcg	3,36 mcg	41,4 mcg	82,8 mcg

■ Monitorización

- Controles de glucemia cada 8 horas.
- Gasometrías cada 8 horas.
- Electrolitos en sangre cada 2- 3 días.
- Osmolaridad/ electrolitos de orina diarios.
- Semanalmente: hemograma, urea y creatinina, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, proteínas totales y albúmina; Bilirrubina directa e indirecta; GOT/ GPT y GGT; colesterol y triglicéridos (TG).
- Triglicéridos (TG): Se deben medir 24 horas después de cada incremento de 1 g/kg/día en los aportes de lípidos iv. Una vez se haya alcanzado la máxima ingesta lipídica se debe hacer monitorización semanal de TG mientras se infundan lípidos iv. Unas cifras de TG plasmáticos > 200 mg/dl son indicación para disminuir ó cesar el aporte de la emulsión lipídica. Otras

condiciones y algunos fármacos pueden aumentar el nivel de TG, como la administración de anfotericina B liposomal, propofol y corticoides así como las situaciones de estrés (sepsis, cirugía y trauma).

En la tabla 8.11 se resume la edad de inicio, la dosis inicial y máxima, y el aumento progresivo de cada uno de los principios inmediatos.

Tabla 8.11. Tabla resumen del manejo de la Nutrición Parenteral en nuestra Unidad.

	Dosis de inicio	Cantidad incremento	Dosis mantenimiento	Monitorización
Glucosa	7-12 gr/ kg/ día	1-2 gr /kg/ día	10-20 gr/kg/ día	Glucemia, glucosuria
Aminoácidos	0.5-1 gr/ kg/ día	0.5-1 gr/ kg/ día	2.5-3.5 gr/ Kg/ día	
Lípidos	0.5gr/ Kg/ día	0,5 gr/ kg/ día	3 gr/ kg/ día	TG
Na			3 mEq/ kg/ día	Na, diuresis, peso diario
K			2 mEq/ kg/ día	
Ca			2-4 mg/ kg/ día	Ca, Mg
Mg			0.2 mg/ kg/ día	Mg
P			1-2 mEq/ kg/ día	
Heparina	1 UI/ ml		0,1 ml Hep 1%/ 100 ml NP	
Oligoelementos	0.4 ml/ kg/ día			Cu, Zn
Vitaminas	0.3 ml/ kg/ día			

■ Nutrición Parenteral del día 0.

Desde el año 2011, nuestra Unidad dispone de un protocolo de NP desde el día 0, el cual ha sido tomado del protocolo del Hospital Clinic de Barcelona.

Objetivo: iniciar una nutrición parenteral, como primera perfusión EV, al ingreso en UCI del prematuro extremo. Al día siguiente se indicará el aporte de parenteral para el “día 1”. Se disponen de unas bolsas “estándar” ya preparadas en la nevera de la UCI “Parenteral de día 0” que administrada como se detalla a continuación, proporcionará un aporte de proteínas de 1,5 g/kg/día, glucosa de 5 mg/kg/min (7.2 g/kg/día), calcio y otros oligoelementos. La caducidad de estas bolsas es de una semana y viene anotada en la propia etiqueta de la bolsa.

Importante: esta “parenteral del día 0” está hiperconcentrada y hay que diluirla administrándola “en Y” con el suero glucosado (SG) al 5%. Se empleará una “conexión en Y tipo pulpo” o similar, conectando en un extremo la “Parenteral de día 0” y en el otro el SG 5% para que se mezclen en el trayecto y el prematuro reciba ya la solución adecuada.

- No se administra nunca la “parenteral de día 0” sin diluir.
- Se administra a través de catéter venoso umbilical o catéter percutáneo central.

- En la hoja de tratamiento se coloca la pegatina donde se especifica claramente los ritmos de infusión.

El prematuro recibirá, pues, 50 ml/kg/día de la “parenteral día 0” y 20 ml/kg/día del SG 5%, para completar los 70 ml/kg/día totales habituales. Si en estas primeras horas de vida precisa sedantes o inotrópicos, el aporte de éstos se restará del ritmo del aporte del SG 5% para evitar hiperhidratación. Si el aporte de líquidos en forma de soporte inotrópico superara 20 mL/kg/día se doblará la concentración de las bombas de infusión de estos fármacos (Figura 8.13).

■ Duración de la NP: La NP se mantendrá hasta que la nutrición enteral cubra los requerimientos del niño. Se recomienda la alimentación trófica que consiste en la introducción precoz de alimentos enterales (≤ 1 ml/Kg/hora o ≤ 24 ml/Kg/día de leche materna o fórmula diluida) para mantener la maduración funcional intestinal y suministrar nutrientes al intestino. A medida que se van aumentando las entradas enterales (una aproximación podría ser incrementos diarios de 20 ml/kg/día) se procede a disminuir las entradas parenterales, de manera que en aproximadamente 7-10 días se puede conseguir la alimentación enteral completa. En la tabla 8.12 se expone cómo se debe iniciar la nutrición enteral según el peso al nacimiento ⁴⁶³.

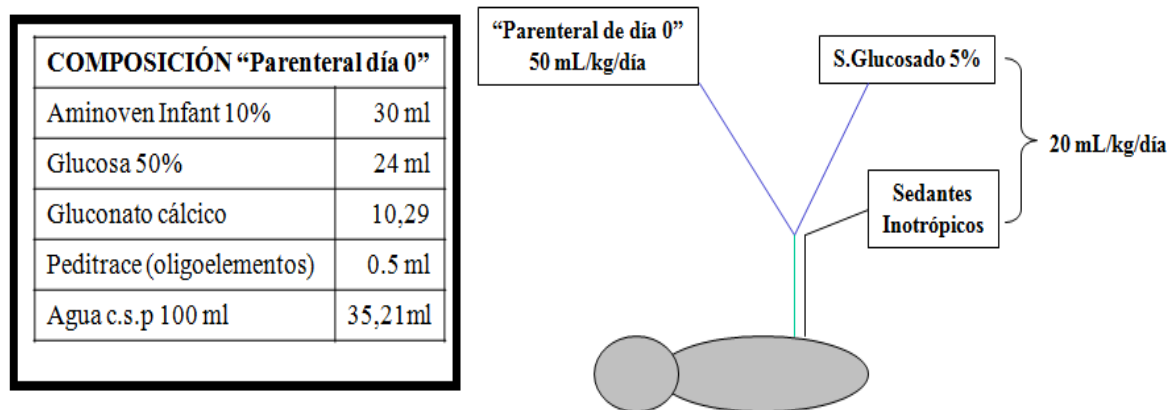


Figura 8. 13. Esquema de la NP del día 0.

Tabla 8.12. Nutrición Enteral (NE) según el peso al nacimiento, con permiso de los autores ⁴⁶³.

<p>a) RN con peso entre 1500 y 2000 g :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Inicio entre las 6 y 8 horas de vida por SNG <input type="checkbox"/> Volumen de inicio 30-40 cc/Kg/día fraccionado cada 3 horas <input type="checkbox"/> Incremento de 20-30 cc/Kg/día hasta alcanzar los 150-160 cc/Kg/día a los 6-7 días <input type="checkbox"/> Al llegar a un aporte enteral de 70 cal/Kg/día suspender aporte parenteral <input type="checkbox"/> Indicar alimentación por chupete cuando el peso supere los 1800 g y las 34 semanas de edad gestacional corregida
<p>b) RN con peso entre 1000 y 1500 g :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Inicio entre las 12 y 24 horas de vida por SNG <input type="checkbox"/> Volumen de inicio 20 cc/Kg/día fraccionado cada 3 horas <input type="checkbox"/> Incremento diario de 10-20 cc/Kg/día hasta alcanzar los 150 cc/Kg/día a los 10 días
<p>c) RN con peso menor de 1000 g :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Si no hay contraindicaciones inicio entre las 24 y 48 horas de vida por SNG <input type="checkbox"/> Volumen de inicio 10 cc/Kg/día fraccionado cada 2 horas <input type="checkbox"/> Incremento diario de 10 cc/Kg/día

● Los fortificados se recomiendan en recién nacidos con menos de 34 semanas de EG, menos de 1500 g al nacimiento o en recién nacidos con restricción de líquidos que necesitan un aporte elevado de calorías (DBP, DAP...). Se inicia a las 2-4 semanas de vida (cuando se han alcanzado los 100 ml/Kg/día por vía enteral) hasta el momento del alta o cuando el peso sea de 1800-2000 g.

- *Protocolo de sedación y analgesia según nuestra Unidad*

En nuestra Unidad utilizamos la escala de dolor neonatal conocida como PIPP (Premature Infant Pain Profile), la cual fue propuesta por Stevens en el año 1996 (tabla 8.13).

A continuación exponemos las distintas intervenciones usadas en nuestra Unidad: medidas farmacológicas y no farmacológicas.

■ Medidas no farmacológicas ⁴⁶⁵.

- Control del ambiente: Evitar ruido; limitar luminosidad; respetar descanso; limitar y agrupar tareas.
- Medidas posturales: Método canguro; contacto con padres; posicionar al RN (flexión) y masajes terapéuticos.
- Medidas de distracción: Música; voz suave; estímulo olfativo; mecer; acariciar.
- Sacarosa /glucosa/ lactancia materna.
- Succión no nutritiva.
- Técnicas menos invasivas: Pulsioxímetro; lancetas mecánicas; preferir venopunción.

Tabla 8.13. PIPP (Premature Infant Pain Profile).

Indicador (tiempo de observación)	0	1	2	3
Gestación	≥ 36 semanas	32 a < 36	28 a < 32	≤ 28 semanas
Comportamiento ^{*(15 seg)}	Despierto y activo ojos abiertos con movimientos faciales	Despierto e inactivo ojos abiertos sin movimientos faciales	Dormido y activo ojos cerrados con movimientos faciales	Dormido e inactivo ojos cerrados sin movimientos faciales
Aumento de FC ^{*(30 seg)}	0 – 4 lpm	5 – 14 lpm	15 – 24 lpm	≥ 25 lpm
Disminución Sat O ₂ ^{*(30 seg)}	0 – 2,4%	2,5 – 4,9%	5 – 7,4%	≥ 7,5%
Entrecejo fruncido ^{*(30 seg)}	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg
Ojos apretados ^{*(30 seg)}	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg
Surco nasolabial ^{*(30 seg)}	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg
* Comparar comportamiento basal y 15 segundos después del procedimiento doloroso				
* Comparar situación basal y 30 segundos después del procedimiento doloroso				
Interpretación:	6 dolor leve o no dolor		12 dolor moderado	
	dolor intenso			

■ Medidas farmacológicas⁴⁶⁵:

- AINES (Ibuprofeno): Es un analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario reversible. Dosis: Oral: 5-10 mg/Kg/ 6-8 horas (20-30 mg/Kg/día). Máximo 40 mg/Kg/día. Niveles terapéuticos : 50-100 µg/ml (tóxicos: > 200 µg/ml). No recomendado en menores de 3 meses.
- *Paracetamol*: Es un analgésico antipirético, no antiinflamatorio ni antiagregante plaquetario. Dosis en RNT > 10 d: Oral: 10-15 mg/Kg /4-6 h; Rectal: 15-30 mg/Kg/4-6h; I.V: 15 mg/Kg/4-6h; Dosis máxima: 90 mg/Kg/día. Dosis en RNPT 32-36 y RNT<10d: dosis máxima de 60 mg/Kg/día. Dosis en RNPT 28-32: dosis máxima de 40 mg/Kg/día. Hepatotoxicidad si >200µg/ml a las 4 h.
- *Metamizol*: Se trata de un analgésico potente y antipirético no antiinflamatorio, siendo de elección en el dolor secundario a espasmo del músculo liso. Dosis: Oral: 10-20 mg/Kg/6-8 h (dosis máxima 2g/dosis); rectal: 20-40 mg/Kg/6h; I.V: 20-40 mg/Kg/6-8h.
- *Morfina*: Los opiáceos se caracterizan porque no tienen techo analgésico; producen tolerancia y síndrome de abstinencia; son analgésicos potentes (dolor moderado-intenso) y tienen propiedades ansiolíticas y sedantes. Ventajas sobre fentanilo: más sedante; menor rigidez torácica y menor riesgo de tolerancia. Dosis: ampollas 2 mg/ml. Bolo: 0.05-0.1 mg/Kg/4h, iv durante 5 minutos. Perfusión: 10-30 µg/Kg/hora.
- *Fentanilo (Fentanest^R)*: Ventajas sobre morfina: mayor analgesia (50-100 veces); menor estreñimiento y retención urinaria; menor liberación de histamina; más rapidez y menor duración. Este es el opiáceo que en la mayoría de las ocasiones se utiliza en nuestra Unidad. Dosis: ampollas 3 ml= 0.15 mg. Bolo: 0.5-4 µg/Kg/hora. Perfusión: 1-5 µg/Kg/hora.
- *Midazolam: Dormicum^R*: Indicaciones: se puede usar como hipnótico, ansiolítico, amnésico, anticonvulsionante y relajante muscular. Dosis (<30% si unido a opiáceos): ampollas 3ml=15mg. Bolo: 0.05-0.1 mg/Kg(sedación consciente); 0.2 mg/Kg (sedación profunda). Perfusión: 0.03-0.4 mg/kg/h. Intranasal y sublingual: 0.2-0.3 mg/Kg/dosis.
- *Ketamina*: Indicaciones: su efecto depende de la dosis administrada. A dosis bajas: anestésico disociativo; dosis intermedias: analgésico, sedante y amnésico; Dosis altas: anestésico general. Se caracteriza porque preserva la ventilación espontánea y estabilidad hemodinámica y tiene un efecto rápido y una duración corta. Dosis: Bolo: 0.5-2 mg/Kg; Perfusión: 0.5-2 mg/Kg/hora.
- Anestésicos tópicos: *EMLA(Eutetic Mixture of local Anesthetics)*, Lidocaína al 2.5% y prilocaína al 2.5%. No se usa sobre mucosas o piel dañada. Se aplica 0.5-2 g en cura oclusiva 1 hora pre prueba. Tiene un riesgo muy bajo de metahemoglobinemia aunque hay que tener cuidado con paracetamol, sulfamidas, fenobarbital...

En las tablas 8.14 y 8.15 se exponen, respectivamente, las dosis de los distintos fármacos usados en la sedoanalgesia, a modo de resumen, y las indicaciones según el procedimiento doloroso utilizado.

Tabla 8.14. Dosis de los principales fármacos usados en la sedoanalgesia, con permiso de los autores ⁴⁶⁵.

AGENTE	DOSIS
Morfina	0,05-0,1 mg/kg IV en bolo. 0,01-0,03 mg/kg/h en infusión.
Fentanilo	0,5-3 µg/kg IV en bolo. 0,5-3 µg/kg/h en infusión.
Lidocaina	2-5 mg/kg SC. 0,5-1 mg/kg TET
EMLA	0,5-2 g bajo oclusión 1 hora previa.
Ketamina	0,5-2 mg/kg IV en bolo. 0,5-1 mg/kg/h en infusión.
Tiopental	2-5 mg/kg IV.
Midazolam	0,05-0,2 mg/kg IV. 0,01-0,06 mg/kg/h en infusión. 0,3 mg/kg VO.
Hidrato de Cloral	25-75 mg/kg/dosis VO.
Paracetamol	10-15 mg/kg VO. 20-30 mg/kg Rectal.

Tabla 8.15. Sedoanalgesia según el procedimiento doloroso, con permiso de los autores ⁴⁶⁵.

Punción del talón	Preferir venopunción. Sacarosa, lanceta mecánica, contención... Evitar EMLA.
Extracción venosa/arterial.	Sacarosa, contención, EMLA...
Punción lumbar/suprapúbica	Sacarosa, EMLA, lidocaina SC...
Intubación	Opiáceos +/- sedantes...
Inyección	Preferir ruta IV. Sacarosa, EMLA...
Tubo de tórax.	Sacarosa, lidocaina SC, opiáceos...
Catéter umbilical	Sacarosa, contención...
Vía central	Sacarosa, EMLA, opiáceos...
Sonda nasogástrica	Sacarosa, contención, lubricar la sonda...
Aspiración TET	Sacarosa, opiáceos +/- sedación...
Examen fondo de ojo	Sacarosa, colirio anestésico, etc.

- *Protocolo de actuación para la prevención del daño neurológico en el recién nacido de muy bajo peso al nacimiento en nuestra Unidad:*

■ **Ecografía transfontanelar:** En nuestra Unidad se realizan al menos tres controles ecográficos: en las primeras 48-72 horas; a los 7-15 días de vida, y a los 30 días de vida o previamente al alta, según necesidad. Si se realiza la primera ecografía tras la primera semana, pueden pasar inadvertidas hemorragias en fase de normalización de la ecogenicidad que, sin embargo, sí tendrán consecuencias en el desarrollo neurológico tardío del recién nacido prematuro. Por el contrario, la presencia de dilataciones e hidrocefalia se demuestra después de la primera- segunda semana de vida, por lo que también se aconseja la realización de ultrasonografía en este momento.

■ **Pauta de estimulación mínima:** Existen unas horas de manipulación (cada 1, 2, 4 horas...según estabilidad) que se respetan de forma rigurosa salvo necesidad urgente o riesgo vital. En esas horas se realizan todos los procedimientos o estudios programados: exploración física, toma de constantes, cambios posturales, analíticas, pruebas de imagen...

- Se procura que los estímulos auditivos, táctiles o visuales sean los mínimos.

- Se debe evitar la pérdida de vías arteriovenosas o del tubo endotraqueal.

- Los procedimientos, tanto médicos, radiológicos o de enfermería, deben de ser realizados en quince-veinte minutos como máximo.

- La intubación endotraqueal debe de hacerla siempre el miembro del equipo más experto.

- La aspiración de secreciones se practicará dentro del tiempo que se permite tocar al niño y si lo precisa.

- La fisioterapia respiratoria, y el claping deben de ser evitados en la primera semana de vida.

- Se debe eludir el ambú salvo en situaciones de emergencia. Si aparece bradicardia o apneas, el recién nacido puede ser estimulado pero con suavidad, para evitar el estrés.

- *Medicación: Indicaciones y posología según nuestra Unidad*

■ **Vitamina A:** En nuestra Unidad se administra en los menores de 1.500 g para la prevención de la DBP. Dosis: 5.000 UI im, 3 veces a la semana, hasta la 4ª semana de vida.

■ **Xantinas:** Sus indicaciones son apnea de la prematuridad y destete del respirador.

- Teofilina (en desuso en nuestro hospital en los últimos años): Si se utiliza para la apnea de la prematuridad: 5-6 mg/Kg por vía oral o iv (infundidos en 15-30 minutos) como dosis de carga, seguidos por una dosis de mantenimiento de 2 mg/Kg cada 12 horas, que debe comenzar 12 horas después de la dosis de carga. En el caso del destete

del respirador: 6.5 mg/g por vía oral o iv como dosis de carga, seguidos por una dosis de mantenimiento de 3-4 mg/Kg cada 12 horas.

- Cafeína citrato: (es la xantina que se utiliza en nuestro hospital desde el año 2009 ya que tiene mayor margen terapéutico que la teofilina). Se administra un bolo inicial de 20 mg/ kg seguido de 5 mg/ kg/ día. Posteriormente, se pasa a vía oral cuando existe buena tolerancia. En nuestro hospital, se utiliza en la forma de Cafeína anhidra, a dosis de 2,5 mg/kg/día.

-Se debe mantener el tratamiento con las xantinas, si no hay contraindicación ni efectos secundarios, hasta 7 días después del último episodio de apnea.

■ Eritropoyetina (EPO):

- Indicaciones:

- 1) Recién nacidos prematuros con peso \leq 1250 g o EG \leq 30 semanas.
- 2) Recién nacidos prematuros con peso entre 1250-1500 g con factores de riesgo (hematocrito $<$ 46% al nacer, necesidad de CPAP o ventilación asistida durante más de 48 horas, flebotomías superiores 8 ml en las primeras 48 horas durante CPAP o ventilación asistida, y transfusión en las primeras 48 horas).

-Dosis: 250 U/kg via subcutánea, 3 veces a la semana. Se inicia tras la primera semana de vida y se mantiene hasta la 5^a-6^a semana. Se debe administrar de forma simultánea ferroterapia (3-7 días después del iniciar el tratamiento con EPO; Dosis: 2-4 mg/Kg/día)

-Se deben mantener niveles de ferritina $>$ 100 ng/ml. Se harán controles con hematocrito, hemoglobina, reticulocitos y ferritina cada 2-3 semanas.

■ Polivitamínico (Protovit^R) y Vitamina D3: se inicia su administración tras la supresión de la alimentación parenteral. Se administran 6 gotas/12 horas de Protovit^R y 6 gotas/24 horas de Vitamina D3 (400 UI/día). La vitamina D3 se mantendrá en todos los recién nacidos prematuros hasta el año de edad corregida.

■ Surfactante (Curosurf®80 mg/ml): Indicaciones: ver figura 7.13. Dosis: La primera dosis es 200 mg/ kg (2,5 ml/ kg). Las siguientes dosis, si se precisan, son 100 mg/Kg. Se pueden administrar hasta un total de 4 dosis como máximo.

■ Insulina: Su indicación es especialmente frecuente en los recién nacidos de menos de 1000 g de peso ya que son relativamente intolerantes a la glucosa. Si las cifras de glucemia superan los 150 mg/dl, se debe disminuir el aporte de glucosa parenteral a 5 g/Kg/día. Si persiste la hiperglucemia y la glucosuria, se deberá iniciar la perfusión de insulina. Preparado: Insulina Regular Humulina \rightarrow 1 ml = 100UI. Dosis inicial: 0.01- 0.1 UI/ Kg /hora. Dilución: 50 cc SSF (suero salino fisiológico) + 5 UI Insulina \rightarrow 0.5 cc/ kg/ hora = 0.05 UI/ Kg/hora. Monitorización: controles de glucemia cada 2 horas al inicio y posteriormente cada 8 horas. Objetivo: mantener una glucemia entre 80- 120 mg/dl y glucosuria en indicios.

■ Transfusión de concentrado de hematíes: Indicación:

- 1) Hematocrito $\leq 20\%$.
- 2) Hematocrito $\leq 30\%$ si apnea/polipnea, bradicardia/taquicardia, cirugía próxima, mala ganancia ponderal, $FiO_2 < 35\%$ y ventilación mecánica o CPAP con PEEP < 6 cmH₂O.
- 3) Hematocrito $\leq 35\%$ si oxígeno suplementario con $FiO_2 > 35\%$ y ventilación mecánica o CPAP con PEEP > 6 cmH₂O.

Dosis: 10-15 ml/Kg. Ritmo: 2 ml/Kg/hora en 1-2 horas.

■ Transfusión de concentrado de plaquetas: Indicación:

- 1) Hemorragia activa asociada con trombocitopenia de cualquier grado.
- 2) En ausencia de hemorragia activa pero con un recuento de plaquetas $< 20000/\mu L$.
- 3) En neonatos con mal estado general con un recuento de plaquetas $< 50000/\mu L$.

Dosis: las plaquetas de donante aleatorio se administran en dosis de 10-20 ml/Kg de concentrado de plaquetas estándar. El plasma asociado con las plaquetas debe ser ABO y RH compatible con los eritrocitos del niño.

El recuento de plaquetas debe aumentar a más de 100000/ μL . La determinación del recuento de plaquetas debe repetirse una hora después de la transfusión.

■ Factor estimulante de colonias recombinante (G-CSF):

- Indicaciones: neutropenias secundarias a síndrome de Kostmann, síndrome de Shwachman-Diamond, neutropenia cíclica, neonatal crónica idiopática y aloinmunitaria; neutropenia secundaria a sepsis (en algunos estudios no se ha demostrado que aumente la cifra de neutrófilos ni que modifique la evolución aguda de la enfermedad).

- Dosis: Filgrastim (Granulokine^R, Neupogen^R) administrado por vía subcutánea a intervalos que varían desde diario hasta semanales a la dosis de 5-10 $\mu g/Kg$.

■ Plasma fresco congelado:

- Indicaciones: déficit congénito de factores de coagulación; coagulación intravascular diseminada (CID) y alteraciones de la coagulación por enfermedad hepática.

Dosis: 10-20 ml/Kg para pasar en 2 horas.

■ Dopamina:

- Indicación: para aumentar la perfusión tisular después de una reposición suficiente de volumen de líquidos en los estados sépticos, mejorar el volumen minuto y el volumen sistólico con insuficiencia cardíaca congestiva grave refractaria a digoxina y diuréticos, y aumentar el volumen minuto, la presión arterial y el flujo urinario en los pacientes en choque.

- Existe una relación dosis-efecto:
 - Dosis bajas: < 5 µg/Kg/min producen un aumento de la perfusión tisular.
 - Dosis moderadas: 5-10 µg/Kg/min producen un incremento del volumen minuto.
 - Dosis altas: 10-15 µg/Kg/min producen vasoconstricción sistémica.

Administración: perfusión continua de la dilución 60 mg+ 50 ml de suero glucosado al 5%.

■ Dobutamina:

- Indicación: aumentar el volumen minuto durante los estados de disminución de la contractibilidad, como choque séptico, cardiopatía orgánica o procedimientos quirúrgicos cardíacos. En nuestra unidad se utiliza como segunda droga vasoactiva, es decir, si se requiere más de 15 µg/Kg/min de dopamina.

- Dosis: 2-10 µg/Kg/min. Máximo: 40 µg/Kg/min.

- Administración: perfusión continua de la dilución 60 mg+50 ml de suero glucosado al 5%.

■ Ampicilina (Tabla 8.16):

- Dosis: 25-50 mg/kg/dosis.

Tabla 8.16. Ampicilina según días de vida y EG ⁴⁶².

EDAD GESTACIONAL	DÍAS DE VIDA	INTERVALO (HORAS)
< 29 semanas	0-28	12
	>28	8
30-36	0-14	12
	>14	8
37-44	0-7	12
	>7	8
>45	Todos	6

■ Gentamicina (Tabla 8.17):

Tabla 8.17. Gentamicina según días de vida y EG ⁴⁶².

EDAD GESTACIONAL	DÍAS DE VIDA	DOSIS (mg/kg)	INTERVALO (Horas)
< 29 *	0-7	5	48
	8-28	4	36
	>29	4	24
30-34	0-7	4.5	36
	>8	4	24
> 35	Todos	4	24

*(asfixia importante, ductus arterioso persistente o tratamiento con indometacina)

■ Cefotaxima (Tabla 8.18):

- Dosis: 50 mg/kg/dosis. Está indicada en el tratamiento de la meningitis y sepsis neonatal causada por microorganismo Gram negativos.

Tabla 8.18. Cefotaxima según días de vida y EG ⁴⁶².

EDAD GESTACIONAL	DÍAS DE VIDA	INTERVALO
< 29	0-28	12
	>28	8
30-36	0-14	12
	>14	8
37-44	0-7	12
	>7	8
>45	Todos	6

■ Fenobarbital (Luminal^R)

- Indicaciones: convulsiones neonatales (fármaco de primera elección), síndrome de abstinencia neonatal e ictericia neonatal.

- Convulsión neonatal: Preparación: diluir una ampolla de luminal (amp. 200 mg/ml) en 9 ml de agua bidestilada. Dosis de carga: 15-25 mg/Kg (0.75-1.25 ml/Kg) a pasar en 10-15 minutos. Si no cede, bolos adicionales de 5 mg/Kg (0.25 ml/Kg). Mantenimiento: 5 mg/Kg/día (0.25 ml/Kg/día) en dos dosis. Dosis máxima: 40 mg/Kg/día; Velocidad máxima: 60 mg/min (3 ml/min).

-Hiperbilirrubinemia: 4-5 mg/Kg/día.

- Síndrome de abstinencia neonatal: 5-10 mg/Kg/día divididos en 4 dosis.

■ Dexametasona:

- Indicaciones: hipoglucemia neonatal resistente, edema de las vías aéreas y destete del respirador en los recién nacidos con DBP.

-DBP (cada vez menos utilizada en nuestra Unidad): 0.05-0.1 mg/Kg/dosis cada 12 horas durante 2-3 días. Máximo: 7 días.

- Hipoglucemia neonatal resistente: 0.25 mg/Kg/dosis repetidos cada 12 horas según necesidad.

- Edema de las vías aéreas: 0.25 mg/Kg/dosis cada 12 horas.

■ Broncodilatadores: Indicación en pacientes con DBP. Cada vez menos utilizados en nuestra Unidad.

- Budesonida inhalada (BDI):

▪ Ventilación mecánica: 200 mcg/12 horas. Cámara Aerochamber acoplada a bolsa.

▪ Respiración espontánea: C. Aerochamber: BDI 100 mcg/12 horas.

-Salbutamol+Bromuro de ipratropio (SBI):

- Ventilación mecánica: C. Aerochamber acoplada a bolsa 2-4 puff/4-6 horas.
- Respiración espontánea: C. Aerochamber: SBI 2-4 puff/4-6 horas.

■ Diuréticos:

- Indicación: sobrecarga de líquidos, DBP (cada vez menos utilizado en nuestra UCIN), edema pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión.

- Furosemida (iv-vo): 0.5-2 mg/Kg/dosis cada 12 horas.

- Tiazidas (vo): 1-1.5 mg/Kg/dosis cada 12 horas.

- Espironolactonas (vo): 1-1.5 mg/Kg/dosis cada 12 horas.

■ Profilaxis de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS):

- Indicación:

1) Lactantes y niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica que ha precisado tratamiento médico en los 6 meses previos a la temporada epidémica del VRS.

2) Recién nacido prematuro con EG entre 28 y 32 semanas sin enfermedad pulmonar crónica con menos de 6 meses de vida al comienzo de la estación del VRS.

3) Recién nacido prematuro con EG \leq 28 semanas sin enfermedad pulmonar crónica con menos de 12 meses de vida al comienzo de la estación del VRS.

4) Recién nacido prematuro con EG entre 32-35 semanas sin enfermedad pulmonar crónica con menos de 6 meses al comienzo de la estación del VRS si tiene otros factores de riesgo (hermanos pequeños, exposición al humo del tabaco...).

La profilaxis consiste en la administración de Palivizumab (Anticuerpo monoclonal antiviral respiratorio sincitial) antes del comienzo de la estación del VRS, la cual comprende los meses de Noviembre a Marzo, de forma mensual hasta finalizar dicha estación epidémica. Dosis: 15 mg/Kg im.

- *Criterios para el alta hospitalaria de los pacientes con DBP según nuestra Unidad*

Los criterios para el alta hospitalaria son los siguientes:

- Ganancia ponderal satisfactoria.
- Mantener SatO₂ estable alrededor de 95% o posibilidad de reducir el flujo de oxígeno en las últimas 2 semanas.
- Ausencia de episodios de apnea en las últimas 2 semanas.
- Estabilidad de la función cardiovascular y no necesitar cambios de tratamiento en las últimas 2 semanas.

- Posibilidad de volver a valorar ambulatoriamente al paciente en las siguientes 48-72 horas.
- Demostración de la competencia de los padres en el cuidado del niño, control en el manejo de la oxigenoterapia y sondas nasogástricas.
- Adiestramiento de los padres en el conocimiento de signos de deterioro y cómo proceder en casos de urgencia.
- Contactar con la asistente social para visita domiciliaria en pacientes oxígeno dependientes.
- Educación a los padres: prevención de infecciones respiratorias.

*Seguimiento neurológico: Unidad de Atención Temprana (AT) de nuestro Hospital*⁸

■ Antecedentes históricos de la Unidad de Seguimiento y Atención Temprana de nuestro hospital:

La Unidad de Seguimiento y Atención Temprana del Hospital Universitario S. Cecilio de Granada, fue creada en octubre de 1980 por la iniciativa conjunta del departamento de Pediatría y Obstetricia, financiada al principio por un proyecto del CY-CIT. El objetivo fundamental fue conocer la morbilidad neurológica y las alteraciones del desarrollo atribuibles a la patología perinatal.

El equipo que comenzó la andadura en esta primera etapa estaba formado por una pediatra general y dos psicólogas. Una trabajadora social, con dedicación a tiempo parcial, realizaba la captación de los niños que se citaban para seguimiento en la Unidad.

Durante los primeros años, los criterios de inclusión fueron muy amplios; se le dio mucha importancia a los traumas obstétricos como causantes de lesión neurológica, por lo que se incluyeron en seguimiento a todos los niños nacidos por parto instrumental (vacuo, fórceps, cesárea), partos de nalgas y gemelares, independientemente de que hubieran precisado ingreso en la unidad neonatal. Además, se incluyeron a todos los recién nacidos ingresados en la unidad neonatal, tanto en UCIN como en la sala de cuidados intermedios.

La coordinación era llevada a cabo por el jefe de la unidad perinatal; posteriormente, la Unidad fue autónoma de manera que las funciones de coordinación y dirección pasaron a llevarlas a cabo la neuróloga infantil.

Pronto se descubrió la necesidad del tratamiento de fisioterapia en los niños con lesiones cerebrales y enfermedades motoras, incorporando al equipo un fisioterapeuta. Del mismo modo, fue evidente la necesidad de otra figura profesional que se encargara de las tareas administrativas.

Cuando se habían seguido a unos tres mil niños, se efectuó un estudio de las valoraciones longitudinales y se pudieron establecer unos criterios de inclusión en seguimiento más concretos. En esta primera etapa se constató que los recién nacidos que no precisaban ingreso en el hospital no necesitaban seguimiento, a no ser que se detectara alguna anomalía. Quedaron así excluidos los partes instrumentales sin clínica de sufrimiento fetal, las hiperbilirrubinemias para fisiológicas, entre otros.

■ **Objetivos generales del programa de Atención Temprana:**

- Seguimiento neurológico y psicológico de los niños que han permanecido ingresados en la Unidad Neonatal y que se consideran de riesgo neurosensorial.
- Tratamiento de neurohabilitación y educación/reeducación terapéutica a los niños que en el seguimiento se desvían del desarrollo neurológico normal.
- Seguimiento de los problemas biológicos o con asociación de riesgos como en el caso de prematuros menores de 1500 g.
- Tratamiento de estimulación precoz y atención temprana (AT) de los niños con retraso psicomotor y/o con lesiones establecidas.
- Unidad de referencia para la valoración y planificación de la intervención global de niños con problemas complejos: neurológicos, psicológicos, psicosomáticos, sociales, familiares, solicitados desde otras consultas o desde los Centros de Salud, Ambulatorios y Escuela.

■ **Criterios de inclusión en la Unidad de Atención Temprana (Figura 8.14; Tabla 8.19).**

- Niños con riesgo social:

La detección precoz de los niños con elevado riesgo social y que no se asocian a otra patología, el conocimiento de las familias con riesgo social y de las zonas de población marginal, debe ser tarea de la Atención Primaria, así como de los programas de AT.

En los recién nacidos que precisan encamación en la etapa neonatal y que en el planificación del alta no se observan otros riesgos potenciales seguirán su control en Atención Primaria. Antes del alta, el trabajador social hospitalario contactará con el trabajador social del centro de salud para coordinar la intervención en la primera etapa.

En las situaciones de muy elevado riesgo social es conveniente que el niño sea evaluado en la Unidad de Atención Temprana a los 2, 6, 12 y 24 meses o más si lo precisa.

- Niños con riesgo biológico:

Definido como el riesgo o lesión de cualquier órgano o sistema de la economía excluyendo al sistema nervioso.

Si el riesgo evaluado es sólo de un órgano: corazón, riñón, vías urinarias, aparato digestivo, entre otros, estará implicado en su seguimiento solo el especialista y el pediatra de atención primaria. En las situaciones de muy elevado riesgo es conveniente que sea evaluado en la Unidad de AT, para conocer su nivel de desarrollo a intervalos según la gravedad de proceso (2, 6, 12, 24 meses). Los problemas complejos o asociados, tan frecuentes en los recién nacidos de muy bajo peso, pueden ser seguidos por el neonatólogo del equipo de AT, adecuando si lo precisa, interconsultas con los especialistas.

- Niños con riesgo o lesión del sistema nervioso:

El seguimiento se efectúa en la Unidad de AT. Se considera que un recién nacido tiene riesgo neurológico cuando a lo largo de su evolución ha presentado manifestaciones clínicas que así lo sugieran, cuando por sus antecedentes o por el diagnóstico de su enfermedad base asocien alteraciones neurológicas y ante la evidencia en la exploración o en exámenes complementarios de la existencia de alguna anomalía.

Esta situación de riesgo o lesión ya establecida se valora a varios niveles:

- Sistema nervioso central, desde el punto de vista motor y funciones cognitivas superiores.
- Sistema nervioso periférico, referidas a lesiones localizadas, plexo braquial, nervio facial, etc. Estas alteraciones son por lo general menos graves para el futuro del niño.
- Alteraciones neurosensoriales, fundamentalmente auditivas y oftalmológicas.

- Riesgo psicológico:

Se define como aquella situación de gran riesgo ambiental o familiar: pobreza, bajo nivel socioeconómico, ausencia de progenitores, madre adolescente, drogadicción, entre otros.

Su equipo de responsabilidad será el de AT. También deberán ser derivados a esta unidad los niños con alteraciones psicológicas verdaderas que aparecen en la primera infancia como autismo, psicosis y otras situaciones de riesgo, entendido como la posibilidad de padecer alteraciones en el desarrollo psicológico, consecuente con varios factores: propios del niño, de la familia y del entorno social. Las situaciones de estrés, enfermedad y privación afectiva producen reacciones y adaptaciones subjetivas en el propio niño y en su familia, que deben ser consideradas.

- Recién nacido con lesiones establecidas

Desde el momento del diagnóstico deben recibir el tratamiento adecuado según la patología en la unidad de AT. La cronología de las intervenciones dependerá del grado de lesión, de la patología y de los recursos existentes cerca de su domicilio.

- Niños que asocian varios riesgos o lesiones

Los problemas biológicos en los recién nacidos considerados de riesgo pueden ser numerosos y las asociaciones de riesgo (neurológico y sensorial) frecuentes ensombrecen el pronóstico a largo plazo. La intervención se efectúa en la Unidad de AT.

■ Composición de los equipos multidisciplinarios de AT:

- Nuestra Unidad de AT está compuesta por los siguientes profesionales:

- Neonatólogo.

- Neuropediatra.
- Psicólogo.
- Fisioterapeuta.
- Trabajador social.
- Pediatra de Atención Primaria.
- Personal de enfermería.
- Administrativo.

■ Metodología de trabajo:

- Frecuencia de seguimiento:

Se realiza una frecuencia mínima de controles que será bimensual hasta los 6 meses y posteriormente a los 9, 12, 18 y 24 meses pudiendo incluso prolongarse hasta los 3,5 y 7 años de vida, en función de los factores de riesgo y las anomalías encontradas. Es conveniente en los primeros meses que las revisiones sean periódicas y frecuentes, ya que durante el primer año es cuando hacen las máximas adquisiciones y es el momento idóneo para ofertar un tratamiento precoz, en caso necesario.

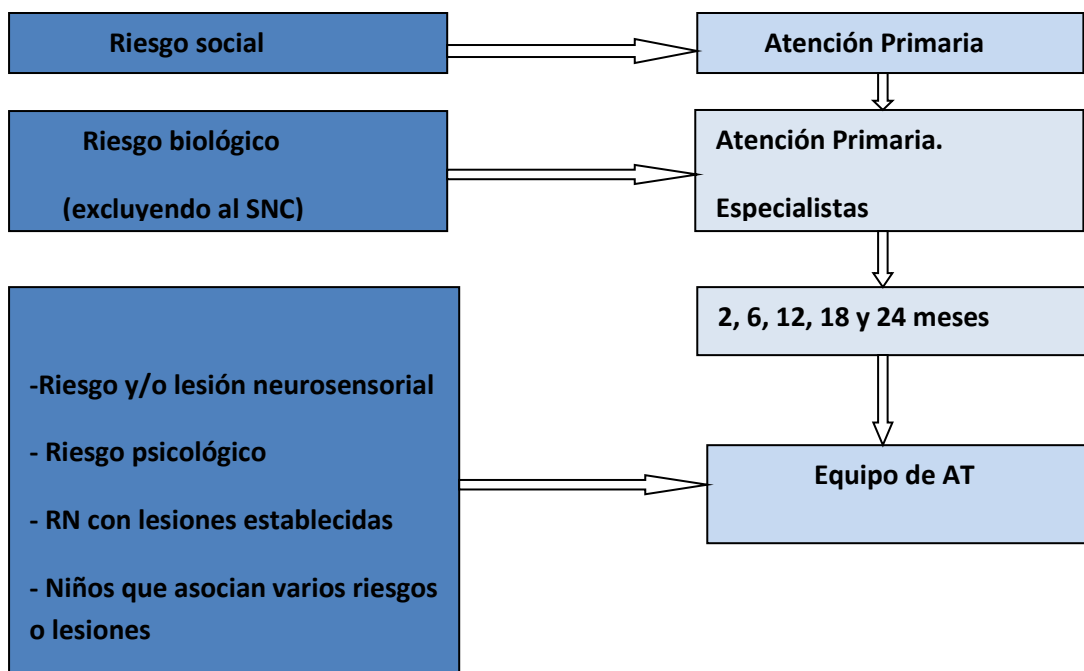


Figura 8.14. Alta neonatal y transferencia a equipos de responsabilidad ⁸.

Tabla 8.19. Criterios de derivación a Atención Temprana.

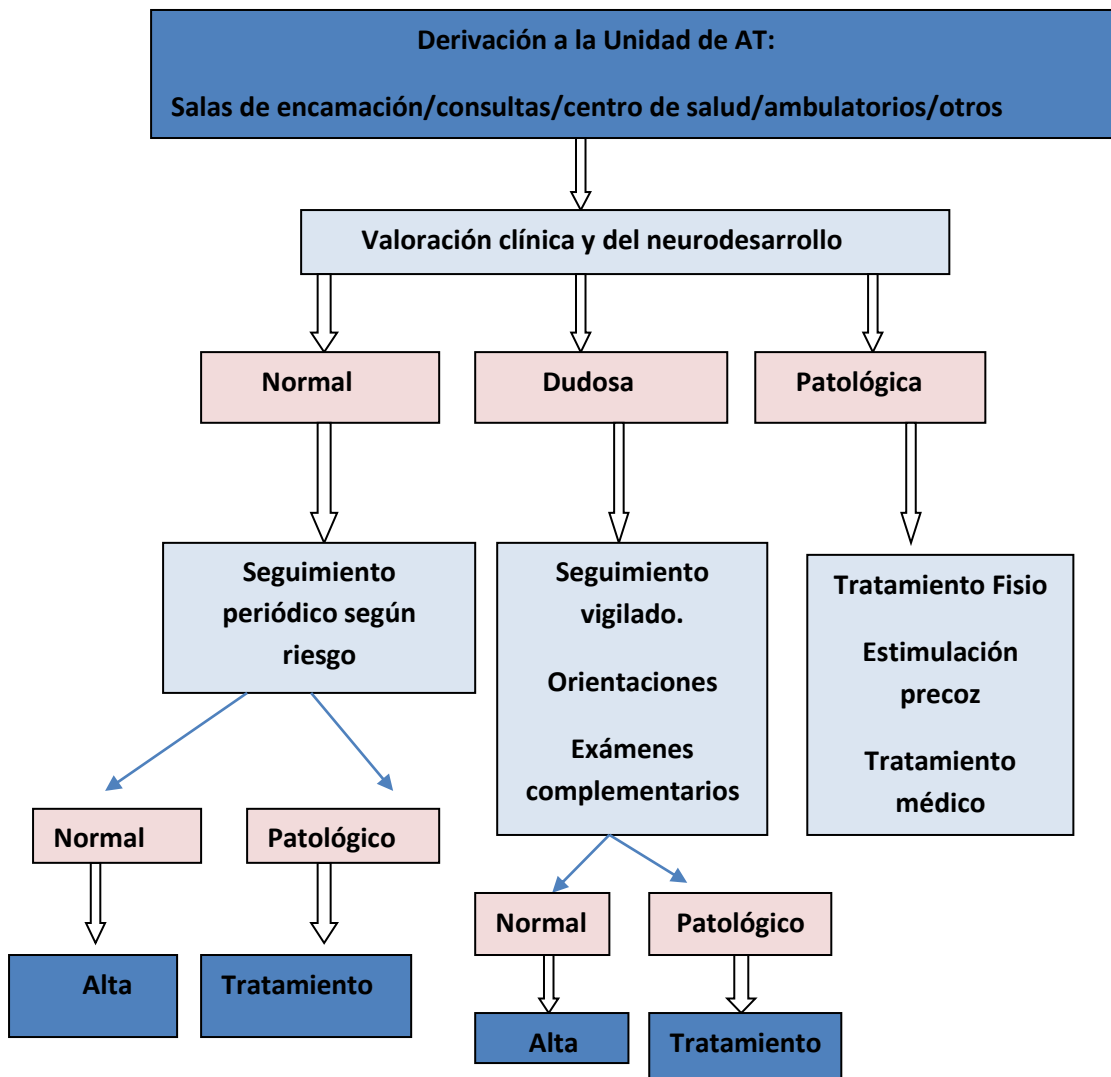
<p><u>Factores de riesgo biológico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prematuridad < 32 semanas EG. - RNMBP (< 1500 g). - Retraso de crecimiento intrauterino. - Pérdida de bienestar fetal (encefalopatía hipóxico-isquémica). - Convulsiones neonatales. - Microcefalia. - Infección del SNC (meningitis, encefalitis, ventriculitis). - Infecciones congénitas. - Neuroimagen patológica. - Anomalías metabólicas (hipoglucemia, hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión). - Anomalías congénitas. - Policitemia-síndrome de hiperviscosidad (sobre todo sintomático). - Postoperados cirugía cardíaca (en especial, cirugía extracorpórea). - Pacientes sometidos a oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). - Enfermedad pulmonar. <p><u>Factores de riesgo sensorial visual:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ventilación mecánica prolongada. - Gran prematuridad. - RN con peso < 1500 g. - Hidrocefalia. - Infecciones congénitas del SNC. - Patología craneal detectada por ECO/TAC. - Síndrome malformativo con compromiso visual. - Infecciones postnatales del SNC. - Asfixia Grave. <p><u>Factores de riesgo sensorial auditivo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperbilirrubinemia > 20 mg/dl. - Gran prematuridad. - RN con peso < 1500 g. - Infecciones congénitas del SNC. - Aminoglucósidos durante un periodo prolongado o con niveles plasmáticos elevados. - Síndromes malformativos con compromiso de la audición. - Antecedentes familiares de hipoacusia. - Infecciones postnatales del SNC. - Asfixia Grave. <p><u>Factores de riesgo ambiental:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Drogadicción de padres o cuidadores. - Bajo nivel socioeconómico. - Enfermedad mental de padres o cuidadores. - Malos tratos. - Disfunción o disrupción familiar. - Madre adolescente.
--

- Procedencia y derivación de los enfermos (Figura 8.15).

El niño considerado de riesgo neurosensorial o con lesión ya establecida, llega a la unidad de AT procedente de la Unidad Neonatal, de las distintas salas de encamación, policlínica de pediatría, o incluso otro hospital, centro de salud o ambulatorio. En la unidad se realiza la historia donde quedan recogidos los datos de filiación y los antecedentes más relevantes del niño. Se le practica una valoración de su estado físico general, neurológico, sensorial y psicomotor, tras lo cual es considerado como un niño con exploración normal, dudosa o patológica.

Los niños con exploración normal siguen las revisiones periódicas que tengan establecidas en función del riesgo, y si todas las evaluaciones que se le van realizando resultan normales, serán dados de alta al completar el seguimiento.

Los niños con exploración dudosa tendrán un seguimiento más vigilado, con exámenes complementarios que completen el diagnóstico y con un programa de orientaciones para intentar la normalización. Si ésta se consigue, pasará a seguimiento, y si la exploración se decanta hacia la patología, inicia el programa de tratamiento que precise.



*Figura 8.15. Organigrama de funcionamiento de nuestra Unidad de AT*⁸.

- *Protocolo de Retinopatía del Prematuro (ROP)*⁸

A continuación se expone el protocolo de ROP que se sigue en nuestra unidad del Hospital Clínico San Cecilio. La responsable de su aplicación es una enfermera de la

Dña. Marita Lardón Fernández

UCIN, que selecciona a todos los niños que cumplen los criterios de inclusión y aquellos que ya han sido explorados alguna vez pero que aún no han completado la vascularización de la retina.

Todos los martes de 8 a 8.30 horas se comienza la midriasis de los niños que serán explorados por el oftalmólogo. De 9 a 9.30 horas, el oftalmólogo acude a la UCIN para realizar la exploración, y sus resultados quedan recogidos en el protocolo de cada niño y en la base de datos de ROP.

■ **Objetivos del programa:**

- Prevención de la ROP.
- Detección precoz de los casos de ROP y tratamiento si fuese necesario.
- Seguimiento de los prematuros con ROP para conocer sus secuelas y tratarlas o aliviarlas.
- En caso de niños con ceguera o pérdida visual Grave, procurarles atención temprana y apoyo a su familia.

■ **Criterios de inclusión:**

- Todos los recién nacidos prematuros con peso inferior a 1500 g (EG < 32 semanas).
- El recién nacido prematuro con peso mayor a 1500 g (EG > 32 semanas) con oxigenoterapia o con curso clínico complicado.

■ **Medidas para prevención de la ROP:**

- Monitorización de la saturación de oxígeno:

Todos los niños con criterios de inclusión, y mientras reciban oxígeno, deben tener monitorizada la saturación de oxígeno de forma continua. Los límites de saturación recomendados en nuestra Unidad son los siguientes:

- RNPT con menos de 1200 g o < 32 semanas: 88-92%. Alarma: 85-93%.
 - RNPT con más de 1200 g o > 32 semanas: 88-94%. Alarma: 85-95%.
 - RNT: 92-95%.
- Protección a la luz: Todos los niños con criterios de inclusión y que no tengan aún completa la vascularización de la retina son protegidos de la luz brillante.

■ **Metodología práctica:**

- Detección precoz de los casos de ROP: Oftalmoscopia indirecta bajo midriasis y anestesia local, en las 4 a 6, 8, 10 y 12 semanas de vida, hasta completar la vascularización de la retina. En los casos de ROP Grave o muy activa, se llevan a cabo controles semanales e incluso cada dos o tres días. En los niños mayores de 32 semanas que estén incluidos, puede efectuarse la primera exploración antes de las seis semanas y

siempre antes del alta (máximo riesgo: de 32 a 34 semanas). Se continúa con controles oftalmológicos después de su alta hospitalaria, hasta encontrar la vascularización completa o la regresión de la ROP.

- Material necesario: Cultures Mini-Tip, blefarostato pediátrico pequeño.
- Preparación del paciente: Instilación de una gota en cada ojo, repetida a los cinco minutos, de la siguiente preparación:
 - o 1.0 mil. de ciclopéjico (de 5 ml).
 - o 0.5 mil. de fenilefrina.
 - o 3.5 mil. de suero fisiológico.

A la media hora ya puede ser explorado. En el momento de la exploración se administra una o dos gotas en cada ojo de colirio Llorens Prescaina 0.2%. Se utiliza el culturette mini-tip para permitir la indentación escleral en los 360°.

■ Seguimiento de los prematuros con ROP: Para conocer secuelas y corregir los defectos visuales. Hay tres situaciones distintas:

▪ Remisión de la ROP sin cicatriz: Seguimiento a los 6,12, 18 meses, para asegurarse de que no hay lesiones cicatrizales, por si existe alteración de la refracción significativa que requiera corrección con lentes (en este grupo hay una incidencia de 4.6% de miopía Grave, con menor proporción de otros errores de refracción) y para prevención de la ambliopía. Se procederá al alta del seguimiento una vez que se esté seguro de la normalidad.

▪ Remisión de la ROP con cicatriz: Igual seguimiento que en el caso anterior o con más frecuencia, dependiendo de la gravedad del proceso, y revisión anual hasta la pubertad, por la contracción de la cicatriz y estar en riesgo de sufrir desgarros que puedan necesitar solución quirúrgica. Además, pueden tener mayor incidencia de alteraciones de la refracción y ambliopía.

▪ Niños con ROP y desprendimiento de retina: Glaucoma y pérdida Grave o ausencia total de visión en uno o ambos ojos. En este grupo se llevará a cabo cirugía y crioterapia cuando precisen y atención oftalmológica continua.

- *Protocolo para despistaje de la hipoacusia en el RNPT según nuestra Unidad*

Al alta, todos los RNPT de menos de 1500 g deben haber sido sometidos a cribado auditivo (emisiones otoacústicas u OEA) realizándose potenciales evocados auditivos (PEATC) a partir de las 35 semanas de edad corregida. Se debe repetir además la exploración a los 6 meses de vida.

- *Seguimiento neumológico*

■ Controles ambulatorios de los lactantes con DBP en el primer año de vida:

La primera visita se realizará a las 2-4 semanas tras el alta. Posteriormente, se realizarán cada 3-4 meses hasta el primer año de vida. En cada una de ellas se llevará cabo:

1. Control estricto del crecimiento: se debe registrar el crecimiento en talla y peso del paciente ya que es uno de los mejores indicadores de buena evolución.
2. Monitorización de la saturación de oxígeno con oxímetro de pulso: se efectúa el primer control al iniciar el seguimiento de todos los niños con antecedentes de DBP. Debe evaluarse en distintos momentos del día (vigilia, sueño, alimentación, llanto). En los pacientes con indicación de oxigenoterapia domiciliaria deben valorarse las variaciones de la SatO₂ disminuyendo el flujo del oxígeno y respirando aire ambiente. Los controles continuarán hasta 2 meses después de retirado el oxígeno. Si el niño no requiere oxígeno domiciliario y su evolución es favorable después del primer mes, no es necesario el control regular de SatO₂. Está recomendado en los pacientes con antecedentes de DBP que estén cursando una infección respiratoria aguda.
3. Imágenes: con buena evolución clínica se recomienda realizar una radiografía basal durante el primer año hasta la normalización, o en cualquier momento que se requiera, con protección abdominal.
4. Gasometría arterial: la presencia de hipercapnia indica un compromiso pulmonar grave. En estos pacientes, los controles deben realizarse, tras el alta, de forma mensual hasta normalizar la PCO₂ y en cualquier momento, si el niño presenta una infección respiratoria intercurrente.
5. Pruebas de función pulmonar: no es un estudio de rutina.
6. Endoscopia: se sugiere cuando el lactante presenta signos o síntomas de obstrucción de la vía aérea superior.
7. Laboratorio: para el control de la anemia. Se debe solicitar un ionograma si el paciente recibe diuréticos o presenta edemas.
8. Estudio del sueño: se debe efectuar ante la sospecha de apneas, hipoventilación central o periférica.
9. Estudios de pHmetría: se plantean frente a la posibilidad de aspiración bronquial por reflujo o por trastornos en la deglución.
10. Control de la vacunación: todos los niños prematuros o de bajo peso deben ser inmunizados a los dos meses de edad cronológica, independientemente de la edad gestacional y del peso, según el calendario oficial vigente. La vacuna contra el virus de la gripe está indicada en los niños mayores de 6 meses en las dosis ya establecidas (primer año dos dosis con intervalo de 1 mes y segundo año una dosis anual), 2 meses antes del pico estacional invernal, mientras persista con signos de DBP. También deben vacunarse los convivientes. También serán vacunados frente al neumococo (Prevenar 13 V). Además, debe indicarse la vacunación contra la tos ferina a todos los convivientes de los recién nacidos prematuros menores de 1500 g hasta los 6 meses de vida.

■ Controles ambulatorios de los pacientes con DBP a partir del año de vida:

Las visitas se realizan cada 6 meses entre el primer y segundo año de vida y una vez al año hasta los 6 años (opcional).

1. Control del crecimiento: en cada visita se debe registrar el crecimiento en talla y peso del paciente ya que es uno de los mejores indicadores de buena evolución.
2. Monitorización de la saturación de oxígeno con oxímetro de pulso: si el niño no requiere oxígeno domiciliario y, su evolución es favorable, no es necesario el control de la SatO₂. Se recomienda en los pacientes con antecedentes de DBP que estén cursando una infección respiratoria aguda.
3. Pruebas de función pulmonar: en los preescolares se recomienda realizar volumen corriente, recomendándose en los escolares realizar al menos una espirometría con prueba de broncodilatación y repetir según la evolución del niño. La frecuencia de los estudios depende de los resultados y de la gravedad del paciente. En caso de intolerancia al ejercicio, se sugiere efectuar una prueba de esfuerzo.
4. Estudio inmunoalérgico según sintomatología.

- *Seguimiento cardiovascular*

Durante el ingreso hospitalario, se suele realizar una ecocardiografía en las primeras 72 horas de vida a los RNPT de menos de 1500 g, la cual se repetirá posteriormente según los hallazgos.

La evaluación cardiológica se sugiere en los niños con oxigenoterapia domiciliaria cada 3 meses, en caso de hipertensión pulmonar, cada 6 meses, en aquellos sin hipertensión pulmonar, y antes de la suspensión del oxígeno suplementario.

En los casos en que se resolvió la hipertensión pulmonar, se deben realizar los controles recomendados para los pacientes sin patología cardíaca (examen cardiovascular y ECG en el momento del ingreso escolar y al completar el desarrollo puberal).

En los que persisten con hipertensión pulmonar, se debe consultar con un cardiólogo infantil que definirá, de acuerdo con la clase funcional, el grado de hipertensión pulmonar y la repercusión sobre la función cardíaca, la modalidad de seguimiento del paciente (ECG y ecocardiograma Doppler color cada 3, 6, 12 meses).

- *Seguimiento nutricional*

Optimizar el crecimiento y el desarrollo constituye el principal objetivo del soporte nutricional en los niños con DBP. Estos niños tienen aumentadas las demandas metabólicas por lo que requerirán mayor aporte energético que los niños sanos de su misma edad. Se debe prestar especial atención para detectar trastornos en la coordinación deglutoria y reflujo gastroesofágico.

La monitorización sistemática de las medidas antropométricas de longitud, peso y perímetro cefálico ajustados a la edad gestacional nos serán de gran información para valorar el estado nutricional, si bien en ocasiones habrá que recurrir a estudios y valoraciones más complejos realizados por especialistas en nutrición. Las curvas de crecimiento que usamos en nuestra Unidad son las de Fenton ⁴⁶⁶ (Figuras 8.16 y 8.17).

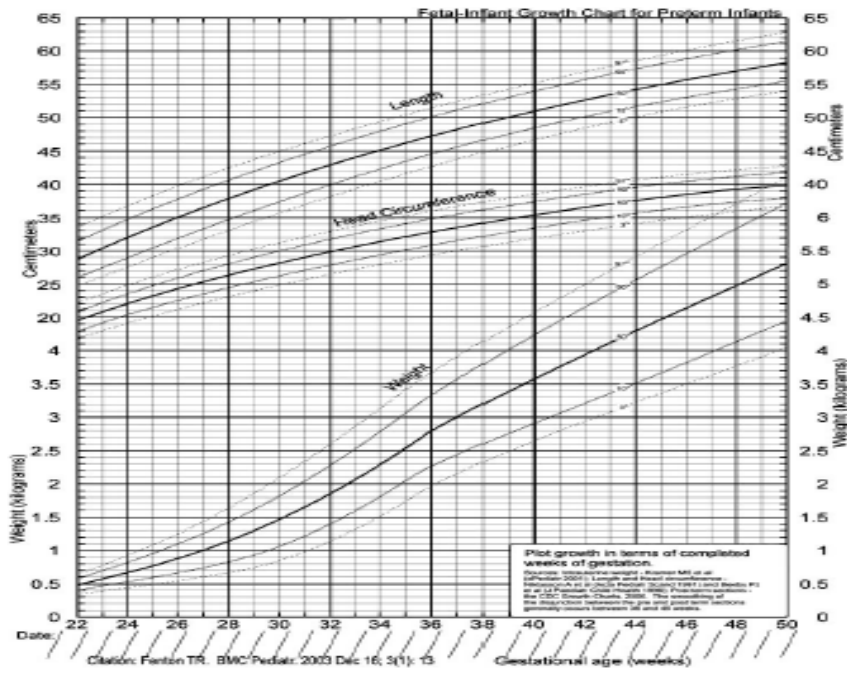


Figura 8.16. Curvas de crecimiento intrauterino (Fenton, 2003) ⁴⁶⁶.

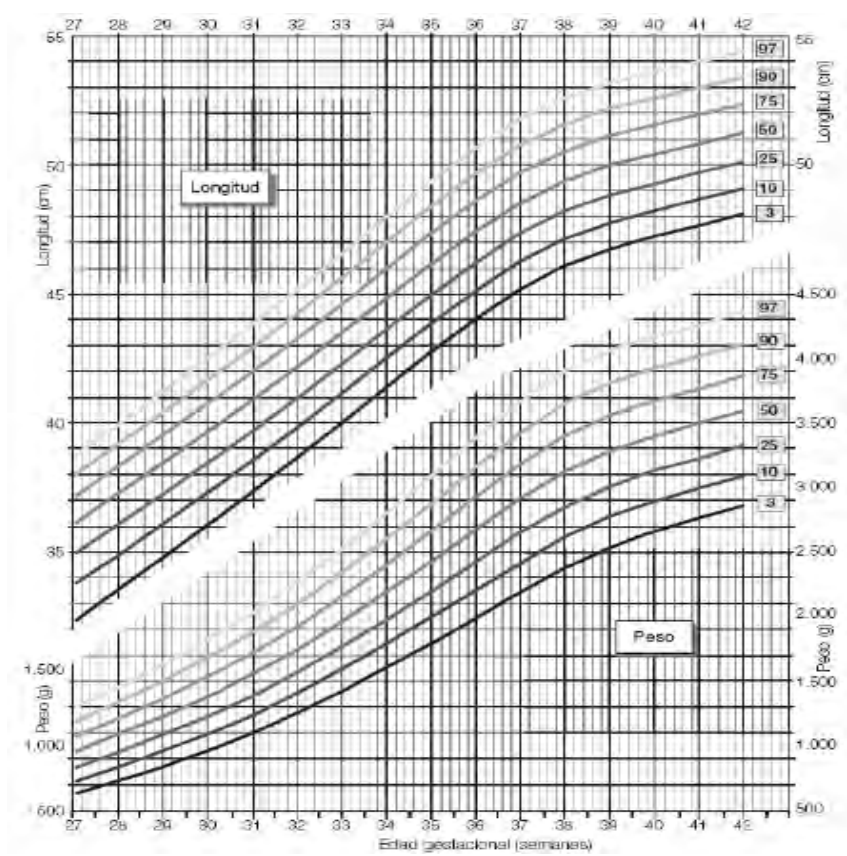


Figura 8.17. Curvas de crecimiento (Carrascosa, 2008) ⁴⁶⁶.

Para la evaluación nutricional en los primeros meses de vida del RNMBP se tiene en cuenta que:

- El incremento de peso debe ser > 15 g/día.
- El incremento de talla: 1 cm/semana.
- El incremento de perímetro cefálico: 1 cm/sem.

Para administrar las calorías adecuadas es conveniente recurrir a fórmulas especiales para prematuros, sobre todo durante los primeros meses, y en ocasiones será necesario suplementar con hidratos de carbono o grasas. Algunos de los preparados que se usan en nuestra Unidad son: Duocal (1 g= 4.92 calorías); MCT (1cc= 7.8 calorías) y Dextrino-Maltosa (1 g= 4 calorías).

8.4.2. Método analítico

- *Determinaciones hematológicas:* Las determinaciones hematológicas se realizaron en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada siguiendo la metodología habitual.

Los parámetros analizados fueron:

■ Hemoglobina (cifras):

- Momento del análisis: 3º, 7º y 28º día de vida.
- Unidades de medida y valores de referencia (adulto) según laboratorio: g/dl; [12-16].

■ Plaquetas (cifras):

- Momento del análisis: 3º, 7º y 28º día de vida.
- Unidades de medida y valores de referencia (adulto) según laboratorio: mil/ μ L; [120-450].
- Plaquetopenia neonatal: cifra de plaquetas inferior a 150.000/ μ L. En el momento del nacimiento, una cifra de plaquetas inferior a 100.000/ μ L se considera un signo tardío de sepsis.

■ Leucocitos (cifras):

- Momento del análisis: 3º, 7º y 28º día de vida.
- Unidades de medida y valores de referencia (adulto) según laboratorio: mil/ μ L; [4.5-11.5]. Leucocitosis al nacimiento (criterio menor en el protocolo de la infección por EGB): $> 30000/\mu$ L.
- Leucopenia al nacimiento (criterio menor en el protocolo de la infección por EGB): $< 5000/\mu$ L.

- *Determinaciones bioquímicas*

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el servicio de laboratorio de nuestro hospital siguiendo la metodología habitual.

■ **Glucemia (Alteraciones de la glucemia):**

- Momento del análisis: Al nacimiento, 3º, 7º y 28º día de vida.
- Unidades de medida y valores de referencia (adulto) según nuestro laboratorio: mg/dl; [70-110].
- Hipoglucemia neonatal: cifras inferiores a 45 mg/dl.
- Hiperglucemia neonatal: cifras superiores a 125-150 mg/dl.

■ **Sodio (Alteraciones del sodio):**

- Momento del análisis: en cualquier momento del ingreso.
- Unidades de medida y valores de referencia (adulto) según nuestro laboratorio: mmol/L; [135-145].
- Hiponatremia neonatal: cifras inferiores a 130 mmol/L.
- Hipernatremia neonatal: cifras superiores a 150 mmol/L.

■ **Potasio (Alteraciones del potasio):**

- Momento del análisis: en cualquier momento del ingreso.
- Unidades de medida y valores de referencia (adulto) según nuestro laboratorio: mmol/L; [3.5-5].
- Hipopotasemia neonatal: cifras inferiores a 3.5 mmol/L.
- Hiperpotasemia neonatal: cifras superiores a 6 mmol/L (en sangre no hemolizada).

■ **Calcio (Alteraciones del calcio):**

- Momento del análisis: en cualquier momento del ingreso.
- Unidades de medida y valores de referencia (adulto) según nuestro laboratorio: mg/dl; [8.5-10.5].
- Hipocalcemia neonatal: cifras inferiores a 7 mg/dl (en prematuro).
- Hipercalcemia neonatal: cifras superiores a 11 mg/dl.

■ **Proteína C reactiva (cifra máxima de PCR):**

- Momento del análisis: en cualquier momento del ingreso.
- Unidades de medida y valores de referencia (adulto) según nuestro laboratorio: mg/dl; [< 0.5]
- Una cifra de PCR al nacimiento entre 1.2-2 mg/dl se considera dudosa. Cuando ésta es superior a 2 mg/dl, se considera un criterio mayor de infección precoz por EGB.

■ **TSH (alteraciones):**

- Momento del análisis: en cualquier momento del ingreso.

- Unidades de medida y valores de referencia (adulto) según nuestro laboratorio: $\mu\text{UI/ml}$; [0.27-4.2].
- Valores de TSH según los días de vida:
 - Prematuro: 2.0 (0.8-5.2).
 - Sangre de cordón: 9.0 (1.0-17.4).
 - 1-3 días: 8.0 (1.0-17.4).
 - 1-2 semanas: 4.0 (1.7-9.1).
 - 2-4 semanas: 2.3 (1.7-9.1).

- *Estudio de coagulación (Alteración de la coagulación)*

La tabla 8.20 muestra los parámetros analizados, las unidades de medida y los valores normales según el peso del recién nacido.

Tabla 8.20. Valores medios de referencia de los sistemas de coagulación según peso al nacimiento.

Sistema de coagulación	Unidad	Valor referencia laboratorio (adulto)	< 1500 g	1500-2000 g	2000-2500 g	>2500 g
TTPA	Segundos	26-40	117	113	77	71
Tiempo protrombina	Segundos	10.0-15.0	21	18	17	16
Tiempo fibrinolisis	Segundos		320	214	214	95

- *Gasometrías*

■ pH vasos umbilicales:

- pH arteria umbilical: Valor normal: 7.24. Sospecha de sufrimiento fetal: < 7.20.
- pH vena umbilical: Valor normal: 7.32.

■ pH primera gasometría (en las primeras 24 horas de vida): Valor normal: 7.25-7.35. Acidosis: < 7.25.

■ Gasometría después de las primeras 24 horas de vida: pH (3^o, 7^o y 28^o día de vida): RN a término: 7.35-7.45. RN pretérmino: 7.30-7.40 (hasta 7.25 en hipercapnia permisiva). pCO_2 (3^o, 7^o y 28^o día de vida): RN a término: 50-55 mmHg. RN pretérmino: 45-55 mmHg. pO_2 (3^o, 7^o y 28^o día de vida): RN a término: 50-60 mmHg. RN pretérmino: 50-70 mmHg.

8.4.3. Método estadístico

8.4.3.1. Estadística descriptiva

- *Descripción de caracteres cuantitativos.*

El uso de la metodología estadística en la investigación de cualquiera de las facetas de las ciencias de la salud se ha revelado imprescindible para desarrollar una investigación de calidad y acorde con las exigencias de los tiempos presentes; por ello se ha incorporado al presente trabajo una metodología estadística descriptiva seguida de la consiguiente inferencia estadística.

Por su propia definición, la estadística se considera ligada a los métodos científicos en la toma, organización, recopilación, presentación y análisis de los datos, tanto para la deducción de conclusiones, como para tomar decisiones razonables de acuerdo con tales análisis. La parte de estos resultados que pretende sencillamente describir y analizar una serie de datos sin sacar conclusiones o hacer inferencias sobre la población diana se llama "estadística descriptiva", considerada como aspecto básico para desarrollar posteriormente inferencias sobre los valores de las variables pertenecientes a la muestra y extrapolarlas a la población.

Las observaciones cuantitativas las podemos dividir en medidas discretas y continuas. Las medidas discretas son aquellas que pueden tomar sólo algunos valores dentro de un intervalo. Las medidas continuas son aquellas que pueden tomar cualquier valor dentro de un intervalo. Las variables categóricas de escala ordinal describen categorías ordenadas.

- *Medidas de tendencia central.*

En ocasiones es importante ofrecer con un solo número, información sobre el nivel general de una serie de mediciones, que nos pueda servir para comparar dos o más distribuciones de una variable entre sí, este valor puede denominarse como medida de tendencia central, media o promedio. Un promedio es un valor que es típico o representativo de un conjunto de datos. Como tales valores tienden a situarse en el centro del conjunto de datos ordenados según su magnitud, los promedios se conocen también como "Medidas de Centralización". Se pueden definir varios tipos de estas medidas; las consideradas en este trabajo fueron la media aritmética muestral y la mediana. Si las observaciones se disponen en orden creciente o decreciente la mediana ocupa el valor central. Si "n" es par no existe en rigor una observación central, en este caso, la mediana se define por convención como la media de las dos observaciones centrales. La mediana presenta algunas desventajas en relación con la media:

- No tiene en cuenta la magnitud exacta de la mayoría de las observaciones, por lo que supone una pérdida de información.
- Si se unen dos grupos de observaciones, la mediana del grupo resultante, no puede expresarse a partir de las medianas de los grupos componentes. Situación que sí es válida para la media.

- La mediana es mucho menos manejable que la media para el tratamiento matemático y se utiliza en tratamientos no paramétricos fundamentalmente.

Sin embargo la mediana es el estadístico de elección cuando consideramos distribuciones muy asimétricas o cuando consideramos variables de tipo ordinal.

Otra medida de tendencia central es la moda, que se define como el valor de la variable en que la curva de frecuencias alcanza el máximo. No suele utilizarse para los cálculos estadísticos fundamentalmente porque las fluctuaciones de las frecuencias pequeñas tienden a originar falsas modas y a causa de la ambigüedad de su definición.

- *Medidas de dispersión.*

A veces, no basta con conocer los valores centrales, siendo preciso determinar en qué medida los datos numéricos están agrupados o no alrededor de la media. Al grado en que los datos numéricos tienden a extenderse alrededor de un valor medio se le denomina "Variancia o Dispersión de los datos". En este proyecto de tesis doctoral se emplearon las siguientes medidas de dispersión o variación:

- Rango. Definido como la diferencia entre el mayor y el menor representante de una distribución.
- Desviación típica (S). De todas las medidas de dispersión, es el estadígrafo que más se utiliza en la práctica; siendo necesaria su comprensión para la definición de otros muchos estadígrafos. Se define la desviación típica como la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media. En nuestro proyecto se ha utilizado la desviación típica muestral. Si a la media se suma o resta la desviación estándar obtenemos un intervalo de muestra que comprende aproximadamente el 68% de las observaciones; si a la media se suma y resta el doble de la desviación estándar se obtiene un intervalo que incluye el 95% de los casos; si se suma y resta el triple de la desviación estándar obtenemos un intervalo que incluye el 99.7% de los casos.
- Varianza (S^2). Otro estadígrafo de gran importancia en el desarrollo de esta experiencia es la varianza, que se define como el cuadrado de la desviación típica.
- Error estándar de la media. El error típico de la media es un estadígrafo que viene expresado por el cociente entre la desviación típica y la raíz cuadrada del número de individuos que componen la muestra. En términos conceptuales, el error típico de la media, es un estadígrafo que indica la fiabilidad del mismo. Cuando el error típico es pequeño respecto de las unidades de medida, la media presenta una variación menor respecto al auténtico valor de la media poblacional, por tanto podemos tener más confianza en los resultados obtenidos.
- Coeficiente de variación. Es un índice de dispersión relativa del que no dependen las unidades de medida. Se calcula dividiendo la desviación estándar entre la media muestral.
- Percentil 10 y 90. Los percentiles son medidas de posición que se obtienen a partir de los sujetos ordenados para la variable cuya distribución se desea describir. En

nuestro ensayo hemos utilizado los percentiles 10 y 90 calculados por el método de Haverage. Expresan los valores extremos de la distribución que nos enmarcan un 80% de valores con tendencia central.

- Amplitud intercuartil (IQR). Es una medida de dispersión de valor igual a la longitud que contiene el 50% central de los individuos de la dispersión.
- Asimetría-Curtosis. En términos corrientes, este concepto hace referencia a un desplazamiento de la curva de distribución en un sentido positivo o negativo (abscisas). Mientras que la curtosis va a definir el perfil de la curva en relación a un eje de ordenadas. En el caso de la asimetría un valor mayor que 0 indica una cola de la distribución prolongada por la derecha, simetría total si el valor es 0 y cola marcada por la izquierda cuando el valor es negativo. En lo referente al coeficiente de apuntamiento (curtosis), los valores mayores que 0 indican distribuciones muy apuntadas (leptocúrticas), si el valor es 0 la distribución es mesocúrtica, y cuando el valor es negativo la distribución es platicúrtica.

- *Test de Kolmogorov.*

Aunque en general y según el teorema central del límite podemos considerar como distribuciones normales todas las relativas a variables biológicas cuando el número de muestreo sea superior a 30, utilizamos el test de Kolmogorov para conocer la normalidad de una distribución. El valor de K-S es positivo con un valor máximo de 1; un valor de K-S bajo indica alejamiento de la distribución normal. En general, se puede esperar normalidad cuando los valores de K-S son mayores de 0.9 (se rechaza el criterio de normalidad con K-S pequeña equivalente a una $p < 0.00005$).

8.4.3.2. Inferencia estadística

La principal utilidad de la estadística considerada como herramienta de ayuda en las ciencias biosanitarias consiste en extraer conclusiones a partir de unas hipótesis previas realizadas sobre una muestra representativa y accesible de la población. En general, las respuestas que se buscan se desea aplicarlas sobre toda la población y ésta no es accesible, por lo que hay que trabajar con una muestra representativa de la misma. A los elementos constituyentes de esa muestra serán a los que se aplicarán los test estadísticos que permitirán obtener respuestas y conclusiones extrapolables a la población general. Debido a que se trabaja con una muestra, las conclusiones que se extraigan y que se proyectarán sobre la población estarán afectadas por una cierta “imprecisión” y siempre, aunque sea con una baja probabilidad, se correrá un cierto riesgo de alcanzar una conclusión errónea.

La estadística inferencial se propone probar o rechazar una hipótesis formulada previamente. Esta hipótesis, en general, se formula en el sentido de que “no hay diferencia”, es la denominada hipótesis nula (H_0). Los tests estadísticos se realizan con el fin de aceptar o rechazar esta H_0 (si se rechaza H_0 , lo que se hace es aceptar la hipótesis alternativa, H_1 :”si hay diferencia”).

Los test estadísticos pueden clasificarse en paramétricos y no paramétricos. Si se realizan test estadísticos paramétricos, que en principio son los más aconsejables, habrá que comprobar el cumplimiento, principalmente, de dos hipótesis además de la de

muestreo aleatorio: gaussianidad de cada una de las variables cuantitativas implicadas, y homocedasticidad o igualdad de las varianzas entre aquellos conjuntos de datos pertenecientes a la misma variable medidos en grupos diferentes.

La gaussianidad se analiza mediante el test de Kolmogorov-Smirnov o bien con los coeficientes de sesgo y apuntamiento. En este caso, H_0 es: “la distribución estudiada no se aparta de la gaussiana de forma significativa”.

Los test estadísticos evalúan el error tipo I (o error α) que se comete al rechazar H_0 cuando ésta es cierta (esto es, decir que hay diferencias cuando no las hay). Es el valor habitualmente designado como p (y que en SPSS se especifica bajo el epígrafe: Sig.). Habitualmente se considera que, para poder decir que se rechaza H_0 , p ha de ser inferior a 0,05; esto significa que el mayor riesgo a equivocarse que se está dispuesto a asumir diciendo que hay diferencia (en este caso respecto de la gaussiana) cuando realmente no la hay, es del 5 %.

Se denomina error tipo II (o error β) al error que se comete al aceptar H_0 cuando es falsa (esto es, que habiendo diferencias no son detectadas). La homocedasticidad puede estudiarse en cada test paramétrico que se solicite por medio del test de Levene (H_0 : todas las varianzas que se comparan son similares). Si al hacer el test de Levene el valor de p , o sea el de Sig en SPSS, es $< 0,05$ se rechazará la H_0 , de que no había diferencia entre las varianzas, y se aceptará la hipótesis alternativa de que hay diferencia entre las varianzas estudiadas.

A continuación se describen los distintos métodos estadísticos que hemos usado en el presente trabajo de tesis doctoral.

- *Análisis de varianza (ANOVA) de un factor*

El análisis de varianza (ANOVA) de un factor nos sirve para comparar varios grupos en una variable cuantitativa. Esta prueba es una generalización del contraste de igualdad de medias para dos muestras independientes. Se aplica para contrastar la igualdad de medias de tres o más poblaciones independientes y con distribución normal. Supuestas k poblaciones independientes, las hipótesis del contraste son las siguientes:

1. $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$: *Las medias poblacionales son iguales.*

2. H_1 : *Al menos dos medias poblacionales son distintas.*

Para realizar el contraste ANOVA, se requieren k muestras independientes de la variable de interés y una variable de agrupación denominada *Factor* que clasifica las observaciones de la variable en las distintas muestras. Suponiendo que la hipótesis nula es cierta, el estadístico utilizado en el análisis de varianza sigue una distribución *F de Fisher-Snedecor* con $k-1$ y $n-k$ grados de libertad, siendo k el número de muestras y n el número total de observaciones que participan en el estudio.

El estadístico F del ANOVA de un factor se basa en el cumplimiento de 2 supuestos fundamentales: normalidad y homocedasticidad.

Utilizamos los contrastes llamados comparaciones múltiples post-hoc o a posteriori para saber qué media difiere de otra. Esas comparaciones permiten controlar la tasa de error al efectuar varios contrastes utilizando las mismas medias. El cuadro de post hoc muestra las distintas pruebas post hoc para hacer comparaciones múltiples por parejas o pruebas de rango. Si la conclusión del contraste es rechazar la igualdad de medias, se puede plantear qué grupos dos a dos son los que tienen medias significativamente distintas. Una forma de hacerlo sería plantear contrastes de igualdad de medias para dos muestras independientes con la prueba *T de Student*. Otra forma es utilizar una de las pruebas Post hoc que ofrece el análisis de la varianza. En particular, la prueba de *Scheffé* realiza todos los contrastes de igualdad de medias dos a dos y constituye dos distintos grupos homogéneos a partir de los resultados de los contrastes por parejas. Algunos autores destacan la prueba de *Scheffé* como la más conservadora y utilizada, a pesar de que en muchas áreas se está imponiendo la de *Bonferroni*. La tabla que contiene el estadístico de Levene nos permite contrastar la hipótesis de igualdad de varianzas poblacionales. Si el nivel crítico (sig.) es menor o igual que 0,05, debemos rechazar la hipótesis de igualdad de varianzas. Si es mayor, aceptamos la hipótesis de igualdad de varianzas.

El siguiente paso nos lleva a la tabla de ANOVA, que nos ofrece el estadístico F con su nivel de significación. Si el nivel de significación (sig.) intraclass es menor o igual que 0,05, rechazamos la hipótesis de igualdad de medias, si es mayor, aceptamos la igualdad de medias, es decir, no existen diferencias significativas entre los grupos (figura 8.18).

Desde la tabla de comparaciones post-hoc vemos posibles combinaciones dos a dos entre los niveles de la variable factor (Variable 2), las diferencias entre las categorías de la variable 1 en cada grupo, el error típico de diferencias, y el nivel crítico asociado a cada diferencia (significación).

Los grupos cuyas medias difieren de forma significativa (a nivel de 0,05), son los que presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí. Cuando la F de la tabla de análisis de la varianza es no significativa, la conclusión es que el factor no influye en la variable dependiente, es decir, los distintos niveles del factor se comportan de igual forma en lo que a la variable dependiente se refiere. Pero si tal F es significativa, sólo se puede concluir que, por lo menos, dos niveles del factor producen distintos efectos en la dependiente, lo cual quiere decir, que habrá que estudiar entre qué niveles se dan esas diferencias significativas. En la figura 8.18 se resume lo anteriormente expuesto.

- *Tablas de contingencia con prueba de Chi-cuadrado*

La tabla ji- cuadrada (χ^2) se utiliza principalmente:

- Para probar si una serie de datos observada, concuerda con el modelo (serie esperada) de la información.
- Para probar las diferencias entre las proporciones de varios grupos (tabla de contingencia).

Para todos los casos:

H_0 : No hay diferencia o no hay dependencia entre variables

H_1 : Hay diferencia o si hay dependencia entre variables

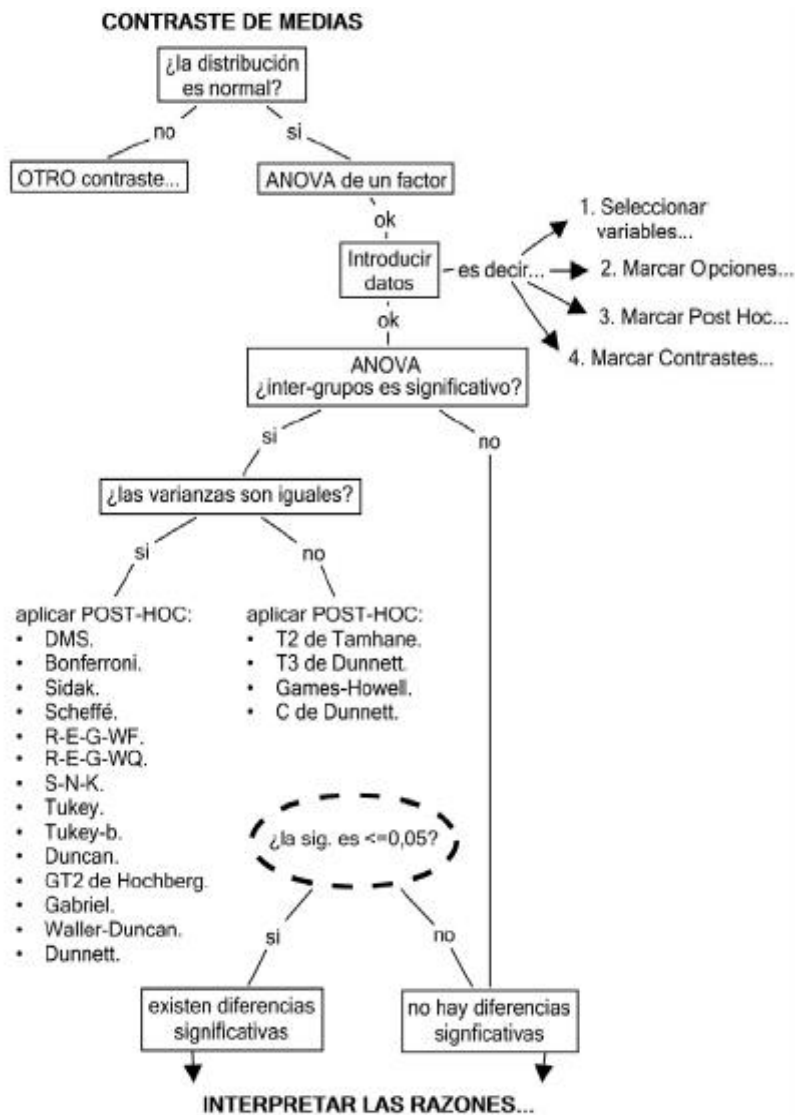


Figura 8.18. Esquema de pasos a seguir para calcular la ANOVA de un factor en SPSS.

Pasos para realizar la tabla de contingencias χ^2 :

1) Plantear las hipótesis:

$$H_0 = p_1 = p_2 = p_3 \dots = p_k$$

H_1 : al menos dos proporciones son diferentes.

2) Construir una tabla que contenga los valores observados.

- 3) Sumar los totales de los renglones y columnas de los valores observados.
- 4) Debajo de cada valor observado poner el valor esperado utilizando la fórmula:

$$E_{ij} = \frac{(\text{total de } i - \text{ésimo renglón} \times \text{total de } j - \text{ésima columna})}{n}$$

- 5) Calcular el valor del estadístico de prueba χ^2 usando la fórmula:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \text{ donde:}$$

O_{ij} = Valor observado de la celda i,j .

E_{ij} = Valor esperado de la celda i,j

- 6) Determinar los grados de libertad mediante:

$$gl = (r - 1)(c - 1) \text{ donde:}$$

r = número de renglones

c = número de columnas

- 7) Calcular el valor crítico en la tabla χ^2
- 8) Criterio de decisión: si el valor crítico es $<$ valor del estadístico de prueba, rechazamos H_0

- *Regresión no lineal. Regresión logística.*

No siempre está justificado el intentar sustituir una nube de puntos obtenida al estudiar la relación existente entre dos variables por una recta que represente el fenómeno biológico que se analiza, ya que multitud de fenómenos no se ajustan a ecuaciones lineales rectilíneas y siguen, preferentemente, otro tipo de curvas de ecuaciones más o menos complejas.

El estudio de la regresión no lineal presenta dos partes diferenciadas: la primera, la selección de la forma general de curva teórica que se pretende ajustar a los resultados del experimento, y la segunda, la aplicación, una vez seleccionada, del procedimiento de los mínimos cuadrados para determinar los coeficientes de la curva. La primera parte consiste en elegir, de entre las ecuaciones generales de curvas habituales que estudia la geometría analítica aquella que, por su forma cualitativa, piense el investigador que presenta una semejanza o tendencia más parecida con la nube experimental de puntos obtenida en el ensayo real. La observación detenida de esta nube o diagrama de dispersión permitirá decidir la forma de qué tipo de curva sigue su tendencia o desarrollo.

La **regresión logística** viene definida por la existencia de una variable dependiente con dos categorías y una o más variables independientes que pueden ser tanto categóricas como cuantitativas.

En ocasiones el modelo de regresión logística precisa incluir como variable dependiente más de dos categorías (c); en este caso se definen $c-1$ logit o ecuaciones simultáneas, cada uno de ellos comparando una determinada categoría con la definida como de referencia, que en el caso particular de la regresión logística multinomial debe ser la categoría de valor más bajo.

$$\text{Logit}(Y = s) = \ln \left(\frac{\Pr(Y = s)}{1 - \Pr(Y = 0)} \right) = \beta_{0,s} + \beta_{1,s}x$$

Es importante tener claro que el modelo más simple de esta regresión, donde la variable independiente es categórica binaria, equivale a una tabla de contingencia (χ^2). Sin embargo el modelo se va a ir complicando conforme añadamos categorías a la variable independiente o introduzcamos un predictor (variable independiente) cuantitativo.

La regresión logística ordinal supone asumir que las categorías de la variable dependiente tienen un orden dado, lo que supone una información que desestimaríamos si la considerásemos solo como una variable cuantitativa (regresión lineal) o categórica no binaria (multinomial). Este tipo de regresión no supone definir logits respecto a una categoría de referencia, sino que se trabaja con una categoría no representada y codificada con el valor mayor. Para que la categoría de referencia sea la más baja debe recodificarse.

Se han desarrollado varios modelos de regresión ordinal que difieren entre sí en la manera en que definen los logits de respuesta, a saber:

- Modelo de odds proporcionales o modelo de odds acumulativas.
- Modelo de razones de continuidad.
- Modelo de categorías adyacentes.

De ellos, el más usado es el modelo de odds proporcionales. En él, la $\Pr(Y \leq s)$ se denomina **probabilidad acumulativa** de la respuesta s ; lo que permite definir la **odds acumulativa** de la respuesta:

$$\left(\frac{\Pr(Y \leq s)}{1 - \Pr(Y \leq s)} \right)$$

$$\text{Logit}(Y \leq s) = \ln \left(\frac{\Pr(Y \leq s)}{1 - \Pr(Y \leq s)} \right) = \alpha_s + \beta_1$$

A la hora de interpretar los parámetros de un modelo de odds proporcionales hay que tener presente la particular definición de probabilidad realizada, que contrapone

probabilidades inferiores o iguales a un valor de respuesta *versus* las superiores al mismo. El valor e^{β} , siendo β el coeficiente de estimación obtenido, es la razón de odds acumulativas entre una y otra categoría de la variable independiente. La significación global del modelo se obtiene mediante la prueba de razón de verosimilitud global, mientras que la significación individual de los parámetros del modelo se obtiene mediante la prueba de Wald o mediante la prueba de razón de verosimilitud parcial.

- *Análisis de regresión logística multinomial*

La opción Regresión logística multinomial resulta útil en aquellas situaciones en las que se desee poder clasificar a los sujetos según los valores de un conjunto de variables predictoras. Este tipo de regresión es similar a la regresión logística, pero más general, ya que la variable dependiente no está restringida a dos categorías.

Estadísticos. Historial de interacciones, coeficientes de los parámetros, covarianza asintótica, matrices de correlación, pruebas de la razón de verosimilitud para los efectos del modelo y los parciales, $-2 \log$ de la verosimilitud, Chi-cuadrado de la bondad de ajuste de Pearson y de la desviación, R^2 de Cox y Snell, de Nagelkerke y de McFadden.

Clasificación: frecuencias observadas respecto a las frecuencias pronosticadas, por cada categoría de respuesta. Tablas de contingencia: frecuencias observadas y pronosticadas (con los residuos) y proporciones por patrón en las covariables y por categoría de respuesta.

Método: Se ajusta un modelo logístico multinomial para el modelo factorial completo o para un modelo especificado por el usuario. La estimación de los parámetros se realiza a través de un algoritmo interactivo de máxima verosimilitud.

Datos: La variable dependiente debe ser categórica. Las variables independientes pueden ser factores o covariables. En general, los factores deben ser variables categóricas y las covariables deben ser variables continuas.

Supuestos: Se asume que la razón de ventajas de cualquier par de categorías es independiente de las demás categorías de respuesta. De igual manera, dado un patrón en las covariables, se asume que las respuestas son variables multinomiales independientes.

Obtención de una regresión logística multinomial: Elegir en los menús: Analizar, Regresión, Logística multinomial ...

Modelos de Regresión logística multinomial:

Por defecto, el procedimiento de Regresión logística multinomial genera un modelo con los principales efectos que producen las covariables y los factores, pero se puede especificar un modelo personalizado o solicitar la selección de un modelo por pasos. A continuación se debe especificar un modelo. Un modelo de efectos principales contiene los efectos principales de las covariables y los factores, pero no contiene efectos de interacción. Un modelo factorial completo contiene todos los efectos principales y todas las interacciones factor por factor pero no contiene interacciones de covariable. Se puede crear un modelo personalizado para especificar subconjuntos de

interacciones entre los factores, interacciones entre las covariables, o solicitar una selección por pasos de los términos del modelo.

9. RESULTADOS

RESULTADOS

9.1. Análisis descriptivo

En este apartado se hace un repaso de las características fundamentales de cada distribución de variables incluidas en nuestro estudio.

9.1.1. Análisis descriptivo para las variables cuantitativas.

En las Tablas siguientes se muestra la descripción de los principales estadígrafos para las variables cuantitativas incluidas en este proyecto.

Tabla 9.1. Edad gestacional (EG) y peso al nacimiento.

	EG	Peso (g)
Media (DS)	28.77 (2.283)	1120.81 (279.495)
Intervalo confianza 95%, media	28.39-29.15	1074.10-1167.51
Error estándar media	0.193	23.622
Mediana	29.00	1100.00
Varianza	5.214	78117.653
Valor mínimo	23	360
Valor máximo	32	1644
Asimetría	-0.336	-0.237
Error estándar asimetría	0.205	0.205
Curtosis	-0.800	-0.485
Error estándar curtosis	0.407	0.407
Amplitud intercuartil (IQC)	4	439
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.148 (0,000)	0.087 (0,011)
Percentiles 10 - 90	26.00-32	730-1499.40

Como puede apreciarse en la tabla 9.1, el error estándar de la media presenta un valor mucho más pequeño en la variable edad gestacional que en la variable peso al nacimiento. En cuanto a la asimetría, ambas variables tienen una cola algo más marcada por la izquierda. En lo referente al grado de apuntamiento (curtosis), ambas variables tienen una distribución platicúrtica.

Tabla 9.2. Edad materna y nº de cigarrillos al día durante el embarazo.

	Edad	Nº cigarrillos
Media (DS)	30.75 (5.667)	0.22 (1.146)
Intervalo confianza 95%, media	29.79-31.72	0.03-0.42
Error estándar media	0.490	0.098
Mediana	31.00	0.00
Varianza	32.112	1.314
Valor mínimo	14	0
Valor máximo	43	10
Asimetría	-0.658	6.333
Error estándar asimetría	0.209	0.206
Curtosis	0.714	45.079
Error estándar curtosis	0.416	0.410
Amplitud intercuartil (IQC)	8	0
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.111 (0.000)	0.527 (0.000)
Percentiles 10 - 90	23.00-37.00	0.00- 0.00

La tabla 9.2 muestra que la variable edad materna tiene una cola de distribución algo más marcada por la izquierda mientras que la variable nº de cigarrillos tiene una cola de distribución prolongada por la derecha. En cuanto al coeficiente de apuntamiento, destaca que la variable nº de cigarrillos, tiene una distribución muy apuntada (leptocúrtica). Ambas variables tienen un valor de Kolmogorov-Smirnov (K-S) bajo lo que indica alejamiento de la distribución normal.

Tabla 9.3. Apgar (1^{er} y 5 minutos de vida) y pH primera gasometría.

	Apgar 1	Apgar 5	pH
Media (DS)	6.20 (2.132)	8.33 (1.569)	7.24 (0.12)
Intervalo confianza 95%, media	5.84-6.57	8.03-8.62	7.21-7.26
Error estándar media	0.186	0.150	0.01147
Mediana	6.00	9.00	7.2600
Varianza	4.546	2.461	0.017
Valor mínimo	1	3	6.80
Valor máximo	9	10	7.56
Asimetría	-0.459	-1.388	-0.929
Error estándar asimetría	0.211	0.230	0.215
Curtosis	-0.779	1.956	1.941
Error estándar curtosis	0.419	0.457	0.427
Amplitud intercuartil (IQC)	3	1	0.15
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.151 (0,000)	0.248 (0,000)	0.096 (0.006)
Percentiles 10 - 90	3.00-9.00	6.00-10.00	7.0080-7.3800

En la tabla 9.3 se evidencia que las tres variables tienen un error estándar de la media pequeño y que presentan una cola de distribución algo más marcada por la izquierda. El valor de curtosis próximo a cero en las 3 variables indica una distribución mesocúrtica.

Tabla 9.4. Ventiloterapia (Nº de días).

	^a VMI	^b VMNI	^c Oxigenoterapia
Media (DS)	8.37 (16.531)	6.33 (7.147)	34.65 (60.178)
Intervalo confianza 95%, media	5.59-11.14	5.08-7.57	24.04-45.26
Error estándar media	1.402	0.629	5.361
Mediana	1.00	3.00	17.50
Varianza	273.263	51.081	3621.349
Valor mínimo	0	0	0
Valor máximo	89	34	600
Asimetría	3.037	1.543	6.979
Error estándar asimetría	0.206	0.213	0.216
Curtosis	9.566	1.957	62.949
Error estándar curtosis	0.408	0.423	0.428
Amplitud intercuartil (IQC)	9	7	41
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.306 (0,000)	0.188 (0,000)	0.282 (0,000)
Percentiles 10 - 90	0.00-26	0.00-18	1.70-69.30

^aVMI: Ventilación mecánica invasiva. ^bVMNI: Ventilación mecánica no invasiva. ^cOxigenoterapia: nº de días totales que precisa oxígeno en cualquiera de las modalidades de ventilación.

La tabla 9.4 muestra que la media de días de VMI es mayor que la de VMNI siendo el error estándar de la media más bajo en el caso de la VMNI. En las tres variables, la cola de la distribución es más prolongada por la derecha. También observamos que el número de días de oxigenoterapia tiene una distribución muy apuntada (leptocúrtica).

Tabla 9.5. Días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y Cuidados Medios.

	^a UCIN	^b UCMN
Media (DS)	32.14 (27.542)	23.63 (9.236)
Intervalo confianza 95%, media	27.53-36.74	21.89-25.37
Error estándar media	2.328	0.877
Mediana	26.50	22.00
Varianza	758.550	85.308
Valor mínimo	1	6
Valor máximo	183	49
Asimetría	2.163	0.768
Error estándar asimetría	0.205	0.229
Curtosis	7.097	0.506
Error estándar curtosis	0.407	0.455
Amplitud intercuartil (IQC)	25	10
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.166 (0,000)	0.124 (0,000)
Percentiles 10 – 90	5.00-66.70	13.00- 36.00

^aUCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; ^bUCMN: Unidad Cuidados Medios Neonatales.

Como puede apreciarse en la tabla 9.5, la media de días de estancia es algo mayor en la Unidad de Cuidados Intensivos que en la de Cuidados Medios. Dado que la asimetría presenta un valor próximo a cero, ambas variables tienen una distribución bastante simétrica en cuanto a sus dos colas. La variable días de estancia en Unidad de Cuidados Medios presenta un valor de curtosis próximo a cero por lo que tiene una distribución mesocúrtica.

Tabla 9.6. Nutrición parenteral, inicio de alimentación enteral e instauración de alimentación enteral completa (nº de días).

	^a NP	^b IAE	^c AEC
Media (DS)	15.60 (14.954)	3.41 (3.451)	18.90 (15.693)
Intervalo confianza 95%, media	12.85-18.35	2.73-4.09	15.72-22.08
Error estándar media	1.388	0.342	1.602
Mediana	11.00	2.00	14.00
Varianza	223.633	11.908	246.263
Valor mínimo	0	1	2
Valor máximo	84	23	86
Asimetría	1.727	2.942	1.841
Error estándar asimetría	0.225	0.239	0.246
Curtosis	4.061	11.729	4.335
Error estándar curtosis	0.446	0.474	0.488
Amplitud intercuartil (IQC)	17	3	18
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.155 (0,000)	0.242 (0,000)	0.146 (0.000)
Percentiles 10 - 90	0.00-35	1.00- 7.00	4.00-37.30

^a NP: Nutrición parenteral; ^b IAE: Inicio de alimentación enteral; ^c AEC: Alimentación enteral completa

En la tabla 9.6 se evidencia que, en términos medios, los recién nacidos incluidos en el estudio, mantuvieron la nutrición parenteral durante las dos primeras semanas de vida, con posterior paso a la alimentación enteral completa, siendo el inicio de la alimentación enteral alrededor del tercer día de vida. En las tres variables, la distribución tiende a ser simétrica y leptocúrtica, sobre todo en el caso del inicio de la alimentación enteral.

Tabla 9.7. Días de antibioterapia (ATB) y PCR máxima (máx.) alcanzada.

	ATB (días)	PCR máx.
Media (DS)	19.18 (17.107)	2.993 (5.9782)
Intervalo confianza 95%, media	16.24-22.13	1.939-4.047
Error estándar media	1.489	0.5326
Mediana	14.00	0.500
Varianza	292.654	35.739
Valor mínimo	1	0.0
Valor máximo	109	38.9
Asimetría	2.166	3.747
Error estándar asimetría	0.211	0.216
Curtosis	7.069	15.882
Error estándar curtosis	0.419	0.428
Amplitud intercuartil (IQC)	19	2.1
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.157 (0,000)	0.308 (0,000)
Percentiles 10 - 90	5.00-40	0.5- 6.148

En la tabla 9.7 se evidencia que el error estándar de la media es bajo en ambas variables, sobre todo en el caso de la PCR máxima alcanzada, con una discreta tendencia de ambas distribuciones hacia la derecha. El valor de curtosis muestra que las distribuciones son leptocúrticas, más evidente en el caso de la PCR máxima.

Tabla 9.8. N° de hemoderivados transfundidos y n° de dosis de EPO.

	Hemoderivados	EPO (dosis)
Media (DS)	2.41(3.961)	3.49 (4.752)
Intervalo confianza 95%, media	1.75-3.07	2.64-4.34
Error estándar media	0.336	0.430
Mediana	1.00	0.00
Varianza	15.693	22.583
Valor mínimo	0	0
Valor máximo	30	24
Asimetría	4.084	1.308
Error estándar asimetría	0.206	0.219
Curtosis	21.422	1.818
Error estándar curtosis	0.408	0.435
Amplitud intercuartil (IQC)	3	7
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.271 (0,000)	0.351 (0,000)
Percentiles 10 - 90	0.00-6.00	0.00-9.00

La tabla 9.8 muestra que el error estándar de la media es muy bajo en ambas variables con una discreta tendencia de las distribuciones hacia la derecha, siendo leptocúrtica en el caso del n° de hemoderivados y mesocúrtica en el caso de n° de dosis de EPO.

Tabla 9.9. Horas de fototerapia y cifra máxima de bilirrubina total alcanzada.

	Fototerapia	^a BT máx.
Media (DS)	36.61 (45.600)	10.1799 (3.01166)
Intervalo confianza 95%, media	27.70-45.52	9.5303-10.8295
Error estándar media	4.493	0.32666
Mediana	24.00	9.7800
Varianza	2079.358	9.070
Valor mínimo	0	0.50
Valor máximo	240	16.31
Asimetría	2.017	-0.070
Error estándar asimetría	0.238	0.261
Curtosis	5.392	0.324
Error estándar curtosis	0.472	0.517
Amplitud intercuartil (IQC)	48	4.16
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.211 (0,000)	0.097 (0,049)
Percentiles 10 - 90	0.00-79.20	6.5100-14.4940

^aBT máx.: cifras máximas de bilirrubina total alcanzadas.

La tabla 9.9 muestra que ambas variables tienen una distribución prácticamente simétrica y mesocúrtica.

Tabla 9.10. Vitamina A (n° de dosis e inicio de su administración) y surfactante (n° de dosis).

	^a Vit.A (d)	^b Vit. A (i)	Surfactante
Media (DS)	1.86 (3.920)	4.70 (4.121)	0.76 (1.038)
Intervalo confianza 95%, media	1.21-2.52	3.07-6.33	0.58-0.93
Error estándar media	0.331	0.793	0.088
Mediana	0.00	5.00	0.00
Varianza	15.370	16.986	1.077
Valor mínimo	0	0	0
Valor máximo	12	17	4
Asimetría	1.837	1.418	1.169
Error estándar asimetría	0.205	0.448	0.205
Curtosis	1.727	2.114	0.213
Error estándar curtosis	0.407	0.872	0.407
Amplitud intercuartil (IQC)	0	4	1
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.476 (0.000)	0.212 (0.003)	0.339 (0.000)
Percentiles 10 - 90	0.00-10.00	0.80-12.20	0.00-2.90

^aVit.A (d): n° de dosis de vitamina A; ^b Vit. A (i): días de vida cuando se inicia la administración de vitamina A

En la tabla 9.10 se evidencia que las tres variables tienen un error estándar de la media bajo, con una distribución simétrica y mesocúrtica.

Tabla 9.11. Cifras de hemoglobina al 3°, 7° y 28° día de vida.

	Hb 3°	Hb 7°	Hb 28°
Media (DS)	14.755 (2.6565)	13.509 (2.5495)	10.816 (1.3977)
Intervalo confianza 95%, media	14.21-15.30	12.95-14.07	10.51-11.12
Error estándar media	0.2755	0.2815	0.1534
Mediana	14.500	13.200	10.800
Varianza	7.057	6.500	1.954
Valor mínimo	8.1	8.5	7.7
Valor máximo	20.8	19.3	14.0
Asimetría	0.064	0.378	0.179
Error estándar asimetría	0.250	0.266	0.264
Curtosis	-0.392	-0.428	-0.392
Error estándar curtosis	0.495	0.526	0.523
Amplitud intercuartil (IQC)	4.3	3.8	2.1
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.065 (0.200)	0.069 (0.200)	0.054 (0.200)
Percentiles 10 - 90	11.740-18500	10.43-17.47	9.10-12.72

Como puede apreciarse en la tabla 9.11, la dispersión (varianza) es menor en la variable hemoglobina al 28° día de vida. Las medidas de tendencia central ofrecen pocas variaciones aunque con una tendencia al descenso conforme aumenta el número de días de vida. En las tres variables, el error estándar de la media es pequeño, con una distribución simétrica y mesocúrtica.

Tabla 9.12. Cifra de plaquetas al 3°, 7° y 28° día de vida.

	Plaquetas 3°	Plaquetas 7°	Plaquetas 28°
Media (10 ³) (DS)	20.9 (98.1)	26.2 (13.6)	34.0 (17.4)
Intervalo confianza 95%, media (10 ³)	18.9-22.9	23.1-29.3	30.0-37.9
Error estándar media (10 ³)	10.1	15.4	19.7
Mediana (10 ³)	196.0	254.5	349.0
Varianza (10 ⁶)	9627.2	1850.4	30.3
Valor mínimo (10 ³)	39.0	42.0	14.0
Valor máximo (10 ³)	52.8	61.4	75.3
Asimetría	0.510	0.656	0.183
Error estándar asimetría	0.250	0.272	0.272
Curtosis	0.172	-0.163	-0.484
Error estándar curtosis	0.495	0.538	0.538
Amplitud intercuartil (IQC) (10 ³)	15.3	18.5	23.8
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.079 (0.198)	0.095 (0.079)	0.062 (0.200)
Percentiles 10 – 90 (10 ³)	81.4-326.4	100.9-468.2	117.3-569.4

En la tabla 9.12 se evidencia que mientras las medidas de tendencia central, apenas ofrecen diferencias aunque con una cierta tendencia a aumentar conforme mayor es el número de días, la dispersión (varianza) en cambio, es mayor en los primeros días de vida. En las tres variables, el error estándar de la media es considerable, siendo las distribuciones bastante simétricas y mesocúrticas.

Tabla 9.13. Cifra de leucocitos al 3°, 7° y 28° día de vida.

	Leucocitos 3°	Leucocitos 7°	Leucocitos 28°
Media (DS) (10 ³)	9.6 (8.3)	11.8 (10.4)	13.0 (5.3)
Intervalo confianza 95%, media (10 ³)	7.9-11.3	9.5-14.1	11.8- 14.2
Error estándar media	867.53	1152.52	593.612
Mediana	6830.0	10040.0	12365.0
Varianza (10 ⁶)	69.2	108.9	28.8
Valor mínimo (10 ³)	1.2	3.1	3.4
Valor máximo (10 ³)	47.7	90.5	46.3
Asimetría	2.5	5.6	3.3
Error estándar asimetría	0.25	0.26	0.26
Curtosis	6.6	4.0	1.8
Error estándar curtosis	0.49	0.52	0.52
Amplitud intercuartil (IQC) (10 ³)	4.7	4.2	4.5
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.26 (0.000)	0.28 (0.000)	0.182 (0.000)
Percentiles 10 – 90 (10 ³)	3.9-1.9	5.7- 1.9	7.9-1.7

La tabla 9.13 muestra que la cifra media de leucocitos aumenta discretamente conforme mayor es el número de días, siendo la dispersión (varianza) mayor al 3° día que al 28° día de vida. El error estándar de la media es muy alto en las tres variables, con una discreta tendencia de la cola hacia la derecha y a la leptocurtosis, sobre todo al tercer día de vida.

Tabla 9.14. Cifra de tensión arterial media al 3º, 7º y 28º día de vida.

	TAM 3º	TAM 7º	TAM 28º
Media (DS)	47.29 (8.769)	48.95 (7.629)	50.71(8.639)
Intervalo confianza 95%, media	45.51- 49.07	47.34- 50.57	48.20-53.22
Error estándar media	0.895	0.813	1.247
Mediana	47.00	49.00	50.00
Varianza	76.904	58.205	74.637
Valor mínimo	22	33	24
Valor máximo	70	68	71
Asimetría	0.138	0.120	-0.308
Error estándar asimetría	0.246	0.257	0.343
Curtosis	0.466	-0.366	1.066
Error estándar curtosis	0.488	0.508	0.674
Amplitud intercuartil (IQC)	11	9	13
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.093 (0.040)	0.059 (0.200)	0.073 (0.200)
Percentiles 10 - 90	38.0-60.0	39.0-60.0	41.80-61.10

La tabla 9.14 muestra que no hay apenas diferencias en la tensión arterial media al 3º, 7º y 28º día de vida. Las tres variables tienen una distribución simétrica y mesocúrtica, con un error estándar de la media bajo.

Tabla 9.15. Saturación de oxígeno al 3º, 7º y 28º día de vida.

	SaO ₂ 3º	SaO ₂ 7º	SaO ₂ 28º
Media (DS)	97.87 (1.972)	98.27 (2.231)	98.00 (1.826)
Intervalo confianza 95%, media	97.51- 98.23	97.84-98.69	97.54-98.46
Error estándar media	0.182	0.216	0.228
Mediana	98.00	99.00	98.00
Varianza	3.889	4.978	3.333
Valor mínimo	91	83	93
Valor máximo	100	100	100
Asimetría	-0.965	-3.401	-1.195
Error estándar asimetría	0.224	0.234	0.299
Curtosis	0.458	19.779	1.217
Error estándar curtosis	0.444	0.463	0.590
Amplitud intercuartil (IQC)	3	3	2
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.195 (0.000)	0.219 (0.000)	0.219 (0.000)
Percentiles 10 - 90	95.00- 100.00	95.00- 100.00	95.50-100.00

En la tabla 9.15 se evidencia que tanto la dispersión (varianza) como las medidas de tendencia central ofrecen pocas diferencias en cuanto a la SaO₂ al 3º, 7º y 28º día de vida, siendo los valores del error estándar de la media pequeños. En las tres variables, la cola tiende a ser más marcada por la izquierda. En lo referente a la curtosis, la SaO₂ al 3º y 28º día tienen una distribución mesocúrtica mientras que la SaO₂ al 7º día sigue una distribución leptocúrtica.

Tabla 9.16. Fracción de oxígeno inspirada (FiO₂) al 3^o, 7^o y 28^o día de vida.

	FiO ₂ 3 ^o	FiO ₂ 7 ^o	FiO ₂ 28 ^o
Media (DS)	31.89 (14.967)	26.41 (11.554)	27.64 (1.310)
Intervalo confianza 95%, media	29.21- 34.58	24.25- 28.57	25.04-30.24
Error estándar media	1.355	1.092	1.310
Mediana	26.00	22.00	22.00
Varianza	223.997	133.487	176.781
Valor mínimo	21	21	21
Valor máximo	92	99	90
Asimetría	2.099	4.156	2.805
Error estándar asimetría	0.219	0.228	0.238
Curtosis	4.349	20.294	8.505
Error estándar curtosis	0.435	0.453	0.472
Amplitud intercuartil (IQC)	13	6	9
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.233 (0.000)	0.320 (0.000)	0.326 (0.000)
Percentiles 10 - 90	21.00-55.70	21.00- 34.70	21.00- 46.40

Como puede apreciarse en la tabla 9.16, los recién nacidos incluidos en nuestro estudio precisaron una FiO₂ mayor al 3^o día de vida que al 7^o y 28^o día, apreciándose, contrariamente a lo que cabría esperar, un discreto aumento de la FiO₂ entre el 7^o y 28^o día. La explicación de este hecho pudiera ser que aquellos que precisan oxigenoterapia al 28^o día de vida, son los más graves y por tanto precisan una FiO₂ mayor para mantener SaO₂ dentro de la normalidad. Las tres variables tienen una distribución platicúrtica (sobre todo la FiO₂ al 7^o día), con la cola algo más marcada por la derecha.

Tabla 9.17. Presión parcial de oxígeno (PaO₂) al 3^o, 7^o y 28^o día de vida.

	PaO ₂ 3 ^o	PaO ₂ 7 ^o	PaO ₂ 28 ^o
Media (DS)	62.07 (23.302)	51.40 (1.523)	45.76 (7.359)
Intervalo confianza 95%, media	57.89-66.24	48.38-54.42	43.91-47.62
Error estándar media	2.11	1.52	0.92
Mediana	55.00	49.00	46.00
Varianza	542.98	248.20	54.15
Valor mínimo	33	29	31
Valor máximo	181	130	70
Asimetría	2.422	2.274	0.738
Error estándar asimetría	0.219	0.234	0.302
Curtosis	8.524	7.900	0.812
Error estándar curtosis	0.435	0.463	0.595
Amplitud intercuartil (IQC)	22	15	10
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.163 (0.000)	0.157 (0.000)	0.092 (0.200)
Percentiles 10 - 90	42.06-90.70	36.00-68.40	38.00-56.60

En la tabla 9.17 se evidencia, tanto en las medidas de dispersión como en las de tendencia central, que la PaO₂ disminuye conforme mayor es el número de días de vida, a diferencia de lo que cabría esperar, siendo el error estándar de la media más bajo en la PaO₂ al 28^o día. La PaO₂ al 3^o y 7^o día de vida tienen una distribución leptocúrtica mientras que en la PaO₂ al 28^o día es mesocúrtica. En cuanto la asimetría, la PaO₂ al 3^o

y 7º día tienen una distribución con la cola discretamente más marcada hacia la derecha mientras que en la PaO₂ al 28º día es simétrica.

Tabla 9.18. Presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) al 3º, 7º y 28º día de vida.

	PaCO ₂ 3º	PaCO ₂ 7º	PaCO ₂ 28º
Media (DS)	43.29 (10.306)	47.18 (10.388)	51.55 (10.981)
Intervalo confianza 95%, media	41.44-45.13	45.19-49.17	48.76-54.34
Error estándar media	0.93	1.00	1.39
Mediana	42.00	47.00	52.50
Varianza	106.223	107.902	120.580
Valor mínimo	22	24	28
Valor máximo	69	73	77
Asimetría	0.348	0.334	-0.038
Error estándar asimetría	0.219	0.234	0.304
Curtosis	-0.205	-0.424	-0.481
Error estándar curtosis	0.435	0.463	0.599
Amplitud intercuartil (IQC)	13	15	14
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.079 (0.059)	0.078 (0.111)	0.056 (0.200)
Percentiles 10 - 90	31.00- 58.00	34.00-62.20	36.00- 65.70

Como puede apreciarse en la tabla 9.18, tanto las medidas de tendencia central como las de dispersión muestran una PaCO₂ sin apenas diferencias entre el 3º, 7º y 28º día de vida. Las tres variables tienen una distribución simétrica y mesocúrtica, con valores de error estándar de la media bajos.

Tabla 9.19. Cifras de pH al 3º, 7º y 28º día de vida.

	pH 3º	pH 7º	pH 28º
Media (DS)	7.32 (0.08)	7.37 (0.06)	7.37 (0.06)
Intervalo confianza 95%, media	7.30-7.33	7.36-7.38	7.35-7.38
Error estándar media	0.00782	0.00612	0.00771
Mediana	7.3400	7.3800	7.3800
Varianza	0.007	0.004	0.004
Valor mínimo	7.04	7.15	7.01
Valor máximo	7.58	7.55	7.44
Asimetría	-0.681	-0.545	-3.505
Error estándar asimetría	0.219	0.234	0.302
Curtosis	1.489	1.132	19.661
Error estándar curtosis	0.435	0.463	0.595
Amplitud intercuartil (IQC)	0.10	0.08	0.07
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.105(0.002)	0.093 (0.024)	0.155 (0.001)
Percentiles 10 - 90	7.20- 7.40	7.28- 7.44	7.33-7.43

En la tabla 9.19, al igual que en la anterior tabla, apenas se observan diferencias en cuanto a las cifras de pH al 3º, 7º y 28º día de vida. Además, se evidencia que los valores del error estándar de la media son muy pequeños. Las variables pH al 3º y 7º día siguen una distribución simétrica y prácticamente mesocúrtica. En cambio, la variable pH al 28º día tiene una distribución con la cola algo más marcada hacia la izquierda y leptocúrtica.

9.1.2. Análisis descriptivo para las variables categóricas

9.1.2.1. Factores maternos-obstétricos

Tabla 9.20. Enfermedad materna crónica.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Enfermedad materna crónica	No enfermedad	121	86.4
	HTA pregestacional	5	3.6
	Hipo/Hipertiroidismo	5	3.6
	Cardiopatía	1	.7
	Enfermedad autoinmune	1	.7
	Trombofilia	1	.7
	Epilepsia	1	.7
	Hepatitis C	1	.7
	Miomatosis	1	.7
	Enfermedad de Crohn	1	.7
	Sarcoma Ewing	1	.7
	Útero subseptado	1	.7

En la tabla 9.20 se evidencia que la mayoría (86.4%) de las madres de los recién nacidos incluidos en nuestro estudio, no presentaba ninguna enfermedad crónica previa al embarazo. Las dos patologías más frecuentes fueron la HTA y la patología tiroidea.

Tabla 9.21. Infección materna durante el embarazo.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Infección materna	No infección materna	108	77.7
	ITU	11	7.9
	Serologías positivas	3	2.2
	Neumonía	2	1.4
	Exudado vaginal positivo	12	8.6
	Neumonía por Gripe A	1	.7
	Toxoplasmosis+ sífilis+paludismo	1	.7
	ITU+exudado vaginal positivo	1	.7

La tabla 9.21 muestra que en el 77.7% de los casos no había antecedente de infección materna durante el embarazo. Cabe destacar que el 7.9% de las madres fueron diagnosticadas de ITU durante el embarazo y que en un 8.6% de los casos, el exudado vaginal fue positivo.

Tabla 9.22. Fecundación in vitro (FIV)/estimulación ovárica (EO).

		Frecuencia	Porcentaje válido
FIV y EO	No	115	82.1
	FIV	22	15.7
	Estimulación ovárica	3	2.1

La tabla 9.22 muestra que hasta en un 15.7% de los casos, el embarazo fue conseguido mediante fecundación in vitro. La relación entre FIV, gemelaridad y prematuridad es bien conocida.

Tabla 9.23. Muerte fetal o neonatal previa.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Muerte fetal o neonatal	No	106	76.8
	Muerte fetal previa	31	22.5
	Muerte neonatal previa	1	.7

En la tabla 9.23 se evidencia que en un 22.5% de los casos existía el antecedente de aborto mientras que el antecedente de muerte neonatal solamente se dio en un caso.

Tabla 9.24. Patología gestacional no infecciosa.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Patología gestacional	No	87	62.1
	DM gestacional	7	5.0
	HTA	15	10.7
	Preeclampsia	16	11.4
	Eclampsia	4	2.9
	Hemorragia materna	5	3.6
	Tromboembolismo pulmonar	2	1.4
	S. transfusión feto-fetal	2	1.4
	HTA+ DM gestacional	1	.7
	Anemia moderada+ amenaza de aborto	1	.7

En la tabla 9.24 se evidencia que un 37.8% de las madres incluidas en el estudio presentaron alguna patología propia del embarazo, siendo los estados hipertensivos (HTA, preeclampsia y eclampsia) la patología gestacional más frecuente (25%) seguida de la Diabetes Mellitus gestacional (5%).

Tabla 9.25. Tóxicos durante el embarazo.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Tóxicos	No	132	94.3
	Tabaco	8	5.7

La tabla 9.25 muestra que un 5.7% de las madres fueron fumadoras durante el embarazo. En ninguna de las historias maternas se registraron otros tóxicos como alcohol y otro tipo de drogas.

Tabla 9.26. Control del embarazo.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Embarazo controlado	Sí	133	95.0
	No	7	5.0

En la tabla 9.26 se evidencia que en la mayoría de los casos, el embarazo fue controlado.

Tabla 9.27. Cribado del primer trimestre.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Cribado 1º trimestre	Bajo riesgo	122	87.1
	Alto riesgo	9	6.4
	No realizado	9	6.4

La tabla 9.27 muestra que el cribado del primer trimestre fue de bajo riesgo en la mayoría de los casos siendo de alto riesgo en un 6.4%. Esta prueba no se pudo realizar en un 6.4% de los casos debido a que el embarazo había sido diagnosticado superado el primer trimestre del embarazo.

Tabla 9.28. Amniocentesis.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Amniocentesis	No realizada	133	95.7
	Realizada y normal	6	4.3

En la tabla 9.28 se evidencia que en la mayoría de los casos no se realizó amniocentesis bien porque no estaba indicada o bien por rechazo de la madre. La amniocentesis resultó normal en todos los casos en los que se realizó.

Tabla 9.29. Alteraciones del líquido amniótico (L.A.).

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones del L.A.	No	129	92.1
	Oligoamnios	11	7.9

La tabla 9.29 muestra que en un 7.9% de los casos se detectó oligoamnios en la ecografía prenatal. No hubo ningún caso de polihidramnios.

Tabla 9.30. Tipo de gestación.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Tipo de gestación	Única	89	63.6
	Múltiple bicoriales biamnióticos	29	20.7
	Múltiple monocoriales biamnióticos	13	9.3
	Múltiple monocoriales monoamnióticos	2	1.4
	Múltiple trillizos	7	5.0

En la tabla 9.30 se evidencia que en un 36.4% de los casos la gestación fue múltiple, predominando la bicorial biamniótica.

Tabla 9.31. Maduración pulmonar.

		Porcentaje	Porcentaje válido
Maduración pulmonar	No	9.2	11.1
	Completa	54.6	65.9
	Incompleta	19.1	23.0

La tabla 9.31 muestra que el 88.9% de los casos recibió una (23%) o dos (65.9%) dosis de maduración pulmonar.

Tabla 9.32. Estreptococo beta agalactiae (EGB).

		Frecuencia	Porcentaje válido
EGB	EGB negativo	31	24.8
	EGB positivo	11	8.8
	EGB desconocido	83	66.4

En la tabla 9.32 se evidencia que en el 24.8% de los casos, el EGB en exudado vaginal fue negativo mientras que en el 8.8% resultó positivo. En el resto de los casos (66.4%) no se registró en la historia materna ni en la neonatal, la positividad o la negatividad de la prueba.

Tabla 9.33. Rotura prematura de membranas (RPM).

		Frecuencia	Porcentaje válido
RPM	No	102	81.6
	RPM > 18 horas	5	4.0
	RPM > 24 horas	18	14.4

La tabla 9.33 muestra que en el 18.4% de los casos, la RPM fue mayor de 18 o 24 horas. En el resto de los casos (81.6%), la bolsa estaba íntegra o la RPM fue inferior a 18 horas.

Tabla 9.34. Fiebre materna intraparto.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Fiebre materna	No	122	97.6
	Sí	3	2.4

La tabla 9.34 muestra que en la gran mayoría de los casos (97.6%) no se evidenció fiebre materna intraparto.

Tabla 9.35. Corioamnionitis.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Corioamnionitis	No	125	90.6
	Sí	13	9.4

En la tabla 9.35 se evidencia que un 9.4 % de las madres fue diagnosticada de corioamnionitis.

Tabla 9.36. Profilaxis antibiótica materna.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Profilaxis antibiótica	No	16	13.7
	Completa	72	61.5
	Incompleta	29	24.8

La tabla 9.36 muestra que un 86.3% de las madres recibió profilaxis antibiótica completa o incompleta previamente al parto.

Tabla 9.37. Alteraciones de la placenta, cérvix, bolsa amniótica y cordón umbilical.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones de la placenta y otros	No	120	85.7
	DPPNI	5	3.6
	Placenta previa	1	.7
	Insuficiencia cervical	4	2.9
	Prolapso cordón/bolsa	4	2.9
	Doppler invertido en cordón umbilical	5	3.6
	Insuficiencia cervical+ prolapso bolsa	1	.7

La tabla 9.37 muestra que en un 85.7% de los casos no se detectó ninguna anomalía en el cérvix ni en los anejos ovulares. En un 3.6% de los casos se produjo una hemorragia del tercer trimestre por DPPNI. Sólo se dio un caso de hemorragia por placenta previa. Una de las alteraciones más frecuentemente detectadas fue el doppler invertido en cordón umbilical seguido de la insuficiencia cervical y el prolapso de la bolsa/cordón umbilical.

Tabla 9.38. Líquido amniótico (L.A) teñido.

		Frecuencia	Porcentaje válido
LA teñido	No	139	99.3
	Sí	1	.7

En la tabla 9.38 se evidencia que en prácticamente en todos los casos, el líquido amniótico fue claro, lo cual es lógico ya que todos los recién nacidos incluidos eran prematuros.

Tabla 9.39. Tipo de presentación fetal.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Tipo de presentación	Cefálica	102	79.7
	Cara	1	.8
	Podálica	19	14.8
	Transversa	4	3.1
	Mano	2	1.6

La tabla 9.39 muestra que la presentación fetal más frecuente fue la cefálica seguida de la podálica y la transversa.

Tabla 9.40. Tipo de parto.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Tipo de parto	Eutócico	26	18.8
	Distócico	1	.7
	Cesárea	111	80.4

En la tabla 9.40 se evidencia que en la mayoría de los casos (80.4%), el embarazo finalizó mediante cesárea.

Tabla 9.41. Tipo de cesárea.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Tipo de cesárea	Cesárea electiva	48	45.3
	Cesárea urgente	58	54.7

La tabla 9.41 muestra que apenas hubo diferencias en cuanto al tipo de cesárea predominando discretamente la cesárea urgente.

Tabla 9.42. Alteraciones del registro cardiotocográfico (RCTG).

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones del RCTG	No	123	88.5
	Si	16	11.5

En la tabla 9.42 se evidencia que en un 11.5% de los casos se detectó alguna alteración del RCTG. Hemos optado por generalizar las alteraciones del RCTG ya que en la mayoría de los casos, no se especificaba el tipo de alteración en la historia.

Tabla 9.43. Tipo de anestesia.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Tipo de anestesia	No	28	20.9
	Regional	100	74.6
	General	6	4.5

La tabla 9.43 muestra que en la mayoría de los casos (74.6%), se precisó anestesia regional, lo cual es lógico dado el alto número de cesáreas. En un 4.5% de los casos, la anestesia fue general.

Tabla 9.44. Circulares de cordón.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Circulares de cordón	No	139	99.3
	Sí	1	.7

La tabla 9.44 muestra que solamente hubo un caso de circular de cordón al cuello.

9.1.2.2. Factores neonatales

Tabla 9.45. Intubación antes de los cinco minutos de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Intubado antes de los 5 min.	No	114	82.6
	Sí	24	17.4

En la tabla 9.45 se evidencia que un 17.4% de los casos precisó intubación antes de los cinco minutos de vida.

Tabla 9.46. Tipo de reanimación neonatal.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Tipo de reanimación	Tipo I	9	6.8
	Tipo II	28	21.1
	Tipo III	48	36.1
	Tipo IV	48	36.1

La tabla 9.46 muestra que la reanimación tipo III (oxígeno en mascarilla con presión positiva intermitente) y tipo IV (intubación endotraqueal) fueron las más frecuentes.

Tabla 9.47. Clasificación del peso al nacimiento según la edad gestacional.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Peso al nacer	Adecuado	119	85.6
	PEG	2	1.4
	CIR	15	10.8
	Grande EG	3	2.2

En la tabla 9.47 se evidencia que, según las curvas de Fenton, la mayoría de los recién nacidos incluidos (85.6%) tenían un peso adecuado a su edad gestacional, siendo CIR el 10.8% de los casos.

Tabla 9.48. Oxigenoterapia en el primer día de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Oxigenoterapia 1º día de vida	No *VM	13	10.2
	VM invasiva+** VG	27	21.3
	VM invasiva sin VG	33	26.0
	VM no invasiva	54	42.5

*VM: ventilación mecánica; ** VG: volumen garantizado

La tabla 9.48 muestra que en el primer día de vida, el 10.2% no precisó ventilación mecánica mientras que el 47.3% de los casos precisó ventilación mecánica invasiva (con o sin VG). Observamos también que prácticamente el mismo porcentaje de casos (42.5%) precisó ventilación mecánica no invasiva. Cabe destacar que el porcentaje de recién nacidos a los que se instauró VG (21.3%) fue muy similar al de los recién nacidos en los que no se utilizó esta modalidad (26%).

Tabla 9.49. Oxigenoterapia al 3º día de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Oxigenoterapia 3º día de vida	No * VM	37	31.4
	VM invasiva+** VG	11	9.3
	VM invasiva sin VG	27	22.9
	VM no invasiva	43	36.4

*VM: ventilación mecánica; ** VG: volumen garantizado

En la tabla 9.49 se evidencia que al tercer día de vida, se produce un aumento considerable (de 10.2% a 31.4%) de los recién nacidos que no precisan ventilación mecánica, disminuyendo por tanto el porcentaje de casos con VM no invasiva (36.4%) y con VM invasiva (32.2%). En la tabla observamos también que el porcentaje de casos sin VG es claramente superior al de los recién nacidos con VG.

Tabla 9.50. Oxigenoterapia al 7º día de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Oxigenoterapia al 7º día de vida	No *VM	60	50.4
	VM invasiva +** VG	10	8.4
	VM invasiva sin VG	21	17.6
	VM no invasiva	28	23.5

*VM: ventilación mecánica; ** VG: volumen garantizado

La tabla 9.50 muestra que al 7º día de vida, el porcentaje de recién nacidos sin VM (50.4%) es prácticamente igual al de los recién nacidos con VM (49.5%) con un discreto predominio de la VM invasiva (26%) con respecto a la no invasiva (23.5%). En este caso también es claramente superior el porcentaje de casos sin VG (17.6%) que con VG (8.4%).

Tabla 9.51. Oxigenoterapia al 28 día de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Oxigenoterapia 28 día de vida	No *VM	90	80.4
	VM invasiva+ **VG	4	3.6
	VM invasiva sin VG	11	9.8
	VM no invasiva	7	6.3

*VM: ventilación mecánica; ** VG: volumen garantizado

En la tabla 9.51 se evidencia que a los 28 días de vida, la mayoría de los recién nacidos (80.4%) no precisa ventilación mecánica aunque paradójicamente es superior el porcentaje de recién nacidos con VM invasiva (13.4%) que con VM no invasiva (6.3%), predominando también aquí, los recién nacidos en los que no se ha instaurado VG.

Tabla 9.52. Cateterización de vasos umbilicales.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Cateterización vasos umbilicales	No	43	31.2
	Arterial	6	4.3
	Venosa	16	11.6
	Arterial y venosa	73	52.9

La tabla 9.52 muestra que en la mayoría de los recién nacidos (68.8%) se procedió a cateterización umbilical para obtención de vía central pudiéndose cateterizar ambos vasos umbilicales hasta en un 52.9% de los casos.

Tabla 9.53. Nutrición parenteral.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Nutrición parenteral	No	21	15.7
	Sí	113	84.3

La tabla 9.53 muestra que la mayoría de los recién nacidos (84.3%) recibió nutrición parenteral en algún momento durante su ingreso.

Tabla 9.54. Administración de insulina.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Administración de insulina	No	111	81.6
	Sí	25	18.4

En la tabla 9.54 se evidencia que un 18.4% de los casos presentó hiperglucemia que precisó administración de insulina.

Tabla 9.55. Administración de drogas vasoactivas.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Drogas vasoactivas	No	62	44.3
	Sí	78	55.7

La tabla 9.55 muestra que el 55.7% de los casos presentó hipotensión que precisó administración de drogas vasoactivas (dopamina y/o dobutamina).

Tabla 9.56. Administración de adrenalina.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Adrenalina	No	120	85.7
	Sí	20	14.3

En la tabla 9.56 se evidencia que un 14.3% de los casos precisó administración de adrenalina en el contexto de parada cardiorrespiratoria.

Tabla 9.57. Administración de bicarbonato.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Bicarbonato	No	115	82.1
	Sí	25	17.9

En la tabla 9.57 se evidencia que un 17.9% de los casos presentó acidosis metabólica que precisó administración de bicarbonato.

Tabla 9.58. Poliglobulia neonatal.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Poliglobulia	No	135	98.5
	Sí	2	1.5

La tabla 9.58 muestra que tan sólo el 1.5% de los casos fue diagnosticado de poliglobulia.

Tabla 9.59. Anemia neonatal.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Anemia neonatal	No	17	12.3
	Sí	121	87.7

En la tabla 9.59 se evidencia que la gran mayoría de los recién nacidos (87.7%) presentó anemia precisando o no transfusión de concentrado de hematíes.

Tabla 9.60. Alteraciones de la coagulación.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones de la coagulación	No	120	86.3
	Sí	19	13.7

En la tabla 9.60 se evidencia que un 13.7% de los casos fue diagnosticado de coagulopatía en algún momento durante su ingreso.

Tabla 8.61. Administración de factor estimulante de colonias.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Factor estimulante de colonias	No	136	97.8
	Sí	3	2.2

La tabla 9.61 muestra que tan sólo el 2.2% de los casos presentó neutropenia que precisó administración de factor estimulante de colonias.

Tabla 9.62. Hiperbilirrubinemia patológica.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Hiperbilirrubinemia patológica	No	57	42.2
	Sí	78	57.8

En la tabla 9.62 se evidencia que el 57.8% de los casos requirió fototerapia por hiperbilirrubinemia patológica.

Tabla 9.63. Alteraciones de la glucemia al nacimiento.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones de la glucemia al ingreso	No	85	60.7
	Hipoglucemia	31	22.1
	Hiperoglucemia	24	17.1

La tabla 9.63 muestra que durante el primer día de vida, el 39.2% de los recién nacidos presentó alguna alteración de la glucemia predominando discretamente la hipoglucemia (22.1%) frente a la hiperoglucemia (17.1%).

Tabla 9.64. Alteraciones de la glucemia al 3° día de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones de la glucemia al 3° día	No	99	75.0
	Hipoglucemia	7	5.3
	Hiperoglucemia	26	19.7

En la tabla 9.64 se evidencia que durante el 3° día de vida, el 25% de los recién nacidos (menos que durante el primer día de vida) presentó alteraciones de la glucemia. En este caso, la hiperoglucemia fue más frecuente (19.7%).

Tabla 9.65. Alteraciones de la glucemia al 7° día de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones de la glucemia al 7° día	No	111	87.4
	Hipoglucemia	6	4.7
	Hiperoglucemia	10	7.9

En la tabla 9.65 se evidencia que al 7° día de vida, el 12.6% de los casos presentó alteraciones de la glucemia predominando discretamente la hiperoglucemia.

Tabla 9.66. Alteraciones de la glucemia al 28° día de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones de la glucemia al 28° día de vida.	No	114	95.0
	Hipoglucemia	6	5.0

La tabla 9.66 muestra que al 28° día de vida, tan sólo el 5% de los casos presentó alteraciones de la glucemia, no habiendo ningún caso de hiperglucemia. Como vemos en las tablas 9.63-9.65, el porcentaje de casos con alteraciones de la glucemia desciende conforme mayor es el número de días de vida.

Tabla 9.67. Alteraciones del sodio.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones del sodio	No	115	82.7
	Hiponatremia	18	12.9
	Hipernatremia	6	4.3

En la tabla 9.67 se evidencia que el 17.2% de los recién nacidos presentó alguna alteración del sodio durante su ingreso predominando la hiponatremia.

Tabla 9.68. Alteraciones del potasio.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones del potasio	No	132	95.0
	Hipopotasemia	4	2.9
	Hiperpotasemia	3	2.2

La tabla 9.68 muestra que tan sólo el 5.1% de los recién nacidos presentó alguna alteración del potasio durante su ingreso, con un porcentaje muy similar de casos con hipopotasemia e hiperpotasemia.

Tabla 9.69. Alteraciones del calcio.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones del calcio	No	118	84.9
	Hipocalcemia	19	13.7
	Hipercalcemia	2	1.4

En la tabla 9.69 se evidencia que el 14.8% de los recién nacidos presentó alguna alteración del calcio durante su ingreso, predominando considerablemente la hipocalcemia.

Tabla 9.70. Apneas de la prematuridad.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Apneas	No	14	10.0
	Sí	126	90.0

En la tabla 9.70 podemos observar que la mayoría de los recién nacidos incluidos en el estudio (90%) fueron diagnosticados de apneas de la prematuridad.

Tabla 9.71. Convulsiones neonatales.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Convulsión neonatal	No	136	97.1
	Sí	4	2.9

La tabla 9.71 muestra que un 2.9% de los casos presentó una convulsión neonatal en algún momento durante su ingreso.

Tabla 9.72. Sedoanalgesia.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Sedoanalgesia	No	88	64.2
	Sí	49	35.8

La tabla 9.72 muestra que el 35.8% de los recién nacidos precisó algún tipo de sedoanalgesia (midazolam y/o fentanilo y/o Ketamina) durante su ingreso.

Tabla 9.73. Administración de fenobarbital.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Fenobarbital	No	132	94.3
	Sí	8	5.7

La tabla 9.73 muestra que un 5.7% de los casos precisó administración de fenobarbital en algún momento durante su ingreso; sin embargo, en la tabla 71 observamos que sólo el 2.9% de los recién nacidos fue diagnosticado de convulsión neonatal.

Tabla 9.74. Administración de xantinas.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Xantinas	No	13	9.4
	Cafeína	64	46.4
	Teofilina	57	41.3
	Cafeína+teofilina	4	2.9

En la tabla 9.74 se evidencia que al 90.6% de los recién nacidos incluidos se le administraron xantinas. Como observamos, el porcentaje de cafeína (46.4%) y teofilina (41.3%) es muy similar ya que durante los dos primeros años (2008-2009), la xantina que se administraba en nuestra unidad era la teofilina y posteriormente (2010-2011) pasó a ser sustituida por la cafeína; incluso, un 2.9% de los recién nacidos recibió ambos tipos de xantinas.

Tabla 9.75. Administración de corticoides postnatales.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Corticoides postnatales	No	108	78.3
	Sí	30	21.7

La tabla 9.75 muestra que un 21.7% de los recién nacidos recibió alguna dosis de corticoide (oral y/o intravenoso) para destete de ventilación mecánica por DBP.

Tabla 9.76. Administración de diuréticos.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Diuréticos	No	96	70.1
	Sí	41	29.9

En la tabla 9.76 se evidencia que un 29.9% de los recién nacidos, recibió alguna dosis de diurético por vía oral y/o intravenosa en algún momento durante su ingreso, bien por causa renal, cardíaca o respiratoria (edema pulmonar; pauta de broncodisplasia). En todos los casos, el diurético que se administró fue la furosemida.

Tabla 9.77. Administración de broncodilatadores.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Broncodilatadores	No	118	87.4
	Sí	17	12.6

La tabla 9.77 muestra que a un 12.6% de los casos se le administró broncodilatador en cámara espaciadora como parte de tratamiento de la broncodisplasia. El broncodilatador usado en todos los casos fue el salbutamol.

Tabla 9.78. Oxigenoterapia domiciliaria.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Oxigenoterapia domiciliaria	No	113	95.8
	Sí	5	4.2

La tabla 9.78 muestra que un 4.2% de los recién nacidos precisó oxigenoterapia domiciliaria por broncodisplasia.

Tabla 9.79. Intervención quirúrgica.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Intervención quirúrgica	No	117	86.0
	Sí	19	14.0

En la tabla 9.79 se evidencia que un 14% de los recién nacidos fue intervenido quirúrgicamente siendo las causas más frecuentes, el DAP, la ECN, la ROP (tratamiento con láser), la hidrocefalia y la hernia inguinal.

Tabla 9.80. Parada cardiorrespiratoria (PCR).

		Frecuencia	Porcentaje válido
PCR	No	118	84.3
	Sí	22	15.7

La tabla 9.80 muestra que el 15.7% de los casos de los recién nacidos presentó una parada cardiorrespiratoria en algún momento durante su ingreso, terminando en algunos de los casos en éxitus.

9.1.2.3. Morbimortalidad.**Tabla 9.81.** Mortalidad.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Mortalidad	No	123	87.9
	Sí	17	12.1

En la tabla 9.81 se evidencia que el porcentaje de exitus en nuestro estudio fue del 12.1%.

Tabla 9.82. Enfermedad membrana hialina (EMH).

		Frecuencia	Porcentaje válido
EMH	No	34	25.6
	EMH tipo I	5	3.8
	EMH tipo II	44	33.1
	EMH tipo III	30	22.6
	EMH tipo IV	19	14.3

La tabla 9.82 muestra que el 73.8% de los casos fueron diagnosticados de EMH, siendo el más frecuente el tipo II (33.1%) seguido, de mayor a menor frecuencia, del III, IV y I.

Tabla 9.83. Escape aéreo, hemorragia pulmonar, atelectasia y edema pulmonar.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Escape aéreo y otros	No	107	76.4
	Neumotórax	10	7.1
	Enfisema intersticial	1	.7
	Hemorragia pulmonar	5	3.6
	Atelectasia	15	10.7
	Edema pulmonar	1	.7
	Atelectasia+ hemorragia pulmonar	1	.7

En la tabla 9.83 se evidencian 11 casos de escape aéreo (7.1% neumotórax; 0.7% enfisema intersticial); 5 casos de hemorragia pulmonar (3.6%); 15 casos de atelectasia (10.7%), 1 caso de edema pulmonar (0.7%) y 1 caso de atelectasia+ hemorragia pulmonar (0.7%).

Tabla 9.84. Displasia broncopulmonar (DBP).

		Frecuencia	Porcentaje válido
Grado de DBP (Jobe and Bacalari)	No	63	54.3
	Leve	33	28.4
	Moderada	13	11.2
	Grave	7	6.0

La tabla 9.84 muestra que un 45.6% de los casos presentó algún grado de DBP, siendo el más frecuente el grado leve (28.4%) seguido del moderado (11.2%) y del severo (6%).

Tabla 9.85. Enterocolitis necrotizante (ECN).

		Frecuencia	Porcentaje válido
Grado de ECN	No	105	79.5
	Grado 1	18	13.6
	Grado 2	5	3.8
	Grado 3	3	2.3

En la tabla 9.85 se evidencia que un 19.7% de los casos fueron diagnosticados de ECN, siendo el más frecuente el grado 1 (13.6%).

Tabla 9.86. Infección neonatal durante la primera semana de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Infección neonatal 1ª semana	No	112	80.6
	Sepsis clínica	14	10.1
	Sepsis documentada	2	1.4
	Sepsis fúngica	2	1.4
	Neumonía	1	.7
	Meningitis	1	.7
	Colonización	7	5.0

La tabla 9.86 muestra que el 14.3% de los recién nacidos presentó algún tipo de infección neonatal durante la primera semana de vida. Además hubo 7 casos de colonización (cultivos periféricos positivos). La infección más frecuente fue la sepsis neonatal con un 12.9% de casos predominando la sepsis bacteriana clínica. Tan sólo hubo un caso de neumonía y de meningitis. Destaca que no hubo ningún caso de ITU.

Tabla 9.87. Infección neonatal durante la segunda semana de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Infección neonatal	No	90	71.4
2ª semana	Sepsis clínica	11	8.7
	Sepsis documentada	12	9.5
	ITU bacteriana	4	3.2
	Sepsis fúngica	1	.8
	ITU por hongos	6	4.8
	Colonización	1	.8
	Sepsis clínica+ neumonía	1	.8

La tabla 9.87 muestra que un 27.8% de los casos (mayor porcentaje que durante la primera semana de vida) fue diagnosticado de infección neonatal durante la 2ª semana de vida. Al igual que en la tabla anterior, la infección más frecuente fue la sepsis neonatal (19.8%) aunque en este caso, con un predominio discreto de la sepsis documentada. La segunda infección más frecuente fue la ITU con un 8% de casos siendo algo más frecuente la ITU por hongos. Además hubo un caso de sepsis clínica y neumonía y ningún caso de meningitis neonatal.

Tabla 9.88. Infección neonatal durante la tercera semana de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Infección neonatal	No	88	72.7
3ª semana	Sepsis clínica	6	5.0
	Sepsis documentada	13	10.7
	ITU bacteriana	3	2.5
	Sepsis fúngica	4	3.3
	Neumonía	1	.8
	ITU fúngica	1	.8
	Colonización	2	1.7
	Bacteriemia	1	.8
	ITU bacteriana +ITU fúngica	1	.8
	Sepsis documentada+ ITU bacteriana	1	.8

En la tabla 9.88 se evidencia que un 25.5% de los recién nacidos (similar a la 2ª semana de vida) fue diagnosticado de infección neonatal durante la 3ª semana de vida. La infección más frecuente fue también la sepsis neonatal con el mismo porcentaje de casos que durante la 2ª semana (19.8%), predominando también la sepsis documentada. La 2ª infección más frecuente fue la ITU con un 4.1% de casos. Al igual que en la tabla anterior, hubo un caso de neumonía y ningún caso de meningitis.

Tabla 9.89. Infección neonatal durante la cuarta semana de vida.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Infección neonatal 4ª semana	No	76	63.9
	Sepsis clínica	7	5.9
	Sepsis documentada	20	16.8
	ITU bacteriana	4	3.4
	Sepsis fúngica	3	2.5
	Meningitis	1	.8
	ITU fúngica	4	3.4
	Bacteriemia	3	2.5
	Sepsis+ meningitis	1	.8

La tabla 9.89 muestra que durante la 4ª semana de vida, fueron diagnosticados de infección neonatal un 36.1% de los casos (mayor porcentaje que durante la 1ª, 2ª y 3ª semana de vida). Este aumento del porcentaje de casos con infección neonatal se debe a un incremento de la sepsis neonatal (26%), en especial de la sepsis documentada (16.8%). La 2ª infección más frecuente fue también la ITU con un 6.8% de casos. Además hubo un caso de meningitis aislado y un caso de sepsis+ meningitis. Ningún recién nacido fue diagnosticado de neumonía durante la 4ª semana de vida.

Tabla 9.90. Sepsis neonatal.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Sepsis neonatal	No	75	54.0
	Sepsis precoz	10	7.2
	Sepsis tardía	48	34.5
	Sepsis precoz+ tardía	6	4.3

En la tabla 9.90 se evidencia que un 46% de los casos fue diagnosticado de sepsis neonatal en algún momento durante el primer mes de vida. Observamos también que la sepsis tardía (34.5%) fue mucho más frecuente que la precoz (7.2%); de hecho, en la tabla anterior podemos comprobar que el mayor número de casos de sepsis tuvo lugar durante la 4ª semana de vida. Además, el 4.3% de los recién nacidos fueron diagnosticados de sepsis tanto en la 1ª semana de vida como posteriormente.

Tabla 9.91. Neumonía.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Neumonía	No	136	97.8
	Sí	3	2.2

La tabla 9.91 muestra que tan sólo un 2.2% de los casos fue diagnosticado de neumonía en algún momento durante su ingreso.

Tabla 9.92. Infección fúngica (sepsis o ITU).

		Frecuencia	Porcentaje válido
Infección fúngica	No	119	85.6
	Sí	20	14.4

En la tabla 9.92 se evidencia que un 14.4% de los casos presentó sepsis y/o ITU por hongos en algún momento durante su ingreso.

Tabla 9.93. Meningitis neonatal.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Meningitis neonatal	No	137	98.6
	Sí	2	1.4

La tabla 9.93 muestra que tan sólo el 1.4% fue diagnosticado de meningitis neonatal en algún momento durante su ingreso. Este porcentaje tan bajo puede indicar que en ocasiones se infradiagnostica.

Tabla 9.94. Infección urinaria bacteriana.

		Frecuencia	Porcentaje válido
ITU bacteriana	No	126	90.6
	Sí	13	9.4

En la tabla 9.94 se evidencia que el 9.4% de los recién nacidos fueron diagnosticados de ITU bacteriana en algún momento durante su ingreso.

Tabla 9.95. Infección tipo TORCH.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Infección	No	136	98.6
TORCH	Citomegalovirus	2	1.4

La tabla 9.95 muestra que tan sólo el 1.4% de los recién nacidos fueron diagnosticados de infección congénita por citomegalovirus. No hubo ningún caso de infección congénita por toxoplasma, rubeola y herpes.

Tabla 9.96. Alteraciones hormonales.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Alteraciones	No	130	94.9
hormonales	TSH alta	4	2.9
	TSH baja	1	.7
	Otras	2	1.5

En la tabla 9.96 se evidencia que tan sólo se registraron en la historia clínica 4 casos (2.9%) de hipersecreción transitoria de TSH y 1 caso (1.7%) de hipotiroxinemia transitoria del prematuro.

Tabla 9.97. Patología renal.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Patología	No	120	87.6
renal	Insuficiencia renal	14	10.2
	RVU	1	.7
	S. heparrenal	1	.7
	Agenesia renal	1	.7

La tabla 9.97 muestra que la patología renal más diagnosticada fue la insuficiencia renal con un 10.2% de los casos. También hubo un caso de RVU. S. heparrenal y agenesia renal.

Tabla 9.98. Patología hepatobiliar.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Patología	No	118	86.1
hepatobiliar	Colestasis	18	13.1
	Insuf. hepática+ascitis+colestasis	1	0.7

En la tabla 9.98 se evidencia que un 13.1% de los recién nacidos fueron diagnosticados de colestasis. También hubo un caso de insuficiencia hepática con ascitis y colestasis asociada.

Tabla 9.99. Ductus arterioso persistente (DAP).

		Frecuencia	Porcentaje válido
DAP	No	102	76.1
	Sí	32	23.9
	Total	134	100.0

En la tabla 9.99 se evidencia que el 23.9% de los recién nacidos fueron diagnosticados de DAP en algún momento durante su ingreso.

Tabla 9.100. Tratamiento del DAP.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Tratamiento	No	9	28.1
DAP	Ibuprofeno	9	28.1
	Indometacina	8	25.0
	Quirúrgico	3	9.4
	Ibuprofeno+ indometacina	3	9.4

La tabla 9.100 muestra que entre los pacientes diagnosticados de DAP, el 28.1% se resolvió espontáneamente; en cambio, el 71.9% de los casos precisó tratamiento. El 62.5% tratamiento médico (28.1% ibuprofeno; 25% indometacina y 9.4% ambos fármacos) y el 9.4% tratamiento quirúrgico.

Tabla 9.101. Retinopatía del prematuro (ROP).

		Frecuencia	Porcentaje válido
Retinopatía	No	69	61.6
	Grado 1	19	17.0
	Grado 2	3	2.7
	Grado 3	9	8.0
	Plus	12	10.7

En la tabla 9.101 se evidencia que el 38.4% de los recién nacidos presentó algún grado de ROP, siendo los más frecuentes el grado 1 (17%) y la categoría plus (10.7%).

Tabla 9.102. Hemorragia intraventricular (HIV).

		Frecuencia	Porcentaje válido
HIV	No	106	78.5
	HIV grado 1	9	6.7
	HIV grado 2	11	8.1
	HIV grado 3	4	3.0
	HIV grado 4	5	3.7

La tabla 9.102 muestra que un 21.5% de los pacientes fueron diagnosticados de HIV, siendo el grado más frecuente el grado 2 seguido del 1.

Tabla 9.103. Otras alteraciones de la neuroimagen.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Otras alteraciones de la neuroimagen	No	121	91.0
	Leucomalacia periventricular	10	7.5
	Hematomas/hemorragia extracraneal	1	.8
	Hemorragia núcleos de la base	1	.8

En la tabla 9.103 se evidencia que un 9.1% de los recién nacidos presentó otras alteraciones de la neuroimagen, distintas a la HIV, siendo la más frecuente la leucomalacia periventricular (7.5%). Tan sólo hubo un caso de hematoma extracraneal y de hemorragia de los núcleos de la base.

Tabla 9.104. Hidrocefalia.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Hidrocefalia	No	131	96.3
	Sí	5	3.7

La tabla 9.104 muestra que un 3.7% de los pacientes fueron diagnosticados de hidrocefalia.

Tabla 9.105. Trastorno motor.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Trastorno motor	No	88	83.0
	Trastorno motor leve	7	6.6
	Diparesia	4	3.8
	Hemiparesia	4	3.8
	Tetraparesia	3	2.8

La tabla 9.105 muestra que el 17% de los pacientes a los que se les hizo seguimiento neurológico presentó algún tipo de trastorno motor.

Tabla 9.106. Trastorno sensorial.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Trastorno sensorial	No	40	58.0
	Visual	18	26.1
	Auditivo	7	10.1
	Ambos	4	5.8

En la tabla 9.106 se evidencia que el 42% de los pacientes presentó algún tipo de trastorno sensorial (visual y/o auditivo) durante su seguimiento neurológico. El 26.1% fue diagnosticado de trastorno visual (estrabismo, ceguera, miopía, desprendimiento de retina, astigmatismo miópico, nistagmo, S. Brown), el 10.1% de trastorno auditivo (hipoacusia neurosensorial leve, moderada o Grave) y el 5.8% de ambos trastornos.

Tabla 9.107. Retraso cognitivo/psicomotor.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Retraso psicomotor/ cognitivo	No	21	19.6
	Sí, leve	75	70.1
	Sí, moderado	10	9.3
	Sí, moderado +	1	.9

La tabla 9.107 muestra que el 80.3% de los pacientes presentó algún tipo de retraso psicomotor/cognitivo aunque en la mayoría de los casos (70.1%) fue del tipo 2 (leve o inmadurez del desarrollo).

Tabla 9.108. Trastorno de la conducta.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Trastorno de la conducta	No	104	97.2
	Sí	3	2.8

En la tabla 9.108 se evidencia que 3 pacientes (2.8%) fueron diagnosticados de trastorno de la conducta; dos de ellos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad con comorbilidad (oposicionismo desafiante) y un caso con trastorno generalizado del desarrollo (síndrome autista).

Tabla 9.109. Plurideficiencia.

		Frecuencia	Porcentaje válido
Plurideficiencia	No	104	97.2
	Sí	3	2.8

La tabla 9.109 muestra que el 2.8% de los pacientes fue diagnosticado de plurideficiencia.

9.2. Inferencia estadística.

9.2.1. Análisis de comparación de variables cuantitativas entre los recién nacidos con diferentes grados de displasia broncopulmonar.

En la tabla 9.110 se evidencia que no existen diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, entre los pacientes que no tienen DBP y los que la tienen; así como tampoco entre los diferentes grados de DBP.

Tabla 9.110. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la edad de la madre de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5,410	3	1,803	0,062	0,980
Intra-grupos	3092,490	106	29,174		
Total	3097,900	109			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-0,383	1,186	1,000	-3,57	2,81
	Moderada	-0,518	1,710	1,000	-5,12	4,08
	Grave	-0,530	2,159	1,000	-6,34	5,28
Leve	No	0,383	1,186	1,000	-2,81	3,57
	Moderada	-0,135	1,828	1,000	-5,05	4,78
	Grave	-0,147	2,254	1,000	-6,21	5,91
Moderada	No	0,518	1,710	1,000	-4,08	5,12
	Leve	0,135	1,828	1,000	-4,78	5,05
	Grave	-0,012	2,569	1,000	-6,92	6,89
Grave	No	0,530	2,159	1,000	-5,28	6,34
	Leve	0,147	2,254	1,000	-5,91	6,21
	Moderada	0,012	2,569	1,000	-6,89	6,92

Tabla 9.111. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el pH en arteria umbilical de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	0,018	2	0,009	0,829	0,489
Intra-grupos	0,055	5	0,011		
Total	0,073	7			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-0,10250	0,09093	0,932	-0,4239	0,2189
	Moderada	-0,08750	0,09093	1,000	-0,4089	0,2339
Leve	No	0,10250	0,09093	0,932	-0,2189	0,4239
	Moderada	0,01500	0,10500	1,000	-0,3561	0,3861
Moderada	No	0,08750	0,09093	1,000	-0,2339	0,4089
	Leve	-0,01500	0,10500	1,000	-0,3861	0,3561

La tabla 9.111 muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas en el pH de la arteria umbilical, entre los pacientes que no tienen DBP y los que la tienen; así como entre los pacientes con DBP leve y moderada.

Tabla 9.112. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la puntuación de apgar al minuto de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	61,093	3	20,364	5,636	0,001
Intra-grupos	386,600	107	3,613		
Total	447,694	110			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,791	0,420	0,376	-0,34	1,92
	Moderada	2,324(*)	0,582	0,001	0,76	3,89
	Grave	0,731	0,759	1,000	-1,31	2,77
Leve	No	-0,791	0,420	0,376	-1,92	0,34
	Moderada	1,533	0,628	0,098	-0,15	3,22
	Grave	-0,060	0,795	1,000	-2,20	2,08
Moderada	No	-2,324(*)	0,582	0,001	-3,89	-0,76
	Leve	-1,533	0,628	0,098	-3,22	0,15
	Grave	-1,593	0,891	0,460	-3,99	0,80
Grave	No	-0,731	0,759	1,000	-2,77	1,31
	Leve	0,060	0,795	1,000	-2,08	2,20
	Moderada	1,593	0,891	0,460	-0,80	3,99

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.112 se evidencia que existen diferencias significativas en la puntuación de Apgar al minuto de vida, entre los recién nacidos que no tienen DBP y los que tienen DBP moderada; y sin embargo, no existen diferencias significativas entre los recién nacidos sin DBP y los que tienen DBP Grave. La explicación de ello puede ser que algunas DBP Graves sean erróneamente clasificadas como moderadas.

La tabla 9.113 muestra, al igual que en la tabla 3, que existen diferencias significativas en la puntuación de Apgar a los 5 minutos de vida, entre los recién nacidos que no tienen DBP y los que tienen DBP moderada; y sin embargo, no existen diferencias significativas entre los recién nacidos sin DBP y los que tienen DBP Grave. También puede ser debido a un fallo en la clasificación de los distintos tipos de DBP.

Tabla 9.113. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la puntuación de apgar a los 5 minutos de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
Inter-grupos	28,242	3	9,414	4,376	0,006	
Intra-grupos	202,217	94	2,151			
Total	230,459	97				

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,461	0,353	1,000	-0,49	1,41
	Moderada	1,731(*)	0,484	0,003	0,43	3,03
	Grave	0,488	0,630	1,000	-1,21	2,19
Leve	No	-0,461	0,353	1,000	-1,41	0,49
	Moderada	1,269	0,531	0,113	-0,16	2,70
	Grave	0,027	0,667	1,000	-1,77	1,82
Moderada	No	-1,731(*)	0,484	0,003	-3,03	-0,43
	Leve	-1,269	0,531	0,113	-2,70	0,16
	Grave	-1,242	0,744	0,591	-3,25	0,76
Grave	No	-0,488	0,630	1,000	-2,19	1,21
	Leve	-0,027	0,667	1,000	-1,82	1,77
	Moderada	1,242	0,744	0,591	-0,76	3,25

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.114. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la edad gestacional de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
Inter-grupos	170,262	3	56,754	20,709	0,000	
Intra-grupos	306,936	112	2,741			
Total	477,198	115				

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	2,193(*)	0,356	0,000	1,24	3,15
	Moderada	2,100(*)	0,504	0,000	0,75	3,45
	Grave	3,540(*)	0,660	0,000	1,77	5,31
Leve	No	-2,193(*)	0,356	0,000	-3,15	-1,24
	Moderada	-0,093	0,542	1,000	-1,55	1,36
	Grave	1,346	0,689	0,319	-0,50	3,20
Moderada	No	-2,100(*)	0,504	0,000	-3,45	-0,75
	Leve	0,093	0,542	1,000	-1,36	1,55
	Grave	1,440	0,776	0,397	-0,64	3,52
Grave	No	-3,540(*)	0,660	0,000	-5,31	-1,77
	Leve	-1,346	0,689	0,319	-3,20	0,50
	Moderada	-1,440	0,776	0,397	-3,52	0,64

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.114 se evidencia que los niños que tienen algún grado de DBP no muestran diferencias significativas en la edad de gestación; y sin embargo, sí se observan diferencias significativas entre los que no tienen DBP y los que tienen cualquier grado de DBP. La razón de ello puede ser que la edad gestación no influya en la gravedad de la DBP aunque sí en el hecho de tener o no DBP.

Tabla 9.115. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el peso al nacer de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	3041793,886	3	1013931,295	26,416	0,000
Intra-grupos	4298888,114	112	38382,930		
Total	7340682,000	115			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	200,227(*)	42,100	0,000	87,15	313,30
	Moderada	392,420(*)	59,681	0,000	232,12	552,72
	Grave	492,365(*)	78,055	0,000	282,72	702,01
Leve	No	-200,227(*)	42,100	0,000	-313,30	-87,15
	Moderada	192,193(*)	64,153	0,020	19,88	364,50
	Grave	292,139(*)	81,525	0,003	73,17	511,11
Moderada	No	-392,420(*)	59,681	0,000	-552,72	-232,12
	Leve	-192,193(*)	64,153	0,020	-364,50	-19,88
	Grave	99,945	91,847	1,000	-146,75	346,64
Grave	No	-492,365(*)	78,055	0,000	-702,01	-282,72
	Leve	-292,139(*)	81,525	0,003	-511,11	-73,17
	Moderada	-99,945	91,847	1,000	-346,64	146,75

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.115 se evidencia que existen diferencias significativas en el peso al nacimiento, entre los pacientes sin DBP y los que tienen cualquier grado de DBP y que además, esta diferencia es mayor conforme más grave sea la DBP. También se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con DBP leve y los que tienen DBP moderada o Grave, no encontrándose diferencias significativas entre los pacientes con DBP moderada y Grave. Por tanto, podemos concluir que cuanto menor sea el peso al nacimiento, mayor es el riesgo de padecer DBP y de que ésta sea más grave.

Tabla 9.116. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el pH en la primera gasometría de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	0,028	3	0,009	0,694	0,558
Intra-grupos	1,366	100	0,014		
Total	1,394	103			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I- J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,00606	0,02666	1,000	-0,0657	0,0778
	Moderada	0,05289	0,03712	0,944	-0,0470	0,1528
	Grave	0,01789	0,05016	1,000	-0,1171	0,1529
Leve	No	-0,00606	0,02666	1,000	-0,0778	0,0657
	Moderada	0,04684	0,04012	1,000	-0,0611	0,1548
	Grave	0,01184	0,05242	1,000	-0,1293	0,1529
Moderada	No	-0,05289	0,03712	0,944	-0,1528	0,0470
	Leve	-0,04684	0,04012	1,000	-0,1548	0,0611
	Grave	-0,03500	0,05844	1,000	-0,1923	0,1223
Grave	No	-0,01789	0,05016	1,000	-0,1529	0,1171
	Leve	-0,01184	0,05242	1,000	-0,1529	0,1293
	Moderada	0,03500	0,05844	1,000	-0,1223	0,1923

La tabla 9.116 muestra que no existen diferencias significativas en el pH en la primera gasometría, entre los pacientes que no tienen DBP y los que la tienen; así como tampoco existen diferencias significativas entre los distintos grados de DBP. Esto puede ser debido a que una determinación aislada de pH bajo, no tiene por qué ser un factor concluyente a la hora de presentar o no DBP, sino que lo más importante será si esta situación es mantenida o no en el tiempo.

En la tabla 9.117 se evidencia que existen diferencias estadísticamente significativas en los días de estancia en la UCIN, entre los niños que no tienen DBP y los que la tienen. Este resultado es lógico ya que los niños con DBP por lo general, precisan permanecer más tiempo en la UCIN. No se observan diferencias entre los pacientes con DBP leve y moderada aunque sí entre la leve y Grave y entre la moderada y Grave. Estas diferencias en los resultados cuando comparamos distintos grados de DBP, pueden deberse a un sesgo de clasificación de estos niños.

Tabla 9.117. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para los días de estancia en UCI neonatal de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	44861,428	3	14953,809	38,221	0,000		
Intra-grupos	43819,399	112	391,245				
Total	88680,828	115					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-18,857(*)	4,250	,000	-30,27	-7,44
	Moderada	-27,601(*)	6,025	,000	-43,78	-11,42
	Grave	-78,810(*)	7,881	,000	-99,98	-57,64
Leve	No	18,857(*)	4,250	,000	7,44	30,27
	Moderada	-8,744	6,477	1,000	-26,14	8,65
	Grave	-59,952(*)	8,231	,000	-82,06	-37,84
Moderada	No	27,601(*)	6,025	,000	11,42	43,78
	Leve	8,744	6,477	1,000	-8,65	26,14
	Grave	-51,209(*)	9,273	,000	-76,12	-26,30
Grave	No	78,810(*)	7,881	,000	57,64	99,98
	Leve	59,952(*)	8,231	,000	37,84	82,06
	Moderada	51,209(*)	9,273	,000	26,30	76,12

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.118. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para los días de estancia en Unidad de Cuidados medios de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	1274,684	3	424,895	5,606	0,001		
Intra-grupos	8109,172	107	75,787				
Total	9383,856	110					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-2,710	1,915	0,960	-7,86	2,44
	Moderada	-8,414(*)	2,656	0,012	-15,55	-1,28
	Grave	-11,845(*)	4,047	0,025	-22,72	-0,97
Leve	No	2,710	1,915	0,960	-2,44	7,86
	Moderada	-5,705	2,877	0,299	-13,44	2,03
	Grave	-9,135	4,195	0,190	-20,41	2,14
Moderada	No	8,414(*)	2,656	0,012	1,28	15,55
	Leve	5,705	2,877	0,299	-2,03	13,44
	Grave	-3,431	4,581	1,000	-15,75	8,88
Grave	No	11,845(*)	4,047	0,025	0,97	22,72
	Leve	9,135	4,195	0,190	-2,14	20,41
	Moderada	3,431	4,581	1,000	-8,88	15,75

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.118 se evidencia que cuando se tienen en cuenta los días de estancia en la Unidad de Cuidados Medios, no existen diferencias significativas entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP leve, aunque sí se evidencian cuando se compara con la DBP moderada y Grave. Tampoco existen diferencias significativas entre los distintos grados de DBP.

Tabla 9.119. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la FiO₂ al tercer día de vida de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	16,241	3	5,414	0,821	0,485
Intra-grupos	738,957	112	6,598		
Total	755,198	115			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-0,012	0,552	1,000	-1,49	1,47
	Moderada	1,105	0,782	0,964	-1,00	3,21
	Grave	-0,444	1,023	1,000	-3,19	2,30
Leve	No	0,012	0,552	1,000	-1,47	1,49
	Moderada	1,117	0,841	1,000	-1,14	3,38
	Grave	-0,433	1,069	1,000	-3,30	2,44
Moderada	No	-1,105	0,782	,964	-3,21	1,00
	Leve	-1,117	0,841	1,000	-3,38	1,14
	Grave	-1,549	1,204	1,000	-4,78	1,68
Grave	No	0,444	1,023	1,000	-2,30	3,19
	Leve	0,433	1,069	1,000	-2,44	3,30
	Moderada	1,549	1,204	1,000	-1,68	4,78

En la tabla 9.119 se evidencia que no existen diferencias significativas en la FiO₂ al 3° día de vida, entre los pacientes con y sin DBP así como entre los diferentes grados de DBP. En los últimos años se ha intentado ser más restrictivo en cuanto a la FiO₂ máxima administrada a los recién nacidos dado el conocimiento de que la hiperoxia interviene en la patogenia de la DBP. En la tabla 16, podemos observar que la FiO₂ media al 3° día de vida fue de 31.89, la cual no es muy elevada. Esto podría explicar la ausencia de diferencias significativas.

Tabla 9.120. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la FiO₂ al séptimo día de vida de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	6,183	3	2,061	0,816	0,488
Intra-grupos	283,023	112	2,527		
Total	289,207	115			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-0,319	0,342	1,000	-1,24	0,60
	Moderada	-0,580	0,484	1,000	-1,88	0,72
	Grave	-0,635	0,633	1,000	-2,34	1,07
Leve	No	0,319	0,342	1,000	-0,60	1,24
	Moderada	-0,261	0,521	1,000	-1,66	1,14
	Grave	-0,316	0,661	1,000	-2,09	1,46
Moderada	No	0,580	0,484	1,000	-0,72	1,88
	Leve	0,261	0,521	1,000	-1,14	1,66
	Grave	-0,055	0,745	1,000	-2,06	1,95
Grave	No	0,635	0,633	1,000	-1,07	2,34
	Leve	0,316	0,661	1,000	-1,46	2,09
	Moderada	0,055	0,745	1,000	-1,95	2,06

La tabla 9.120 muestra, al igual que en la tabla anterior, la ausencia de diferencias significativas en la FiO₂ al 7º día de vida entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen distintos grados de DBP. La razón puede ser la misma que la expuesta anteriormente. La FiO₂ media al 7º día de vida es de 26.41.

La tabla 9.121 muestra que existen diferencias significativas en la FiO₂ al 28º día de vida, entre los pacientes que no tienen DBP y los que la tienen, no evidenciándose diferencias significativas cuando se comparan los diferentes grados de DBP. Si comparamos estos resultados con las tablas 11 y 12, podemos concluir que influye más en la patogenia de la DBP, el efecto mantenido en el tiempo del oxígeno que el efecto agudo.

Tabla 9.121. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la FiO₂ al 28º día de vida de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	193,364	3	64,455	32,614	0,000
Intra-grupos	219,367	111	1,976		
Total	412,730	114			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-2,817(*)	0,303	0,000	-3,63	-2,00
	Moderada	-2,330(*)	0,429	0,000	-3,48	-1,18
	Grave	-1,627(*)	0,561	0,027	-3,13	-0,12
Leve	No	2,817(*)	0,303	0,000	2,00	3,63
	Moderada	0,487	0,460	1,000	-0,75	1,72
	Grave	1,190	0,585	0,265	-0,38	2,76
Moderada	No	2,330(*)	0,429	0,000	1,18	3,48
	Leve	-0,487	0,460	1,000	-1,72	0,75
	Grave	0,703	0,659	1,000	-1,07	2,47
Grave	No	1,627(*)	0,561	0,027	0,12	3,13
	Leve	-1,190	0,585	0,265	-2,76	0,38
	Moderada	-0,703	0,659	1,000	-2,47	1,07

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.122. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para los días de ventilación mecánica de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	24760,791	3	8253,597	76,374	0,000
Intra-grupos	12103,649	112	108,068		
Total	36864,440	115			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-8,515(*)	2,234	0,001	-14,52	-2,52
	Moderada	-11,513(*)	3,167	0,003	-20,02	-3,01
	Grave	-62,238(*)	4,142	0,000	-73,36	-51,11
Leve	No	8,515(*)	2,234	0,001	2,52	14,52
	Moderada	-2,998	3,404	1,000	-12,14	6,15
	Grave	-53,723(*)	4,326	0,000	-65,34	-42,10
Moderada	No	11,513(*)	3,167	0,003	3,01	20,02
	Leve	2,998	3,404	1,000	-6,15	12,14
	Grave	-50,725(*)	4,874	0,000	-63,82	-37,64
Grave	No	62,238(*)	4,142	0,000	51,11	73,36
	Leve	53,723(*)	4,326	0,000	42,10	65,34
	Moderada	50,725(*)	4,874	0,000	37,64	63,82

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.122 se evidencia que existen diferencias significativas en los días de ventilación mecánica, entre los pacientes que no tienen DBP y los que la tienen; así como entre los binomios DBP leve-Grave y DBP moderada- Grave, no evidenciándose diferencias entre la DBP leve y moderada. Los resultados de esta tabla son obvios. Cuanto mayor es el número de días de ventilación mecánica, mayor es el riesgo de presentar DBP y de que ésta sea grave.

Tabla 9.123. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para los días de oxigenoterapia de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	227403,143	3	75801,048	38,821	0,000
Intra-grupos	214780,927	110	1952,554		
Total	442184,070	113			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-36,765(*)	9,495	0,001	-62,28	-11,25
	Moderada	-67,133(*)	13,461	0,000	-103,30	-30,97
	Grave	-204,425(*)	20,531	0,000	-259,59	-149,26
Leve	No	36,765(*)	9,495	0,001	11,25	62,28
	Moderada	-30,368	14,469	0,229	-69,24	8,51
	Grave	-167,661(*)	21,206	0,000	-224,64	-110,69
Moderada	No	67,133(*)	13,461	0,000	30,97	103,30
	Leve	30,368	14,469	0,229	-8,51	69,24
	Grave	-137,292(*)	23,253	0,000	-199,77	-74,82
Grave	No	204,425(*)	20,531	0,000	149,26	259,59
	Leve	167,661(*)	21,206	0,000	110,69	224,64
	Moderada	137,292(*)	23,253	0,000	74,82	199,77

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.123 se evidencia que cuando se tienen en cuenta los días de oxigenoterapia en general (no solamente los días con ventilación mecánica), también se observan diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP y que además, esta diferencia es mayor conforme más grave sea la DBP. Al igual que en la tabla anterior, no se evidencian diferencias significativas entre la DBP leve y moderada aunque sí entre los demás tipos de DBP.

Tabla 9.124. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el número de dosis de surfactante recibidas de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	23,707	3	7,902	10,587	0,000
Intra-grupos	83,603	112	0,746		
Total	107,310	115			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-0,641(*)	0,186	0,005	-1,14	-0,14
	Moderada	-1,223(*)	0,263	0,000	-1,93	-0,52
	Grave	-1,048(*)	0,344	0,017	-1,97	-0,12
Leve	No	0,641(*)	0,186	0,005	0,14	1,14
	Moderada	-0,583	0,283	0,250	-1,34	0,18
	Grave	-0,407	0,360	1,000	-1,37	0,56
Moderada	No	1,223(*)	0,263	0,000	0,52	1,93
	Leve	0,583	0,283	0,250	-0,18	1,34
	Grave	0,176	0,405	1,000	-0,91	1,26
Grave	No	1,048(*)	0,344	0,017	0,12	1,97
	Leve	0,407	0,360	1,000	-0,56	1,37
	Moderada	-0,176	0,405	1,000	-1,26	0,91

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.124 se evidencia que existen diferencias estadísticamente significativas, en el número de dosis de surfactante, entre los pacientes que no tienen DBP y los que la tienen; aunque estas diferencias no se observan entre los diferentes grados de DBP. Los resultados son obvios ya que los recién nacidos con mayor grado de EMH son los que reciben más tiempo de oxigenoterapia (y por tanto más riesgo de DBP) y más dosis de surfactante.

La tabla 9.125 muestra que existen diferencias significativas, en el número de días con CPAP, entre los recién nacidos con y sin DBP así como entre los diferentes grados de DBP excepto entre la DBP moderada y Grave, lo cual puede ser explicado también por un sesgo de clasificación.

Tabla 9.125. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) el número de días de CPAP de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	2534,131	3	844,710	26,889	0,000		
Intra-grupos	3487,034	111	31,415				
Total	6021,165	114					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-6,198(*)	1,204	0,000	-9,43	-2,96
	Moderada	-11,785(*)	1,707	0,000	-16,37	-7,20
	Grave	-13,849(*)	2,395	0,000	-20,28	-7,42
Leve	No	6,198(*)	1,204	0,000	2,96	9,43
	Moderada	-5,587(*)	1,835	0,017	-10,52	-0,66
	Grave	-7,652(*)	2,488	0,016	-14,33	-0,97
Moderada	No	11,785(*)	1,707	0,000	7,20	16,37
	Leve	5,587(*)	1,835	0,017	0,66	10,52
	Grave	-2,064	2,766	1,000	-9,50	5,37
Grave	No	13,849(*)	2,395	0,000	7,42	20,28
	Leve	7,652(*)	2,488	0,016	0,97	14,33
	Moderada	2,064	2,766	1,000	-5,37	9,50

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.126. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el número de días de nutrición parenteral de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	14033,312	3	4677,771	43,562	0,000		
Intra-grupos	10952,924	102	107,382				
Total	24986,236	105					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-12,483(*)	2,350	0,000	-18,81	-6,16
	Moderada	-18,216(*)	3,282	0,000	-27,05	-9,39
	Grave	-45,466(*)	4,440	0,000	-57,41	-33,52
Leve	No	12,483(*)	2,350	0,000	6,16	18,81
	Moderada	-5,733	3,557	0,661	-15,30	3,84
	Grave	-32,983(*)	4,648	0,000	-45,49	-20,48
Moderada	No	18,216(*)	3,282	0,000	9,39	27,05
	Leve	5,733	3,557	0,661	-3,84	15,30
	Grave	-27,250(*)	5,181	0,000	-41,19	-13,31
Grave	No	45,466(*)	4,440	0,000	33,52	57,41
	Leve	32,983(*)	4,648	0,000	20,48	45,49
	Moderada	27,250(*)	5,181	0,000	13,31	41,19

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.126 podemos observar que existen diferencias estadísticamente significativas en el número de días de nutrición parenteral, entre los pacientes con y sin DBP, así como entre los distintos grados de DBP salvo entre la DBP leve y moderada. Los pacientes con DBP precisan más días de nutrición parenteral ya que tardan más tiempo en alcanzar la nutrición enteral debido a un mayor agotamiento al alimentarse por vía enteral por su dependencia al oxígeno. Sería interesante estudiar si el número de días de nutrición parenteral tiene también una relación causal.

Tabla 9.127. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el número de días de vida al inicio de la alimentación enteral de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	262,277	3	87,426	9,123	0,000
Intra-grupos	862,500	90	9,583		
Total	1124,777	93			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-2,944(*)	0,749	0,001	-4,96	-0,92
	Moderada	-2,111	0,988	0,212	-4,78	0,55
	Grave	-6,944(*)	1,836	0,002	-11,90	-1,99
Leve	No	2,944(*)	0,749	0,001	0,92	4,96
	Moderada	0,833	1,087	1,000	-2,10	3,77
	Grave	-4,000	1,892	0,223	-9,10	1,10
Moderada	No	2,111	0,988	0,212	-0,55	4,78
	Leve	-0,833	1,087	1,000	-3,77	2,10
	Grave	-4,833	1,998	0,106	-10,22	0,56
Grave	No	6,944(*)	1,836	0,002	1,99	11,90
	Leve	4,000	1,892	0,223	-1,10	9,10
	Moderada	4,833	1,998	0,106	-0,56	10,22

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.127 se evidencia que existen diferencias significativas en el número de días de vida al inicio de la alimentación enteral, entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP leve y Grave. Dichas diferencias no se observan con la DBP moderada y entre los diferentes grados de DBP. Como ya hemos explicado anteriormente, los pacientes con DBP tienen un retraso significativo en la introducción de la alimentación enteral. Estos resultados son subsidiarios de ajustes posteriores para comprobar si el retraso en el inicio de la alimentación enteral tiene también una relación causal.

Tabla 9.128. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el número de días de vida en que alcanzan la alimentación enteral completa los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	10667,818	3	3555,939	25,193	0,000
Intra-grupos	12703,086	90	141,145		
Total	23370,904	93			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-11,979(*)	2,906	0,001	-19,82	-4,14
	Moderada	-19,229(*)	3,785	0,000	-29,44	-9,02
	Grave	-50,145(*)	7,044	0,000	-69,15	-31,14
Leve	No	11,979(*)	2,906	0,001	4,14	19,82
	Moderada	-7,250	4,200	0,527	-18,58	4,08
	Grave	-38,167(*)	7,275	0,000	-57,79	-18,54
Moderada	No	19,229(*)	3,785	0,000	9,02	29,44
	Leve	7,250	4,200	0,527	-4,08	18,58
	Grave	-30,917(*)	7,669	0,001	-51,61	-10,23
Grave	No	50,145(*)	7,044	0,000	31,14	69,15
	Leve	38,167(*)	7,275	0,000	18,54	57,79
	Moderada	30,917(*)	7,669	0,001	10,23	51,61

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.128 podemos observar que existen diferencias significativas en el número de días de vida en que se alcanza la nutrición enteral completa, entre los niños con y sin DBP. Además se evidencia que los niños con broncodisplasia de mayor severidad, han tardado más tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa; lo que a priori podría pensarse que se debe a un estado clínico que ha dificultado la introducción de la alimentación. Estos hallazgos son susceptibles de ser analizados tras ajuste por número de días con oxígeno y ventilación mecánica (invasiva y no invasiva). Existen también diferencias significativas entre los distintos grados de DBP salvo entre la DBP leve y moderada.

En la tabla 9.129 se evidencia que no existen diferencias significativas en el valor máximo de la bilirrubina total, entre los pacientes con y sin DBP así como entre los distintos grados de DBP.

Tabla 9.129. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el valor máximo de la bilirrubina total de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	13,615	3	4,538	0,497	0,685
Intra-grupos	647,682	71	9,122		
Total	661,296	74			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-0,00039	0,81168	1,000	-2,2035	2,2027
	Moderada	1,44140	1,2271	1,000	-1,8893	4,7721
	Grave	-0,26956	1,8009	1,000	-5,1577	4,6186
Leve	No	0,00039	0,8116	1,000	-2,2027	2,2035
	Moderada	1,44179	1,3263	1,000	-2,1583	5,0418
	Grave	-0,26917	1,8699	1,000	-5,3447	4,8063
Moderada	No	-1,44140	1,2271	1,000	-4,7721	1,8893
	Leve	-1,44179	1,3263	1,000	-5,0418	2,1583
	Grave	-1,71095	2,0842	1,000	-7,3679	3,9460
Grave	No	0,26956	1,8009	1,000	-4,6186	5,1577
	Leve	0,26917	1,8699	1,000	-4,8063	5,3447
	Moderada	1,71095	2,0842	1,000	-3,9460	7,3679

Tabla 9.130. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el número de horas de fototerapia recibidas de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2075,133	3	691,711	0,302	0,824
Intra-grupos	199164,867	87	2289,251		
Total	201240,000	90			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-10,033	11,947	1,000	-42,29	22,22
	Moderada	-4,242	16,496	1,000	-48,78	40,30
	Grave	6,558	22,384	1,000	-53,88	66,99
Leve	No	10,033	11,947	1,000	-22,22	42,29
	Moderada	5,791	18,123	1,000	-43,14	54,72
	Grave	16,591	23,609	1,000	-47,15	80,33
Moderada	No	4,242	16,496	1,000	-40,30	48,78
	Leve	-5,791	18,123	1,000	-54,72	43,14
	Grave	10,800	26,206	1,000	-59,96	81,56
Grave	No	-6,558	22,384	1,000	-66,99	53,88
	Leve	-16,591	23,609	1,000	-80,33	47,15
	Moderada	-10,800	26,206	1,000	-81,56	59,96

La tabla 9.130 muestra, al igual que en la tabla anterior, que no existen diferencias significativas en el número de horas de fototerapia recibidas, tanto cuando comparamos los pacientes con y sin DBP, como cuando comparamos entre sí los distintos grados de DBP.

Tabla 9.131. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de proteína C reactiva (PCR) máxima de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1161,093	3	387,031	16,770	0,000
Intra-grupos	2400,248	104	23,079		
Total	3561,341	107			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-1,7902	1,1105	0,660	-4,777	1,197
	Moderada	-6,0996(*)	1,4675	0,000	-10,047	-2,152
	Grave	-11,9829(*)	1,9171	0,000	-17,139	-6,826
Leve	No	1,7902	1,1105	0,660	-1,197	4,777
	Moderada	-4,3094	1,6218	0,055	-8,671	0,053
	Grave	-10,1927(*)	2,0376	0,000	-15,673	-4,712
Moderada	No	6,0996(*)	1,4675	0,000	2,152	10,047
	Leve	4,3094	1,6218	0,055	-,053	8,671
	Grave	-5,8833	2,2522	0,062	-11,941	0,174
Grave	No	11,9829(*)	1,9171	0,000	6,826	17,139
	Leve	10,1927(*)	2,0376	0,000	4,712	15,673
	Moderada	5,8833	2,2522	0,062	-,174	11,941

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.131 se evidencia que existen diferencias significativas en la cifra máxima de PCR, entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP moderada y Grave así como cuando comparamos la DBP leve con la Grave. Estos resultados indican que la patología infecciosa se relaciona, como así lo apunta la literatura, con grados más severos de DBP.

Tabla 9.132. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el número de días con antibioterapia de los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	18174,452	3	6058,151	39,251	0,000
Intra-grupos	17286,470	112	154,343		
Total	35460,922	115			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-12,291(*)	2,670	0,000	-19,46	-5,12
	Moderada	-14,669(*)	3,785	0,001	-24,83	-4,50
	Grave	-51,032(*)	4,950	0,000	-64,33	-37,74
Leve	No	12,291(*)	2,670	0,000	5,12	19,46
	Moderada	-2,378	4,068	1,000	-13,30	8,55
	Grave	-38,740(*)	5,170	0,000	-52,63	-24,85
Moderada	No	14,669(*)	3,785	0,001	4,50	24,83
	Leve	2,378	4,068	1,000	-8,55	13,30
	Grave	-36,363(*)	5,824	0,000	-52,01	-20,72
Grave	No	51,032(*)	4,950	0,000	37,74	64,33
	Leve	38,740(*)	5,170	0,000	24,85	52,63
	Moderada	36,363(*)	5,824	0,000	20,72	52,01

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.132 observamos que existen diferencias significativas, en el número de días de antibioterapia, al comparar los pacientes con y sin DBP así como los distintos grados de DBP, salvo cuando comparamos la DBP leve con la moderada. Estas dos últimas tablas reafirman que la infección e inflamación perinatal son dos puntos clave en la patogenia de la DBP.

En la tabla 9.133 observamos que existen diferencias significativas, en el número de dosis de EPO, entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP moderada, no evidenciándose con los otros grados de DBP, posiblemente debido al sesgo de clasificación comentado anteriormente. Dichas diferencias también se observan al comparar la DBP moderada con la Grave. Esta posible relación entre la DBP y el número de dosis de EPO, puede estar influenciada por la EG ya que éste es un criterio de indicación para la administración de EPO, de forma que el hecho de que los pacientes con DBP reciban mayor número de dosis que los que no tienen DBP se deba a una edad gestacional menor. Esta posible relación causal se verá tras efectuar un ajuste por EG.

En la tabla 9.134 se evidencia que existen diferencias significativas en el número de transfusiones, entre los pacientes con y sin DBP así como entre los distintos grados de DBP excepto entre la DBP leve y moderada. Estos resultados indican que los pacientes con DBP reciben mayor número de transfusiones, lo cual puede estar en relación con su gravedad. Por tanto, debe ajustarse por FiO₂ y días de ventilación mecánica.

Tabla 9.133. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el número de dosis de eritropoyetina recibidas en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	388,214	3	129,405	6,315	0,001
Intra-grupos	2274,707	111	20,493		
Total	2662,922	114			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-2,508	0,983	0,072	-5,15	0,13
	Moderada	-5,001(*)	1,379	0,003	-8,71	-1,30
	Grave	1,603	1,804	1,000	-3,24	6,45
Leve	No	2,508	0,983	0,072	-0,13	5,15
	Moderada	-2,493	1,489	0,581	-6,49	1,51
	Grave	4,112	1,889	0,190	-0,96	9,19
Moderada	No	5,001(*)	1,379	0,003	1,30	8,71
	Leve	2,493	1,489	0,581	-1,51	6,49
	Grave	6,604(*)	2,122	0,014	0,90	12,31
Grave	No	-1,603	1,804	1,000	-6,45	3,24
	Leve	-4,112	1,889	0,190	-9,19	0,96
	Moderada	-6,604(*)	2,122	0,014	-12,31	-0,90

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.134. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el número de transfusiones de plasma o crioprecipitado recibidas en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	498,679	3	166,226	32,939	0,000
Intra-grupos	565,209	112	5,047		
Total	1063,888	115			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-2,238(*)	0,483	0,000	-3,53	-0,94
	Moderada	-2,315(*)	0,684	0,006	-4,15	-0,48
	Grave	-8,381(*)	0,895	0,000	-10,78	-5,98
Leve	No	2,238(*)	0,483	0,000	0,94	3,53
	Moderada	-0,077	0,736	1,000	-2,05	1,90
	Grave	-6,143(*)	0,935	0,000	-8,65	-3,63
Moderada	No	2,315(*)	0,684	0,006	0,48	4,15
	Leve	0,077	0,736	1,000	-1,90	2,05
	Grave	-6,066(*)	1,053	0,000	-8,89	-3,24
Grave	No	8,381(*)	0,895	0,000	5,98	10,78
	Leve	6,143(*)	0,935	0,000	3,63	8,65
	Moderada	6,066(*)	1,053	0,000	3,24	8,89

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.135. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de hemoglobina al 3º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	53,726	3	17,909	2,791	0,046
Intra-grupos	506,960	79	6,417		
Total	560,686	82			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	1,7304	0,6785	0,076	-0,106	3,567
	Moderada	0,2554	0,8211	1,000	-1,967	2,478
	Grave	2,0304	1,1929	0,556	-1,198	5,259
Leve	No	-1,7304	0,6785	0,076	-3,567	0,106
	Moderada	-1,4750	0,9250	0,689	-3,978	1,028
	Grave	0,3000	1,2666	1,000	-3,128	3,728
Moderada	No	-0,2554	0,8211	1,000	-2,478	1,967
	Leve	1,4750	0,9250	0,689	-1,028	3,978
	Grave	1,7750	1,3484	1,000	-1,874	5,424
Grave	No	-2,0304	1,1929	0,556	-5,259	1,198
	Leve	-0,3000	1,2666	1,000	-3,728	3,128
	Moderada	-1,7750	1,3484	1,000	-5,424	1,874

Tabla 9.136. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de hemoglobina al 7º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	31,675	3	10,558	1,703	0,174
Intra-grupos	434,030	70	6,200		
Total	465,705	73			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	1,3421	0,6879	0,330	-0,526	3,210
	Moderada	1,4532	0,9231	0,720	-1,053	3,960
	Grave	0,8564	1,0242	1,000	-1,925	3,637
Leve	No	-1,3421	0,6879	0,330	-3,210	0,526
	Moderada	0,1111	0,9995	1,000	-2,603	2,825
	Grave	-0,4857	1,0935	1,000	-3,455	2,484
Moderada	No	-1,4532	0,9231	0,720	-3,960	1,053
	Leve	-0,1111	0,9995	1,000	-2,825	2,603
	Grave	-0,5968	1,2549	1,000	-4,004	2,811
Grave	No	-0,8564	1,0242	1,000	-3,637	1,925
	Leve	0,4857	1,0935	1,000	-2,484	3,455
	Moderada	0,5968	1,2549	1,000	-2,811	4,004

A pesar de los resultados de la tabla anterior, en la tabla 9.135 observamos que no existen diferencias significativas, en la cifra de hemoglobina al 3° día, tanto al comparar los pacientes con y sin DBP como al comparar los distintos grados de DBP.

En la tabla 9.136 tampoco se evidencian diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos las cifras de hemoglobina al 7° día de vida entre los pacientes con y sin DBP, así como entre los diferentes grados de DBP.

Al igual que en la tabla 9.135 y 9.136, la tabla 9.137 muestra ausencia de diferencias estadísticamente significativas, en la cifra de hemoglobina al 28° día de vida, entre los pacientes con y sin DBP, y al comparar los diferentes grados de DBP.

Tabla 9.137. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de hemoglobina al 28° día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	9,731	3	3,244	1,686	0,177
Intra-grupos	150,075	78	1,924		
Total	159,806	81			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,4144	,3553	1,000	-0,547	1,376
	Moderada	0,3822	,4505	1,000	-0,837	1,602
	Grave	-0,8057	,5743	0,988	-2,361	0,749
Leve	No	-0,4144	,3553	1,000	-1,376	0,547
	Moderada	-0,0322	,4683	1,000	-1,300	1,235
	Grave	-1,2201	,5883	0,248	-2,813	0,373
Moderada	No	-0,3822	,4505	1,000	-1,602	0,837
	Leve	0,0322	,4683	1,000	-1,235	1,300
	Grave	-1,1879	,6503	0,429	-2,948	0,573
Grave	No	0,8057	,5743	0,988	-0,749	2,361
	Leve	1,2201	,5883	0,248	-0,373	2,813
	Moderada	1,1879	,6503	0,429	-0,573	2,948

La tabla 9.138 muestra ausencia de diferencias estadísticamente significativas, en la cifra de plaquetas al 3° día de vida, entre los pacientes que no tienen DBP y los que la tienen, observándose también entre los diferentes grados de DBP.

Tabla 9.138. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de plaquetas al 3º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	51012695799,458	3	17004231933,153	1,908	0,135
Intra-grupos	695055694444,445	78	8910970441,596		
Total	746068390243,903	81			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	19122,222	25368,68	1,000	-49556,15	87800,59
	Moderada	73138,889	30669,24	0,117	-9889,21	156166,99
	Grave	21622,222	44499,61	1,000	-98847,61	142092,05
Leve	No	-19122,222	25368,68	1,000	-87800,59	49556,15
	Moderada	54016,667	34469,25	,727	-39298,86	147332,20
	Grave	2500,000	47198,96	1,000	-125277,55	130277,55
Moderada	No	-73138,889	30669,24	0,117	-156166,99	9889,21
	Leve	-54016,667	34469,25	0,727	-147332,20	39298,86
	Grave	-51516,667	50247,13	1,000	-187546,26	84512,93
Grave	No	-21622,222	44499,61	1,000	-142092,05	98847,61
	Leve	-2500,000	47198,96	1,000	-130277,55	125277,55
	Moderada	51516,667	50247,13	1,000	-84512,93	187546,26

Tabla 9.139. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de plaquetas al 7º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	319276071021,022	3	106425357007,008	7,318	0,000
Intra-grupos	988947428978,979	68	14543344543,809		
Total	1308223500000,000	71			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	63868,919	33469,846	0,363	-27089,86	154827,7
	Moderada	156474,474(*)	44821,764	0,005	34665,34	278283,6
	Grave	192418,919(*)	53074,986	0,003	48180,56	336657,2
Leve	No	-63868,919	33469,846	0,363	-154827,70	27089,86
	Moderada	92605,556	48405,520	0,360	-38942,91	224154,0
	Grave	128550,000	56134,285	0,151	-24002,42	281102,4
Moderada	No	-156474,474(*)	44821,764	0,005	-278283,60	-34665,3
	Leve	-92605,556	48405,520	0,360	-224154,02	38942,91
	Grave	35944,444	63559,562	1,000	-136787,15	208676,0
Grave	No	-192418,919(*)	53074,986	0,003	-336657,28	-48180,5
	Leve	-128550,000	56134,285	0,151	-281102,42	24002,42
	Moderada	-35944,444	63559,562	1,000	-208676,04	136787,1

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

La tabla 9.139 muestra diferencias estadísticamente significativas al comparar la cifra de plaquetas al 7º día de vida, entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP moderada y Grave, lo cual no se evidencia cuando se comparan los diferentes grados de DBP entre sí. Se observa que conforme más Grave es la DBP, la cifra de plaquetas es menor. Esto puede deberse a que la trombopenia es un hallazgo frecuente en la infección, la cual, como ya hemos comentado anterior, es un factor patogénico de la DBP.

En la tabla 9.140 observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en la cifra de plaquetas al 28º día de vida, entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP Grave, sin evidenciarse en el resto de las comparaciones. La explicación puede ser la misma que la expuesta en la tabla anterior.

Tabla 9.140. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de plaquetas al 28º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	270608190351,598	3	90202730117,200	3,363	0,023		
Intra-grupos	1958269689715,286	73	26825612187,881				
Total	2228877880066,883	76					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	89799,179	42800,018	0,236	-26276,87	205875,23
	Moderada	95641,940	57245,021	0,594	-59609,76	250893,64
	Grave	189782,031(*)	68341,281	0,042	4436,65	375127,41
Leve	No	-89799,179	42800,018	0,236	-205875,23	26276,87
	Moderada	5842,761	58585,264	1,000	-153043,76	164729,28
	Grave	99982,852	69467,773	0,926	-88417,64	288383,34
Moderada	No	-95641,940	57245,021	0,594	-250893,64	59609,76
	Leve	-5842,761	58585,264	1,000	-164729,28	153043,76
	Grave	94140,091	79189,155	1,000	-120625,33	308905,51
Grave	No	-189782,03(*)	68341,281	0,042	-375127,41	-4436,65
	Leve	-99982,852	69467,773	0,926	-288383,34	88417,64
	Moderada	-94140,091	79189,155	1,000	-308905,51	120625,33

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.141 se evidencia que existen diferencias estadísticamente significativas en la cifra de leucocitos al 3º día de vida, solamente, al comparar los pacientes que no tienen DBP con los que tienen DBP Grave; lo mismo sucede cuando se compara la DBP moderada con la Grave. La leucocitosis es un reactante de fase aguda, y como ya se ha mencionado anteriormente, la infección es clave en la patogenia de la DBP.

Tabla 9.141. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de leucocitos al 3º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	771462186,157	3	257154062,052	4,317	0,007
Intra-grupos	4587193649,399	77	59573943,499		
Total	5358655835,556	80			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-4469,013	2111,714	0,225	-10187,81	1249,78
	Moderada	-293,311	2507,660	1,000	-7084,38	6497,75
	Grave	-11423,64(*)	3638,496	0,014	-21277,16	-1570,13
Leve	No	4469,013	2111,714	0,225	-1249,78	10187,81
	Moderada	4175,702	2846,044	0,878	-3531,75	11883,15
	Grave	-6954,632	3879,466	0,462	-17460,72	3551,46
Moderada	No	293,311	2507,660	1,000	-6497,75	7084,38
	Leve	-4175,70	2846,044	0,878	-11883,15	3531,75
	Grave	-11130,33(*)	4108,441	0,050	-22256,52	-4,15
Grave	No	11423,64(*)	3638,496	0,014	1570,13	21277,16
	Leve	6954,632	3879,466	0,462	-3551,46	17460,72
	Moderada	11130,33(*)	4108,441	0,050	4,15	22256,52

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.142. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de leucocitos al 7º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	490288825,286	3	163429608,429	1,423	0,243
Intra-grupos	8037459477,755	70	114820849,682		
Total	8527748303,041	73			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-3353,632	2960,176	1,000	-11391,41	4684,15
	Moderada	-7377,354	3972,339	0,405	-18163,46	3408,75
	Grave	-4547,989	4407,333	1,000	-16515,24	7419,26
Leve	No	3353,632	2960,176	1,000	-4684,15	11391,41
	Moderada	-4023,722	4301,036	1,000	-15702,35	7654,90
	Grave	-1194,357	4705,743	1,000	-13971,88	11583,17
Moderada	No	7377,354	3972,339	0,405	-3408,75	18163,46
	Leve	4023,722	4301,036	1,000	-7654,90	15702,35
	Grave	2829,365	5400,079	1,000	-11833,49	17492,22
Grave	No	4547,989	4407,333	1,000	-7419,26	16515,24
	Leve	1194,357	4705,743	1,000	-11583,17	13971,88
	Moderada	-2829,365	5400,079	1,000	-17492,22	11833,49

La tabla 9.142 muestra, a diferencia de la tabla anterior, la ausencia de diferencias significativas al comparar la cifra de leucocitos al 7º día de vida, entre los pacientes con y sin DBP; al igual que cuando se comparan entre sí los distintos grados de DBP.

La tabla 9.143, al igual que la tabla anterior, muestra también la ausencia de diferencias significativas en la cifra de leucocitos al 28º día de vida, entre los pacientes con y sin DBP así como entre los diferentes grados de DBP.

La tabla 9.144 muestra diferencias significativas cuando se compara la TAM al 3º día de vida entre los pacientes sin DBP y los pacientes con DBP Grave, observándose algo más de 10 puntos de diferencia entre ambas. La explicación de ello puede ser que en caso de inestabilidad hemodinámica, los requerimientos de oxígeno suelen ser mayores. Además, la hipotensión puede aparecer en el contexto de una infección, la cual, ya hemos dicho que interviene en la patogenia de la DBP. Estas diferencias, sin embargo, no se evidencian con el resto de comparaciones.

Tabla 9.143. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de leucocitos al 28º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	66215295,849	3	22071765,283	0,758	0,521
Intra-grupos	2241510472,102	77	29110525,612		
Total	2307725767,951	80			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-2014,266	1390,813	0,910	-5780,76	1752,23
	Moderada	-280,887	1759,393	1,000	-5045,55	4483,77
	Grave	-1210,261	2239,383	1,000	-7274,80	4854,28
Leve	No	2014,266	1390,813	0,910	-1752,23	5780,76
	Moderada	1733,379	1821,384	1,000	-3199,16	6665,92
	Grave	804,005	2288,409	1,000	-5393,30	7001,31
Moderada	No	280,887	1759,393	1,000	-4483,77	5045,55
	Leve	-1733,379	1821,384	1,000	-6665,92	3199,16
	Grave	-929,374	2529,411	1,000	-7779,34	5920,59
Grave	No	1210,261	2239,383	1,000	-4854,28	7274,80
	Leve	-804,005	2288,409	1,000	-7001,31	5393,30
	Moderada	929,374	2529,411	1,000	-5920,59	7779,34

En la tabla 9.145, solamente se observan diferencias significativas cuando se compara la TAM al 7º día de vida entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP leve, con una diferencia de 6 puntos; aunque la diferencia con la DBP Grave está también muy cercana a la significación.

La tabla 9.146 muestra, a diferencia de las anteriores tablas, que no existen diferencias significativas cuando se compara la TAM al 28º día de vida entre los pacientes con y sin DBP; así como tampoco se observa al comparar entre sí los distintos grados de DBP.

Tabla 9.144. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de tensión arterial media (TAM) al 3º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	902,471	3	300,824	5,154	0,003		
Intra-grupos	4785,854	82	58,364				
Total	5688,326	85					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	4,766	2,005	0,119	-0,66	10,19
	Moderada	4,766	2,559	0,397	-2,15	11,68
	Grave	10,480(*)	3,095	0,007	2,11	18,85
Leve	No	-4,766	2,005	0,119	-10,19	0,66
	Moderada	0,000	2,843	1,000	-7,69	7,69
	Grave	5,714	3,334	0,542	-3,30	14,73
Moderada	No	-4,766	2,559	0,397	-11,68	2,15
	Leve	0,000	2,843	1,000	-7,69	7,69
	Grave	5,714	3,694	0,754	-4,27	15,70
Grave	No	-10,480(*)	3,095	0,007	-18,85	-2,11
	Leve	-5,714	3,334	0,542	-14,73	3,30
	Moderada	-5,714	3,694	0,754	-15,70	4,27

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Tabla 9.145. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de tensión arterial media (TAM) al 7º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	671,619	3	223,873	4,559	0,005		
Intra-grupos	3879,369	79	49,106				
Total	4550,988	82					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	6,062(*)	1,871	0,010	1,00	11,12
	Moderada	3,251	2,550	1,000	-3,65	10,15
	Grave	6,647	2,839	0,130	-1,04	14,33
Leve	No	-6,062(*)	1,871	0,010	-11,12	-1,00
	Moderada	-2,811	2,813	1,000	-10,42	4,80
	Grave	,586	3,077	1,000	-7,74	8,91
Moderada	No	-3,251	2,550	1,000	-10,15	3,65
	Leve	2,811	2,813	1,000	-4,80	10,42
	Grave	3,397	3,531	1,000	-6,16	12,95
Grave	No	-6,647	2,839	0,130	-14,33	1,04
	Leve	-,586	3,077	1,000	-8,91	7,74
	Moderada	-3,397	3,531	1,000	-12,95	6,16

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.146. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de tensión arterial media (TAM) al 28º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	32,471	3	10,824	0,175	0,913		
Intra-grupos	2592,942	42	61,737				
Total	2625,413	45					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,279	2,934	1,000	-7,85	8,40
	Moderada	-1,846	3,219	1,000	-10,76	7,07
	Grave	-0,346	3,878	1,000	-11,08	10,39
Leve	No	-0,279	2,934	1,000	-8,40	7,85
	Moderada	-2,125	3,077	1,000	-10,65	6,40
	Grave	-0,625	3,761	1,000	-11,04	9,79
Moderada	No	1,846	3,219	1,000	-7,07	10,76
	Leve	2,125	3,077	1,000	-6,40	10,65
	Grave	1,500	3,988	1,000	-9,54	12,54
Grave	No	0,346	3,878	1,000	-10,39	11,08
	Leve	0,625	3,761	1,000	-9,79	11,04
	Moderada	-1,500	3,988	1,000	-12,54	9,54

Tabla 9.147. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de saturación de O₂ al 3º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	62,109	3	20,703	7,445	0,000		
Intra-grupos	269,732	97	2,781				
Total	331,842	100					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,407	0,391	1,000	-0,65	1,46
	Moderada	1,768(*)	0,530	0,007	0,34	3,20
	Grave	2,685(*)	0,716	0,002	0,76	4,61
Leve	No	-0,407	0,391	1,000	-1,46	0,65
	Moderada	1,361	0,579	0,124	-0,20	2,92
	Grave	2,278(*)	0,753	0,019	0,25	4,30
Moderada	No	-1,768(*)	0,530	0,007	-3,20	-0,34
	Leve	-1,361	0,579	0,124	-2,92	0,20
	Grave	0,917	0,834	1,000	-1,33	3,16
Grave	No	-2,685(*)	0,716	0,002	-4,61	-0,76
	Leve	-2,278(*)	0,753	0,019	-4,30	-0,25
	Moderada	-0,917	0,834	1,000	-3,16	1,33

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

La tabla 9.147 muestra que existen diferencias significativas en la saturación de O₂ al 3º día de vida, entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP moderada y Grave así como cuando se compara la DBP leve con la Grave. Estas diferencias van implícitas en el diagnóstico de la DBP.

Tabla 9.148. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de saturación de O₂ al 7º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	47,373	3	15,791	7,208	0,000		
Intra-grupos	208,117	95	2,191				
Total	255,490	98					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,760	0,353	0,204	-0,19	1,71
	Moderada	1,068	0,457	0,130	-0,16	2,30
	Grave	2,657(*)	0,637	0,000	0,94	4,37
Leve	No	-0,760	0,353	0,204	-1,71	0,19
	Moderada	0,308	0,503	1,000	-1,05	1,66
	Grave	1,897(*)	0,670	0,034	0,09	3,70
Moderada	No	-1,068	0,457	0,130	-2,30	0,16
	Leve	-0,308	0,503	1,000	-1,66	1,05
	Grave	1,590	0,731	0,192	-,038	3,56
Grave	No	-2,657(*)	0,637	0,000	-4,37	-0,94
	Leve	-1,897(*)	0,670	0,034	-3,70	-0,09
	Moderada	-1,590	0,731	0,192	-3,56	0,38

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 9.148 se evidencian diferencias significativas al comparar la saturación de O₂ al 7º día de vida, entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP Grave, así como entre los pacientes con DBP leve y Grave.

La tabla 9.149 muestra los mismos resultados que la tabla 39 pero en este caso, al comparar la saturación de O₂ al 28º día de vida. Por tanto, las diferencias significativas se observan al comparar los pacientes sin DBP con los pacientes con DBP moderada y Grave, al igual que cuando se compara la DBP leve con la Grave.

La tabla 9.150 muestra la ausencia de diferencias significativas cuando se compara la PaO₂ al 3º día de vida, entre los pacientes con y sin DBP así como entre los distintos grados de DBP.

Tabla 9.149. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de saturación de O₂ al 28º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	56,219	3	18,740	9,153	0,000		
Intra-grupos	118,748	58	2,047				
Total	174,968	61					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	1,180	0,439	0,057	-0,02	2,38
	Moderada	1,725(*)	0,515	0,009	0,32	3,13
	Grave	3,263(*)	0,670	0,000	1,43	5,09
Leve	No	-1,180	0,439	0,057	-2,38	0,02
	Moderada	0,545	0,493	1,000	-0,80	1,89
	Grave	2,083(*)	0,653	0,014	0,30	3,87
Moderada	No	-1,725(*)	0,515	0,009	-3,13	-0,32
	Leve	-0,545	0,493	1,000	-1,89	0,80
	Grave	1,538	0,706	0,201	-0,39	3,47
Grave	No	-3,263(*)	0,670	0,000	-5,09	-1,43
	Leve	-2,083(*)	0,653	0,014	-3,87	-0,30
	Moderada	-1,538	0,706	0,201	-3,47	0,39

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.150. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de PaO₂ al 3º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Inter-grupos	3671,119	3	1223,706	2,189	0,094		
Intra-grupos	57018,876	102	559,009				
Total	60689,994	105					

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-11,059	5,377	,254	-25,53	3,41
	Moderada	2,537	7,255	1,000	-16,98	22,06
	Grave	9,511	10,139	1,000	-17,77	36,79
Leve	No	11,059	5,377	,254	-3,41	25,53
	Moderada	13,596	7,892	,528	-7,64	34,83
	Grave	20,570	10,604	,331	-7,96	49,10
Moderada	No	-2,537	7,255	1,000	-22,06	16,98
	Leve	-13,596	7,892	,528	-34,83	7,64
	Grave	6,974	11,669	1,000	-24,42	38,37
Grave	No	-9,511	10,139	1,000	-36,79	17,77
	Leve	-20,570	10,604	,331	-49,10	7,96
	Moderada	-6,974	11,669	1,000	-38,37	24,42

Tabla 9.151. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de PaO₂ al 7º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	169,880	3	56,627	0,322	0,810
Intra-grupos	16717,958	95	175,979		
Total	16887,838	98			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-1,712	3,137	1,000	-10,16	6,74
	Moderada	2,316	4,106	1,000	-8,75	13,38
	Grave	1,881	5,714	1,000	-13,52	17,28
Leve	No	1,712	3,137	1,000	-6,74	10,16
	Moderada	4,028	4,478	1,000	-8,04	16,10
	Grave	3,593	5,987	1,000	-12,54	19,73
Moderada	No	-2,316	4,106	1,000	-13,38	8,75
	Leve	-4,028	4,478	1,000	-16,10	8,04
	Grave	-0,436	6,547	1,000	-18,08	17,21
Grave	No	-1,881	5,714	1,000	-17,28	13,52
	Leve	-3,593	5,987	1,000	-19,73	12,54
	Moderada	0,436	6,547	1,000	-17,21	18,08

En la tabla 9.151 se evidencia que no existen diferencias significativas en la PaO₂ al 7º día de vida entre los pacientes con y sin DBP así como tampoco entre los diferentes grados de DBP.

La tabla 9.152 muestra que solamente existen diferencias significativas, al comparar la PaO₂ al 28º día de vida entre los pacientes que no tienen DBP y los que tienen DBP moderada, lo cual no se observa con el resto de comparaciones.

La tabla 9.153 muestra la ausencia de diferencias significativas, en la PaCO₂ al 3º día de vida, entre los pacientes con y sin DBP. Lo mismo se observa cuando se comparan entre sí los distintos grados de DBP.

Tabla 9.152. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de PaO₂ al 28º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos		531,833	3	177,278	3,882	0,014
Intra-grupos		2603,151	57	45,669		
Total		3134,984	60			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	5,125	2,107	0,109	-0,63	10,88
	Moderada	7,179(*)	2,460	0,030	0,46	13,90
	Grave	7,833	3,186	0,102	-0,87	16,54
Leve	No	-5,125	2,107	0,109	-10,88	0,63
	Moderada	2,054	2,327	1,000	-4,31	8,42
	Grave	2,708	3,085	1,000	-5,72	11,14
Moderada	No	-7,179(*)	2,460	0,030	-13,90	-0,46
	Leve	-2,054	2,327	1,000	-8,42	4,31
	Grave	0,654	3,335	1,000	-8,46	9,77
Grave	No	-7,833	3,186	0,102	-16,54	0,87
	Leve	-2,708	3,085	1,000	-11,14	5,72
	Moderada	-0,654	3,335	1,000	-9,77	8,46

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.153. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de PaCO₂ al 3º día en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos		355,771	3	118,590	1,206	0,312
Intra-grupos		10031,851	102	98,351		
Total		10387,623	105			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-2,310	2,255	1,000	-8,38	3,76
	Moderada	-4,263	3,043	0,986	-12,45	3,93
	Grave	-5,724	4,253	1,000	-17,17	5,72
Leve	No	2,310	2,255	1,000	-3,76	8,38
	Moderada	-1,952	3,310	1,000	-10,86	6,95
	Grave	-3,414	4,448	1,000	-15,38	8,55
Moderada	No	4,263	3,043	0,986	-3,93	12,45
	Leve	1,952	3,310	1,000	-6,95	10,86
	Grave	-1,462	4,895	1,000	-14,63	11,71
Grave	No	5,724	4,253	1,000	-5,72	17,17
	Leve	3,414	4,448	1,000	-8,55	15,38
	Moderada	1,462	4,895	1,000	-11,71	14,63

Tabla 9.154. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de PaCO₂ al 7º día en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1434,602	3	478,201	5,367	0,002
Intra-grupos	8463,943	95	89,094		
Total	9898,545	98			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-4,331	2,232	0,332	-10,34	1,68
	Moderada	-11,234(*)	2,921	0,001	-19,11	-3,36
	Grave	-5,182	4,066	1,000	-16,14	5,77
Leve	No	4,331	2,232	0,332	-1,68	10,34
	Moderada	-6,903	3,186	0,197	-15,49	1,68
	Grave	-0,852	4,260	1,000	-12,33	10,63
Moderada	No	11,234(*)	2,921	0,001	3,36	19,11
	Leve	6,903	3,186	0,197	-1,68	15,49
	Grave	6,051	4,659	1,000	-6,50	18,60
Grave	No	5,182	4,066	1,000	-5,77	16,14
	Leve	0,852	4,260	1,000	-10,63	12,33
	Moderada	-6,051	4,659	1,000	-18,60	6,50

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

En la tabla 9.154 se evidencia que existen diferencias significativas cuando se compara la PaCO₂ al 7º día de vida, entre los recién nacidos que no tienen DBP y los que tienen DBP moderada, no observándose con el resto de comparaciones. El hecho de que estas diferencias no se evidencian al comparar con la DBP Grave puede ser debido al sesgo de clasificación mencionado en otras ocasiones.

La tabla 9.155 muestra que existen diferencias significativas al comparar la PaCO₂ al 28º día de vida, entre los pacientes con y sin DBP. Observamos que los pacientes con DBP tienden a tener cifras más elevadas de PaCO₂. Esta hipercapnia puede ser la causa de que precisen parámetros ventilatorios más elevados, con el consiguiente riesgo de desarrollar DBP. Sin embargo, dichas diferencias no se evidencian al comparar entre sí los distintos grados de DBP.

En la tabla 9.156 se evidencia que solamente existen diferencias significativas al comparar la cifra de pH al 3º día de vida, entre los pacientes que no tienen DBP con los que tienen DBP moderada.

Tabla 9.155. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de PaCO₂ al 28º día en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2688,298	3	896,099	11,554	0,000
Intra-grupos	4343,302	56	77,559		
Total	7031,600	59			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-13,819(*)	2,792	0,000	-21,45	-6,18
	Moderada	-16,851(*)	3,245	0,000	-25,73	-7,98
	Grave	-12,569(*)	4,182	0,024	-24,01	-1,13
Leve	No	13,819(*)	2,792	0,000	6,18	21,45
	Moderada	-3,032	3,033	1,000	-11,33	5,26
	Grave	1,250	4,020	1,000	-9,74	12,24
Moderada	No	16,851(*)	3,245	0,000	7,98	25,73
	Leve	3,032	3,033	1,000	-5,26	11,33
	Grave	4,282	4,347	1,000	-7,61	16,17
Grave	No	12,569(*)	4,182	0,024	1,13	24,01
	Leve	-1,250	4,020	1,000	-12,24	9,74
	Moderada	-4,282	4,347	1,000	-16,17	7,61

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.156. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de pH al 3º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	0,073	3	0,024	4,330	0,006
Intra-grupos	0,575	102	0,006		
Total	0,648	105			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,03845	0,01707	0,159	-0,0075	0,0844
	Moderada	,06540(*)	0,02304	0,033	0,0034	0,1274
	Grave	0,06822	0,03219	0,219	-0,0184	0,1548
Leve	No	-0,03845	0,01707	0,159	-0,0844	0,0075
	Moderada	0,02695	0,02506	1,000	-0,0405	0,0944
	Grave	0,02977	0,03367	1,000	-0,0608	0,1204
Moderada	No	-,006540(*)	0,02304	0,033	-0,1274	-0,0034
	Leve	0,02695	0,02506	1,000	-0,0944	0,0405
	Grave	0,00282	0,03705	1,000	-0,0969	0,1025
Grave	No	-0,06822	0,03219	0,219	-0,1548	0,0184
	Leve	-0,02977	0,03367	1,000	-0,1204	0,0608
	Moderada	-0,00282	0,03705	1,000	-0,1025	0,0969

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Tabla 9.157. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de pH al 7º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	0,037	3	0,012	3,922	0,011
Intra-grupos	0,298	95	0,003		
Total	0,335	98			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,02716	0,01324	0,258	-0,0085	0,0628
	Moderada	0,04987(*)	0,01733	0,030	0,0032	0,0966
	Grave	0,04513	0,02412	0,386	-0,0199	0,1101
Leve	No	-0,02716	0,01324	0,258	-0,0628	0,0085
	Moderada	0,02271	0,01890	1,000	-0,0282	0,0736
	Grave	0,01796	0,02527	1,000	-0,0501	0,0861
Moderada	No	-,04987(*)	0,01733	0,030	-0,0966	-0,0032
	Leve	-0,02271	0,01890	1,000	-0,0736	0,0282
	Grave	-0,00474	0,02763	1,000	-0,0792	0,0697
Grave	No	-0,04513	0,02412	0,386	-0,1101	0,0199
	Leve	-0,01796	0,02527	1,000	-0,0861	0,0501
	Moderada	0,00474	0,02763	1,000	-0,0697	0,0792

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

En la tabla 9.157 se evidencian los mismos resultados tras comparar la cifra de pH al 7º día de vida. Observamos que los pacientes con DBP moderada tienen una cifra de pH más baja que el grupo control. Esta acidosis, al igual que la hipercapnia mencionada, puede conllevar unos parámetros ventilatorios más elevados y por tanto, más riesgo de desarrollar DBP.

En la tabla 9.158 podemos observar, a diferencia de las tablas 48 y 49, la ausencia de diferencias significativas cuando comparamos las cifras de pH al 28º día de vida entre los pacientes con y sin DBP.

En la tabla 9.159 se evidencia que no existen diferencias significativas, en el número de dosis de vitamina A, entre los pacientes con y sin DBP así como entre los distintos grados de DBP. Sin embargo, en muchos otros estudios, se ha demostrado un efecto preventivo de la vitamina A en el desarrollo de la DBP. Por tanto, sería interesante realizar un estudio en el que la muestra de recién nacidos a los que se le administre vitamina A sea mayor.

Tabla 9.158. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para la cifra de pH al 28º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	0,011	3	,004	2,423	0,075
Intra-grupos	0,084	57	,001		
Total	0,095	60			

(I) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	0,02528	0,01198	,235	-0,0075	0,0580
	Moderada	0,03111	0,01398	,180	-0,0071	0,0693
	Grave	0,03444	0,01811	,373	-0,0150	0,0839
Leve	No	-0,02528	0,01198	,235	-0,0580	0,0075
	Moderada	0,00583	0,01323	1,000	-0,0303	0,0420
	Grave	0,00917	0,01753	1,000	-0,0388	0,0571
Moderada	No	-0,03111	0,01398	,180	-0,0693	0,0071
	Leve	-0,00583	0,01323	1,000	-0,0420	0,0303
	Grave	0,00333	0,01896	1,000	-0,0485	0,0552
Grave	No	-0,03444	0,01811	0,373	-0,0839	0,0150
	Leve	-0,00917	0,01753	1,000	-0,0571	0,0388
	Moderada	-0,00333	0,01896	1,000	-0,0552	0,0485

Tabla 9.159. Análisis de varianza y comparaciones post hoc (Bonferroni) para el número de dosis de vitamina A recibidas en los recién nacidos con diferentes grados de DBP.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	65,862	3	21,954	1,292	0,281
Intra-grupos	1902,716	112	16,989		
Total	1968,578	115			

(I)Grado DBP (Jobe and Bacalari)	(J) Grado DBP (Jobe and Bacalari)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No	Leve	-1,462	0,886	0,610	-3,84	0,92
	Moderada	-1,492	1,256	1,000	-4,86	1,88
	Grave	0,508	1,642	1,000	-3,90	4,92
Leve	No	1,462	0,886	0,610	-0,92	3,84
	Moderada	-0,030	1,350	1,000	-3,66	3,59
	Grave	1,970	1,715	1,000	-2,64	6,58
Moderada	No	1,492	1,256	1,000	-1,88	4,86
	Leve	0,030	1,350	1,000	-3,59	3,66
	Grave	2,000	1,932	1,000	-3,19	7,19
Grave	No	-0,508	1,642	1,000	-4,92	3,90
	Leve	-1,970	1,715	1,000	-6,58	2,64
	Moderada	-2,000	1,932	1,000	-7,19	3,19

9.2.2. Análisis de comparación de variables categóricas entre los recién nacidos con diferentes grados de displasia broncopulmonar

En la tabla 9.160 se evidencia que nuestra casuística no muestra diferencias entre las enfermedades maternas crónicas consideradas, al comparar los pacientes que desarrollan broncodisplasia y los que no.

En la tabla 9.161 se observa que tampoco existen diferencias significativas cuando se comparan las infecciones maternas durante el embarazo entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.160. Tabla de contingencia y prueba de chi- cuadrado para las madres con enfermedad crónica de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				
		No	Leve	Moderada	Grave	Total
Enfermedad materna crónica	No enfermedad	55	27	10	6	98
	HTA pregestacional	3	2	0	0	5
	Hipo/Hipertiroidismo	2	2	0	1	5
	Cardiopatía	0	0	1	0	1
	Enfermedad autoinmune	0	0	1	0	1
	Trombofilia	1	0	0	0	1
	Epilepsia	0	1	0	0	1
	Hepatitis C	0	0	1	0	1
	Enfermedad de Crohn	1	0	0	0	1
	Sarcoma Ewing	0	1	0	0	1
	Utero subsepto	1	0	0	0	1
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		35.2	pNS			
Razón de verosimilitudes:		26.5	pNS			

Tabla 9.161. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las madres de los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia con infección durante el embarazo.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				
		No	Leve	Moderada	Grave	Total
Infección materna	No infección materna	52	22	12	5	91
	ITU	3	6	0	0	9
	Serologías positivas	2	1	1	0	4
	Neumonía	2	1	0	0	3
	Exudado vaginal positivo	3	3	0	2	8
Total		62	33	13	7	115
X ² Pearson:		15.7	pNS			
Razón de verosimilitudes:		15.6	pNS			

Tabla 9.162. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para los embarazos conseguidos mediante fecundación in vitro o estimulación ovárica en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	No
Fecundación in vitro/ Estimulación ovárica	No	50	27	12	6	95
	Fecundación in vitro	11	6	0	1	18
	Estimulación ovárica	2	0	1	0	3
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		4.9	pNS			
Razón de verosimilitudes:		7.6	pNS			

La tabla 9.162 muestra que los antecedentes de fecundación in vitro o estimulación ovárica tampoco difieren entre pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.163. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de muerte fetal o neonatal previa en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Muerte fetal o neonatal previa	No	44	27	9	6	86
	Muerte fetal previa	17	6	4	0	27
	Muerte neonatal previa	1	0	0	0	1
Total		62	33	13	6	114
X ² Pearson:		4.2	pNS			
Razón de verosimilitudes:		5.9	pNS			

La tabla 9.163 muestra también que no existen diferencias significativas cuando se compararan los antecedentes de muerte fetal o neonatal previa entre los pacientes con y sin DBP.

En la tabla 9.164 se evidencia que nuestra casuística no muestra diferencias significativas al comparar la patología gestacional no infecciosa entre los pacientes que tienen DBP y los que no la tienen.

La tabla 9.165 muestra que el antecedente de tóxicos durante el embarazo no difiere entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.164. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de patología gestacional no infecciosa en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Patología gestacional no infecciosa	No	39	23	6	3	71
	DM gestacional	2	2	1	1	6
	HTA	5	4	2	2	13
	Preemclapsia	9	2	3	0	14
	Eclampsia	2	1	0	0	3
	Hemorragia materna	2	1	0	1	4
	Tromboembolismo pulmonar	2	0	0	0	2
	S. transfusión feto-fetal	1	0	1	0	2
	HTA+ DM gestacional	1	0	0	0	1
Total	63	33	13	7	116	
X ² Pearson:		18.6	pNS			
Razón de verosimilitudes:		19.1	pNS			

Tabla 9.165. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de tóxicos durante el embarazo en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Tóxicos durante embarazo	No	60	31	13	7	111
	Tabaco	3	2	0	0	5
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		1.2	pNS			
Razón de verosimilitudes:		2.0	pNS			

Tabla 9.166. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el cribado de primer trimestre en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Cribado primer trimestre	Bajo riesgo	53	28	12	7	100
	Alto riesgo	4	4	0	0	8
	No realizado	6	1	1	0	8
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		4.8	pNS			
Razón de verosimilitudes:		6.5	pNS			

En la tabla 9.166 se evidencia que el tipo de cribado del primer trimestre no difiere entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.167. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de amniocentesis en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Amniocentesis	No realizada	61	29	13	7	110
	Realizada y normal	2	4	0	0	6
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		4.9	pNS			
Razón de verosimilitudes:		5.1	pNS			

La tabla 9.167 muestra que el antecedente de amniocentesis no difiere entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.168. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de embarazo controlado en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Embarazo controlado	Sí	58	32	13	7	110
	No	5	1	0	0	6
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		2.4	pNS			
Razón de verosimilitudes:		3.3	pNS			

En la tabla 9.168 se evidencia que el control o no del embarazo no difiere entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.169. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de alteraciones en el líquido amniótico (LA) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteraciones LA	No	61	32	12	6	111
	Oligoamnios	2	1	1	1	5
Total		63	33	13	7	116
X ₂ Pearson:		2.4	pNS			
Razón de verosimilitudes:		1.7	pNS			

La tabla 9.169 muestra que cuando se compara el antecedente de alteración del líquido amniótico entre los pacientes con y sin DBP, no existen diferencias significativas.

Tabla 9.170. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de gestación múltiple en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Gestación múltiple	No	40	18	10	4	72
	Múltiple bicorial biamniótico	17	6	1	1	25
	Múltiple monocorial biamniótico	4	4	1	2	11
	Múltiple monocorial monoamniótico	1	1	0	0	2
	Múltiple trillizos	1	4	1	0	6
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		12.7	pNS			
Razón de verosimilitudes:		12.5	pNS			

La tabla 9.170 muestra que al antecedente de gestación múltiple no difiere entre los pacientes que tienen DBP y los que no la tienen.

Tabla 9.171. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de maduración pulmonar en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Maduración pulmonar	No	7	3	0	1	11
	Completa	34	21	9	5	69
	Incompleta	15	8	2	0	25
Total		56	32	11	6	105
Chi-cuadrado de Pearson		4.4	pNS			
Razón de verosimilitudes		6.9	pNS			

La tabla 9.171 muestra que el antecedente de maduración pulmonar no difiere entre los pacientes con o sin DBP.

Tabla 9.172. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de EGB positivo en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
EGB positivo	No	15	7	4	1	27
	EGB positivo	5	4	0	0	9
	EGB desconocido	40	19	7	3	69
Total		60	30	11	4	105
X ² Pearson:		2.7	pNS			
Razón de verosimilitudes:		3.9	pNS			

En la tabla 9.172 se evidencia que la positividad o no del EGB no difiere entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.173. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de rotura prematura de membranas (RPM) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
RPM	No	49	25	9	3	86
	RPM > 18 horas	3	1	0	0	4
	RPM > 24 horas	8	4	2	1	15
Total		60	30	11	4	105
X ² Pearson:		1.3		pNS		
Razón de verosimilitudes:		1.8		pNS		

La tabla 9.173 muestra que no existen diferencias significativas al comparar el antecedente de RPM entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.174. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de fiebre materna intraparto en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Fiebre materna	No	60	30	9	4	103
	Sí	0	0	2	0	2
Total		60	30	11	4	105
Chi-cuadrado de Pearson		17.4		pS		0.001
Razón de verosimilitudes		9.4		pS		0.025

En la tabla 9.174 se evidencia que existen diferencias significativas cuando se compara el antecedente de fiebre materna entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.175. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de corioamnionitis en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Corioamnionitis	No	60	30	11	4	105
	Sí	3	3	1	2	9
Total		63	33	12	6	114
X ² Pearson:		6.3		pNS		
Razón de verosimilitudes:		4.2		pNS		

La tabla 9.175 muestra que el antecedente de corioamnionitis no difiere entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.176. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la profilaxis antibiótica materna en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Profilaxis antibiótica materna	No	10	3	0	1	14
	Completa	28	19	7	5	59
	Incompleta	14	8	2	0	24
Total		52	30	9	6	97
X ² Pearson:		5.6		pNS		
Razón de verosimilitudes:		8.3		pNS		

En la tabla 9.176 se evidencia que el antecedente de profilaxis antibiótica materna no difiere entre los pacientes que tienen DBP y los que no la tienen.

Tabla 9.177. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de alteraciones de la placenta y/o cordón umbilical en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteraciones placenta	No	53	28	12	7	100
	DPPNI	2	1	0	0	3
	Placenta previa	1	0	0	0	1
	Insuficiencia cervical	1	2	0	0	3
	Prolapso cordón/bolsa	2	2	0	0	4
	Doppler invertido en cordón umbilical	4	0	0	0	4
	Insuficiencia cervical+prolapso bolsa	0	0	1	0	1
	Total	63	33	13	7	116
X ² Pearson:		16.7		pNS		
Razón de verosimilitudes:		16.2		pNS		

La tabla 9.177 muestra que no existen diferencias significativas al comparar las alteraciones de la placenta y/o cordón umbilical entre los pacientes con o sin DBP.

Tabla 9.178. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de presentación fetal en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Tipo de presentación	Cefálica	46	22	11	7	86
	Cara	0	1	0	0	1
	Podálica	8	4	1	0	13
	Transversa	2	2	0	0	4
	Mano	2	0	0	0	2
Total		58	29	12	7	106
X ² Pearson:		7.6		pNS		
Razón de verosimilitudes:		9.7		pNS		

La tabla 9.178 muestra que el tipo de presentación fetal no difiere entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.179. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de parto en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Tipo de parto	Eutócico	11	4	1	2	18
	Distócico	1	0	0	0	1
	Cesárea	51	29	11	4	95
Total		63	33	12	6	114
X ² de Pearson:		3.2		pNS		
Razón de verosimilitudes:		3.4		pNS		

En la tabla 9.179 se evidencia que no existen diferencias significativas en el tipo de parto entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.180. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de cesárea en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Tipo de cesárea	Cesárea electiva	22	11	4	3	40
	Cesárea urgente	27	16	6	1	50
Total		49	27	10	4	90
X ² Pearson:		1.7		pNS		
Razón de verosimilitudes:		1.8		pNS		

La tabla 9.180 muestra que tampoco existen diferencias significativas en el tipo de cesárea entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.181. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones en el registro cardiotocográfico (RCTG) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteraciones en RCTG	No	54	31	9	6	100
	Si	8	2	4	1	15
Total		62	33	13	7	115
X ² Pearson:		5.0		pNS		
Razón de verosimilitudes:		4.5		pNS		

La tabla 9.181 muestra que las alteraciones en el RCTG no difieren entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.182. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de anestesia empleada en el parto en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Tipo de anestesia	No	12	4	1	2	19
	Regional	47	26	9	4	86
	General	2	2	2	0	6
Total		61	32	12	6	111
X ² Pearson:		5.9	pNS			
Razón de verosimilitudes:		5.3	pNS			

En la tabla 9.182 se evidencia que no existen diferencias significativas cuando se compara el tipo de anestesia entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.183. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de reanimación en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Tipo de reanimación	Tipo I	5	4	0	0	9
	Tipo II	22	4	2	0	28
	Tipo III	26	9	3	2	40
	Tipo IV	6	15	8	4	33
Total		59	32	13	6	110
Chi-cuadrado de Pearson			29.7	p<0.001		
Razón de verosimilitudes			33.4	p<0.001		

Como puede observarse en la tabla 9.183, el tipo de reanimación difiere significativamente entre los pacientes con broncodisplasia y sin ella, siendo las reanimaciones tipo III y IV más frecuentes entre los pacientes con broncodisplasia.

Tabla 9.184. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la intubación antes de los 5 minutos de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Intubado antes de los 5 min	No	59	25	11	6	101
	Intubado antes de los 5 min	4	7	2	1	14
Total		63	32	13	7	115
X ² Pearson:		5.0	pNS			
Razón de verosimilitudes:		4.9	pNS			

En la tabla 9.184 se evidencia que el antecedente de intubación antes de los cinco minutos de vida no difiere entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.185. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el peso al nacer según la edad gestacional en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Peso al nacer	AEG	54	29	11	7	101
	PEG	1	0	0	0	1
	CIR	7	2	2	0	11
	GEG	1	2	0	0	3
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		5.0		pNS		
Razón de verosimilitudes:		6.2		pNS		

La tabla 9.185 muestra que no existen diferencias significativas en el peso al nacer según la edad gestacional cuando se comparan los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.186. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de oxigenoterapia al ingreso en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Oxigenoterapia al ingreso	No	11	2	0	0	13
	VM invasiva+ VG	7	6	6	2	21
	VM invasiva sin VG	8	11	3	3	25
	VM no invasiva	35	12	3	1	51
Total		61	31	12	6	110
X ² Pearson:		24.4		pS		0.004
Razón de verosimilitudes:		24.8		pS		0.003

La tabla 9.186 muestra que existen diferencias significativas en el tipo de oxigenoterapia al ingreso entre los pacientes con y sin DBP. Se observa que los pacientes que desarrollan DBP precisan ventilación mecánica invasiva al ingreso con mayor frecuencia que los que no la desarrollan.

Tabla 9.187. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de oxigenoterapia al 3º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Oxigenoterapia al tercer día	No VM	31	5	0	0	36
	VM invasiva+VG	1	1	5	1	8
	VM invasiva sin VG	6	9	4	2	21
	VM no invasiva	22	14	4	1	41
Total		60	29	13	4	106
X ² Pearson:		43.7		pS		0.000
Razón de verosimilitudes:		41.6		pS		0.000

Al igual que en la tabla anterior, la tabla 9.187 muestra diferencias significativas en el tipo de oxigenoterapia al 3º día de vida entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.188. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de oxigenoterapia al 7º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Oxigenoterapia al 7º día	No VM	47	8	4	0	59
	VM invasiva + VG	2	3	2	2	9
	VM invasiva sin VG	3	9	3	2	17
	VM no invasiva	10	12	4	1	27
Total		62	32	13	5	112
X ² Pearson:		38.6		pS		0.000
Razón de verosimilitudes:		39.1		pS		0.000

En la tabla 9.188 se evidencia que el tipo de oxigenoterapia al 7º día de vida difiere significativamente entre los pacientes con y sin DBP; de manera que en éstos últimos, es mucho más frecuente que no se precise ventilación mecánica.

Tabla 9.189. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de oxigenoterapia durante la 2º semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Oxigenoterapia 2º semana	No VM	51	7	3	0	61
	VM invasiva+ VG	2	3	2	1	8
	VM invasiva sin VG	2	9	2	2	15
	VM no invasiva	7	13	6	1	27
Total		62	32	13	4	111
X ² Pearson:		48.2		pS		0.000
Razón de verosimilitudes:		50.5		pS		0.000

En la tabla 9.189 se evidencia que, al igual que en las tablas anteriores, el tipo de oxigenoterapia durante la 2º semana difiere significativamente entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.190. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de oxigenoterapia durante la 3º semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Oxigenoterapia 3º semana	No VM	55	16	2	0	73
	VM invasiva+VG	0	2	1	2	5
	VM invasiva sin VG	2	6	2	2	12
	VM no invasiva	4	8	8	0	20
Total		61	32	13	4	110
X ² Pearson:		66.1		pS		0.000
Razón de verosimilitudes:		56.3		pS		0.000

La tabla 9.190 muestra que también existen diferencias significativas en el tipo de oxigenoterapia durante la 3º semana al comparar los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.191. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tipo de oxigenoterapia durante la 4^o semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Oxigenoterapia 4 ^o semana	No VM	60	22	7	0	89
	VM invasiva+ VG	0	1	0	2	3
	VM invasiva sin VG	0	5	3	3	11
	VM no invasiva	0	4	3	0	7
Total		60	32	13	5	110
X ² Pearson:		69.5		pS		0.000
Razón de verosimilitudes:		56.9		pS		0.000

En la tabla 8.191 podemos observar que el tipo de oxigenoterapia durante la 4^o semana difiere significativamente; lo cual es obvio teniendo en cuenta la definición de DBP.

Tabla 9.192. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la cateterización de vasos umbilicales en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Cateterización vasos umbilicales	No	36	6	1	0	43
	Arterial	4	2	0	0	6
	Venosa	3	6	3	1	13
	Arterial y venosa	20	18	9	6	53
Total		63	32	13	7	115
X ² Pearson:		29.5		pS		0.001
Razón de verosimilitudes:		34.1		pS		0.000

La tabla 9.192 muestra que existen diferencias significativas en la cateterización de los vasos umbilicales entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.193. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la enfermedad de membrana hialina (EMH) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	No
EMH	No	28	3	1	0	32
	EMH tipo I	2	2	1	0	5
	EMH tipo II	24	13	3	1	41
	EMH tipo III	6	11	4	3	24
	EMH tipo IV	1	2	4	2	9
Total		61	31	13	6	111
X ² Pearson:		42.1		pS		.000
Razón de verosimilitudes:		41.5		pS		.000

En la tabla 9.193 se evidencia que existen diferencias significativas en el tipo de enfermedad de membrana hialina entre los pacientes con y sin DBP. Observamos que la EMH tipo III y IV es más frecuente en los pacientes que desarrollan DBP.

Tabla 9.194. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el antecedente de hemorragia pulmonar, atelectasia y escape aéreo en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total No
		No	Leve	Moderada	Grave	
Escape aéreo y otros.	No	57	26	7	3	93
	Neumotórax	3	1	1	2	7
	Hemorragia pulmonar	0	1	0	1	2
	Atelectasia	3	5	5	1	14
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		28.4	pS			.001
Razón de verosimilitudes:		21.4	pS			.011

En la tabla 9.194 podemos observar que existen diferencias significativas cuando se compara el antecedente de escape aéreo, hemorragia pulmonar y atelectasia entre los pacientes con y sin DBP, de manera que en éstos últimos es menos frecuente.

Tabla 9.195 Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la nutrición parenteral en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Nutrición parenteral	No	16	2	0	0	18
	Sí	47	31	13	7	98
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		10.6			p= 0.014	
Razón de verosimilitudes:		13.6			p=0.003	

La tabla 9.195 muestra que los niños con broncodisplasia reciben con más frecuencia nutrición parenteral, lo que sin duda es reflejo de que se trata de un colectivo con patología más Grave que dificulta la nutrición enteral.

Tabla 9.196. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la enterocolitis necrotizante (ECN) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
ECN (grado)	No	55	25	11	7	98
	Grado 1	5	8	2	0	15
	Grado 2	3	0	0	0	3
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		8.52			pNS	
Razón de verosimilitudes:		10.1			pNS	

La tabla 9.196 muestra que la ECN no se asocia con más frecuencia en los pacientes con DBP que en los que no la tienen.

Tabla 9.197 Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la hiperbilirrubinemia (fisiológica o patológica) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Hiperbilirrubinemia	No	22	11	5	3	41
	Fisiológica	4	2	0	0	6
	Fototerapia	28	17	4	2	51
	Fototerapia profiláctica	9	3	4	2	18
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		6.4	pNS			
Razón de verosimilitudes:		7.1	pNS			

En la tabla 9.197 podemos observar que la hiperbilirrubinemia no es más frecuente en los pacientes que desarrollan DBP que en los que no la desarrollan.

Tabla 9.198. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones de la glucemia al ingreso en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteraciones glucemia al ingreso	No	42	22	7	4	75
	Hipoglucemia	18	5	2	1	26
	Hiperoglucemia	3	6	4	2	15
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		11.2	pNS			
Razón de verosimilitudes:		11.0	pNS			

En la tabla 9.198 se evidencian que las alteraciones de la glucemia al ingreso no difieren significativamente entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.199. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones de la glucemia al 3º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteraciones glucemia al 3º día	No	58	26	8	2	94
	Hipoglucemia	3	1	0	1	5
	Hiperoglucemia	2	6	5	4	17
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		25.9	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		24.1	pS	0.001		

La tabla 9.199 muestra que las alteraciones de la glucemia al 3º día de vida son más frecuentes en los pacientes con DBP, predominando la hiperglucemia.

Tabla 9.200. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones de la glucemia al 7º día de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Glucemia al 7º día	No	60	30	10	4	104
	Hipoglucemia	3	1	0	1	5
	Hiperglucemia	0	2	3	2	7
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		19.6	pS	0.003		
Razón de verosimilitudes:		18.0	pS	0.006		

La tabla 9.200 muestra los mismos resultados que en la tabla anterior pero en este caso al 7º día de vida.

Tabla 9.201. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones de la glucemia a la 2º semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Glucemia 2º semana	No	60	32	10	5	107
	Hipoglucemia	3	1	1	1	6
	Hiperglucemia	0	0	2	1	3
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		16.8	pS	.010		
Razón de verosimilitudes:		12.7	pS	.049		

En la tabla 9.201 podemos observar que durante la 2º semana, las alteraciones de la glucemia son más frecuentes en los pacientes con DBP.

Tabla 9.202. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones de la glucemia a la 3º semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Glucemia 3º semana	No	59	31	11	6	107
	Hipoglucemia	3	2	0	1	6
	Hiperglucemia	0	0	2	0	2
Total		62	33	13	7	115
X ² Pearson:		17.7	pS	0.007		
Razón de verosimilitudes:		11.1	pNS			

La tabla 9.202 muestra que las alteraciones de la glucemia durante la 3º semana difieren significativamente entre los pacientes con y sin DBP si tenemos en cuenta la X²

de Pearson; sin embargo, no es estadísticamente significativo según la razón de verosimilitudes.

Tabla 9.203. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones de la glucemia a la 4^o semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Glucemia 4 ^o Semana	No	60	32	12	6	110
	Hipoglucemia	3	1	1	1	6
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		1.7	pNS			
Razón de verosimilitudes:		1.3	pNS			

La tabla 9.203 muestra que no existen diferencias significativas al comparar las alteraciones de la glucemia durante la 4^o semana de vida entre los recién nacidos con y sin DBP.

Tabla 9.204. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de insulina en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Ha precisado insulina en algún momento	No	62	26	8	3	99
	Sí	1	7	5	4	17
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		25.7	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		25.4	pS	0.000		

En la tabla 9.204 se evidencia que los pacientes con DBP precisaron insulina con más frecuencia que los pacientes sin DBP, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.205. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones del sodio en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteraciones del sodio	No	61	29	10	0	100
	Hiponatremia	2	3	2	6	13
	Hipernatremia	0	1	1	1	3
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		52.3	pS	.000		
Razón de verosimilitudes:		38.3	pS	.000		

En la tabla 9.205 se evidencia que las alteraciones del sodio fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con DBP, predominando la hiponatremia.

Tabla 9.206. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones del potasio en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteración del potasio	No	63	31	13	5	112
	Hipopotasemia	0	2	0	1	3
	Hiperpotasemia	0	0	0	1	1
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		23.4	pS	0.001		
Razón de verosimilitudes:		13.1	pS	0.042		

En la tabla 9.206 podemos observar que existen diferencias significativas al comparar las alteraciones del potasio entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.207. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones del calcio en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteración del calcio	No	60	25	11	4	100
	Hipocalcemia	3	8	2	1	14
	Hipercalcemia	0	0	0	2	2
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		39.8	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		19.9	pS	0.003		

La tabla 9.207 muestra, al igual que ocurre con el potasio y el sodio, que las alteraciones del calcio son más frecuentes en los pacientes con DBP, sobre todo la hipocalcemia.

Tabla 9.208. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la infección neonatal durante la 1^o semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Infección neonatal en 1 ^o sem.	No	52	27	10	4	93
	Sepsis clínica	4	3	3	1	11
	Sepsis documentada	1	0	0	0	1
	Sepsis fúngica	0	0	0	2	2
	Neumonía	1	0	0	0	1
	Meningitis	0	1	0	0	1
	Colonización	5	2	0	0	7
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		40.8	pS	0.002		
Razón de verosimilitudes:		22.2	pNS			

La tabla 9.208 muestra que existen diferencias significativas al comparar la infección neonatal durante la 1º semana de vida entre los pacientes con y sin DBP si tenemos en cuenta la X^2 de Pearson, lo cual no se evidencia con la razón de verosimilitudes.

Tabla 9.209. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la infección neonatal durante la 2º semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Infección neonatal en 2º sem.	No	51	22	8	4	85
	Sepsis clínica	2	2	4	1	9
	Sepsis documentada	4	4	1	1	10
	ITU bacteriana	3	1	0	0	4
	Sepsis fúngica	0	0	0	1	1
	ITU fúngica	2	4	0	0	6
	Colonización	1	0	0	0	1
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		35.4	pS	0.008		
Razón de verosimilitudes:		23.3	pNS			

La tabla 9.209 muestra los mismos resultados que en la tabla anterior pero durante la 2º semana de vida.

Tabla 9.210. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la infección neonatal durante la 3º semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total	
		No	Leve	Moderada	Grave		
Infección neonatal en 3º sem.	No	59	18	8	1	86	
	Sepsis clínica	0	2	1	3	6	
	Sepsis documentada	1	6	2	3	12	
	ITU bacteriana	1	1	1	0	3	
	Sepsis fúngica	0	2	1	0	3	
	Neumonía	0	1	0	0	1	
	ITU fúngica	0	1	0	0	1	
	Colonización	0	1	0	0	1	
	Bacteriemia	1	0	0	0	1	
	ITU bacteriana +ITU fúngica	0	1	0	0	1	
	Sepsis documentada+ ITU bacteriana	1	0	0	0	1	
	Total		63	33	13	7	116
	X ² Pearson:		63.6	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		57.1	pS	0.002			

En la tabla 9.210 podemos observar que durante la 3^o semana de vida, es más frecuente la infección en los pacientes con DBP, lo cual puede explicarse dado que la inflamación interviene en la patogenia de la DBP.

Tabla 9.211. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la infección neonatal durante la 4^o semana de vida en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				L
		No	Leve	Moderada	Grave	Total
Infección neonatal en 4 ^o sem	No	53	15	5	1	74
	Sepsis clínica	3	2	1	1	7
	Sepsis documentada	3	8	4	4	19
	ITU bacteriana	1	3	0	0	4
	Sepsis fúngica	0	2	1	0	3
	Meningitis	1	0	0	0	1
	ITU fúngica	2	0	1	1	4
	Bacteriemia	0	2	1	0	3
	Sepsis+meningitis	0	1	0	0	1
Total	63	33	13	7	116	
X ² Pearson:		47.3	pS	.003		
Razón de verosimilitudes:		49.1	pS	.002		

En la tabla 9.211 se evidencian los mismos resultados que en la tabla anterior pero durante la 4^o semana de vida.

Tabla 9.212. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la sepsis neonatal en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	Total
Sepsis neonatal	No	45	12	4	0	61
	Sepsis precoz	4	3	0	0	7
	Sepsis tardía	13	18	6	6	43
	Sepsis precoz+tardía	1	0	3	1	5
Total	63	33	13	7	116	
X ² Pearson:		39.3	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		39.1	pS	0.000		

En la tabla 9.212 podemos observar que existen diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP cuando se compara específicamente la sepsis neonatal, sobre todo la tardía.

Tabla 9.213. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la neumonía en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Neumonía	No	62	32	13	7	114
	Sí	1	1	0	0	2
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		.69	pNS			
Razón de verosimilitudes:		.97	pNS			

La tabla 9.213 muestra que no existen diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP cuando se compara concretamente la neumonía.

Tabla 9.214. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la infección fúngica (infección de orina y/o sepsis) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Infección fúngica	No	59	24	10	4	97
	Sí	4	9	3	3	19
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		11.5	pS		0.009	
Razón de verosimilitudes:		11.4	pS		0.010	

La tabla 9.214 muestra que la infección fúngica es más frecuente en los pacientes con DBP, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.215. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la meningitis en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	No
Meningitis	No	62	32	13	7	114
	Sí	1	1	0	0	2
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		.7	pNS			
Razón de verosimilitudes:		1.0	pNS			

En la tabla 9.215 podemos observar que en el caso de la meningitis, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.216. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la ITU bacteriana en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total No
		No	Leve	Moderada	Grave	
ITU bacteriana	No	57	27	12	7	103
	Sí	6	6	1	0	13
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		2.8	pNS			
Razón de verosimilitudes:		3.4	pNS			

La tabla 9.216 muestra la ausencia de diferencias significativas al comparar la ITU bacteriana entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.217. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la infección por TORCH en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Infección tipo TORCH	No	63	32	13	6	114
	Citomegalovirus	0	1	0	1	2
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		8.2	pNS			
Razón de verosimilitudes:		5.5	pNS			

La tabla 9.217 muestra que no existen diferencias significativas cuando se compara la infección tipo TORCH entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.218. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de drogas vasoactivas en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total No
		No	Leve	Moderada	Grave	
Drogas vasoactivas	No	50	10	1	1	62
	Sí	13	23	12	6	54
Total		63	33	13	7	116
Chi-cuadrado de Pearson		39.4	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes		42.8	pS	0.000		

En la tabla 9.218 se evidencia que los pacientes con DBP precisaron drogas vasoactivas con más frecuencia que los pacientes sin DBP, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 9.219. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la poliglobulia en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Poliglobulia	No	63	32	12	7	114
	Sí	0	1	1	0	2
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		4.3	pNS			
Razón de verosimilitudes:		4.2	pNS			

La tabla 9.219 muestra que no existen diferencias significativas al comparar la poliglobulia entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.220. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la anemia en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Anemia neonatal	No	12	0	0	0	12
	Sí	51	33	13	7	104
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		11.3	pS	0	.010	
Razón de verosimilitudes:		15.8	pS	0	.001	

En la tabla 9.220 podemos observar que la anemia se asocia con mayor frecuencia a los pacientes con DBP, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 9.221. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de factor estimulante de colonias en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Factor estimulante colonias	No	63	33	12	7	115
	Sí	0	0	1	0	1
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		8.0	pS	0.046		
Razón de verosimilitudes:		4.4	pNS			

La tabla 9.221 muestra que la mayoría de los pacientes no precisaron la administración de factor estimulante de colonias; de hecho, tan sólo se administró a un paciente con DBP moderada.

Tabla 9.222. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones de la coagulación en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteración coagulación	No	61	28	12	4	105
	Sí	2	5	1	3	11
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		13.3	pS	0.004		
Razón de verosimilitudes:		10.3	pS	0.016		

En la tabla 9.222 se evidencia que los pacientes con DBP presentaron alteraciones de la coagulación con más frecuencia que los pacientes sin DBP, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.223. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la apneas de la prematuridad en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	No
Apneas	No	14	0	0	0	14
	Sí	49	33	13	7	102
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		13.4	pS	0.004		
Razón de verosimilitudes:		18.7	pS	0.000		

En la tabla 9.223 podemos observar que en los pacientes con DBP, las apneas de la prematuridad son más frecuentes, lo cual se puede explicar porque presentan una EG menor y por tanto más riesgo de apneas.

Tabla 9.224. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las convulsiones neonatales en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Convulsiones neonatales	No	62	32	12	6	112
	Sí	1	1	1	1	4
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		3.8	pNS			
Razón de verosimilitudes:		2.8	pNS			

La tabla 9.224 muestra que las convulsiones neonatales no difieren significativamente cuando se comparan los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.225. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la sedoanalgesia en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Sedoanalgesia	No	56	20	8	1	85
	Sí	7	12	5	6	30
Total		63	32	13	7	115
X ² Pearson:		23.4	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		22.7	pS	0.000		

En la tabla 9.225 se evidencia que los pacientes con DBP precisaron con más frecuencia sedoanalgesia, lo cual se puede explicar a que dado a su mayor gravedad, fueron sometidos a más procedimientos que requerían sedoanalgesia.

Tabla 9.226. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de fenobarbital en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Fenobarbital	No	62	30	12	5	109
	Sí	1	3	1	2	7
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		9.1	pS	0.028		
Razón de verosimilitudes:		7.1	pNS			

La tabla 9.226 muestra que los pacientes con DBP precisaron con más frecuencia la administración de fenobarbital, aunque estas diferencias son solamente significativas cuando se tiene en cuenta la X² de Pearson.

Tabla 9.227. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de xantinas en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Xantinas	No	8	0	0	0	8
	Cafeína	30	13	6	3	52
	Teofilina	24	18	5	4	51
	Cafeína+teofilina	0	2	2	0	4
Total		62	33	13	7	115
X ² Pearson:		17.1	pS	0.047		
Razón de verosimilitudes:		20.0	pS	0.018		

En la tabla 9.227 podemos observar que la administración de xantinas fue más frecuente en los pacientes con DBP, lo cual se puede explicar al mayor número de casos con apneas de la prematuridad.

Tabla 9.228. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de adrenalina en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total No
		No	Leve	Moderada	Grave	
Adrenalina	No	63	31	12	5	111
	Sí	0	2	1	2	5
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		13.4	pS	.004		
Razón de verosimilitudes:		10.7	pS	.013		

En la tabla 9.228 podemos observar que todos los pacientes que precisaron adrenalina pertenecían al grupo de pacientes con DBP.

Tabla 9.229. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de bicarbonato en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Bicarbonato	No	61	28	11	7	107
	Sí	2	5	2	0	9
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		6.0	pNS			
Razón de verosimilitudes:		6.3	pNS			

La tabla 9.229 muestra que el uso de bicarbonato no difiere significativamente entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.230. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de corticoides postnatales en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Corticoides postnatales	No	58	27	7	0	92
	Sí	5	6	6	7	24
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		38.3	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		34.1	pS	0.000		

En la tabla 9.230 se evidencia, como cabría esperar, que el uso de corticoides postnatales difiere significativamente entre los pacientes con y sin DBP, de manera que todos los pacientes con DBP Grave precisaron la administración de corticoides.

Tabla 9.231. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de diuréticos en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Diuréticos	No	59	19	4	1	83
	Sí	4	14	9	6	33
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		40.2	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		42.0	pS	0.000		

La tabla 9.231 muestra, como es lógico, que el uso de diuréticos es significativamente mayor en los pacientes con DBP. Además, podemos observar que el uso de diuréticos se relaciona con la gravedad de la DBP, de modo que la mayoría de los pacientes con DBP Grave precisaron la administración de diuréticos.

Tabla 9.232. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de broncodilatadores en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Broncodilatadores	No	63	28	9	0	100
	Sí	0	5	4	7	16
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		57.0	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		49.0	pS	0.000		

La tabla 9.232 muestra, al igual que en las tablas anteriores, que el uso de broncodilatadores difiere significativamente entre los pacientes con DBP y sin DBP, siendo mayor conforme más grave es la DBP.

Tabla 9.233 Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la administración de oxígeno domiciliario en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Oxígeno domiciliario	No	62	33	11	2	108
	Sí	0	0	2	3	5
Total		62	33	13	5	113
X ² Pearson:		44.6	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		23.1	pS	0.000		

En la tabla 9.233 se evidencia que solamente los pacientes con DBP moderada y Grave precisaron oxígeno domiciliario, lo cual es obvio si tenemos en cuenta la clasificación de la DBP.

Tabla 9.234. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las alteraciones hormonales en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Alteraciones hormonales	No	60	33	11	5	109
	TSH alta	1	0	1	2	4
	TSH baja	0	0	1	0	1
	Otras alteraciones hormonales	2	0	0	0	2
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		25.5	pS	0.002		
Razón de verosimilitudes:		16.0	pNS			

La tabla 9.234 muestra que las alteraciones hormonales solamente difieren significativamente entre los pacientes con y sin DBP si tenemos en cuenta la X² de Pearson.

Tabla 9.235. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la patología renal en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Patología renal	No	62	32	12	3	109
	Insuficiencia renal	0	1	1	3	5
	RVU	1	0	0	0	1
	S. hepatorenal	0	0	0	1	1
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson		45.8	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		23.7	pS	0.005		

En la tabla 9.235 se evidencia que la patología renal es más frecuente en los pacientes con DBP, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.236. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la patología hepática en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Patología hepática	No	59	28	9	3	99
	Colestasis	4	5	4	3	16
	Insuficiencia Hepática+ Colestasis	0	0	0	1	1
	Total	63	33	13	7	116
X ² Pearson:		27.5	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		16.3	pS	0.012		

En la tabla 9.236 podemos observar que los pacientes con DBP presentaron con más frecuencia colestasis. En nuestra casuística tan sólo hubo un caso con insuficiencia hepática.

Tabla 9.237. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la retinopatía en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Retinopatía	No	47	16	6	0	69
	Grado 1	8	6	2	2	18
	Grado 2	0	2	1	0	3
	Grado 3	2	4	3	0	9
	Plus	3	4	1	4	12
Total		60	32	13	6	111
X ² Pearson:		39.5	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		34.5	pS	0.001		

La tabla 9.237 muestra que la retinopatía difiere significativamente entre los pacientes con y sin DBP, de modo que todos los pacientes con DBP Grave, desarrollaron algún grado de DBP. Estos resultados son lógicos ya que los pacientes con DBP precisan oxígeno durante más tiempo con lo que el riesgo de presentar retinopatía es mayor.

Tabla 9.238. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el ductus arterioso persistente (DAP) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	No
DAP	No	54	24	10	1	89
	Sí	9	9	3	6	27
Total		63	33	13	7	116
Chi-cuadrado de Pearson		18.4	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes		15.7	pS	0.001		

En la tabla 9.238 se evidencia que el DAP es más frecuente en los pacientes con DBP, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados se explican teniendo en cuenta que el DAP es un factor de riesgo para el desarrollo de broncodisplasia.

Tabla 9.239. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el tratamiento del ductus arterioso persistente (DAP) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total No
		No	Leve	Moderada	Grave	
Tratamiento de DAP	No	4	2	0	1	7
	Ibuprofeno	1	5	2	0	8
	Indometacina	3	2	1	1	7
	Tratamiento quirúrgico	0	0	0	2	2
	Ibuprofeno+indometacina	1	0	0	2	3
Total		9	9	3	6	27
X ² Pearson:		20.0		pNS		
Razón de verosimilitudes:		21.3		pS 0.046		

La tabla 9.239 muestra que el tipo de tratamiento empleado para el DAP apenas difiere entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.240. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para las intervenciones quirúrgicas en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total No
		No	Leve	Moderada	Grave	
Intervención quirúrgica	No	59	29	12	2	102
	Sí	3	4	1	5	13
Total		62	33	13	7	115
X ² Pearson:		28.0		pS 0.000		
Razón de verosimilitudes:		17.3		pS 0.001		

En la tabla 9.240 se evidencia que los pacientes con DBP precisaron con más frecuencia intervención quirúrgica, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.241. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la hidrocefalia en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total No
		No	Leve	Moderada	Grave	
Hidrocefalia	No	62	32	13	6	113
	Sí	1	1	0	1	3
Total		63	33	13	7	116
X ² de Pearson:		4.4		pNS		
Razón de verosimilitudes:		2.9		pNS		

La tabla 9.241 muestra que la hidrocefalia no difiere significativamente entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.242. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la parada cardiorrespiratoria en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Parada cardiorrespiratoria	No	63	31	12	6	112
	Sí	0	2	1	1	4
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		6.1	pNS			
Razón de verosimilitudes:		6.9	pNS			

En la tabla 9.242 podemos observar que no hay diferencias significativas cuando se compara el antecedente de parada cardiorrespiratoria entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.243. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la hemorragia intraventricular (HIV) en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Hemorragia intraventricular	No	56	27	10	4	97
	HIV grado 1	4	2	1	0	7
	HIV grado 2	2	3	1	2	8
	HIV grado 3	1	1	0	1	3
	HIV grado 4	0	0	1	0	1
Total		63	33	13	7	116
X ² Pearson:		19.9	pNS			
Razón de verosimilitudes:		13.5	pNS			

En la tabla 9.243 podemos observar que la hemorragia intraventricular no difiere significativamente entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.244. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para otras alteraciones de la neuroimagen en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	No
Otras alteraciones en neuroimagen	No	62	28	11	5	106
	Leucomalacia periventricular	1	3	2	2	8
	Hemorragia núcleos de la base	0	1	0	0	1
Total		63	32	13	7	115
X ² Pearson:		12.3	pNS			
Razón de verosimilitudes:		11.0	pNS			

La tabla 9.244 muestra que las alteraciones de la neuroimagen, al igual que sucede con la hemorragia intraventricular, no difieren significativamente entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.245. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el trastorno motor en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Trastorno motor	No	54	25	7	1	87
	Tno motor leve	1	4	2	0	7
	Diparesia	1	0	2	1	4
	Hemiparesia	2	0	1	1	4
	Tetraparesia	0	1	1	1	3
Total		58	30	13	4	105
X ² Pearson:		36.6	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		29.8	pS	0.003		

En la tabla 9.245 podemos observar que los pacientes con DBP presentaron con más frecuencia algún trastorno motor, a pesar de que, como hemos visto en las dos tablas anteriores, no hay diferencias en cuanto a alteraciones de la neuroimagen entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.246. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el trastorno sensorial en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Trastorno sensorial	No	22	10	6	1	39
	Visual	5	9	2	2	18
	Auditivo	5	1	1	0	7
	Ambos	0	2	0	2	4
Total		32	22	9	5	68
X ² Pearson:		21.0	pS	0.013		
Razón de verosimilitudes:		18.6	pS	0.028		

En la tabla 9.246 se evidencia que los trastornos sensoriales, al igual que sucede con los motores, difieren significativamente entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.247. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el retraso psicomotor/cognitivo en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Retraso cognitivo/psicomotor	No	16	3	1	0	20
	Sí, leve	42	23	9	1	75
	Sí, moderado	1	4	3	2	10
	Sí, moderado +	0	0	0	1	1
Total		59	30	13	4	106
X ² Pearson:		45.6	pS	0.000		
Razón de verosimilitudes:		25.7	pS	0.002		

La tabla 9.247 muestra que el retraso psicomotor/cognitivo difiere significativamente entre los pacientes con y sin DBP, de modo que todos los pacientes con DBP Grave presentaron algún tipo de retraso. En la tabla 9.248 podemos observar que la plurideficiencia fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con DBP. La tabla 9.249 muestra, que los trastornos de la conducta no difieren significativamente entre los pacientes con y sin DBP.

Tabla 9.248. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para la plurideficiencia en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total No
		No	Leve	Moderada	Grave	
Plurideficiencia	No	59	29	13	2	103
	Sí	0	1	0	2	3
Total		59	30	13	4	106
X ² Pearson:		34.5	pS	.000		
Razón de verosimilitudes:		13.0	pS	.005		

Tabla 9.249. Tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrado para el trastorno de la conducta en los recién nacidos con diferentes grados de broncodisplasia.

		Grado DBP (Jobe and Bacalari)				Total
		No	Leve	Moderada	Grave	
Trastorno de la conducta	No	58	28	13	4	103
	Sí	1	2	0	0	3
Total		59	30	13	4	106
X ² Pearson:		2.4	pNS			
Razón de verosimilitudes:		2.5	pNS			

9.2.3. Análisis de regresión logística multinomial para variables cuantitativas

En este apartado se realiza un análisis de regresión logística multinomial de la variable grados de broncodisplasia pulmonar. Se analizan las variables que muestran diferencias significativas en el análisis de varianza en el apartado 9.2.1 y 9.2.2.

Tabla 9.250. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la edad gestacional.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.			
Sólo la intersección		107,979						
Final		60,032	47,947	3	0,000			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	Sig.	Exp (B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
							Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	20,522	4,449	21,279	0,000			
	EG	-0,725	0,153	22,446	0,000	0,484	0,359	0,654
Moderada	Intersección	18,760	5,565	11,363	0,001			
	EG	-0,695	0,193	12,922	0,000	0,499	0,342	0,729
Grave	Intersección	33,440	8,822	14,368	0,000			
	EG	-1,254	0,323	15,075	0,000	0,285	0,151	0,537

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.250 muestra que la edad gestacional se asocia con la DBP ($\chi^2=47.9$; $p<0.0001$), de forma que la posibilidad de tener DBP grave se multiplica por 0.285 por cada semana que disminuye la edad gestacional (tégase en cuenta el signo negativo del coeficiente $b=-1.254$); en tanto, la posibilidad de sufrir DBP moderada o leve se multiplica por 0.499 o 0.484 por cada semana que disminuye la edad gestacional respectivamente. Esta variable se utilizará en ulteriores análisis como una variable de ajuste.

Tabla 9.251. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y hábito tabáquico durante la gestación (número de cigarrillos).

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		21,628							
Final		19,673		1,955		3	0,582		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error				Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,641	0,220	8,502	1	0,04			
	Nº cigarrillos	-0,030	0,242	0,016	1	0,90	0,970	0,603	1,559
Moderada	Intersección	-1,523	0,306	24,754	1	0,00			
	Nº cigarrillos	-8,865	9263	0,000	1	0,99	0,000	0,000	.(b)
Grave	Intersección	-2,142	0,399	28,741	1	0,00			
	Nº cigarrillos	-8,865	0,000	.	1	.	0,000	0,000	0,000

a La categoría de referencia es: No.

b Se ha producido un desbordamiento de punto flotante al calcular este estadístico. Por lo tanto, el valor asignado ha sido el valor perdido del sistema.

La tabla 9.251 indica que el hábito tabáquico de la madre no se asocia en nuestra muestra con el desarrollo de broncodisplasia en el recién nacido.

Tabla 9.252. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el peso del recién nacido.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		240,166							
Final		178,868		61,298		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error				Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	5,140	1,459	12,415	1	0,00			
	Peso	-0,005	0,001	15,432	1	0,00	0,995	0,993	0,998
Moderada	Intersección	10,307	2,488	17,159	1	0,00			
	Peso	-0,011	0,002	19,849	1	0,00	0,989	0,985	0,994
Grave	Intersección	12,951	3,122	17,211	1	0,00			
	Peso	-0,015	0,003	18,931	1	0,00	0,985	0,979	0,992

a La categoría de referencia es: No.

Esta tabla muestra como la variable peso se asocia de forma inversa con los distintos grados de DBP, de forma que por cada unidad que disminuye la variable peso ($b=-0.015$), el riesgo de padecer una DBP Grave se multiplica por 0.985. Esta variable se considerará en ulteriores análisis como una variable de ajuste.

Tabla 9.253. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el número de días de estancia en UCIN.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		213,484							
Final		149,148		64,336		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-3,049	0,614	24,698	1	0,00			
	Días UCIN	0,078	0,018	17,938	1	0,00	1,081	1,043	1,120
Moderada	Intersección	-4,730	0,843	31,482	1	0,00			
	Días UCIN	0,094	0,021	19,708	1	0,00	1,098	1,054	1,145
Grave	Intersección	-8,855	1,739	25,933	1	0,00			
	Días UCIN	0,142	0,027	26,970	1	0,00	1,153	1,092	1,216

a La categoría de referencia es: No.

Se demuestra la asociación entre número de días de estancia en UCIN y la presencia de DBP en sus distintos grados. El OR de padecer una DBP Grave se obtiene tras multiplicar el número de días de estancia por 1.153.

Tabla 9.254. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el número de días de estancia en sala de Cuidados Medios Neonatales.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		156,280							
Final		141,808		14,472		3	0,002		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	g l	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,588	0,654	5,891	1	0,015			
	Días C. M.	0,039	0,027	2,178	1	0,140	1,040	0,987	1,096
Moderada	Intersección	-4,098	0,981	17,437	1	0,000			
	Días C.M.	0,101	0,034	8,740	1	0,003	1,106	1,035	1,183
Grave	Intersección	-6,041	1,591	14,425	1	0,000			
	Días C.M.	0,132	0,049	7,417	1	0,006	1,141	1,038	1,255

a La categoría de referencia es: No.

Se observa una asociación significativa entre el número de días de estancia en cuidados medios y la presencia de DBP en grado moderado y severo, lo que sin duda se debe a que los pacientes ingresados en Cuidados medios con DBP moderada o Grave son pacientes que ya tienen una dependencia de O₂ y han permanecido ingresados con anterioridad en UCIN.

Tabla 9.255. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la FiO₂ en la segunda semana de vida.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.				
Sólo la intersección		118,190							
Final		111,565	6,625	3	0,085				
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,977	0,321	9,238	1	0,002			
	O ₂ 2ºsem	0,184	0,128	2,082	1	0,149	1,203	0,936	1,545
Moderada	Intersección	-2,232	0,501	19,859	1	0,000			
	O ₂ 2º sem	0,325	0,170	3,645	1	0,056	1,385	0,991	1,934
Grave	Intersección	-3,079	0,698	19,464	1	0,000			
	O ₂ 2ºsem	0,410	0,214	3,670	1	0,055	1,507	0,991	2,292

a La categoría de referencia es: No.

Observamos ausencia de significación estadística entre la FiO₂ en la segunda semana de vida y la DBP aunque en límite de significación.

Tabla 9.256. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la FiO₂ en la tercera semana de vida.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.				
Sólo la intersección		140,152							
Final		110,898	29,255	3	0,000				
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,869	0,381	24,028	1	0,00			
	O ₂ 3ºsem	0,705	0,154	20,959	1	0,00	2,024	1,497	2,737
Moderada	Intersección	-2,262	0,468	23,363	1	0,00			
	O ₂ 3ºsem	0,481	0,194	6,147	1	0,01	1,618	1,106	2,368
Grave	Intersección	-3,407	0,742	21,095	1	0,00			
	O ₂ 3ºsem	0,700	0,252	7,729	1	0,00	2,015	1,230	3,301

a La categoría de referencia es: No.

Se observa asociación significativa entre la FiO₂ recibida en la tercera semana de vida y la presencia de DBP. El riesgo de tener DBP prácticamente se duplica por cada punto de incremento de la FiO₂.

Tabla 9.257. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la FiO₂ en la cuarta semana de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		161,273							
Final		100,137		61,136		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari) (a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,478	0,451	30,234	1	0,000			
	O ₂ 4ºsem	1,051	0,178	34,835	1	0,000	2,860	2,018	4,055
Moderada	Intersección	-2,879	0,549	27,464	1	0,000			
	O ₂ 4ºsem	0,880	0,205	18,366	1	0,000	2,410	1,612	3,605
Grave	Intersección	-2,977	0,595	24,998	1	0,000			
	O ₂ 4ºsem	0,672	0,240	7,831	1	0,005	1,957	1,223	3,133

a La categoría de referencia es: No.

Al igual que en la tercera semana, la FiO₂ recibida durante la cuarta semana de vida duplica el riesgo de DBP por cada punto de incremento de la FiO₂.

Tabla 9.258. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el número de días en ventilación mecánica.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		151,008							
Final		76,806		74,202		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,512	0,301	25,243	1	0,00			
	Días V.M.	0,249	0,062	16,279	1	0,00	1,283	1,137	1,448
Moderada	Intersección	-2,603	0,421	38,239	1	0,00			
	Días V.M.	0,263	0,064	17,089	1	0,00	1,301	1,149	1,475
Grave	Intersección	-7,446	2,209	11,365	1	0,00			
	Días V.M.	0,376	0,077	23,895	1	0,00	1,456	1,253	1,694

a La categoría de referencia es: No.

Se observa una asociación significativa entre DBP y días de ventilación mecánica. El riesgo de DBP se obtiene al multiplicar el número de días de ventilación mecánica por 1.456 en la DBP Grave.

Tabla 9.259. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el número de días de oxigenoterapia.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.				
Sólo la intersección		237,334							
Final		64,614	172,720	3	0,000				
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-8,862	2,471	12,859	1	0,00			
	Días O ₂	0,293	0,078	14,164	1	0,00	1,341	1,151	1,562
Moderada	Intersección	-16,153	3,267	24,448	1	0,00			
	Días O ₂	0,404	0,086	21,911	1	0,00	1,497	1,264	1,773
Grave	Intersección	-19,774	3,646	29,418	1	0,00			
	Días O ₂	0,429	0,088	24,029	1	0,00	1,536	1,294	1,824

a La categoría de referencia es: No.

Se observa asociación entre el número de días de oxigenoterapia y DBP, pudiéndose cuantificar el riesgo de DBP leve, moderada o Grave tras multiplicar el número de días de oxigenoterapia por 1.341, 1.497 y 1.536 respectivamente.

Tabla 9.260. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el número de dosis de surfactante.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.				
Sólo la intersección		66,333							
Final		39,537	26,795	3	0,000				
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Err. típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,132	0,26	17,639	1	0,00			
	Nº dosis Surfactante	0,989	0,30	10,868	1	0,00	2,688	1,493	4,839
Moderada	Intersección	-2,585	0,47	30,138	1	0,00			
	Nº dosis Surfactante	1,439	0,35	16,321	1	0,00	4,218	2,098	8,479
Grave	Intersección	-3,031	0,58	26,973	1	0,00			
	Nº dosis Surfactante	1,313	0,41	9,931	1	0,00	3,717	1,643	8,412

a La categoría de referencia es: No.

La asociación observada entre nº de dosis de surfactante y DBP es un factor claramente indicativo de variable confusora al relacionarse el número de dosis de surfactante con el grado de severidad de la EMH.

Tabla 9.261. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el número de días que precisa CPAP nasal.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		160,120							
Final		101,053		59,067		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,121	0,407	27,092	1	0,00			
	CPAP	0,285	0,067	18,219	1	0,00	1,330	1,167	1,517
Moderada	Intersección	-4,130	0,686	36,266	1	0,00			
	CPAP	0,377	0,076	24,436	1	0,00	1,457	1,255	1,692
Grave	Intersección	-5,354	1,010	28,076	1	0,00			
	CPAP	0,405	0,086	22,448	1	0,00	1,500	1,268	1,773

a La categoría de referencia es: No.

Se aprecia una asociación estadística entre el número de días de CPAP y la presencia de DBP en sus diferentes grados. Se observa un riesgo de DBP leve de 1.330 por cada día de CPAP, riesgo que se incrementa hasta 1.500 en las DBP Graves.

Tabla 9.262 Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el número de días que precisa nutrición parenteral.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		181,966							
Final		112,661		69,305		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari) (a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,56	0,501	26,267	1	0,000			
	Días parenteral	0,140	0,032	19,641	1	0,000	1,151	1,081	1,224
Moderada	Intersección	-4,32	0,798	29,410	1	0,000			
	Días parenteral	0,178	0,039	21,156	1	0,000	1,195	1,108	1,289
Grave	Intersección	-9,24	2,071	19,926	1	0,000			
	Días parenteral	0,289	0,058	24,654	1	0,000	1,335	1,191	1,496

a La categoría de referencia es: No.

Se observa una asociación significativa entre DBP y nº de días de nutrición parenteral, siendo esta asociación más marcada en los grados de DBP avanzada.

Tabla 9.263. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el número de días en que inicia la alimentación enteral.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.				
Sólo la intersección		92,425							
Final		65,369	27,056	3	0,000				
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,377	0,493	23,194	1	0,000			
	Inicio enteral	0,538	0,145	13,840	1	0,000	1,713	1,290	2,274
Moderada	Intersección	-2,854	0,573	24,814	1	0,000			
	Inicio enteral	0,482	0,155	9,664	1	0,002	1,619	1,195	2,193
Grave	Intersección	-5,299	1,052	25,380	1	0,000			
	Inicio enteral	0,658	0,169	15,122	1	0,000	1,932	1,386	2,692

a La categoría de referencia es: No.

Se observa una asociación significativa entre el retraso en el inicio de la alimentación enteral y la DBP, de forma que el riesgo de DBP Grave se obtiene tras multiplicar el número de días de retraso en el inicio de la alimentación enteral por 1.932.

Tabla 9.264. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el día de vida en que se alcanza la alimentación enteral completa.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.				
Sólo la intersección		163,927							
Final		119,242	44,685	3	0,000				
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,639	0,551	22,932	1	0,00			
	Día con enteral completa	0,107	0,027	15,274	1	0,00	1,113	1,055	1,175
Moderada	Intersección	-4,187	0,794	27,816	1	0,00			
	Día con enteral completa	0,139	0,032	18,361	1	0,00	1,149	1,078	1,224
Grave	Intersección	-8,825	2,167	16,577	1	0,00			
	Día con enteral completa	0,210	0,047	19,856	1	0,00	1,234	1,125	1,354

a La categoría de referencia es: No.

Se observa una asociación significativa entre el día de vida en que se alcanza una alimentación enteral completa y los diferentes grados de DBP. Observamos que el riesgo de desarrollar DBP Grave se obtiene multiplicando el día en que se alcanza la nutrición enteral completa por 1.234. Llama la atención, la poca diferencia en la posibilidad de desarrollar un grado u otro de DBP, lo que sugiere que otras variables deben influir y serán consideradas más adelante como variables de ajuste.

Tabla 9.265. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la cifra de glucemia al tercer día.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		47,080							
Final		26,566		20,515		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
								Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,828	0,236	12,351	1	0,000			
	Glucemia 3º	0,802	0,377	4,529	1	0,033	2,230	1,065	4,668
Moderada	Intersección	-2,048	0,382	28,708	1	0,000			
	Glucemia 3º	1,309	0,423	9,573	1	0,002	3,703	1,616	8,487
Grave	Intersección	-3,252	0,662	24,112	1	0,000			
	Glucemia 3º	1,878	0,512	13,470	1	0,000	6,543	2,399	17,840

a La categoría de referencia es: No.

La glucemia al tercer día de vida se asocia con los diferentes grados de DBP. Esta variable probablemente se comporte igualmente como una variable confusora al relacionarse con la existencia de infección en el recién nacido, lo cuál puede motivar requerimientos más altos de oxígeno. Se considerará al realizar la modelización multivariante.

Tabla 9.266. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la cifra de glucemia al séptimo día.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		38,032							
Final		25,447		12,585		3	0,006		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
								Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,71	0,223	10,299	1	0,001			
	Glucemia 7º	0,776	0,608	1,630	1	0,202	2,174	,660	7,160
Moderada	Intersección	-1,86	0,346	28,855	1	0,000			
	Glucemia 7º	1,536	0,611	6,319	1	0,012	4,647	1,403	15,396
Grave	Intersección	-2,68	0,499	28,860	1	0,000			
	Glucemia 7º	1,884	0,656	8,245	1	0,004	6,579	1,819	23,805

a La categoría de referencia es: No.

Igualmente la cifra de glucemia al 7º día de vida se asocia significativamente con los diferentes grados de DBP.

Tabla 9.267. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la cifra de glucemia al 14º día.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.	
Sólo la intersección		31,983						
Final		21,111		10,872		3	0,012	
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
						Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,632	0,218	8,387	1	0,00		
	Glucemia 2ª semana	-0,385	1,072	0,129	1	0,72	,680	,083 5,565
Moderada	Intersección	-1,842	0,344	28,630	1	0,00		
	Glucemia 2ª semana	1,646	0,701	5,516	1	0,01	5,187	1,313 20,487
Grave	Intersección	-2,497	0,460	29,518	1	0,00		
	Glucemia 2ª semana	1,734	,780	4,939	1	,026	5,663	1,227 26,129

a La categoría de referencia es: No.

Sólo observamos asociación estadística entre DBP moderada o Grave y glucemia en el 14º día. No se observan asociaciones estadísticas entre grado de DBP y glucemia al 21º y 28º días por lo que en consecuencia no se reproducen las tablas correspondientes.

Tabla 9.268. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra máxima de PCR.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.	
Sólo la intersección		169,469						
Final		131,682		37,787		3	0,000	
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
						Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,431	0,316	20,573	1	0,00		
	PCR	0,425	0,155	7,485	1	0,00	1,529	1,128 2,073
Moderada	Intersección	-2,696	0,450	35,863	1	0,00		
	PCR	0,547	0,160	11,709	1	0,00	1,729	1,263 2,365
Grave	Intersección	-3,858	0,659	34,307	1	0,00		
	PCR	0,604	0,163	13,725	1	0,00	1,829	1,329 2,518

a La categoría de referencia es: No.

Existe una asociación significativa entre el desarrollo de infección, el incremento de reactantes de fase aguda y el desarrollo de displasia broncopulmonar, de forma que dicha asociación es directamente proporcional al incremento de reactantes de fase aguda. La posibilidad de que se presente una DBP Grave se puede cuantificar multiplicando el valor máximo de PCR por 1.829.

Tabla 9.269. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y número de días con antibioterapia.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.				
Sólo la intersección		179,939							
Final		117,710	62,229	3	0,000				
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,465	0,489	25,426	1	0,000			
	ATB	0,105	0,024	18,412	1	0,000	1,110	1,059	1,165
Moderada	Intersección	-3,726	0,704	28,024	1	0,000			
	ATB	0,118	0,030	15,866	1	0,000	1,125	1,062	1,192
Grave	Intersección	-8,992	2,197	16,744	1	0,000			
	ATB	0,231	0,054	18,422	1	0,000	1,260	1,134	1,400

a La categoría de referencia es: No.

Esta variable es una clara variable confusora dado que el número de días con antibioterapia va a depender de la presencia y severidad de la infección y de ésta derivan los reactantes de fase aguda que se producen.

Tabla 9.270. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y número de dosis de eritropoyetina.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.				
Sólo la intersección		73,326							
Final		56,099	17,227	3	0,001				
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,125	0,293	14,749	1	0,000			
	Dosis EPO	0,124	0,049	6,340	1	0,012	1,132	1,028	1,248
Moderada	Intersección	-2,530	0,494	26,264	1	0,000			
	Dosis EPO	0,206	0,064	10,365	1	0,001	1,229	1,084	1,394
Grave	Intersección	-1,946	0,429	20,590	1	0,000			
	Dosis EPO	-0,164	0,163	1,017	1	0,313	0,849	0,617	1,167

a La categoría de referencia es: No.

El número de dosis de eritropoyetina depende directamente de la inmadurez y la menor edad gestacional, por tanto la observación de asociación entre esta variable y la DBP debe considerarse como otra variable confusora que se relaciona directamente con la edad gestacional, variable que hemos visto que se relaciona también con la DBP.

Tabla 9.271. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y número de dosis de transfusiones de plasma o crioprecipitado.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		127,772							
Final		60,560		67,212		3	0,000		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,273	0,414	30,087	1	0,000			
	Transfusión	1,042	0,215	23,386	1	0,000	2,835	1,858	4,325
Moderada	Intersección	-3,247	0,548	35,080	1	0,000			
	Transfusión	1,056	0,235	20,255	1	0,000	2,875	1,815	4,554
Grave	Intersección	-5,823	1,020	32,618	1	0,000			
	Transfusión	1,437	0,260	30,448	1	0,000	4,207	2,525	7,007

a La categoría de referencia es: No.

Se observa asociación entre DBP y el número de transfusiones de plasma fresco o crioprecipitado, lo que sin duda se relaciona con la persistencia de cuadros de sepsis y coagulopatía de consumo de larga evolución.

Tabla 9.272. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el nivel de hemoglobina al 3º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		161,693							
Final		153,296		8,397		3	0,038		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	3,324	1,710	3,780	1	0,052			
	Hb 3º día	-0,284	0,118	5,808	1	0,016	0,753	0,598	0,948
Moderada	Intersección	-0,722	2,003	0,130	1	0,718			
	Hb 3º día	-0,040	0,129	0,098	1	0,754	0,960	0,746	1,237
Grave	Intersección	2,679	2,878	0,867	1	0,352			
	Hb 3º día	-0,338	0,207	2,672	1	0,102	0,713	0,475	1,070

a La categoría de referencia es: No.

Sólo observamos asociación entre el grado leve de DBP y el nivel de hemoglobina al tercer día; este valor no se asocia con los grados más graves de DBP.

Tabla 9.273. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el nivel de hemoglobina al 14º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		166,808							
Final		156,964		9,844		3	0,020		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	5,160	2,010	6,590	1	0,01			
	Hb 2ºsem	-0,46	0,167	7,663	1	0,00	0,630	0,454	0,874
Moderada	Intersección	0,708	2,148	0,109	1	0,74			
	Hb 2ºsem	-0,15	0,169	0,789	1	0,37	0,860	0,617	1,199
Grave	Intersección	0,005	2,660	0,000	1	0,99			
	Hb 2ºsem	-0,13	0,210	0,428	1	0,51	0,872	0,578	1,315

a La categoría de referencia es: No.

Al igual que observamos con el nivel de hemoglobina al 3º día de vida, se evidencia también asociación estadística entre DBP leve y nivel de hemoglobina al 14º día. No se observan asociaciones con los otros grados de DBP.

Tabla 9.274. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de plaquetas al 7º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		166,365							
Final		141,571		24,795		3	0,000		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	0,567	0,723	0,616	1	0,43			
	Plaquetas 7º día	0,000	0,000	2,935	1	0,08	1,000	1,000	1,000
Moderada	Intersección	1,974	1,078	3,351	1	0,06			
	Plaquetas 7º día	0,000	0,000	7,766	1	0,00	1,000	1,000	1,000
Grave	Intersección	2,992	1,440	4,319	1	0,03			
	Plaquetas 7º día	0,000	0,000	7,108	1	0,00	1,000	1,000	1,000

a La categoría de referencia es: No.

Se observa asociación estadísticamente significativa entre DBP moderada- Grave y la cifra de plaquetas al 7º día de vida. Según apreciamos en las tablas de ANOVA, la diferencia de medias muestra valores del orden de 150.000 plaquetas menos en los pacientes que desarrollan DBP moderada y Grave, lo que sin duda se relaciona con procesos de sepsis tardía con coagulación intravascular diseminada (CID).

Tabla 9.275. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de plaquetas al 28º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.	
Sólo la intersección		187,781						
Final		177,683		10,098		3	0,018	
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
						Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	1,051	0,66	2,525	1	0,11		
	Plaquetas 4º sem	0,000	0,00	3,995	1	0,04	1,000	1,000
Moderada	Intersección	0,226	0,83	0,073	1	0,78		
	Plaquetas 4º sem	0,000	0,00	2,579	1	0,10	1,000	1,000
Grave	Intersección	0,898	0,91	0,961	1	0,32		
	Plaquetas 4º sem	0,000	0,00	6,201	1	0,01	1,000	1,000

a La categoría de referencia es: No.

Al igual que observamos al 7º día de vida, se evidencia una asociación significativa entre DBP Grave y cifra de plaquetas en la 4ª semana de vida. Para la DBP leve observamos una asociación en límites de significación estadística.

Tabla 9.276. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de leucocitos en el primer día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.	
Sólo la intersección		220,026						
Final		212,201		7,826		3	0,050	
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
						Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,510	0,408	1,562	1	0,21		
	Leucocitos 1º	0,000	0,000	0,419	1	0,51	1,000	1,000
Moderada	Intersección	-1,532	0,469	10,68	1	0,00		
	Leucocitos 1º	0,000	0,000	0,098	1	0,75	1,000	1,000
Grave	Intersección	-3,179	0,673	22,28	1	0,00		
	Leucocitos 1º	0,000	0,000	5,165	1	0,02	1,000	1,000

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.276 muestra que tan sólo se evidencia asociación significativa entre la cifra de leucocitos en el primer día de vida y la DBP Grave, no observándose con el resto de los grados de DBP.

Tabla 9.277. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de leucocitos en el tercer día de vida.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl		Sig.			
Sólo la intersección		178,908							
Final		169,432	9,476	3			,024		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
								Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,593	0,459	12,035	1	0,00			
	Leucocitos 3 día	0,000	0,000	4,019	1	0,04	1,000	1,000	1,000
Moderada	Intersección	-1,403	0,570	6,067	1	0,01			
	Leucocitos 3 día	0,000	0,000	0,031	1	0,86	1,000	1,000	1,000
Grave	Intersección	-3,597	0,822	19,159	1	0,00			
	Leucocitos 3 día	0,000	0,000	6,683	1	0,01	1,000	1,000	1,000

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.277 observamos asociación entre la cifra de leucocitos en el 3º día de vida y la DBP leve y Grave, no evidenciándose con la DBP moderada.

Tabla 9.278. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de leucocitos en el séptimo día de vida.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl		Sig.			
Sólo la intersección		169,764							
Final		164,209	5,556	3			0,135		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
								Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,540	0,620	6,175	1	0,01			
	Leucocitos 7º	0,000	0,000	2,522	1	0,11	1,000	1,000	1,000
Moderada	Intersección	-2,593	0,716	13,136	1	0,00			
	Leucocitos 7º	0,000	0,000	3,447	1	0,06	1,000	1,000	1,000
Grave	Intersección	-2,688	0,758	12,568	1	0,00			
	Leucocitos 7º	0,000	0,000	2,558	1	0,11	1,000	1,000	1,000

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.278 indica que no existe asociación significativa entre la cifra de leucocitos en el 7º día de vida y la DBP en cualquiera de sus grados.

Tabla 9.279. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de leucocitos en el 14º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		199,051							
Final		193,596		5,455		3	0,141		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
								Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,026	0,816	0,001	1	0,975			
	Leucocitos 14	0,000	0,000	0,426	1	0,514	1,000	1,000	1,000
Moderada	Intersección	-2,322	0,845	7,548	1	0,006			
	Leucocitos 14	0,000	0,000	2,000	1	0,157	1,000	1,000	1,000
Grave	Intersección	-2,943	0,949	9,609	1	0,002			
	Leucocitos 14	0,000	0,000	1,994	1	0,158	1,000	1,000	1,000

a La categoría de referencia es: No.

Al igual que en la tabla anterior, observamos que tampoco existe asociación entre la cifra de leucocitos en el 14º día de vida y los distintos grados de DBP.

Tabla 9.280. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante una análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de leucocitos en el 21º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		185,729							
Final		177,182		8,547		3	0,036		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
								Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,950	0,957	0,985	1	0,32			
	Leucocitos 21	0,000	0,000	0,286	1	0,59	1,000	1,000	1,000
Moderada	Intersección	-1,767	1,255	1,982	1	0,15			
	Leucocitos 21	0,000	0,000	0,195	1	0,65	1,000	1,000	1,000
Grave	Intersección	-6,502	1,978	10,808	1	0,00			
	Leucocitos 21	0,000	0,000	7,090	1	0,00	1,000	1,000	1,001

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.280 se evidencia que sólo existe asociación significativa entre la cifra de leucocitos al 21° día de vida y la DBP Grave.

Tabla 9.281. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de leucocitos en el 28° día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.	
Sólo la intersección		200,202						
Final		197,822		2,380		3	0,497	
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
						Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,250	0,797	2,458	1	0,11		
	Leucocitos 28	0,000	0,000	1,779	1	0,18	1,000	1,000
Moderada	Intersección	-1,177	1,049	1,260	1	0,26		
	Leucocitos 28	0,000	0,000	0,047	1	0,82	1,000	1,000
Grave	Intersección	-2,312	1,165	3,940	1	0,04		
	Leucocitos 28	0,000	0,000	0,474	1	0,49	1,000	1,000

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.281 indica la ausencia de asociación significativa entre la cifra de leucocitos en el 28° día de vida y los diferentes grados de DBP.

Tabla 9.282. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la cifra de tensión arterial media en el primer día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		108,176							
Final		92,176		16,001		3	0,001		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
								Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	5,535	2,236	6,127	1	0,013			
	TAM 1°	-0,165	0,058	8,009	1	0,005	0,848	0,757	0,951
Moderada	Intersección	5,174	2,679	3,731	1	0,053			
	TAM 1°	-0,170	0,071	5,775	1	0,016	0,844	0,735	0,969
Grave	Intersección	5,266	3,415	2,378	1	0,123			
	TAM 1°	-0,189	0,092	4,227	1	0,040	0,828	0,691	0,991

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.282 muestra que la tensión arterial media (TAM) en el primer día de vida se asocia con la DBP, de forma que el riesgo de DBP Grave se obtiene tras multiplicar la cifra de TAM por 0.828 siendo la relación inversa ($b = -0.189$), en tanto que la posibilidad de sufrir DBP leve o moderada se puede cuantificar al multiplicar por 0.848 o 0.844 por cada punto que disminuye la TAM respectivamente. La inestabilidad hemodinámica se relaciona con la infección, que ya hemos visto que se asocia con la DBP.

Tabla 9.283. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de tensión arterial media en el tercer día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		122,864							
Final		106,543		16,321		3	0,001		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	3,335	1,867	3,190	1	0,074			
	TAM 3°	-0,086	0,039	4,822	1	0,028	0,918	0,850	0,991
Moderada	Intersección	2,689	2,348	1,311	1	0,252			
	TAM 3°	-0,086	0,050	2,989	1	0,084	0,918	0,833	1,012
Grave	Intersección	8,779	3,410	6,626	1	0,010			
	TAM 3°	-0,238	0,081	8,708	1	0,003	0,788	0,673	0,923

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.283 indica que también existe asociación entre la TAM en el 3° día de vida y la DBP leve y Grave, no observándose con la DBP moderada. La posibilidad de presentar una DBP Grave se puede cuantificar multiplicando la cifra de TAM por 0.788.

Tabla 9.284. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de tensión arterial media el 7° día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		128,774							
Final		115,425		13,349		3	0,004		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	5,459	2,134	6,543	1	0,01			
	TAM 7°	-0,13	0,045	8,510	1	0,00	0,877	0,803	0,958
Moderada	Intersección	1,681	2,654	0,401	1	0,52			
	TAM 7°	-0,06	0,054	1,541	1	0,21	0,935	0,841	1,040
Grave	Intersección	5,055	3,076	2,700	1	0,10			
	TAM 7°	-0,14	0,067	4,743	1	0,02	0,865	0,759	0,986

a La categoría de referencia es: No.

Al igual que en la tabla anterior, la tabla 9.284 indica que sólo existe asociación significativa entre la TAM en el 7º día de vida y la DBP leve y Grave, obteniéndose el riesgo de padecer éstas multiplicando por 0.877 y 0.865 respectivamente.

Tabla 9.285. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de tensión arterial media en el 28º día de vida.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado		gl	Sig.			
Sólo la intersección		95,522							
Final		94,956	0,567		3	0,904			
		Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)							
Grado DBP (Jobe and Bacalari) (a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	0,464	2,58	0,032	1	0,85			
	TAM 28º	-0,005	0,05	0,010	1	0,92	0,995	0,902	1,098
Moderada	Intersección	-1,842	2,86	0,413	1	0,52			
	TAM 28º	0,032	0,05	0,349	1	0,55	1,033	0,928	1,149
Grave	Intersección	-1,090	3,42	0,102	1	0,75			
	TAM 28º	0,006	0,06	0,009	1	0,92	1,006	0,884	1,145

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.285 muestra que no existe asociación significativa entre la TAM en el 28º día de vida y la DBP en sus distintos grados.

Tabla 9.286. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de saturación capilar de O₂ al 3º día de vida.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado		gl	Sig.			
Sólo la intersección		77,587							
Final		59,835	17,752		3	0,000			
		Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)							
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	15,282	14,46	1,116	1	0,29			
	SaO ₂ 3º	-0,163	0,14	1,224	1	0,26	0,850	0,637	1,134
Moderada	Intersección	52,226	17,81	8,594	1	0,00			
	SaO ₂ 3º	-0,550	0,183	9,035	1	0,00	0,577	0,403	0,826
Grave	Intersección	73,675	24,00	9,419	1	0,00			
	SaO ₂ 3º	-0,780	0,249	9,821	1	0,00	0,458	0,281	0,747

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.286 muestra que existe asociación significativa entre la cifra de SaO₂ al 3º día de vida y la DBP moderada y Grave, no evidenciándose con la DBP leve. El riesgo de DBP Grave se obtiene al multiplicar por 0.458, siendo la relación inversa (b=-0.780).

Tabla 9.287. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de saturación capilar de O₂ al 7º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		69,319							
Final		52,092		17,226		3	0,001		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	37,219	17,191	4,688	1	0,030			
	SaO ₂ 7º	-0,385	0,174	4,869	1	0,027	0,681	0,484	0,958
Moderada	Intersección	47,160	20,347	5,372	1	0,020			
	SaO ₂ 7º	-0,493	0,207	5,678	1	0,017	0,611	0,407	0,916
Grave	Intersección	88,801	26,058	11,614	1	0,001			
	SaO ₂ 7º	-0,930	0,268	12,016	1	0,001	0,395	0,233	0,668

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.287 se evidencia que existe una asociación significativa entre la SatO₂ al 7º día de vida y los diferentes grados de DBP, de forma que por cada unidad que disminuye la variable SatO₂ (b= -0.930), el riesgo de padecer una DBP Grave se multiplica por 0.395. Las saturaciones de oxígeno bajas requieren un aumento de los aportes de oxígeno, incrementándose el riesgo de sufrir una DBP.

Tabla 9.288. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de saturación capilar de O₂ al 28º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		66,647							
Final		41,642		25,005		3	0,000		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	101,605	35,03	8,411	1	0,00			
	SaO ₂ 4ºsem	-1,026	0,354	8,398	1	0,00	0,358	0,179	0,717
Moderada	Intersección	125,326	38,29	10,710	1	0,00			
	SaO ₂ 4ºsem	-1,275	0,388	10,797	1	0,00	0,279	0,131	0,598
Grave	Intersección	165,371	42,44	15,180	1	0,00			
	SaO ₂ 4ºsem	-1,697	0,433	15,390	1	0,00	0,183	0,079	0,428

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.288 se observa asociación entre la cifra de SatO₂ al 28º día de vida y la DBP, pudiéndose cuantificar el riesgo de DBP leve, moderada o grave tras multiplicar por 0.358, 0.279 y 0.183 respectivamente.

Tabla 9.289. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de FiO₂ al 3º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		145,227							
Final		127,554		17,673		3	0,001		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error		Wald		gl	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,633	0,686	14,714	1	0,00			
	FiO ₂ 3º	0,062	0,022	8,345	1	0,00	1,064	1,020	1,111
Moderada	Intersección	-2,815	0,847	11,055	1	0,00			
	FiO ₂ 3º	0,045	0,026	2,918	1	0,08	1,046	0,993	1,102
Grave	Intersección	-5,458	1,142	22,831	1	0,00			
	FiO ₂ 3º	0,093	0,027	11,705	1	0,00	1,097	1,040	1,157

a La categoría de referencia es: No.

La tabla indica que existe asociación entre la FiO₂ al 3º día de vida y la DBP leve y Grave, no evidenciándose con la DBP moderada. El riesgo de DBP Grave se multiplica por 1.097 por cada punto de incremento de la FiO₂.

Tabla 9.290. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de FiO₂ al 7º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		129,282							
Final		96,530		32,752		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error		Wald		gl	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-4,341	1,484	8,557	1	0,00			
	FiO ₂ 7º	0,150	0,062	5,931	1	0,01	1,162	1,030	1,312
Moderada	Intersección	-6,521	1,689	14,902	1	0,00			
	FiO ₂ 7º	0,205	0,067	9,369	1	0,00	1,228	1,077	1,401
Grave	Intersección	-11,42	2,512	20,688	1	0,00			
	FiO ₂ 7º	0,327	0,082	15,796	1	0,00	1,387	1,180	1,630

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.290 indica que la FiO₂ al 7º día de vida se asocia significativamente con los diferentes grados de DBP, pudiéndose cuantificar el riesgo de DBP leve, moderada o Grave tras multiplicar la cifra de SatO₂ al 7º día por 1.162, 1.228 y 1.387 respectivamente.

Tabla 9.291. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de FiO₂ al 28º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		179,317							
Final		72,134		107,183		3	0,000		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-57,30	14,218	16,242	1	0,00			
	FiO ₂ 28º	2,576	0,654	15,519	1	0,00	13,145	3,649	47,354
Moderada	Intersección	-58,19	14,236	16,708	1	0,00			
	FiO ₂ 28º	2,581	0,654	15,564	1	0,00	13,215	3,665	47,646
Grave	Intersección	-65,22	14,445	20,389	1	0,00			
	FiO ₂ 28º	2,734	0,656	17,353	1	0,00	15,387	4,252	55,684

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.291 muestra una alta asociación entre la FiO₂ al 28º día de vida (X^2 : 107.183; $p= 0.000$) y los diferentes grados de DBP, lo cual es lógico si tenemos en cuenta la definición de DBP.

Tabla 9.292. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de PaO₂ al 3º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		172,649							
Final		165,561		7,088		3	0,069		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,801	0,657	7,524	1	0,006			
	pO ₂ 3º	0,017	0,010	3,268	1	0,071	1,017	0,999	1,036
Moderada	Intersección	-1,054	1,063	0,983	1	0,321			
	pO ₂ 3º	-0,008	0,018	0,182	1	0,669	0,992	0,959	1,027
Grave	Intersección	0,185	1,964	0,009	1	0,925			
	pO ₂ 3º	-0,045	0,038	1,440	1	0,230	0,956	0,888	1,029

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.292 indica la ausencia de asociación entre los distintos grados de DBP y la PaO₂ al 3º día de vida.

Tabla 9.293. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de PaO₂ al 7º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		152,404							
Final		151,364		1,041		3	0,791		
		Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)							
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,149	0,91	1,562	1	0,21			
	pO ₂ 7º	0,009	0,01	0,288	1	0,59	1,009	0,976	1,044
Moderada	Intersección	-0,591	1,37	0,184	1	0,66			
	pO ₂ 7º	-0,017	0,02	0,357	1	0,55	0,984	0,932	1,038
Grave	Intersección	-1,535	1,89	0,656	1	0,41			
	pO ₂ 7º	-0,013	0,03	0,118	1	0,73	0,987	0,917	1,063

a La categoría de referencia es: No.

Al igual que en la tabla anterior, se observa que no existe asociación entre la cifra de PaO₂ al 7º día de vida y la DBP.

Tabla 9.294. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de PaO₂ al 28º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		105,935							
Final		94,987		10,948		3	0,012		
		Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)							
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	5,218	2,365	4,868	1	0,027			
	pO ₂ 24ºsem	-0,104	0,049	4,439	1	0,035	0,902	0,819	0,993
Moderada	Intersección	7,208	3,007	5,746	1	0,017			
	pO ₂ 24ºsem	-0,163	0,066	6,136	1	0,013	0,850	0,747	0,967
Grave	Intersección	7,400	3,964	3,485	1	0,062			
	pO ₂ 24ºsem	-0,185	0,090	4,276	1	0,039	0,831	0,697	0,990

a La categoría de referencia es: No.

A diferencia de las dos tablas anteriores, la tabla 9.294 indica que existe asociación entre la PaO₂ al 28º día de vida y los diferentes grados de DBP, de forma que por cada unidad que disminuye la variable PaO₂ al 28º día (b= -0.185), el riesgo de padecer una DBP Grave se multiplica por 0.831.

Tabla 9.295. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de PaCO₂ al 3º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		153,062							
Final		149,440		3,622		3	0,305		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,738	1,033	2,833	1	0,092			
	pCO ₂ 3º	0,025	0,024	1,095	1	0,295	1,025	0,979	1,073
Moderada	Intersección	-3,399	1,418	5,741	1	0,017			
	pCO ₂ 3º	0,044	0,031	2,003	1	0,157	1,045	0,983	1,110
Grave	Intersección	-4,809	2,008	5,734	1	0,017			
	pCO ₂ 3º	0,058	0,042	1,854	1	0,173	1,059	0,975	1,151

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.295 muestra la ausencia de asociación significativa entre la PaCO₂ al 3º día de vida y los diferentes grados de DBP.

Tabla 9.296. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de PaCO₂ al 7º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		153,693							
Final		138,745		14,948		3	0,002		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,986	1,244	5,762	1	0,01			
	pCO ₂ 7º	0,050	0,026	3,680	1	0,05	1,051	0,999	1,106
Moderada	Intersección	-7,570	1,963	14,86	1	0,00			
	pCO ₂ 7º	0,124	0,037	11,31	1	0,00	1,132	1,053	1,217
Grave	Intersección	-4,941	2,265	4,760	1	0,02			
	pCO ₂ 7º	0,059	0,046	1,681	1	0,19	1,061	0,970	1,160

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.296 se evidencia que la cifra de PaCO₂ al 7º día de vida, sólo se asocia significativamente con la DBP moderada, obteniéndose el riesgo de padecer ésta, al multiplicar por 1.132.

Tabla 9.297. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de PaCO₂ al 28º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		131,029							
Final		102,524		28,505		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-8,744	2,558	11,68	1	0,00			
	pCO ₂ 28º	0,192	0,055	12,38	1	0,00	1,211	1,089	1,348
Moderada	Intersección	-11,54	3,074	14,09	1	0,00			
	pCO ₂ 28º	0,231	0,062	13,85	1	0,00	1,260	1,115	1,422
Grave	Intersección	-9,263	3,275	8,001	1	0,00			
	pCO ₂ 28º	0,176	0,066	7,011	1	0,00	1,192	1,047	1,358

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.297 indica que existe asociación significativa entre la cifra de PaCO₂ al 28º día de vida y la DBP, pudiéndose cuantificar el riesgo de DBP leve, moderada o Grave tras multiplicar la cifra de PaCO₂ por 1.211, 1.260 y 1.192 respectivamente. Podemos concluir que al 28º día de vida, es determinante en el desarrollo de la DBP, la cifra de PaCO₂ (4.430), SatO₂ (4.421), FiO₂ (4.424) y PaO₂ (4.427).

Tabla 9.298. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de pH al 3º día de vida.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		149,437							
Final		136,778		12,659		3	0,005		
Grado DBP (Jobe and Bacalari) (a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límit. Super.
Leve	Intersección	54,848	24,659	4,947	1	0,02			
	pH 3º día	-7,574	3,365	5,067	1	0,02	0,001	0.0000007	0,375
Moderada	Intersección	85,674	31,516	7,390	1	0,00			
	pH 3º día	-11,907	4,314	7,619	1	0,00	0.0000006	0.1 x 10 ⁻⁹	0,032
Grave	Intersección	87,840	40,864	4,621	1	0,03			
	pH 3º día	-12,310	5,601	4,831	1	0,02	0.0000004	0.7x 10 ⁻¹¹	0,264

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.298 muestra que existe una asociación significativa entre el pH al 3º día de vida y la DBP, de forma que el riesgo de padecer una DBP grave se obtiene tras multiplicar por 0.000004, siendo la relación inversa (b= -12.310). La acidosis se

relaciona con los procesos infecciosos, los cuáles a su vez se asocian con el desarrollo de DBP.

Tabla 9.299. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de pH al 7º día de vida.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado			gl	Sig.			
Sólo la intersección		140,919								
Final		129,475	11,444			3	0,010			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)								
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior	
Leve	Intersección	68,157	33,751	4,078	1	0,04				
	pH 7º día	-9,322	4,573	4,155	1	0,04	8,9 x 10 ⁻⁵	1.1x10 ⁻⁸	0,698	
Moderada	Intersección	117,67	43,371	7,362	1	0,00				
	pH 7º día	-16,151	5,892	7,515	1	0,00	9,6x10 ⁻⁸	9.3x10 ⁻¹³	0,010	
Grave	Intersección	106,89	57,153	3,498	1	0,06				
	pH 7º día	-14,790	7,766	3,626	1	0,05	3,78x10 ⁻⁷	9,2x10 ⁻¹⁴	1,541	

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.299 se evidencia que la cifra de pH al 7º día de vida se asocia con la DBP leve y moderada, estando en el límite de la significación en el caso de la DBP Grave.

Tabla 9.300. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cifra de pH el 28º día de vida.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado			gl	Sig.			
Sólo la intersección		81,960								
Final		74,349	7,611			3	0,055			
Grado DBP (Jobe and Bacalari) (a)		Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)								
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior	
Leve	Intersección	147,82	70,649	4,378	1	0,03				
	pH 28º día	-19,96	9,557	4,364	1	0,03	2.1x10 ⁻⁹	1.5x10 ⁻¹⁷	0,291	
Moderada	Intersección	175,39	79,852	4,824	1	0,02				
	pH 28º día	-23,78	10,811	4,842	1	0,02	4.6x10 ⁻¹¹	2.9x10 ⁻²⁰	0,074	
Grave	Intersección	190,16	97,541	3,801	1	0,05				
	pH 28º día	-25,89	13,219	3,839	1	0,05	5.6x10 ⁻¹²	3.1x10 ⁻²³	1,009	

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.300, al igual que en la tabla anterior, se evidencia que existe asociación significativa entre la cifra de pH al 28º día de vida y la DBP leve y moderada, de forma que se obtiene el riesgo de padecer éstas tras multiplicar por

2.1×10^{-9} y 4.6×10^{-11} respectivamente. En cambio, la DBP Grave está en el límite de la significación.

Tabla 9.301. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y número de dosis de vitamina A.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		43,386							
Final		39,531		3,854		3	0,278		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Erro típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,828	0,24	11,240	1	0,001			
	VitA	0,084	0,05	2,682	1	0,101	1,087	0,984	1,202
Moderada	Intersección	-1,764	0,35	24,596	1	0,000			
	VitA	0,085	0,06	1,545	1	0,214	1,089	0,952	1,245
Grave	Intersección	-2,139	0,42	25,727	1	0,000			
	VitA	-0,047	0,13	0,128	1	0,721	0,954	0,736	1,236

a La categoría de referencia es: No.

En esta tabla no observamos asociación entre la administración de vitamina A y la presencia de DBP en cualquiera de sus grados. Se incluyen en estos cálculos 116 recién nacidos de los que tan sólo 28 recibieron vitamina A, de ellos 1 desarrollaron DBP grave, 4 DBP moderada y 9 DBP leve.

9.2.4. Análisis de regresión logística multinomial para variables categóricas con 2 o más categorías.

Tabla 9.302. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y cantidad de líquido amniótico al final de la gestación.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		19,571							
Final		17,839		1,732		3	0,630		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,645	0,218	8,736	1	0,003			
	Oligoamnios	-0,048	1,244	0,001	1	0,969	0,953	0,083	10,916
Moderada	Intersección	-1,626	0,316	26,510	1	0,000			
	Oligoamnios	0,933	1,265	0,544	1	0,461	2,542	0,213	30,319
Grave	Intersección	-2,319	0,428	29,380	1	0,000			
	Oligoamnios	1,626	1,297	1,571	1	0,210	5,083	0,400	64,630

En la tabla 9.302 se evidencia la ausencia de asociación entre la cantidad de líquido amniótico al final de la gestación (oligoamnios) y los diferentes grados de DBP.

Tabla 9.303. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y maduración pulmonar.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		29,166							
Final		22,313		6,853		6	,335		
Grado DBP (Jobe and Bacalari) (a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,847	0,69	1,51	1	,220			
	Completa	0,365	0,74	0,24	1	,623	1,441	0,335	6,192
	Incompleta	0,219	0,81	,072	1	,789	1,244	0,251	6,174
Moderada	Intersección	-19,88	0,75	697,95	1	,000			
	Completa	18,55	0,84	487,013	1	,000	11x10 ⁷	22x10 ⁶	59x10 ⁷
	Incompleta	17,87	,000	.	1	.	57x10 ⁴	57x10 ⁶	57x10 ⁶
Grave	Intersección	-1,94	1,07	3,313	1	,069			
	Completa	0,029	1,17	0,001	1	,980	1,029	0,104	10,226
	Incompleta	-18,44	6917,06	0,000	1	,998	9.7x10 ⁻⁹	0,000	.(c)

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.303 se evidencia que solo existe asociación significativa entre la maduración pulmonar completa y la DBP moderada.

Tabla 9.304. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y modalidad ventilatoria al tercer día de vida (VM: Ventilación mecánica invasiva, VG: Volumen garantizado, VMNI: Ventilación no invasiva).

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		68,288							
Final		26,710		41,578		9	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	g l	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,825	0,48	14,33	1	0,000			
	VM+VG	1,825	1,49	1,49	1	0,222	6,200	0,332	115,918
	VM	2,230	0,71	9,75	1	0,002	9,300	2,294	37,704
	VMNI	1,373	0,59	5,39	1	0,020	3,945	1,239	12,562
Moderada	Intersección	-20,63	0,54	1441,58	1	0,000			
	VM+VG	22,24	1,2	330,96	1	0,000	4.5x10 ⁹	4.1x10 ⁸	5.0x10 ¹⁰
	VM	20,23	0,84	574,83	1	0,000	6.1x10 ⁸	1.1x10 ⁸	3.1x10 ⁹
	VMNI	18,93	0,000	.	1	.	1.6x10 ⁸	1.6x10 ⁸	1.6x10 ⁸
Grave	Intersección	-21,81	9811,1	0,000	1	0,998			
	VM+VG	21,81	9811,1	0,000	1	0,998	2.9x10 ⁹	,000	.(c)
	VM	20,71	9811,1	0,000	1	0,998	9.9x10 ⁸	,000	.(c)
	VMNI	18,72	9811,1	0,000	1	0,998	1.3x10 ⁸	,000	.(c)

a La categoría de referencia es: No.

En esta ecuación tan sólo se consideraron 4 casos con displasia broncopulmonar Grave, lo que explica que el ajuste de regresión no observe resultados significativos para DBP Grave. En el caso de la DBP moderada observamos asociación con cualquier modalidad ventilatoria. Para la DBP leve, llama la atención que los pacientes con VM+VG presentan menor asociación con DBP, en comparación con la VM sin VG y la VMNI.

En la tabla 9.305 se evidencia que la VMNI no se asocia con un grado de DBP moderado a severo cuando ésta se mantiene al 7º día de vida. En comparación con el resto de modalidades ventilatorias, la VM+VG es la que se asocia con un riesgo más bajo de DBP.

Tabla 9.305. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y modalidad ventilatoria al séptimo día de vida (VM: Ventilación mecánica invasiva, VG: Volumen garantizado, VMNI: Ventilación no invasiva).

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		69,402							
Final		30,346		39,056		9	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error		Wald		gl	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.		Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior	
Leve	Intersección	-1,77	,38	21,43	1	,000			
	VM+VG	2,17	,99	4,83	1	,028	8,81	1,267	61,317
	VM	2,86	,76	13,93	1	,000	17,62	3,908	79,497
	VMNI	1,95	,57	11,57	1	,001	7,05	2,288	21,721
Moderada	Intersección	-2,46	,52	22,37	1	,000			
	VM+VG	2,46	1,12	4,77	1	,029	11,75	1,289	107,097
	VM	2,46	,96	6,47	1	,011	11,75	1,761	78,416
	VMNI	1,54	,78	3,85	1	,050	4,70	1,003	22,030
Grave	Intersección	-23,00	1,04	481,13	1	,000			
	VM+VG	23,00	1,44	252,02	1	,000	9.7x10 ⁹	5.7x10 ⁸	1.6x10 ¹¹
	VM	22,60	1,39	264,18	1	,000	6.5x10 ⁹	4.2x10 ⁸	9.9x10 ¹⁰
	VMNI	20,70	,000	.	1	.	9.7x10 ⁸	9.7x10 ⁸	9.7x10 ⁸

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.306 puede observarse que el riesgo de desarrollar DBP leve es significativamente mayor para la enfermedad de membrana hialina de mayor grado al nacimiento. Sin embargo la DBP Grave no se asocia con el grado de enfermedad de membrana hialina al nacimiento. Otros condicionantes como la duración de la oxigenoterapia, no necesariamente dependientes del grado de EMH al nacer, parecen estar relacionados con la DBP de mayor severidad.

Tabla 9.306. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y grado de enfermedad de membrana hialina al nacimiento.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		74,584							
Final		33,063		41,521		12	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error		Wald		gl	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.				Límite inferior	Límite superior	
Leve	Intersección	-2,234	,607	13,518	1	0,00			
	EMH - I	2,234	1,170	3,644	1	0,05	9,33	0,94	92,46
	EMH - II	1,620	,698	5,385	1	0,02	5,05	1,28	19,86
	EMH - III	2,840	,792	12,869	1	0,00	17,11	3,62	80,73
Moderada	EMH - IV	2,927	1,367	4,583	1	0,03	18,66	1,28	272,12
	Intersección	-3,332	1,018	10,721	1	0,00			
	EMH - I	2,639	1,592	2,747	1	0,09	14,00	0,61	317,37
	EMH - II	1,253	1,188	1,112	1	0,29	3,50	0,34	35,89
Grave	EMH - III	2,927	1,205	5,898	1	0,01	18,66	1,75	198,10
	EMH - IV	4,718	1,512	9,741	1	0,00	112,00	5,78	2168,27
	Intersección	-19,994	3832,9	,000	1	0,99			
	EMH - I	,879	,000	.	1		2,41	2,41	2,41
	EMH - II	16,816	3832,9	,000	1	0,99	20x10 ⁶	,000	.(c)
	EMH - III	19,301	3832,9	,000	1	0,99	24x10 ⁷	,000	.(c)
	EMH - IV	20,687	3832,9	,000	1	0,99	96x10 ⁷	,000	.(c)

a La categoría de referencia es: No.

Tabla 9.307. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y los diferentes tipos de patología pulmonar durante la hospitalización del paciente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		47,494							
Final		26,062		21,433		9	0,011		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error		Wald		gl	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.				Límite inferior	Límite superior	
Leve	Intersección	-0,785	0,23	11,00	1	0,001			
	Neumotórax	-0,314	1,17	0,07	1	0,790	0,73	0,073	7,364
	Hemorragia	18,427	6167,5	0,000	1	0,998	10x10 ⁷	0,000	.(b)
	Atelectasia	1,296	0,76	2,84	1	0,091	3,65	0,812	16,451
Moderada	Intersección	-2,097	0,40	27,41	1	0,000			
	Neumotórax	0,999	1,22	0,66	1	0,414	2,71	0,247	29,784
	Hemorragia	0,519	,000	.	1	.	1,68	1,680	1,680
	Atelectasia	2,608	0,83	9,80	1	0,002	13,57	2,652	69,438
Grave	Intersección	-2,944	0,59	24,70	1	0,000			
	Neumotórax	2,539	1,08	5,44	1	0,020	12,66	1,501	106,894
	Hemorragia	20,586	6167,5	,000	1	0,997	87x10 ⁷	0,000	.(b)
	Atelectasia	1,846	1,29	2,02	1	0,155	6,33	0,498	80,593

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.307 se observa que la presencia de DBP leve no se asocia con la presencia de escape aéreo, atelectasia o hemorragia pulmonar. Sólo la atelectasia se asoció con la presencia de DBP moderada. La existencia de neumotórax se asoció con un riesgo 12 veces mayor de presentar DBP grave.

Tabla 9.308. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y el uso de nutrición parenteral durante la hospitalización del paciente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		28,903							
Final		15,265		13,638		3	0,003		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error		Wald		gl	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.		gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-2,07	0,750	7,68	1	0,006			
	NP	1,66	0,785	4,49	1	0,034	5,27	1,13	24,57
Moderada	Intersección	-19,32	0,313	3801	1	0,000			
	NP	18,03	0,000	.	1	.	68x10 ⁶	68x10 ⁶	68x10 ⁶
Grave	Intersección	-19,94	0,405	2422	1	0,000			
	NP	18,03	0,000	.	1	.	68x10 ⁶	68x10 ⁶	68x10 ⁶

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.308 se evidencia que la utilización de nutrición parenteral se asocia fundamentalmente con la existencia de DBP moderada y Grave.

Tabla 9.309. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y necesidad de uso de insulina en algún momento durante la hospitalización del paciente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		44,848							
Final		19,438		25,410		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error		Wald		gl	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.		gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,869	0,234	13,834	1	0,000			
	Insulina	2,815	1,094	6,617	1	0,010	16,692	1,955	142,551
Moderada	Intersección	-2,048	0,376	29,711	1	0,000			
	Insulina	3,657	1,158	9,973	1	0,002	38,750	4,004	374,994
Grave	Intersección	-3,029	0,591	26,246	1	0,000			
	Insulina	4,415	1,265	12,186	1	0,000	82,667	6,931	985,925

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.309 muestra que la utilización de insulina, como expresión de una hiperglucemia mantenida, conlleva un riesgo de desarrollar DBP leve de 16, que se duplica para la DBP moderada y se triplica en la DBP grave.

Tabla 9.310. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y alteraciones del sodio durante la hospitalización del paciente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		57,646							
Final		28,458		29,189		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,771	0,227	11,510	1	0,001			
	Alt. Sodio	1,610	0,851	3,580	1	0,058	5,004	0,944	26,527
Moderada	Intersección	-1,874	0,348	29,000	1	0,000			
	Alt. Sodio	2,387	0,905	6,953	1	0,008	10,886	1,846	64,204
Grave	Intersección	-3,785	0,790	22,956	1	0,000			
	Alt. Sodio	4,284	1,058	16,397	1	0,000	72,535	9,120	576,895

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.310 podemos observar que la existencia de alteraciones del sodio en suero se asocia con un riesgo de DBP leve de 5, que se duplica para el caso de las DBP moderadas y es increíblemente alto (OR=72) para la DBP grave.

Tabla 9.311. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y alteraciones de los niveles de calcio durante la hospitalización del paciente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		39,039							
Final		23,668		15,372		3	0,002		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,84	0,23	13,05	1	0,000			
	Calcio	1,670	0,69	5,743	1	0,017	5,314	1,356	20,830
Moderada	Intersección	-1,68	0,32	26,87	1	0,000			
	Calcio	1,194	0,92	1,658	1	0,198	3,299	0,536	20,287
Grave	Intersección	-2,96	0,56	27,94	1	0,000			
	Calcio	2,938	0,85	11,78	1	0,001	18,877	3,527	101,041

a La categoría de referencia es: No

Tabla 9.312. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la existencia de antecedente de sepsis precoz, tardía o ambas durante la hospitalización del paciente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		63,241							
Final		24,125		39,116		9	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari) (a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,32	0,325	16,55	1	0,000			
	S. Precoz	1,03	0,830	1,552	1	0,213	2,813	0,553	14,308
	S. Tardía	1,64	0,488	11,39	1	0,001	5,192	1,996	13,510
	S. Precoz y Tardía	-17,55	0,000	.	1	.	2,37x10 ⁻⁸	2,3x10 ⁻⁸	2,3x10 ⁻⁸
Moderada	Intersección	-2,42	0,522	21,52	1	0,000			
	S. Precoz	-15,83	4611,62	0,000	1	0,997	1,32x10 ⁻⁷	0,000	.(c)
	S. Tardía	1,64	0,718	5,26	1	0,022	5,192	1,271	21,217
	S. Precoz y Tardía	3,51	1,26	7,71	1	0,005	33,750	2,817	404,423
Grave	Intersección	-19,09	2085,47	,000	1	0,993			
	S. Precoz	0,214	6621,57	,000	1	1,000	1,239	0,000	.(c)
	S. Tardía	18,31	2085,47	,000	1	0,993	90x10 ⁶	0,000	.(c)
	S. Precoz y Tardía	19,09	2085,47	,000	1	0,993	19x10 ⁷	0,000	.(c)

a La categoría de referencia es: No.

Tabla 9.313. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la utilización de drogas vasoactivas durante la hospitalización del paciente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		62,339							
Final		19,503		42,836		3	,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,609	,346	21,586	1	,000			
	Drogas	2,180	,490	19,768	1	,000	8,846	3,384	23,126
Moderada	Intersección	-3,912	1,010	15,004	1	,000			
	Drogas	3,832	1,086	12,441	1	,000	46,154	5,489	388,106
Grave	Intersección	-3,912	1,010	15,004	1	,000			
	Drogas	3,139	1,124	7,797	1	,005	23,077	2,549	208,934

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.311 se observa una asociación estadísticamente significativa entre las alteraciones de los niveles de calcio y el riesgo de desarrollar DBP, siendo más acusado para la DBP Grave (OR=18.8).

En la tabla 9.312 se aprecia que el riesgo de DBP moderada es mayor para los pacientes con sepsis tardía o que han padecido una sepsis precoz y tardía. La sepsis tardía también se asocia con mayor riesgo de DBP leve. En la tabla 9.313 podemos observar que existe una asociación significativa entre el uso de drogas vasoactivas y el desarrollo de DBP en cualquiera de sus grados. Esta asociación debe tenerse en cuenta en función de la indicación de uso de las drogas vasoactivas, en concreto, de la tensión arterial del paciente.

Tabla 9.314. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la presencia de poliglobulia al nacimiento del paciente.

	-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Sólo la intersección	18,441			
Final	14,247	4,194	3	0,241

En la tabla 9.314 se evidencia que no existe asociación significativa entre el grado de DBP y la poliglobulia al nacimiento.

Tabla 9.315. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la presencia de alteraciones de la coagulación durante la hospitalización del paciente.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Sólo la intersección		29,400							
Final		19,072		10,328		3		0,016	
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,779	0,228	11,63	1	0,00			
	Coagulación	1,695	0,867	3,820	1	0,05	5,446	0,995	29,806
Moderada	Intersección	-1,626	0,316	26,51	1	0,00			
	Coagulación	0,933	1,265	0,544	1	0,46	2,542	0,213	30,319
Grave	Intersección	-2,725	0,516	27,86	1	0,00			
	Coagulación	3,130	1,049	8,909	1	0,00	22,875	2,929	178,648

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.315 se evidencia que la existencia de alteraciones de la coagulación, en la mayoría de nuestros pacientes secundarias a procesos sépticos con coagulopatía de consumo, se asocia con el desarrollo de DBP grave, con un riesgo en su desarrollo de hasta 22 veces superior al de los pacientes que no tienen coagulopatía.

Tabla 9.316. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la utilización de sedoanalgesia durante la intubación del paciente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		50,873							
Final		29,236		21,636		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)							Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,980	0,256	14,637	1	0,00			
	Sedoanalgesia	0,487	0,189	6,673	1	0,01	1,628	1,125	2,356
Moderada	Intersección	-1,881	0,368	26,172	1	0,00			
	Sedoanalgesia	0,487	0,244	3,994	1	0,04	1,628	1,009	2,625
Grave	Intersección	-4,120	1,039	15,713	1	0,00			
	Sedoanalgesia	1,357	0,399	11,585	1	0,00	3,884	1,778	8,485

a La categoría de referencia es: No.

Tabla 9.317. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la utilización de xantinas.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		43,199							
Final		23,213		19,986		9	0,018		
Grado DBP (Jobe and Bacalari) (a)							Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-16,68	1485,2	0,000	1	0,99			
	Cafeina	15,80	1485,2	0,000	1	0,99	7.6x10 ⁶	0,000	.(b)
	teofilina	16,39	1485,2	0,000	1	0,99	1.3x10 ⁷	0,000	.(b)
	Cafeina y Teofilina	34,19	4518,2	0,000	1	0,99	7.1x10 ¹⁰	0,000	.(b)
Moderada	Intersección	-17,61	2366,3	0,000	1	0,99			
	Cafeina	16,00	2366,3	0,000	1	0,99	8.9x10 ⁶	0,000	.(b)
	teofilina	16,04	2366,3	0,000	1	0,99	9.3x10 ⁶	0,000	.(b)
	Cafeina y Teofilina	35,13	4879,3	0,000	1	0,99	1.810 ¹⁶	0,000	.(b)
Grave	Intersección	-18,23	3143,5	0,000	1	0,99			
	Cafeina	15,93	3143,5	0,000	1	0,99	8.3x10 ⁶	0,000	.(b)
	teofilina	16,44	3143,5	0,000	1	0,99	1.3x10 ⁷	0,000	.(b)
	Cafeina y Teofilina	16,05	,000	.	1	.	9.3x10 ⁶	939317	939317

a La categoría de referencia es: No. b Se ha producido un desbordamiento de punto flotante al calcular este estadístico. Por lo tanto, el valor asignado ha sido el valor perdido del sistema.

En la tabla 9.316 se evidencia que la utilización de sedoanalgesia casi duplica el riesgo de DBP leve y moderada, triplicando el riesgo de DBP grave. El tipo de sedoanalgesia utilizada varió en cada paciente. Se utilizó midazolam, fentanilo o una

combinación de ambos. Tenemos datos válidos de 115 pacientes, en 85 de los cuáles no se administró sedoanalgesia, en 2 casos se administró midazolam y en 2 fentanilo. Se utilizó midazolam y fentanilo en 26 pacientes. Hemos realizado un análisis de varianza para comparar los días de ventilación mecánica entre los pacientes que reciben sedoanalgesia y los que no la reciben observándose diferencias significativas entre grupos ($F=14.8$; $p<0.001$). La diferencia de medias entre los pacientes que reciben sedoanalgesia y no la reciben es de 17.3 días (IC 95% 10.4 – 24.3). La tabla 9.317 muestra que en nuestra muestra no observamos asociación entre el grado de broncodisplasia y la utilización de xantinas. En total se han considerado 115 pacientes válidos, 52 pacientes recibieron cafeína, 51 teofilina y 4 cafeína y teofilina. En 8 pacientes no se utilizaron xantinas.

Tabla 9.318. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la utilización de bicarbonato.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado			gl	Sig.		
Sólo la intersección		23,656							
Final		17,328	6,328			3	0,097		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error					Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,779	0,228	11,636	1	0,00			
	HC03	1,695	0,867	3,820	1	0,05	5,446	0,995	29,806
Moderada	Intersección	-1,713	0,328	27,346	1	0,00			
	HC03	1,713	1,052	2,650	1	0,10	5,545	0,705	43,616
Grave	Intersección	-2,165	0,399	29,432	1	0,00			
	HC03	-17,456	0,000	.	1	.	-	-	-

a La categoría de referencia es: No.

Tabla 9.319. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la utilización de corticoides postnatales.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado			gl	Sig.		
Sólo la intersección		52,177							
Final		18,067	34,110			3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error					Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,765	0,233	10,771	1	0,00			
	Corticoides	0,947	0,649	2,130	1	0,14	2,578	0,723	9,194
Moderada	Intersección	-2,115	0,400	27,928	1	0,00			
	Corticoides	2,297	0,726	10,015	1	0,00	9,943	2,397	41,238
Grave	Intersección	-21,394	0,586	1334,90	1	0,00			
	Corticoides	21,730	0,000	.	1	.	-	-	-

a La categoría de referencia es: No.

La tabla 9.318 muestra que se utilizó bicarbonato en 9 pacientes, de un total de 116 pacientes válidos para el análisis de regresión. Se observó la inexistencia de asociación entre la utilización de bicarbonato y el grado de broncodisplasia. En la tabla 9.319 observamos asociación entre el uso de corticoides postnatales y el grado broncodisplasia para los grados leves y moderados. Obviamente los pacientes que reciben corticoides son aquellos con mayores dificultades para el destete de la ventilación mecánica. Este es un claro ejemplo de variable confusora. Sobre un total de 116 pacientes válidos para este análisis de regresión, 24 pacientes reciben corticoides.

Tabla 9.320. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la utilización de diuréticos.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		61,806							
Final		19,843		41,964		3	0,000		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-1,133	0,264	18,452	1	0,00			
	Diuréticos	2,386	0,625	14,558	1	0,00	10,868	3,191	37,019
Moderada	Intersección	-2,691	0,517	27,132	1	0,00			
	Diuréticos	3,502	0,793	19,529	1	0,00	33,188	7,021	156,875
Grave	Intersección	-4,078	1,008	16,349	1	0,00			
	Diuréticos	4,483	1,197	14,019	1	0,00	88,500	8,468	924,950

a La categoría de referencia es: No.

Tabla 9.321. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la utilización de broncodilatadores.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		63,658							
Final		14,702		48,956		3	0,000		
						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,811	,227	12,747	1	0,00			
	Broncodilat	20,027	3614	0,000	1	0,99	4.9x10 ⁸	0,000	.(b)
Moderada	Intersección	-1,946	,356	29,819	1	0,00			
	Broncodilat	20,939	3614	0,000	1	0,99	1.2x10 ⁹	0,000	.(b)
Grave	Intersección	-20,878	3614	0,000	1	0,99			
	Broncodilat	40,431	,000	.	1	.	-	-	-

a La categoría de referencia es: No. b Se ha producido un desbordamiento de punto flotante al calcular este estadístico. Por lo tanto, el valor asignado ha sido el valor perdido del sistema.

Tabla 9.322. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y grado de ROP.

		-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado			gl	Sig.			
Sólo la intersección		64,120								
Final		29,607	34,513			12	0,001			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)									Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior	
Leve	Intersección	-1,078	,289	13,8	1	,00				
	Retinopatía 1	0,790	,613	1,6	1	,19	2,203	,663	7,321	
	Retinopatía 2	18,555	4210	,000	1	,99	11x10 ⁷	,000	.(b)	
	Retinopatía 3	1,771	,913	3,7	1	,05	5,875	,981	35,176	
	Plus	1,365	,817	2,7	1	,09	3,917	,790	19,416	
Moderada	Intersección	-2,058	0,434	22,5	1	0,0				
	Retinopatía 1	0,672	0,902	0,556	1	0,4	1,958	0,335	11,465	
	Retinopatía 2	18,842	4210	0,000	1	0,9	15x10 ⁷	0,000	.(b)	
	Retinopatía 3	2,464	1,011	5,9	1	0,0	11,750	1,621	85,162	
	Plus	0,960	1,233	0,606	1	0,4	2,611	0,233	29,289	
Grave	Intersección	-19,090	2018	0,000	1	0,9				
	Retinopatía 1	17,704	2018	0,000	1	0,9	-	0,000	.(b)	
	Retinopatía 2	16,788	0,000	.	1	.	-	-	-	
	Retinopatía 3	0,704	7238	0,000	1	1,0	2,021	0,000	.(b)	
	Plus	19,378	2018	0,000	1	0,9	-	0,000	.(b)	

a La categoría de referencia es: No. b Se ha producido un desbordamiento de punto flotante al calcular este estadístico. Por lo tanto, el valor asignado ha sido el valor perdido del sistema.

En la tabla 9.320 se evidencia que la utilización de diuréticos se asocia con el desarrollo de displasia broncopulmonar, como no podía ser de otra forma dado que la dependencia de oxígeno y el desarrollo de DBP es una de las indicaciones para el uso de diuréticos en prematuros. Se han utilizado diuréticos en 33 casos sobre 116 válidos para este análisis.

La tabla 9.321 muestra que se han utilizado broncodilatadores en 16 pacientes sobre 116 pacientes válidos para este análisis. No observamos asociación con el grado de broncodisplasia. En la tabla 9.322 observamos que sólo la retinopatía grado 3 se asocia con la DBP moderada.

La tabla 9.323 muestra que existe un riesgo de 36 de desarrollar DBP grave. Del total de pacientes válidos (116), 27 pacientes han desarrollado ductus arterioso persistente.

Tabla 9.323. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la presencia de ductus arterioso persistente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		36,044							
Final		20,298		15,746		3	0,001		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error		Wald		gl	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.		gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,811	0,245	10,926	1	0,00			
	DAP	0,811	0,531	2,329	1	0,12	2,250	0,794	6,376
Moderada	Intersección	-1,686	0,344	23,996	1	0,00			
	DAP	0,588	0,750	0,614	1	0,43	1,800	0,414	7,833
Grave	Intersección	-3,989	1,009	15,623	1	0,00			
	DAP	3,584	1,139	9,906	1	0,00	36,000	3,865	335,304

a La categoría de referencia es: No.

Tabla 9.324. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y utilización de tratamiento farmacológico de ductus arterioso persistente.

		-2 log verosimilitud		Chi-cuadrado		gl	Sig.		
Sólo la intersección		36,949							
Final		29,720		7,229		3	0,065		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error		Wald		gl	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	típ.		gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	0,234	0,697	0,113	1	0,73			
	Tto DAP	-0,211	0,464	0,207	1	0,64	0,809	0,326	2,011
Moderada	Intersección	-1,218	1,036	1,382	1	0,24			
	Tto DAP	0,094	0,608	0,024	1	0,87	1,098	0,334	3,617
Grave	Intersección	-2,304	1,194	3,721	1	0,05			
	Tto DAP	0,993	0,516	3,698	1	0,05	2,700	0,981	7,430

a La categoría de referencia es: No.

En la tabla 9.324 no observamos asociación entre la utilización de tratamiento farmacológico de ductus arterioso persistente y DBP.

Tabla 9.325. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la presencia de parálisis cerebral infantil (PCI).

		-2 Log Likelihood		Chi-Square		gl	Sig.		
Sólo la intersección		38,061							
Final		19,438		18,623		3	0,000		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,916	0,837	1,199	1	0,273			
	PCI	0,188	0,868	0,047	1	0,828	1,207	0,220	6,611
Moderada	Intersección	0,336	0,586	0,330	1	0,566			
	PCI	-2,317	0,696	11,07	1	0,001	0,099	0,025	0,386
Grave	Intersección	-0,511	0,730	0,489	1	0,484			
	PCI	-2,856	1,025	7,767	1	0,005	0,057	0,008	0,428

En la tabla 9.325 se observa asociación entre la PCI moderada y grave y el desarrollo de DBP.

Tabla 9.326. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y tipo de parálisis cerebral infantil (PCI).

		-2 Log Likelihood		Chi-cuadrado		df	Sig.		
Sólo la intersección		54,075							
Final		27,519		26,556		12	0,009		
Grado DBP (Jobe and Bacalari) (a)						Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	19,11	1,80	104,3	1	0,00			
	Leve	-19,89	1,80	111,2	1	0,00	2,2x10 ⁻⁹	5,6x10 ⁻¹¹	9,2x10 ⁻⁸
	Diparesia	-19,11	2,00	91,2	1	0,00	5,03x10 ⁻⁹	9,9x10 ⁻¹¹	2,5x10 ⁻⁷
	Hemiparesia	-30,95	372,50	0,007	1	0,93	-	-	-
	Tetraparesia	-30,52	212,50	0,021	1	0,88	-	-	-
Moderada	Intersección	19,10	1,871	104,32	1	0,00			
	Leve	-21,03	1,909	121,46	1	0,00	7,3x10 ⁻¹⁰	1,7x10 ⁻¹¹	3,08x10 ⁻⁸
	Diparesia	-19,80	2,062	92,25	1	,000	2,5x10 ⁻⁹	4,4x10 ⁻¹¹	1,43x10 ⁻⁷
	Hemiparesia	-18,41	2,236	67,82	1	,000	1,01x10 ⁻⁸	1,2x10 ⁻¹⁰	8,05x10 ⁻⁷
	Tetraparesia	-19,10	1,871	104,32	1	,000	5,03x10 ⁻⁹	1,2x10 ⁻¹⁰	1,97x10 ⁻⁷
Grave	Intersección	19,10	1,225	243,41	1	,000			
	Leve	-23,11	1,587	212,19	1	,000	9,1x10 ⁻¹¹	4,08x10 ⁻¹²	2,05x10 ⁻⁹
	Diparesia	-20,49	1,658	152,73	1	,000	1,26x10 ⁻⁹	4,87x10 ⁻¹¹	3,24x10 ⁻⁸
	Hemiparesia	-19,10	1,871	104,32	1	,000	5,03x10 ⁻⁹	1,28x10 ⁻¹⁰	1,97x10 ⁻⁷
	Tetraparesia	-19,80	,000	.	1	.	2,51x10 ⁻⁹	2,51x10 ⁻⁹	2,51x10 ⁻⁹

Cuando analizamos el tipo de parálisis cerebral infantil que se relaciona con el desarrollo de DBP, observamos que el trastorno motor leve y la diparesia se asocian con los distintos grados de DBP mientras que la hemiparesia sólo se asocia con la

DBP moderada y grave, y en el caso de la tetraparesia sólo se evidencia asociación con la DBP moderada.

Tabla 9.327. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la presencia de trastorno sensorial visual.

		-2 Log Likelihood	Chi-cuadrado	df	Sig.				
Sólo la intersección		36,359							
Final		20,291	16,068	3	0,001				
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
								Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	0,693	0,548	1,60	1	0,206			
	T. Sensorial visual	-1,75	0,606	8,41	1	0,004	0,172	0,053	0,565
Moderada	Intersección	-0,51	0,730	0,48	1	0,484			
	T. Sensorial visual	-1,06	0,796	1,78	1	0,181	0,345	0,072	1,642
Grave	Intersección	-0,22	0,671	0,11	1	0,739			
	T. sensorial visual	-3,14	0,983	10,22	1	0,001	0,043	0,006	0,296

En la tabla 9.327 observamos asociación entre el trastorno sensorial visual y la DBP leve y grave.

Tabla 9.328. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y presencia de trastorno sensorial auditivo.

		-2 Log Likelihood	Chi-cuadrado	df	Sig.				
Sólo la intersección		22,415							
Final		19,420	2,995	3	0,392				
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
								Límite inferior	Límite superior
Leve	Intersección	-0,693	0,707	0,961	1	0,327			
	T. S. auditivo	-0,092	0,746	0,015	1	0,902	0,912	0,212	3,934
Moderada	Intersección	-1,099	0,816	1,810	1	0,178			
	T. S. auditivo	-0,379	0,872	0,189	1	0,664	0,684	0,124	3,783
Grave	Intersección	-1,099	0,816	1,810	1	0,178			
	T. S. auditivo	-1,846	1,009	3,348	1	0,067	0,158	0,022	1,140

Nuestros resultados no han podido demostrar asociación entre el trastorno sensorial auditivo y el desarrollo de la DBP, a diferencia de lo observado con el trastorno sensorial visual.

Tabla 9.329. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y presencia de retraso cognitivo/psicomotor.

		-2 Log Likelihood		Chi-Square		df	Sig.		
Sólo la intersección		49,065							
Final		31,227		17,838		9	0,037		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Retraso cognitivo					Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite inferior
Leve	Intersección	-0,74	1,296	0,328	1	0,567			
	Leve	-0,91	1,420	0,412	1	0,521	0,402	0,025	6,505
	Moderado	0,12	1,322	0,009	1	0,926	1,131	0,085	15,098
Moderado	Moderado +	1,32	0,000	.	1	.	3,771	3,771	3,771
	Intersección	-1,45	1,283	1,252	1	0,263			
	Leve	-0,76	1,478	0,265	1	0,607	0,467	0,026	8,476
Grave	Moderado	-0,02	1,330	0,000	1	0,986	0,977	0,072	13,254
	Moderado +	2,08	0,000	.	1	.	8,010	8,010	8,010
	Intersección	20,06	1,121	320423	1	0,000			
Grave	Leve	-23,09	1,546	222,48	1	0,000	9,6x10 ⁻¹¹	4,6x10 ⁻¹²	2,0x10 ⁻⁹
	Moderado	-23,38	1,372	288,72	1	0,000	7,5x10 ⁻¹¹	5,1x10 ⁻¹²	1,1x10 ⁻⁹
	Moderado +	-18,29	0,000	.	1	.	1,1x10 ⁻⁸	1,18x10 ⁻⁸	1,18x10 ⁻⁹

En la tabla 9.329 se evidencia que el retraso cognitivo/psicomotor leve y moderado se asocian a la DBP grave.

Tabla 9.330. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y la presencia de trastorno de la conducta.

		-2 Log Likelihood		Chi-Square		gl	Sig.		
Sólo la intersección		17,498							
Final		16,322		1,175		3	0,759		
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Retraso cognitivo					Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)		
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite inferior
Leve	Intersección	0,000	1,000	0,000	1	1,000			
	T. conducta	-0,77	1,026	0,576	1	0,448	0,459	0,061	3,427
Moderada	Intersección	-0,69	1,225	0,320	1	0,571			
	T. conducta	-0,77	1,260	0,382	1	0,537	0,459	0,039	5,425
Grave	Intersección	-18,30	0,465	1548,2	1	0,000			
	T. conducta	15,80	0,000	.	1	.	7292010	7292010	7292010

Según nuestros resultados, no podemos establecer asociación entre el trastorno de la conducta y el desarrollo de la DBP.

Tabla 9.331. Contraste de razón de verosimilitud y ajuste del modelo mediante un análisis de regresión logística multinomial para el grado de broncodisplasia (variable dependiente) y presencia de plurideficiencia.

		-2 Log Likelihood	Chi-Square		df	Sig.			
Sólo la intersección		25,109							
Final		17,271	7,838		3	0,049			
Grado DBP (Jobe and Bacalari)(a)		Error				Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)			
		B	típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite inferior
Leve	Intersección	0,000	1,414	0,000	1	1,000			
	Plurideficiencia	-0,760	1,432	0,282	1	0,596	0,468	0,028	7,743
Moderada	Intersección	0,000	1,414	0,000	1	1,000			
	Plurideficiencia	-1,488	1,445	1,061	1	0,303	0,226	0,013	3,833
Grave	Intersección	0,693	1,225	0,320	1	0,571			
	Plurideficiencia	-3,722	1,360	7,489	1	0,006	0,024	0,002	0,348

Cuando analizamos la plurideficiencia, solamente podemos establecer asociación entre ésta y la DBP grave.

9.2.5. Repercusiones de la nutrición en displasia broncopulmonar

Como se aprecia en las Figuras 9.1 y 9.2 los recién nacidos de muy bajo peso durante su estancia hospitalaria tienen una pérdida progresiva de peso con relación al peso esperado para su edad gestacional corregida. Nuestros hallazgos pueden aplicarse tanto a los recién nacidos con prematuridad extrema como a los pequeños para su edad gestacional, grupos donde sería deseable un catch-up del peso previo durante el primer mes de vida.

Tabla 9.332. Evolución del peso de los recién nacidos prematuros en el transcurso de los primeros 28 primeros días de vida.

	Peso (g)	Z ₀	Z ₇	Z ₁₄	Z ₂₁	Z ₂₈
≤ 28 semanas	981.6±169	-0.08±0.75	-0.75±0.59	-0.81±0.50	-0.86±0.47	-0.95±0.49
> 28 semanas	1142±205	-0.90±0.83	-1.50±0.73	-1.60±0.65	-1.70±0.67	-1.80±0.71

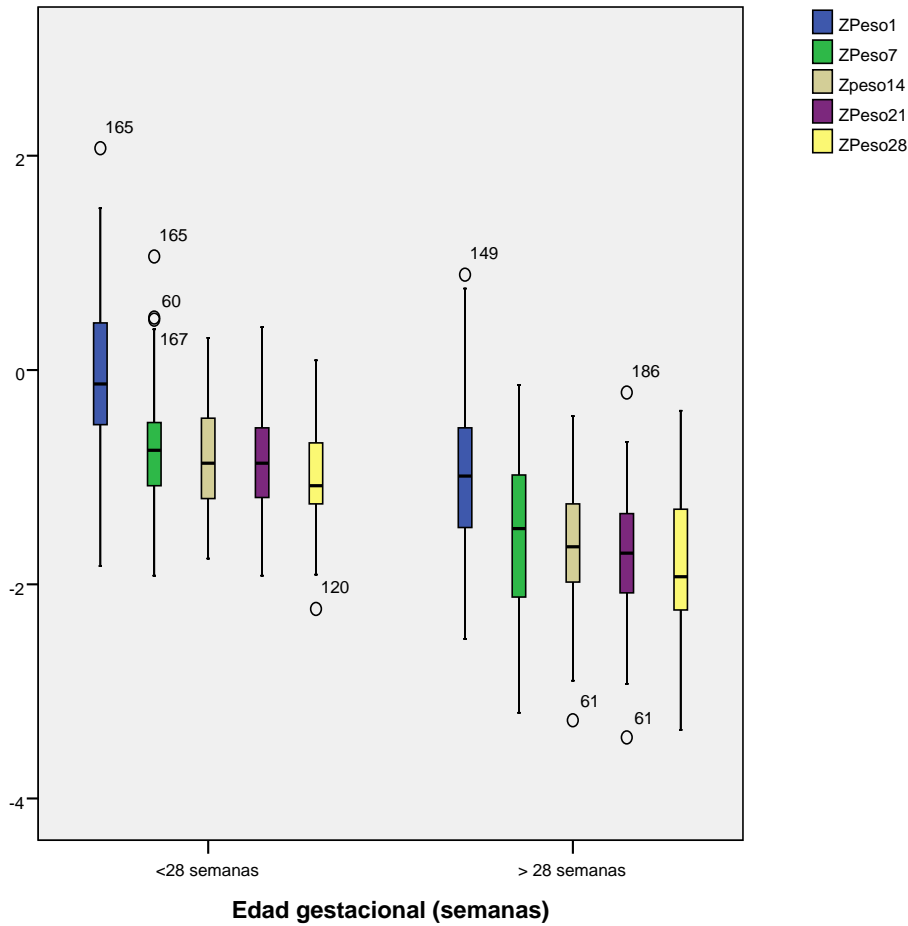


Figura 9.7. Evolución del Z score del peso en los primeros 28 días de vida entre los recién nacidos con edad gestacional ≤ 28 semanas y edad gestacional > 28 semanas.

Tabla 9.333. Evolución del peso en los primeros 28 días de vida entre los recién nacidos prematuros de muy bajo peso de peso adecuado a su edad gestacional (AEG) y pequeños para su edad gestacional (PEG).

	Peso (g)	Z ₀	Z ₇	Z ₁₄	Z ₂₁	Z ₂₈
AEG	1082±194	0.009±0.60	-0.75±0.55	-0.85±0.49	-0.92±0.47	-1.01±0.50
PEG	941±177	-1.53±0.38	-1.89±0.54	-1.90±0.51	-1.98±0.60	-2.04±0.66

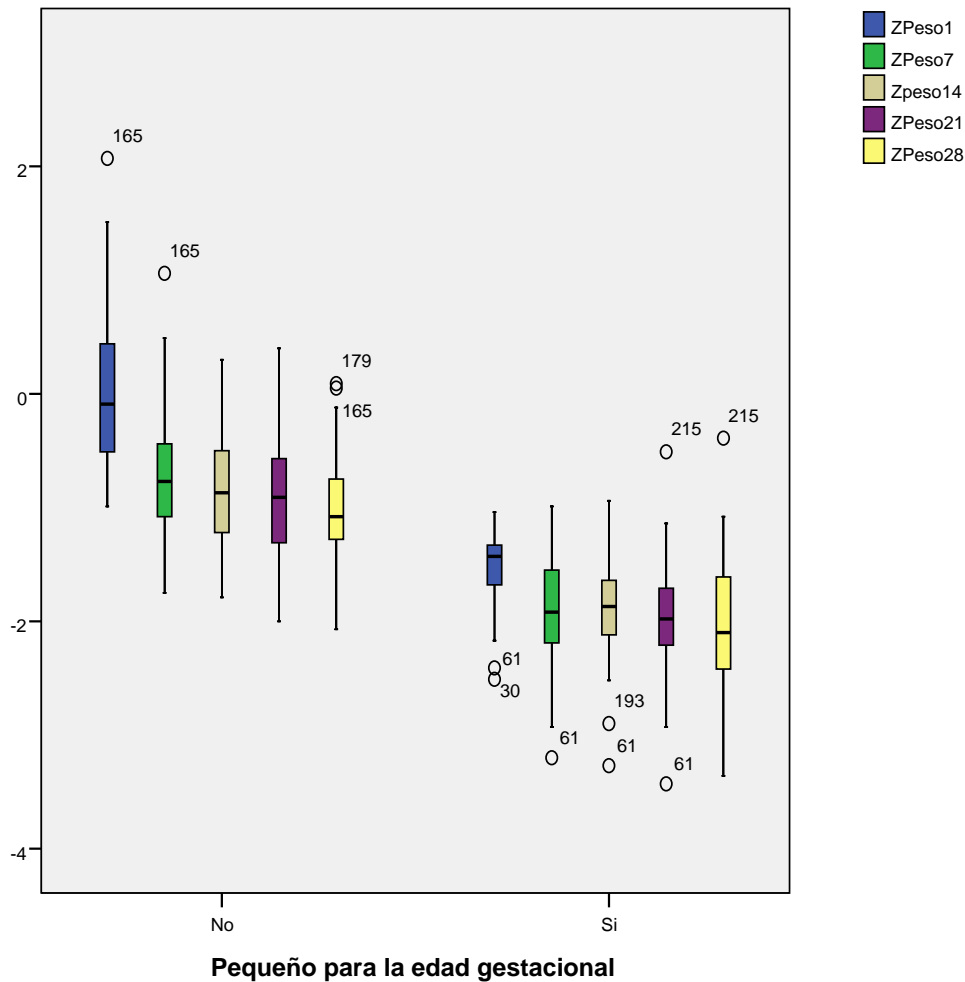


Figura 9.8. Evolución del Z score del peso en los primeros 28 días de vida entre recién nacidos de muy bajo peso al nacer con peso adecuado y pequeño para su edad gestacional.

La prevalencia de DBP en el periodo analizado fue de 45.9%. Los datos perinatales para los pacientes con y sin DBP se muestran en la Tabla 9.334. Como es de esperar la edad gestacional y el peso de los pacientes que desarrollan DBP es menor ($p < 0.001$). Se observan más casos de corioamnionitis, ductus arterioso y sepsis entre los recién nacidos que desarrollaran DBP (tablas 9.334 y 9.338).

Tabla 9.334. Datos perinatales de los pacientes con DBP y sin DBP (NDBP).

	DBP	No DBP
Edad gestacional (sem.)	27.8 ± 1.9	30.4 ± 1.5 ***
Peso al nacer (g)	1016 ± 204	1318 ± 239***
Apgar score 5'	7.7 ± 2.0	8.8 ± 1.1
Recién nacidos niñas (n, %)	36 (40.4%)*	63 (60%)
Pequeños para la edad gestacional (n, %)	24 (26.9%)	28 (26.7%)
Edad madre (años)	31.2 ± 6.2	31.2 ± 5.6
Cesáreas (n, %)	72 (80.9%)	86 (81.9%)
Esteroides antenatales (n, %)	54 (60.7%)	62 (59.0%)
Surfactante	51 (57.3%)	24 (22.8%)*
Corioamnionitis (n, %)	15 (16.9%)	5 (4.8%)

* $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ DBP vs. No DBP

Datos son media ± desviación estándar o número y porcentaje (entre paréntesis).

Como se muestra en la Tabla 9.335, en las dos primeras semanas de vida se produce una pérdida progresiva de peso que afecta a los pacientes con y sin DBP. Se aprecia una tendencia a una mayor disminución del Z score de peso entre los pacientes con DBP aunque sin alcanzar diferencias significativas. La Tabla 9.336 muestra que en nuestro estudio, los recién nacidos que desarrollaron DBP alcanzaron la alimentación enteral completa a los 25 días de media (IC 95% 21.4-29.0), en tanto los recién nacidos que no desarrollaron DBP alcanzan la nutrición enteral completa a los 11 días de vida (IC 95% 9.99-13.0), circunstancia explicable por la mayor prevalencia de comorbilidades en este grupo (Tabla 9.334) y que indica la necesidad de ajuste por estas variables (Tabla 9.336).

Tabla 9.335. Z score del peso en los días 0, 7, 14 en recién nacidos de muy bajo peso al nacer con y sin DBP.

	DBP	No DBP	
	(IC 95%)	(IC 95%)	p
Z ₀	-0.46 (-0.26 a -0.65)	-0.35 (-0.15 a -0.55)	0.09
Z ₇	-1.13 (-0.95 a -1.30)	-0.96 (-0.78 a -1.13)	0.22
Z ₁₄	-1.25 (-1.08 a -1.41)	-1.04 (-0.87 a -1.20)	0.07

P: significación estadística

Tabla 9.336. Ingesta total de nutrientes en los primeros 14 días de vida (DBP – Displasia broncopulmonar).

	DBP	No DBP
	(IC 95%)	(IC 95%)
Días hasta nutrición enteral completa	25.2 (21.4-29.0)	11.5 (9.99-13.0)***
Días de nutrición parenteral	23.1 (20.0-26.3)	9.1 (7.8-10.4)***
Líquidos enterales (ml/Kg)	26.1 (20.2-32.1)	55.3 (44.6-66.1)***
Líquidos parenterales (ml/Kg)	109.5 (102-117)	80.0 (69-91)***
Líquidos totales (ml/Kg)	136.3 (132-140)	135.4 (129-141)
Calorías enterales (kCal/Kg)	18.1 (13.7-22.4)	41.3 (33.0-50.0)**
Calorías parenterales (kCal/Kg)	58.1 (53.2-62.9)	49.8 (42.3-57.4)
Calorías totales (kCal/Kg)	76.1 (71.2-81.1)	91.1 (87.5-94.8)***
Proteínas enterales (g/Kg)	0.5 (0.33-0.63)	0.95 (0.69-1.20)**
Proteínas parenterales (g/Kg)	2.2 (2.0-2.4)	1.7 (1.4-2.0)*
Proteínas totales (g/Kg)	2.7 (2.5-2.9)	2.7 (2.5-2.9)
Carbohidratos enterales (g/Kg)	2.1 (1.6-2.5)	4.3 (3.4-5.2)***
Carbohidratos parenterales (g/Kg)	9.6 (9.0-10.1)	8.2 (7.9-9.2)
Carbohidratos totales (g/Kg)	11.6 (11.1-12.0)	12.6 (12.1-13)**
Lípidos enterales (g/Kg)	0.95 (0.72-1.17)	2.2 (1.6-2.8)**
Lípidos parenterales (g/Kg)	1.6 (1.4-1.8)	1.2 (0.97-1.5)
Lípidos totales (g/Kg)	2.5 (2.3-2.7)	3.4 (2.9-3.9)***

* p<0.05; *** p < 0.001- DBP vs. NDBP

Los recién nacidos prematuros que desarrollan DBP posterior alcanzan una alimentación enteral completa más tarde, con periodos de nutrición parenteral más prolongados que los recién nacidos sin DBP. La diferencia en el aporte total de líquidos en los pacientes con y sin DBP posterior no difiere significativamente (Tabla 9.336).

La diferencia en la ingesta calórica total en los recién nacidos analizados en nuestro estudio fue significativamente inferior en los pacientes con DBP posterior. Nuestros resultados muestran que los pacientes con DBP posterior han recibido en las primeras 2 semanas de vida un aporte calórico inferior al recomendado ^{163;467}. Estas diferencias se producen a expensas de un menor aporte calórico enteral, ya que las calorías aportadas por vía parenteral no difieren significativamente entre grupos.

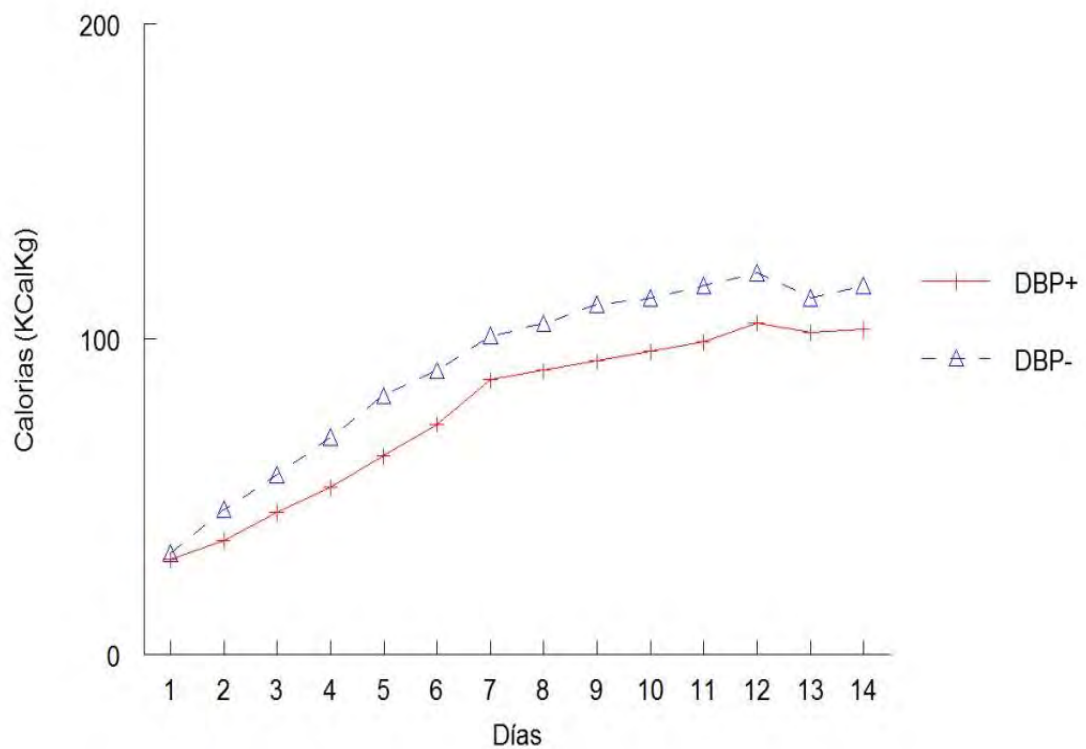


Figura 9.3. Cantidad acumulada de calorías aportadas en las dos primeras semanas de vida en recién nacidos con y sin DBP.

La diferencia en la ingesta total de proteínas entre grupos no difiere significativamente, con un aporte medio de 2.7 g/Kg (IC95% 2.5-2.9) inferior al recomendado ^{467;468}. Sólo el aporte proteico enteral es significativamente inferior en los pacientes que desarrollan DBP. El análisis de regresión logística multinomial después de ajustar por la presencia de sepsis, ductus arterioso persistente y edad gestacional indica que las proteínas administradas por vía parenteral no se asocian con DBP ($\chi^2=4.02$; $df=3$; $p=0.25$).

Tabla 9.337. Resultados de la regresión logística multinomial para los nutrientes ingeridos en las primeras 2 semanas de vida en recién nacidos con DBP leve, moderada y grave (variable dependiente) ⁴⁶⁹. Los valores se muestran tras ajuste por edad gestacional, ductus arterioso persistente y sepsis.

	OR (CI 95%) DBP leve	OR (CI 95%) DBP moderada	OR (CI 95%) DBP grave
Días hasta N. enteral completa	1.080 (1.024-1.138)**	1.096 (1.036-1.160)**	1.172 (1.092-1.258)***
Días de N. parenteral	1.112 (1.050-1.176) ***	1.122 (1.055-1.193)***	1.240 (1.135-1.354) ***
Líquidos enterales (ml/Kg)	0.998 (0.996-1.000)	0.998 (0.995-1.000)	0.994 (0.989-0.999)*
Líquidos parenterales (ml/Kg)	1.002 (1.000-1.004)	1.002 (1.000-1.004)	1.006 (1.001-1.010)**
Líquidos totales (ml/Kg)	1.000 (0.996-1.003)	1.000 (0.996-1.003)	1.007 (0.999-1.014)
Calorías enterales (kCal/Kg)	0.998 (0.995-1.000)	0.996 (0.993-1.000)*	0.990 (0.987-1.000)
Calorías parenterales (kCal/Kg)	1.001 (0.999-1.004)	0.999 (0.996-1.002)	1.002 (0.997-1.006)
Calorías totales (kCal/Kg)	0.994 (0.988-1.000) *	0.989 (0.983-0.995) **	0.991 (0.984-0.998) **
Proteínas enterales (g/Kg)	0.960 (0.874-1.154)	0.961 (0.868-1.065)	0.890 (0.718-1.104)
Proteínas parenterales (g/Kg)	1.024 (0.956-1.096)	0.994 (0.927-1.066)	1.088 (0.957-1.238)
Proteínas totales (g/Kg)	0.999 (0.920-1.084)	0.963 (0.884-1.049)	1.027 (0.905-1.164)
Carbohidratos enterales (g/Kg)	0.976 (0.948-1.004)	0.974 (0.943-1.005)	0.950 (0.896-1.008)
Carbohidratos parenterales (g/Kg)	1.012 (0.990-1.035)	1.002 (0.980-1.025)	1.007 (0.973-1.042)
Carbohidratos totales (g/Kg)	0.977 (0.935-1.021)	0.946 (0.902-0.992) *	0.944 (0.892-0.998) *
Lípidos enterales (g/Kg)	0.949 (0.895-1.007)	0.947 (0.888-1.010)	0.892 (0.784-1.014)
Lípidos parenterales (g/Kg)	1.049 (0.970-1.133)	0.984 (0.910-1.064)	1.055 (0.937-1.187)
Lípidos totales (g/Kg)	0.901 (0.808-1.005)	0.826 (0.732-0.931) **	0.845 (0.734-0.974) *

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Finalmente, la ingesta de carbohidratos y grasas fue significativamente inferior en pacientes con DBP, debido fundamentalmente a la cantidad de carbohidratos y grasas administrados enteralmente. El análisis de regresión logística multinomial indica que la cantidad de lípidos administrados por vía enteral no se asocia con el desarrollo de DBP. Sin embargo, después de ajustar por la presencia de ductus arterioso persistente, edad gestacional y sepsis, la cantidad total de lípidos administrados en los primeros 14 días de vida se asocia con un efecto protector en el desarrollo de DBP (Tabla 9.337).

9.2.6. Repercusiones de la nutrición en enterocolitis necrotizante

Como puede apreciarse en la Tabla 9.338, el retraso en el inicio de la alimentación enteral y el número de días transcurridos hasta alcanzar la nutrición enteral completa se asocia con la presencia de NEC grado I. A excepción de los aportes de lípidos parenterales con una significación estadística débil, ninguno de los aportes nutricionales enterales o parenterales se asocia con la presencia de NEC.

Tabla 9.338. Resultados de la regresión logística multinomial para los nutrientes ingeridos en las primeras 2 semanas de vida en recién nacidos con NEC (variable dependiente). Los valores se muestran tras ajuste por edad gestacional, ductus arterioso persistente y sepsis.

	OR (CI 95%) NEC grado 1	OR (CI 95%) NEC grado 2
Día de inicio de N. enteral	1.290 (1.033-1.611)*	0.687 (0.287-1.644)
Días hasta N. enteral completa	1.080 (1.026-1.137)**	1.128 (1.040-1.224)**
Días de N. parenteral	1.071 (1.017-1.128)*	1.146 (1.049-1.252)**
Líquidos enterales (ml/Kg)	0.998 (0.995-1.001)	0.969 (0.995-1.005)
Líquidos parenterales (ml/Kg)	1.000 (1.000-1.005)	1.000 (0.995-1.004)
Líquidos totales (ml/Kg)	1.002 (0.999-1.006)	0.998 (0.988-1.008)
Calorías enterales (kCal/Kg)	0.997 (0.994-1.001)	1.000 (0.993-1.008)
Calorías parenterales (kCal/Kg)	1.003 (0.999-1.007)	1.001 (0.994-1.008)
Calorías totales (kCal/Kg)	1.000 (0.996-1.004)	1.001 (0.994-1.009)
Proteínas enterales (g/Kg)	0.924 (0.810-1.054)	1.001 (0.976-1.290)
Proteínas parenterales (g/Kg)	1.071 (0.975-1.177)	1.044 (0.864-1.261)
Proteínas totales (g/Kg)	1.019 (0.928-1.120)	1.046 (0.862-1.270)
Carbohidratos enterales (g/Kg)	0.969 (0.933-1.006)	1.004 (0.939-1.074)
Carbohidratos parenterales (g/Kg)	1.021 (0.991-1.051)	0.992 (0.936-1.051)
Carbohidratos totales (g/Kg)	0.997 (0.955-1.041)	0.995 (0.931-1.063)
Lípidos enterales (g/Kg)	0.998 (0.995-1.001)	1.000 (0.995-1.005)
Lípidos parenterales (g/Kg)	1.003 (1.000-1.005)*	1.000 (0.995-1.004)
Lípidos totales (g/Kg)	0.962 (0.881-1.051)	1.044 (0.892-1.221)

* p<0.05; ** p<0.01; *** p < 0.001

9.2.7. Repercusiones de la nutrición en retinopatía del prematuro

Tabla 9.339. Resultados de la regresión logística multinomial para los nutrientes ingeridos en las primeras 2 semanas de vida en recién nacidos con ROP (variable dependiente) ⁴⁷⁰. Los valores se muestran tras ajuste por edad gestacional, ductus arterioso persistente, días de oxigenoterapia y sepsis.

	OR (CI 95%) ROP grado 1	OR (CI 95%) ROP grado 2	OR (CI 95%) ROP grado 3
Día de inicio de N. enteral	1.231 (1.101-1.515)*	1.292 (0.692-2.412)	1.102 (0.879-1.382)
Días hasta N. enteral completa	0.979 (0.930-1.031)	1.008 (0.903-1.124)	0.993 (0.933-1.057)
Días de N. parenteral	0.952 (0.896-1.010)	1.065 (0.962-1.178)	1.003 (0.943-1.066)
Líquidos enterales (ml/Kg)	1.001 (0.999-1.003)	0.915 (0.769-1.089)	0.998 (0.993-1.003)
Líquidos parenterales (ml/Kg)	0.876 (0.998-1.002)	1.017 (0.989-1.045)	0.999 (0.997-1.002)
Líquidos totales (ml/Kg)	1.006 (1.000-1.012)	1.018 (0.989-1.049)	0.996 (0.992-1.001)
Calorías enterales (kCal/Kg)	1.001 (0.999-1.004)	0.960 (0.904-1.019)	0.995 (0.987-1.003)
Calorías parenterales (kCal/Kg)	0.998 (0.996-1.001)	1.001 (0.992-1.009)	0.999 (0.995-1.004)
Calorías totales (kCal/Kg)	1.000 (0.996-1.003)	0.996 (0.998-1.005)	0.997 (0.995-1.001)
Proteínas enterales (g/Kg)	0.999 (0.912-1.094)	0.457 (0.064-3.265)	1.001 (0.851-1.179)
Proteínas parenterales (g/Kg)	0.947 (0.883-1.014)	0.934 (0.736-1.186)	0.942 (0.840-1.056)
Proteínas totales (g/Kg)	0.924 (0.850-1.004)	0.852 (0.656-1.107)	0.921 (0.807-1.051)
Carbohidratos enterales (g/Kg)	1.010 (0.985-1.036)	0.649 (0.329-1.280)	0.964 (0.901-1.032)
Carbohidratos parenterales (g/Kg)	0.986 (0.964-1.008)	0.996 (0.926-1.070)	0.986 (0.948-1.018)
Carbohidratos totales (g/Kg)	0.975 (0.935-1.018)	0.912 (0.814-1.022)	0.914 (0.850-0.983)*
Lípidos enterales (g/Kg)	1.019 (0.963-1.078)	0.262 (0.021-3.198)	0.928 (0.803-1.071)
Lípidos parenterales (g/Kg)	0.968 (0.895-1.046)	1.080 (0.842-1.386)	0.960 (0.850-1.085)
Lípidos totales (g/Kg)	1.002 (0.921-1.091)	0.939 (0.768-1.048)	0.888 (0.781-1.009)

* p<0.05; ** p<0.01; *** p < 0.001

Como se aprecia en la Tabla 9.339, salvo la existencia de asociaciones débiles entre el día de inicio de nutrición enteral y el total de carbohidratos aportados, no evidenciamos asociaciones estadísticamente significativas con el grado de retinopatía. Observamos asociación en límites de significación estadística de la ROP grado 3 con el aporte energético total.

10. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

10.1. Consideraciones sobre la incidencia de DBP

La incidencia de DBP en nuestra muestra fue del 45.6% (53/140 pacientes), siendo el grado más frecuente el leve (28.4%) seguido del moderado (11.2%) y grave (6%) (tabla 9.84). Si se compara con otros estudios, la incidencia de DBP de nuestra muestra es elevada ya que entre los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, que es la población analizada en nuestro proyecto, la incidencia de DBP suele oscilar entre 10.2%-27.3%⁴⁷¹⁻⁴⁷⁵. Tan solo se describen incidencias similares o superiores a la observada en nuestra población (42%-68%), en aquellos estudios llevados a cabo exclusivamente en recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer o recién nacidos prematuros extremos^{476-478;59}. También hay que tener en cuenta que dicha comparación resulta difícil debido a la gran variabilidad observada entre los diferentes centros hospitalarios estudiados en la literatura⁵³. Así, la incidencia promedio de DBP en los centros de la Vermont Oxford Network^{54;55} fue del 29%, mientras que la incidencia individual de cada centro variaba entre 13.4% - 66% en 2001, hasta 4% - 58.3% en 2003. Esta variabilidad también se observó entre 4185 RNPT de 24-31 semanas EG nacidos en 2003 (MOSAIC cohort) pertenecientes a diversos centros de 10 regiones europeas⁴⁷⁹, de modo que la incidencia de DBP (requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de EPM) varió entre 10.2% (región de Italia) y 24.8% (Norte de Reino Unido), lo cual también se evidenció en 16 unidades de Sudamérica puesto que la incidencia de DBP, entre los recién nacidos de muy bajo peso, osciló entre 8.6 y 44.6%⁵⁸. Por último, otro ejemplo en donde se evidencia dicha variabilidad, lo encontramos en el estudio de Hagen y cols.⁴⁷⁵, en el cual, se comparó la incidencia de DBP entre los recién nacidos de ≤ 1500 g ingresados durante los años 2003 y 2004 procedentes de 16 UCIN de Wisconsin (N=1463), observándose una incidencia promedio de 24% con una variabilidad entre 8-56%.

El principal factor responsable de esta variabilidad es la falta de unanimidad a la hora de definir la DBP. Como ya referimos en el apartado de material y método, los criterios diagnósticos de DBP utilizados en nuestro proyecto de tesis doctoral fueron los descritos por Jobe y Bancalari, validados por el National Institutes of Health Consensus Definition⁴⁷. Estos criterios diagnósticos nos permiten describir no solamente la presencia o ausencia de DBP sino también la gravedad de la DBP, y lo que es aún más importante, diferencia los recién nacidos mayores de 32 semanas de EG (los más maduros) de los menores de 32 semanas, con lo que se evita igualar la incidencia de DBP entre las distintas edades de gestación, como ya se mencionó en el apartado de introducción^{36;38}. En el estudio de Stoll y cols.⁵⁹, esta definición basada en la gravedad,

clasificó a más pacientes de prematuridad extrema con DBP que la tradicional definición de suplemento de oxígeno a las 36 semanas de EPM (68% vs 42%). En el estudio de Shima y cols.⁴⁸⁰, se compara la incidencia de la enfermedad pulmonar crónica (necesidad de oxígeno durante al menos 28 días después del nacimiento) con la de DBP (dependencia de oxígeno durante al menos 28 días a las 36 semanas de EPM y/o necesidad de soporte ventilatorio con presión positiva) resultando en un 42 y 17% respectivamente. Sin embargo, esta definición, basada en el criterio de dependencia de oxígeno, presenta una serie de limitaciones, ya que puede haber variaciones en los requerimientos de oxígeno, y existe una alta variación en el nivel de oxigenación considerado como aceptable entre los diferentes clínicos. Lo ideal hubiera sido utilizar la definición fisiológica descrita por Walsh⁴⁹, puesto que permite evaluar de forma similar a todos los recién nacidos, independientemente de las diferentes prácticas clínicas de los diversos centros neonatales. Aunque realmente, las ventajas de esta definición, en términos de comparación, se pondrían de manifiesto si se estableciera como definición estándar en las distintas unidades de cuidados intensivos neonatales. Esta definición fue aplicada recientemente por Natarajan y cols.⁴⁸¹ a los recién nacidos de extremo bajo peso ingresados en los centros de la Neonatal Research Network y hospitalizados a las 36 semanas de EPM (n=1189). En total fueron diagnosticados de DBP 603 recién nacidos (52%), 537 de los cuales continuaban con ventilación mecánica o con $FiO_2 > 30\%$ y en 66, fracasó el paso a la habitación con oxígeno ambiental.

La variabilidad en la incidencia de DBP entre los diferentes centros también es debida a las diferencias en la población analizada. Sabemos que la DBP es inversamente proporcional a la EG y peso al nacimiento. De hecho, la mayoría de los casos actuales de DBP corresponden a neonatos de < 30 semanas de EG y < 1200 g de peso al nacimiento. El peso mínimo de los recién nacidos incluidos en nuestra muestra fue de 360 g, siendo el máximo de 1500 g. Por otra parte, la EG mínima fue de 23 semanas mientras que la máxima fue de 32 semanas. La distribución por pesos y EG de los recién nacidos de nuestra muestra se evidencia en las tablas 8.2 y 8.3.

Los pacientes diagnosticados de DBP en nuestra unidad tuvieron un peso y una EG media de 1023 g y 27.4 semanas respectivamente. Estos datos son muy similares a los obtenidos en el MOSAIC cohort⁴⁷⁹ en donde la EG media fue de 27 semanas (23-31) y el peso medio de 900 g (370-2460g). Cabe destacar, que en nuestra cohorte no hubo ningún caso de DBP entre los recién nacidos de menos de 500 g y \leq de 24 semanas ya que todos fallecieron antes de las 36 semanas de edad corregida. Tan sólo hubo 2 casos de DBP en mayores de 30 semanas, y 9 casos en recién nacidos con más de 1200 g (todos con menos de 1500 g de peso al nacimiento). Por tanto, en nuestro estudio, los pacientes con DBP tienen una EG y un peso similar a lo descrito en la literatura.

También existen discrepancias en la literatura sobre si la incidencia de la DBP se ha estabilizado o ha decrecido con las mejoras en los cuidados del RNPT. En el estudio de Stroustrup⁶⁰, la incidencia absoluta de DBP disminuyó anualmente en un 3.3% ($p=0.009$) coincidiendo con un incremento en 3.5 veces en el uso de la ventilación

mecánica no invasiva (aumento anual de 8.54% con una $p < 0.0001$). Este descenso de la incidencia de DBP pasó a un ritmo anual del 4.3% ($p = 0.0002$) cuando los datos fueron controlados por factores demográficos. En varios estudios no multicéntricos ^{61, 62} se evidencia también un descenso en la incidencia de DBP en los últimos años. En el estudio de Rüegger y cols. ⁴⁸², en el que se analizó la mortalidad y la morbilidad de los recién nacidos muy prematuros y de menos de 1500 g durante un periodo de 12 años, se observó que la DBP decreció significativamente al igual que otras patologías neonatales como la ECN y la HIV, mientras que otras como el DAP y el SDR incrementaron de forma significativa. Por el contrario, Stoll y cols. ⁵⁹ no evidenciaron cambios en la incidencia de DBP al analizar los datos de la NICHD Neonatal Research Network correspondientes a 9575 recién nacidos de 22-28 semanas de EG entre los años 2003 y 2007, a pesar del aumento sustancial del uso de la CPAP. Tampoco se observaron cambios significativos en la prevalencia de DBP de los recién nacidos de extremo bajo peso al nacer de la ciudad italiana de Brindisi ⁴⁸³, al comparar dos periodos de tiempo, 1986-2002 con 2002-2012 (5.5% vs 13.1%, $p = 0.1452$). Chong y cols. ⁶⁵, incluso, evidenciaron un incremento de DBP de 47.8% a 57.8% tras realizar un estudio longitudinal entre 2001 y 2006 en el que se evaluaron a 1656 recién nacidos entre 23 y 29 semanas de EG. Durante este periodo, el uso del surfactante decreció de 67 a 59.9% debido al aumento de la ventilación no invasiva. Se concluyó que este aumento de la incidencia de DBP podía deberse al aumento en la supervivencia de los RNEBP. El estudio de Shah y cols. ⁴⁸⁴, en el que se analizaron los resultados de los recién nacidos prematuros de menos de 29 semanas pertenecientes a 15 ciudades de Canadá, reveló también un incremento de la cohorte de pacientes con DBP (Odds ratio [OR] ajustada: 1.88; IC 95% 1.60-2.2) tras comparar un periodo de 10 años (1996-97 con 2006-07). En el caso de nuestra muestra, se observa un descenso en la incidencia de DBP de 41.7% a 33.3% cuando se compara el periodo 2008-2009 con el correspondiente a los años 2010-2011. Si tenemos en cuenta la gravedad de la DBP, evidenciamos también un descenso de la DBP moderada-severa, de 15.19% a 13.3%, al comparar los dos periodos de estudio.

10.2. Valor predictivo de los antecedentes obstétricos-perinatales en el desarrollo de la displasia broncopulmonar.

10.2.1. Factores maternos

- Edad materna

En el estudio de Klinger y cols. ⁴⁷², la DBP fue independientemente asociada con la edad materna joven (OR 1.53) en una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso al nacer con DBP ($n = 1663$). En el estudio de Kanungo y cols. ⁴⁸⁵, cuyo objetivo era estimar el efecto de la edad materna sobre las morbilidades mayores (DBP, HIV grado 3 o 4, LPV, ROP estadio 3-5, ECN estadio 2-3) en los recién nacidos de menos de 33 semanas de EG ingresados en las UCINs canadienses entre los años 2003-2008 ($n = 12326$), el análisis multivariado reveló, paradójicamente, que el incremento de la edad

materna estaba asociado con el aumento de la supervivencia libre de las morbilidades mayores antes mencionadas (OR ajustada 1.047, IC 95 % 1.001-1.095). Se concluyó que la odds de supervivencia sin las morbilidades mayores mejoraba un 5% por cada 5 años de aumento en la edad materna.

En nuestro estudio, la edad materna media (tabla 9.2) fue de 30.75 años (IC: 29.79-31.72, DS: 5.667), siendo el mínimo 14 años y el máximo 43. Nuestros resultados no permiten afirmar la existencia de una relación entre la edad materna y la DBP (tabla 9.110).

- *Patología materna no infecciosa*

Tanto la preeclampsia como la DBP están asociadas con una alteración de la angiogénesis, de ahí, que existan numerosos estudios en la literatura en los que se trata de establecer si existe o no una relación entre ambas patologías. A pesar de ello, dicha relación continúa siendo controvertida.

Bi GL y cols.⁴⁸⁶ llevaron a cabo una revisión sistemática para estudiar la asociación entre los estados hipertensivos del embarazo (EHE) y la DBP. El análisis no ajustado mostró que los EHE eran un factor de riesgo de DBP y el análisis ajustado confirmó estos hallazgos (OR: 1.59; IC 95%= 1.11-2.26; p= 0.01). Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con cautela debido a la heterogenicidad de los artículos y el sesgo de publicación identificado en esta revisión. En el estudio observacional de Eriksson y cols.⁴⁸⁷, en el que un total de 2115 recién nacidos fueron diagnosticados de DBP de una cohorte de 106339 recién nacidos prematuros entre los años 1988-2009, la preeclampsia fue el factor de riesgo más fuerte de DBP (OR ajustada: 2.04; IC 95%: 1.83-2.29). Klinger y cols.⁴⁷² evidenciaron que la DBP estaba asociada de forma independiente a los EHE (OR: 1.28). En el MOSAIC cohort⁴⁷⁹, también se observó que la hipertensión materna estaba asociada con un aumento de la incidencia de DBP tras realizar un análisis multivariado. Ozkan y cols.⁴⁸⁸ realizaron una comparación entre el grupo de estudio, formado por 117 prematuros \leq 32 semanas nacidos de madres con preeclampsia, y el grupo control, constituido por 215 RNPT cuyas madres eran normotensas. La incidencia de DBP en el grupo de estudio fue significativamente más elevada (38.5%) que en el grupo control (19.5%). La incidencia de DBP moderada y severa fue también significativamente mayor entre los recién nacidos de madres con preeclampsia, siendo aún más elevada en los casos de preeclampsia severa que en la leve. En el modelo de regresión logística, la preeclampsia resultó ser un factor predictivo importante de DBP. Por último, también se evidencia esta asociación entre ambas patologías, en el estudio prospectivo llevado a cabo por Hansen y cols.⁴⁸⁹ entre 107 recién nacidos de 23 a 32 semanas de EG (OR bivariada: 2.96; IC 95%= 1.17-7.5; p= 0.01). Por el contrario, Cetinkaya y cols.⁴⁹⁰ evidenciaron que aunque la incidencia de morbilidades neonatales como la DBP, ROP, HIV y la ECN, eran más elevadas en el grupo de madres con preeclampsia (n=51) que en el grupo de madres normotensas (n=33), las diferencias encontradas no eran estadísticamente significativas. En el estudio de O'Shea⁸⁰, en el que se examinaron a 753 RNPE o RNEBP nacidos en Victoria

(Australia) entre los años 1991-92, 1997 y 2005, la DBP tampoco estuvo relacionada significativamente con la exposición a preeclampsia antes (OR: 0.73; IC 95%: 0.50-1.06) y después de ajustar por variables de confusión (OR: 1.14; IC 95%: 0.71-1.81). De forma paradójica, Yen y cols.⁴⁹¹ observaron, tras incluir un total de 5753 recién nacidos de muy bajo peso al nacer, que la DBP ocurría significativamente con menos frecuencia en el grupo de madres con preeclampsia (24.1% vs 36%; OR ajustada: 0.78; IC 95%: 0,62-0,98) que en el de madres normotensas. El análisis de subgrupos mostró que esta asociación era solamente significativa entre los recién nacidos de muy bajo peso relativamente maduros (EG: 31-34 semanas).

En cuanto a la diabetes materna, se sabe que la hiperglucemia e hiperinsulinemia intraútero pueden causar una hipoxia crónica fetal por aumento del consumo del oxígeno del feto, ya que se ha detectado un aumento de los niveles de eritropoyetina (EPO) y de biomarcadores específicos de estrés oxidativo en el líquido amniótico de madres con diabetes^{492;493}. A pesar de las mejoras en los cuidados obstétricos, la DM tipo 1 sigue estando asociada con un incremento de la morbilidad y mortalidad perinatal^{492;493}. En modelos de animales, la hipoxia fetal y la hiperoxia postnatal se han utilizado para inducir el desarrollo de DBP⁴⁹⁴, de ahí que cabe pensar que puede existir una asociación entre la diabetes materna y la DBP. Sin embargo, en el estudio de Eriksson y cols.⁴⁸⁷, la DM materna y la diabetes gestacional estuvieron asociadas con un riesgo reducido de DBP. Bental y cols.⁴⁹⁵ realizaron un estudio prospectivo para analizar el impacto de la diabetes materna en la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos prematuros entre 24-33 semanas con muy bajo peso al nacimiento. En total se analizaron 120 casos de diabetes pregestacional y 825 de diabetes gestacional. Se observó que la mortalidad total y la DBP eran significativamente más elevadas en el grupo no-diabético. De hecho, las Odds ratio ajustadas para mortalidad, SDR, DBP, HIV, LPV, ROP, ECN y DAP, no incrementaron de forma significativa en el grupo de recién nacidos de madres diabéticas por lo que se concluyó que con el manejo moderno y los adecuados cuidados prenatales, los recién nacidos de madres diabéticas con muy bajo peso al nacimiento no parecen tener un exceso de riesgo de desarrollar morbilidades mayores en comparación con los recién nacidos de madres no diabéticas.

No existen apenas artículos en la literatura acerca de la relación entre la DBP y otras patologías maternas no infecciosas diferentes a las ya descritas. En el estudio de Eriksson y cols.⁴⁸⁷, no se encontró asociación aparente entre las enfermedades inflamatorias maternas crónicas o el uso de drogas antiinflamatorias, y la DBP. Por el contrario, en el estudio de Nili y cols.⁴⁹⁶, en el que se compararon un total de 99 recién nacidos de madres con lupus eritematoso sistémico (LES) con 214115 recién nacidos de madres sin LES entre los años 1988-2008, el análisis bivariado reveló que la preeclampsia severa, la cesárea, la resucitación neonatal superior a 3 minutos, el SDR, la ventilación asistida, la DBP, el DAP, la HIV, la ROP y el bloqueo cardíaco congénito, eran significativamente más elevadas en recién nacidos de madres con LES.

En nuestro estudio, en 37.8% de los casos se detectó alguna patología propia del embarazo (tabla 9.24), siendo las dos más frecuentes, los estados hipertensivos (25%) y

la diabetes gestacional (5%). En cuanto a las enfermedades maternas crónicas (tabla 9.20), tan solo se observaron en un 13.6% de los casos, sobre todo hipertensión arterial y patología tiroidea. Según nuestros datos, no se puede afirmar la existencia de relación entre la DBP y la patología gestacional no infecciosa o la enfermedades maternas crónicas (tablas 9.164 y 9.160 respectivamente).

- *Patología gestacional infecciosa*

Dado que los procesos infecciosos maternos pueden dar lugar a una respuesta inflamatoria sistémica fetal con el consiguiente riesgo de desarrollo de DBP, nos planteamos investigar si existía una relación entre la infección materna durante el embarazo y la DBP. Según el artículo de Lima y cols.⁴⁷³, no existe asociación entre ambos procesos. La mayoría de los artículos que hemos encontrado en la literatura sobre este tema, se centran en la asociación entre las especies de *Ureaplasma* y la DBP. El *Ureaplasma* es un microorganismo con baja virulencia y un comensal del tracto genitourinario inferior femenino. Por ello, puede pasar al líquido amniótico y causar inflamación en los compartimentos amnióticos durante el embarazo. Este microorganismo es el que se aísla con más frecuencia en mujeres con corioamnionitis. Además, está asociado con un aumento del riesgo del parto pretérmino y de la morbilidad en el prematuro. Sin embargo, hay controversias en cuanto a la importancia del *Ureaplasma* en la patogénesis de la DBP⁴⁹⁷.

Kasper y cols.⁴⁹⁸, tras analizar a 257 prematuros de menos de 34 semanas nacidos mediante cesárea, demostró que el *Ureaplasma* (detectado en líquido amniótico, placenta o membranas amnióticas mediante cultivos o técnicas de reacción en cadena de la polimerasa o PCR), estaba asociado con la DBP y la HIV (OR: 5.46; IC 95%= 2.02-14.77), incluso después de corregir por peso al nacimiento ($p=0.003$) y ventilación con presión positiva ($p=0.001$). Inatomi y cols.⁴⁹⁹ recogieron muestras de jugo gástrico (como reflejo de infección antenatal por *Ureaplasma*) de 122 recién nacidos con EG < 29 semanas o < 1000 g al nacimiento. El análisis de regresión logística, después de controlar otros factores de riesgo, indicó que los recién nacidos con muestras positivas a *Ureaplasma*, no tenían mayor riesgo de desarrollar DBP moderada-severa; sin embargo, la asociación entre la presencia de especies de *Ureaplasma* y DBP moderada-severa aumentó de forma significativa (OR ajustada: 4.17; IC 95%: 1.62-4.41; $p= 0.009$) en recién nacidos con ventilación mecánica prolongada (≥ 2 semanas), por lo que se concluyó que la exposición antenatal a *Ureaplasma* inducía daño pulmonar y contribuía de forma sinérgica al desarrollo de DBP en recién nacidos que requerían ventilación mecánica prolongada. Payne y cols.¹⁴⁴ investigaron el número total de colonias bacterianas, en muestras de aspirado endotraqueal (AET) y nasogástrico (ANG), de 55 prematuros con peso al nacimiento inferior a 1300 gramos y sometidos a ventilación mecánica, ingresados en la UCIN de 2 hospitales de tercer nivel de Reino Unido. El *Ureaplasma spp.* fue detectado en aproximadamente la mitad de todas las muestras, observándose una correlación estadísticamente significativa entre la identificación de *Ureaplasma spp.* en muestras de AET, y los peores resultados de DBP así como con un periodo más prolongado de ventilación mecánica. Sin embargo, esta asociación no se

observó en el caso de las muestras de ANG obtenidas poco tiempo después del parto. Por otra parte, el nivel de *Mycoplasma hominis* en los pacientes de ambos hospitales fue más alto que en otros artículos previamente publicados. A pesar de los altos niveles de *M. hominis* detectados, no se pudo relacionar la presencia de este microorganismo con el desarrollo de DBP. Estos resultados son muy similares a los encontrados por Oue y cols.¹⁴⁸, aunque en este caso, se detectaron menor número de especies bacterianas así como menor prevalencia de *Ureaplasma spp* y *M. hominis*. Por otra parte, el *Staphylococcus coagulasa negativo* fue la bacteria más común en las muestras de AET aunque no se evidenció una asociación entre la presencia de *S. Coagulasa negativo* en AET y los resultados respiratorios adversos, cabiendo destacar por el contrario, que 5 de cada 6 pacientes con hemocultivo positivo a *S. Coagulasa negativo* desarrollaron DBP moderada o severa. El rol del *S. coagulasa negativo* en la DBP es todavía incierto.

En nuestro estudio hubo 7.9% casos de ITU materna durante el embarazo y 8.6% casos de exudado vaginal positivo (tabla 9.21). Según nuestros datos, no existen diferencias significativas cuando se compara la infección materna durante el embarazo entre los pacientes con y sin DBP.

- *Modo de concepción y antecedentes obstétricos negativos*

Los recién nacidos prematuros son frecuentemente concebidos mediante técnicas de reproducción asistida (TRA). Por tanto, resulta interesante conocer si los resultados neonatales de estos RNPT difieren de los concebidos espontáneamente (CE).

Vakrilova y cols.⁵⁰⁰ analizaron un total de 563 recién nacidos de muy bajo peso ingresados en la UCIN de un hospital de Bulgaria entre los años 2008-2010. Se realizaron dos grupos: Grupo de Fecundación In Vitro (FIV), constituido por 119 recién nacidos (21.1%), y el grupo control, formado por 444 recién nacidos (78.9%) concebidos espontáneamente. La frecuencia de embarazos múltiples fue significativamente mayor en el grupo de FIV. Además, el seguimiento de los RN concebidos mediante TRA fue más estricto, con más tasa de cesáreas y mayor uso de esteroides antenatales; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad neonatal, malformaciones congénitas o severas morbilidades al alta (DBP, daño cerebral severo o ROP grado III-IV). Mirea y cols.⁵⁰¹ estudiaron si existía asociación entre el modo de concepción y los resultados neonatales (mortalidad neonatal o cualquier morbilidad severa como HIV \geq 3, LPV, ROP \geq 3, DBP o ECN \geq 2) de parejas de gemelos de \leq 32 semanas. Para ello, se compararon los gemelos concebidos mediante TRA (n=216) con los CE (n= 538). El análisis de regresión logística multivariado no detectó asociación estadísticamente significativa entre el modo de concepción y el resultado combinado de mortalidad o morbilidad severa. Por último, Picaud y cols.⁵⁰² dividieron en dos grupos a 612 RNPT de \leq 32 semanas de EG ingresados en un hospital de tercer nivel de Lyon (Francia): grupo de los concebidos mediante TRA (n=81) y grupo de los concebidos de forma espontánea (n= 521). Se observó que la supervivencia sin morbilidades severas (ECN, HIV severa, LPV o DBP) fue significativamente más elevada en el grupo concebido mediante TRA (76.5% vs.

55.2%, $p < 0.001$) salvo entre los recién nacidos de ≤ 28 semanas (22.9% vs. 55.7%, $p < 0.001$). Por tanto, en la literatura, las TRA no están asociadas con peores resultados neonatales.

En nuestro estudio, hubo un total de 15.7% casos de FIV (tabla 9.22) y, al igual que en los artículos anteriormente mencionados, no se pudo demostrar una relación entre las TRA y la DBP (tabla 9.162).

Otro aspecto que quisimos estudiar fue si existía una relación entre los antecedentes obstétricos negativos, entendiendo como tales, el antecedente de aborto o muerte neonatal de otro hijo/a, y la DBP. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura nada referente acerca de esta relación. En el estudio que nos ocupa, hubo un total de 22.5% de casos de antecedentes de aborto y tan solo un caso de muerte neonatal previa (tabla 9.23). Según nuestros datos, no existe asociación significativa entre ambos procesos.

- *Tóxicos (humo del tabaco) y control del embarazo*

El único estudio que hemos hallado en la literatura que trate de forma específica la exposición al tabaco intrauterino (ETI) y el riesgo de DBP, data del año 2004. Antonucci y cols.⁵⁰³ estudiaron el rol de la ETI y otras variables sobre el desarrollo de DBP en recién nacidos con peso al nacimiento inferior a 1500 g. Se trata de un estudio de casos-controles (141 casos y 136 controles) que se llevó a cabo mediante entrevista telefónica a los padres de los RN. El análisis de regresión logística midió el efecto del peso < 1000 g, EG < 30 semanas, SDR, VM > 7 días, DAP, exposición al tabaco superior o igual a 3 meses (ETI) e historia parental de asma, sobre la DBP. Incluyendo todas las variables, solo la EG < 30 , el SDR y la VM > 7 días, fueron significativamente asociadas con la DBP. La ETI no contribuyó de forma significativa en este modelo (OR: 1.94%; IC 95%: 0.88-4.26). Sin embargo, cuando la variable iatrogénica (VM > 7 días) fue excluida, la ETI junto con el DAP, SDR y EG < 30 semanas, fue asociada significativamente con la DBP (OR: 2.21; IC 95%: 1.03-4.76). Se concluyó que la ETI parece influir de forma independiente en el desarrollo de la DBP. Dado que se conoce que la ETI está asociada con el síndrome de muerte súbita del lactante y con el posible aumento de la tasa de apnea obstructiva en el recién nacido a término pero se desconoce su efecto en el RNPT, Jeliazkova y cols.⁵⁰⁴ estudiaron en 1656 recién nacidos de ≤ 34 semanas (ETI: 263; no ETI: 1393) si existía relación entre la ETI y la terapia con xantinas, los resultados anormales del pneumograma al alta, la presencia de cualquier tipo de apnea y el oxígeno domiciliario, no encontrando diferencias significativas con ninguna de estas variables. Por último, hemos encontrado un artículo que tiene como objetivo analizar el tabaquismo pasivo (TP) en el recién nacido prematuro con DBP, y las morbilidades respiratorias durante los dos primeros años de vida. Collaco y cols.⁵⁰⁵ evidenciaron, tras analizar a 352 RNPT con DBP, que un 28% estaban expuestos a TP incluso recibiendo suplemento de oxígeno, no encontrándose diferencias en las exacerbaciones agudas o síntomas crónicos. Sin embargo, se observó una tendencia de los RNPT expuestos a TP a una mayor probabilidad de prescripción de corticoides

inhalados ($p= 0.054$) y destete del suplemento de oxígeno alrededor de 2 meses más tarde ($p= 0.13$) que los no expuestos.

En el caso concreto de nuestro estudio, hubo un 5.7% de madres fumadoras durante el embarazo (tabla 9.25), con una media de número de cigarrillos diarios (tabla 9.2.) de 0.22 (0.03-0.42; DS: 1.146). Nuestros resultados no permiten afirmar que exista relación entre los tóxicos durante el embarazo (humo del tabaco) y la DBP (tabla 9.165). El análisis de regresión logística multinomial tampoco mostró asociación con la DBP (tabla 9.251).

Otra variable que analizamos en nuestro estudio fue la variable de control del embarazo ya que, un embarazo mal controlado podría influir en un peor pronóstico de los RNPT de menos de 1500 g, y por tanto, podría existir cierta relación con el desarrollo de DBP. Sin embargo, no hemos encontrado ningún artículo referente a este tema. Según nuestros datos (tabla 9.26), la mayoría de los casos tuvieron un embarazo controlado (95%), no pudiendo afirmar relación entre dicha variable y el desarrollo de DBP (tabla 9.168). También se analizó si el antecedente de cribado de primer trimestre o amniocentesis influía o no en el desarrollo de la DBP. Se obtuvo que el 87.1% tuvo un cribado de primer trimestre de bajo riesgo, el 6.4% de alto riesgo y en un 6.4% no se realizó (tabla 9.27). En el caso de la amniocentesis, solo se realizó en el 4.3% de los casos, siendo en todos ellos normal (tabla 9.28). Tampoco se halló relación entre el antecedente de estas variables y el riesgo de DBP (tabla 9.166 y 9.167 respectivamente).

10.2.2. Factores obstétricos y relacionados con el parto

- Alteraciones del líquido amniótico

Es bien conocido que el oligohidramnios puede ser causa de hipoplasia pulmonar, compresión del cordón umbilical, mala tolerancia durante el trabajo de parto, reducción de las puntuaciones del test de Apgar, y acidosis fetal. Además, en los casos de CIR, el grado de oligohidramnios es a menudo proporcional a la restricción del crecimiento, con frecuencia refleja la magnitud de la disfunción placentaria, y se asocia con un aumento correspondiente de la ruptura prematura de membranas (RPM). Dada la importancia de este trastorno, nos pareció interesante estudiar si está relacionado o no con el desarrollo de DBP. Hemos encontrado tan sólo dos estudios recientes que tratan este aspecto. Williams y cols.⁵⁰⁶ analizaron la morbilidad respiratoria y neurológica, a los 2 años de seguimiento, de una cohorte de recién nacidos con el antecedente de RPM anterior a las 25 semanas de EG y prolongada latencia (14 días) antes del parto con persistente oligohidramnios (grupo de estudio). Se evidenció que no había diferencias significativas en la incidencia de DBP (33% vs 27%, $p= 0.24$) entre los recién nacidos del grupo de estudio ($n=15$) y el grupo control ($n=30$); sin embargo, los días de hospitalización, la duración del soporte respiratorio y el número de reingresos por patología respiratoria fueron más elevados en el grupo de oligohidramnios prolongado. En el caso de la morbilidad neurológica, no se evidenciaron diferencias significativas. Kim y cols.⁵⁰⁷

evidenciaron que el oligohidramnios es un factor de riesgo específico de hipertensión arterial pulmonar (HTP) en el RNPT con moderada o severa DBP (RR: 7.7; IC 95%: 2.0-29.6; $p=0.030$) tras realizar un análisis multivariado en una cohorte de 98 recién nacidos con DBP moderada-severa, 25 con HTP y 73 sin HTP. También ampliamos la búsqueda para estudiar la posible relación entre el polihidramnios y el líquido teñido con la DBP, no hallando ningún artículo al respecto. En el caso del líquido teñido, puede deberse a que es una situación muy infrecuente en el parto prematuro.

En el caso concreto de nuestro estudio, hubo un 7.9% de casos de oligohidramnios y ningún caso de polihidramnios (tabla 9.29), estando el líquido amniótico no teñido de meconio en el 99.3% de los casos (tabla 9.38). No se evidenciaron diferencias significativas cuando se compararon las alteraciones del líquido amniótico (oligoamnios) entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.169). El análisis de regresión logística multinomial mostró también ausencia de asociación (tabla 9.302).

- *Alteraciones de la placenta y anejos (bolsa amniótica, cordón y cérvix)*

La patología de la placenta indica un ambiente intraútero desfavorable por lo que puede también aportar información sobre el desarrollo posterior del recién nacido y ser factor de riesgo de algunas morbilidades, como es el caso de la DBP. Hemos hallado dos artículos en los que se estudia la asociación entre la histopatología de la placenta y los resultados neonatales. Vinnars y cols.⁵⁰⁸ analizaron las placentas de 544 embarazadas con preeclampsia en un hospital de Estocolmo durante los años 2000-2009. El análisis de regresión logística reveló que el peso anormal de placenta, tanto bajo (OR ajustada para EG: 5.2; IC 95%: 1.1-24; $p=0.03$) como alto (OR ajustada: 1048; IC 95%: 21-51663; $p<0.001$) estuvo asociado con mayores morbilidades en el RNPT (DBP severa, HIV \geq ; ROP \geq 3, ECN, LPV), no existiendo relación con la mortalidad. Perrone y cols.⁵⁰⁹ analizaron 105 placentas de recién nacidos entre 23-31 semanas de EG. Se realizaron 3 grupos: grupo I, con corioamnionitis (CA) histológica (n=51); grupo II, con patología vascular (desprendimiento, infarto, trombosis...) de la placenta (n=29); y grupo III, con placentas normales o grupo control (n=25). El riesgo de desarrollar DBP y otras morbilidades fue mayor en el grupo con CA histológica que en el grupo control o el grupo con vasculopatía. Se llegó a la conclusión que se cuestionaba la importancia clínica de la vasculopatía histológica placentaria. Por otra parte, Gagliardi y cols.⁵¹⁰ estudiaron la relación entre los desórdenes en la placentación vs. procesos inflamatorios/infecciosos, y los resultados neonatales desfavorables. En total, se incluyeron a 2085 recién nacidos entre 23-31 semanas de EG procedentes de 6 regiones italianas. Después de ajustar por EG, los neonatos con antecedentes de desórdenes en la placentación, mostraron mayor riesgo de mortalidad, DBP (OR: 2.5; IC 95%: 1.8-3.6) y ROP, especialmente en CIR, y bajo riesgo de HIV y LPV, en comparación con los prematuros nacidos tras desórdenes infecciosos/inflamatorios. Por último, Klinger y cols.⁴⁷² concluyeron que la DBP está independientemente asociada con la hemorragia anteparto (OR: 1.26) tras realizar un análisis multivariado en una cohorte de 1663 RNPT con DBP. Dado que la hemorragia en el último trimestre del

embarazo suele ser debida a placenta previa o desprendimiento prematuro placentario (DPPNI), deducimos, que según este estudio, puede existir una asociación entre la patología placentaria y la DBP.

Por otra parte, la incompetencia cervical materna es una causa reconocida de parto pretérmino; sin embargo, se sabe poco sobre su relación con la morbilidad y mortalidad neonatal. Sung y cols.⁵¹¹ estudiaron a 204 recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento (80 de ellos con madres con incompetencia cervical, y 124 sin ese antecedente). La DBP ($p=0.027$), la ROP ($p=0.026$) y la sepsis precoz ($p=0.002$) fueron significativamente diferentes entre ambos grupos. Sin embargo, cuando las incidencias fueron estratificadas por EG, los resultados fueron similares. Por tanto, se concluyó que la incompetencia cervical no afectaba de manera negativa a los resultados adversos postnatales después de ser estratificados por EG.

Nuestros datos revelan que la mayoría de los pacientes de nuestra muestra no presentaron ninguna patología de la placenta/anejos (85.7%). Hubo un 3.6% de hemorragias en el tercer trimestre por DPPNI, 2.9% casos de insuficiencia cervical, 3.6% de prolapso de cordón/bolsa amniótica +/- insuficiencia cervical, y un caso de placenta previa (tabla 9.37). Nuestros resultados no permiten afirmar que exista relación entre las alteraciones de la placenta/anejos y la DBP (tabla 9.177).

- *Maduración pulmonar (corticoides prenatales)*

Los corticoides prenatales (CTP) están asociados con una disminución de la severidad del síndrome de distrés respiratorio (SDR) así como de la mortalidad neonatal. Dado que el SDR es un factor de riesgo conocido de DBP, la maduración pulmonar debería ser un factor protector de esta patología. Sin embargo, no todos los estudios coinciden en este aspecto. Según Trembath y cols.⁵¹², esta discrepancia puede deberse a un aumento de la supervivencia de los recién nacidos más inmaduros expuestos a CTP, los cuales llevan asociado, por su propia inmadurez, un peor pronóstico. En el estudio de Vakrilova y cols.⁵¹³, el uso de CTP resultó ser un factor protector de DBP (45% de los RNPT con DBP recibieron CTP en comparación con el 55% de los RNPT sin DBP; $p=0.05$) tras analizar a una cohorte de 485 recién nacidos de muy bajo peso con un 26.8% de DBP. Eriksson y cols.⁵¹⁴ analizaron a todos los prematuros entre 24-31 semanas nacidos en Suecia durante dos décadas. En total se incluyeron a 7827 RNPT, 5632 de ellos expuestos a CTP. Después de ajustar por EG, los expuestos tuvieron menor riesgo de DBP (OR 0.87; IC 95%: 0.62-1.22), SDR, muerte neonatal tardía, ROP, HIV y parálisis cerebral. En contraposición a estos dos artículos, Lima y cols.⁴⁷³ no hallaron asociación entre la DBP y el uso de CTP en una cohorte de 323 recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento.

A pesar del amplio uso de la corticoterapia prenatal para prevenir el SDR en el RNPT, no hay consenso actualmente con el tipo de corticoides que hay que usar, vía de administración, número de dosis (pauta completa/incompleta; pauta única/múltiple) e intervalos entre dosis. Los dos primeros aspectos se analizaron en la revisión de la Cochrane del 2013⁵¹⁵, en la que se incluyeron un total de 12 ensayos (1557 mujeres y

1661 recién nacidos). La dexametasona (DXT) disminuyó la incidencia de HIV y la estancia en UCI en comparación con la betametasona, no habiendo diferencias significativas para otros resultados primarios, entre los cuales se incluía la DBP. Hubo un ensayo (n= 183 RN) en el que se comparó la DXT administrada por vía oral con la DXT intramuscular, evidenciándose un aumento de la sepsis neonatal con la administración oral, sin diferencias significativas para otros resultados. Se llegó a la conclusión que se necesitaban más ensayos para establecer la pauta óptima de CTP. Chawla y cols.⁵¹⁶ realizaron un estudio retrospectivo en una cohorte de 169 recién nacidos con extremo bajo peso al nacimiento con el objetivo de analizar las dosis e intervalos más adecuados para la administración de CTP. Se realizaron 4 grupos: grupo I, no expuestos a CTP; grupo II, expuestos a pauta incompleta de CTP (1 dosis); grupo III, pauta completa de CTP (2 dosis) dentro de la semana previa al parto; y grupo IV, pauta completa de CTP con las 2 dosis administradas antes de los 7 días previos al parto. Se evidenció que el impacto beneficioso de los CTP sobre la mortalidad y el resultado combinado de DBP/mortalidad, era solo evidente después de una pauta completa, y que persistía incluso tras administración más allá de la semana previa al parto. Vakrilova y cols.⁵¹⁷ evidenciaron también que solamente la pauta completa de CTP disminuía de forma significativa el riesgo de mortalidad y de morbilidades severas, entre las cuales se encontraba la DBP, tras analizar a 563 recién nacidos de menos de 1500 g. También existen controversias entre la pauta única (administración de CTP durante una semana) y la múltiple (administración en varias semanas hasta un máximo de 4), y en relación a la EG en la que son más beneficiosos. Zephyrin y cols.⁵¹⁸ estimaron la ratio riesgo-beneficio de la pauta múltiple de CTP según la EG del RNPT (23-31⁺⁶). Se evidenció que cuando se iniciaba antes de las 29 semanas de EG, los beneficios eran superiores a los riesgos, así por ejemplo, a las 26 semanas de EG, la ratio era de 1:6. Por el contrario, más allá de las 29 semanas, se recomendó evitar su uso por superar los riesgos a los beneficios. Por último, Kollée y cols.⁵¹⁹, en el estudio MOSAIC (n= 4146), evaluaron si existían diferencias en las intervenciones obstétricas para los recién nacidos prematuros extremos, concretamente, corticoterapia prenatal e indicación de cesárea, entre 10 regiones europeas. Observaron que las diferencias entre las distintas regiones eran mayores, en el límite bajo de la viabilidad (22-23 y 24-25 semanas). Para los supervivientes de 24-25 semanas de EG, el score de intervención (CTP+ cesárea) estuvo asociado con un aumento de la tasa de DBP, sin afectar a las tasa de HIV o LPV.

En nuestro estudio, el 88.9% de los RNPT recibió corticoterapia prenatal; en el 65.9% de los casos, la pauta fue completa y en el 23% incompleta (tabla 8.31). Según nuestros datos, el antecedente de corticoterapia prenatal no difiere de forma significativa entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.171). El análisis de regresión logística multinomial mostró solamente asociación significativa de la corticoterapia prenatal completa con la DBP moderada (tabla 9.303).

- *Tipo de gestación y presentación fetal*

El embarazo múltiple ha estado siempre asociado con mayor número de complicaciones que el único. Por tanto, cabe esperar que pueda tener relación con una mayor tasa de DBP. Wang y cols.⁵²⁰, tras realizar un análisis de regresión logística múltiple en una cohorte de 109 recién nacidos entre 24-27⁺⁶ semanas nacidos entre los años 2004-2007, evidenciaron que los dos únicos factores de riesgo independientes para los supervivientes con morbilidades mayores (DBP, HIV grado III-IV, LPV o ECN) eran el embarazo múltiple y la EG < 26 semanas. Kobaly y cols.⁵²⁰ observaron en una cohorte de 1331 RNPT de < 1 Kg de peso al nacimiento con DBP, que los predictores de daño general en el neurodesarrollo eran el embarazo múltiple, la dependencia de ventilación y las anormalidades severas en la ultrasonografía craneal. Por el contrario, Kirkby y cols.⁵²¹, tras realizar un análisis de regresión multivariable en una cohorte de 5507 recién nacidos de < 1500 g de peso (embarazo único: 3792 RN; embarazo gemelar: 1391; y embarazo superior al gemelar: 324), evidenciaron que en comparación con el embarazo único, los RNMBP de embarazo múltiple tuvieron similar morbilidad, no encontrando diferencias significativas en la incidencia de DBP, ECN, ROP severa, HIV severa, sepsis o necesidad de cirugía.

Otra variable que se analizó fue la presentación fetal. Se sabe que la presentación más óptima es la cefálica por lo que debería estar asociada a menor número de morbilidades. Sin embargo, no hemos hallado ningún artículo en el que se analice si existe relación entre la presentación fetal y el desarrollo de DBP.

En nuestra cohorte de estudio, el 36.4% de los recién nacidos tenía el antecedente de embarazo múltiple, siendo el más frecuente el bicorial-biamniótico (tabla 9.30). En cuanto a la presentación fetal (tabla 9.39), la más común fue la cefálica (79.7%) seguida de la podálica (14.8%) y transversa (3.1%). Nuestros resultados no revelaron diferencias significativas de ninguna de las dos variables al compararse entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.170 y 9.178 respectivamente).

- *Tipo de parto y alteraciones en el registro cardiotocográfico (RCTG)*

Existe una tendencia creciente de la indicación de cesárea entre los recién nacidos prematuros, sobre todo si son extremos. Nos planteamos si esta indicación obedece a un descenso en las morbilidades neonatales, incluida la DBP. Manzoni y cols.⁵²² realizaron un estudio prospectivo en una cohorte de 174 RNEBP con 26.4% de casos de ROP umbral, con el objetivo de analizar si el tipo de parto influía en los resultados neonatales. Se observó que el parto vaginal era un predictor significativo independiente de la ROP umbral en el RNEBP, pero que no se asociaba significativamente con otra secuela mayor de la prematuridad (DBP, HIV, ECN). Munz y cols.⁵²³ evaluaron los resultados perinatales de 122 RNMBP entre 26-32 semanas de EG en función del tipo de parto (parto vaginal: 26; cesárea: 96). Se observó que la incidencia de DBP fue significativamente más elevada en los RNMBP nacidos mediante cesárea ($p < 0.05$) mientras que el parto vaginal estaba asociado de forma significativa con un aumento de la HIV grado III, LPV, PCR 24 horas postparto y mortalidad hasta el 7º día de vida. Haque y cols.⁵²⁴ estudiaron a 213 RNPT de ≤ 1250 g de peso al nacimiento con el

objetivo de comparar el neurodesarrollo a los 2 años y otras morbilidades neonatales (enfermedad pulmonar crónica, HIV, ECN) entre los nacidos mediante parto vaginal (n=103) y los nacidos por cesárea (n=110). No se evidenciaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto neurodesarrollo y resto de morbilidades. Parecidos resultados obtuvieron Vakrilova y cols.⁵¹⁷, en su cohorte de 563 RNMBP. Dada la controversia que existe en la actualidad sobre este tema, sacamos la conclusión de que la elección del tipo de parto en los RNMBP o RNEBP debe basarse más en indicaciones obstétricas o maternas que en los posibles resultados neonatales.

En cuanto a la variable alteraciones en el RCTG, no hemos encontrado ningún estudio sobre la relación o no de dicha variable con el desarrollo de DBP.

En nuestro estudio predominó la cesárea (80.4%) sobre los demás tipos de parto (tabla 9.40 y 9.41), siendo algo más frecuente la cesárea urgente (54.7%) que la electiva (45.3%). Al igual que en algunos artículos hallados en la literatura, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP en el tipo de parto ni en el tipo de cesárea (tabla 9.179 y 9.180 respectivamente). Por otra parte, la mayoría de los RN de nuestra muestra (88.5%) no tuvieron alteraciones en el RCTG (tabla 9.42), no encontrándose asociación de esta variable con el desarrollo de DBP (tabla 9.181).

10.2.3. Factores de riesgo infecciosos

- Infección por estreptococo del grupo B (EGB)

El EGB es una bacteria gram positiva que coloniza el tracto genital y gastrointestinal humano, siendo la principal causa de sepsis precoz en el neonato. Por ello, es de interés estudiar las morbilidades asociadas a la infección por dicha bacteria, entre las cuales podría estar la DBP. Al-Kadri y cols.⁵²⁵ analizaron la importancia clínica de la enfermedad temprana (antes de los 7 días de vida) por EGB (ETEGB). Se observó que los casos (n= 99; recién nacidos con ETEGB), en comparación con los controles (n= 200; recién nacidos sanos con igual peso y EG) tuvieron más riesgo de desarrollar SDR (OR: 28.90; IC 95%: 15.00-55.69; p= 0.0001). Además, tuvieron más riesgo de requerir suplemento de oxígeno (OR: 32.63; IC: 16.73-63.66; p= 0.0001), CPAP (OR: 42.19; IC 95%: 14.51-122.67; p= 0.0001), ventilación asistida (OR: 38.56; IC 11.47-129.60; p<0.001) y tratamiento con surfactante. También se evidenció más permanencia en hospital y más riesgo de convulsiones (p= 0.0001). Por tanto, aunque no se analizó de forma específica el riesgo de desarrollar DBP, dado que la oxigenoterapia y la dependencia de ventilación son unos de los factores de riesgo más importantes de la DBP, podemos sacar la conclusión de que pueda existir relación entre la infección por EGB y la DBP. No hemos encontrado más artículos que estudien esta relación por lo que se necesita más información sobre este aspecto para obtener datos concluyentes.

En nuestro estudio, en el 8.8% de los casos el EGB fue positivo, en el 24.8% negativo y en el 66.4% desconocido (tabla 9.32). Según nuestros datos, no se puede afirmar la existencia de relación entre la DBP y la infección por EGB (tabla 9.172), lo cual puede deberse al alto porcentaje de casos con EGB desconocido.

- *Rotura prematura de membranas (RPM) y profilaxis antibiótica materna*

Existe poca información en la literatura sobre la asociación de la RPM con el desarrollo de DBP. En el estudio de casos-contróles de Rojas y cols.⁵²⁶, la RPM estuvo asociada con un aumento de riesgo de DBP junto con la exposición a ventilación mecánica después de recibir CPAP, la no exposición a surfactante, el uso de surfactante de rescate, el DAP, la sepsis y la FiO₂. Gonçalves y cols.⁵²⁷ analizaron los factores obstétricos y neonatales asociados con la DBP en pacientes con RPM. El análisis multivariado reveló, tras estudiar a 213 RNPT de menos de 34 semanas de EG con RPM (prevalencia de DBP: 6.10%), que solo las variables ventilación mecánica neonatal por encima de los 10 días ($p=0.001$) y uso de surfactante ($p=0.040$) estaban independientemente asociadas con DBP. Manuck y cols.⁵²⁸ observaron que el periodo de latencia, tiempo de ruptura de la membrana hasta el parto, no influía en los resultados perinatales (supervivencia con morbilidades mayores: HIV grado III-IV, LPV y DBP) tras analizar a una cohorte de 306 mujeres con rotura prematura de membranas pretérmino (RPMP). Aunque la RPMP es un importante factor de riesgo para la infección intrauterina, casi toda la información existente acerca de los factores de riesgo infeccioso y el desarrollo de DBP se centra en la corioamnionitis (apartado siguiente).

En cuanto a la profilaxis antibiótica materna, Hutzal y cols.⁵²⁹ realizaron un ensayo randomizado para determinar si los antibióticos prolongan el embarazo y disminuyen la morbilidad neonatal en la RPMP y en el trabajo de parto prematuro (TPP) a las ≤ 34 semanas de EG, en comparación con el placebo. Los resultados neonatales fueron mortalidad, infección, anormalidad neurológica, enfermedad respiratoria y días de estancia. En los casos de RPMP, los antibióticos prolongaron el embarazo y disminuyeron la infección neonatal clínica y la HIV, no encontrándose diferencias en el resto de resultados. Sin embargo, en el TPP hubo poca evidencia de beneficio de la administración de antibióticos.

En la gran mayoría de los pacientes de nuestro estudio no hubo RPM (81.6%), siendo mayor de las 18 horas en el 4% y superior a 24 horas en el 14.4% de los casos (tabla 9.33). En cuanto a la profilaxis antibiótica materna, el 86.3% recibió algún tipo de profilaxis (61.5% completa y 24.8% incompleta) mientras que en el 13.7% no hubo ninguna profilaxis (tabla 9.36). Según nuestros datos, ninguna de las dos variables se asoció con el riesgo de desarrollar DBP (Tablas 9.173 y 9.176).

- *Corioamnionitis (CA) y fiebre materna intraparto*

Numerosos estudios han explorado la asociación entre la DBP y la CA siendo los resultados conflictivos. Esta inconsistencia puede ser atribuida a diferencias en la población, método, definición (CA clínica/CA histológica) y factores de confusión

considerados ⁵³⁰. La CA clínica se basa en síntomas y signos clínicos (fiebre materna, leucocitosis, taquicardia materna y/o fetal, irritabilidad uterina, leucorrea, RPM) por lo que puede existir variabilidad entre los observadores. Además, la CA clínica es menos común que la histológica y podría solo reflejar cambios inflamatorios agudos. La evidencia histológica de la CA (inflamación de corion, amnios y placenta) es el gold estándar ya que puede ser asintomática y reflejar infección crónica, pero el problema es que no es siempre posible el análisis histológico de la placenta ⁵¹². Dada la complejidad de la exposición clínica, los estudios en animales pueden servir para controlar mejor las distintas variables por lo que pueden ayudar a estudiar el impacto de la inflamación sobre el pulmón fetal. En el estudio de Kramer y cols. ⁵³¹, la CA fue inducida mediante la administración de endotoxina en la cavidad amniótica de fetos de oveja, evidenciándose cambios estructurales en los pulmones fetales similares a los encontrados en la nueva DBP (poca fibrosis y simplificación alveolar/microvascular).

La hipótesis que apoya la existencia de asociación entre CA y DBP se basa en que, la inflamación antenatal con respuesta inflamatoria sistémica fetal (RISF) reduce la respuesta del surfactante exógeno en recién nacidos con SDR, conduciendo a más necesidad de ventilación mecánica; además, la CA aumenta el riesgo de sepsis precoz, y tanto ésta como la ventilación mecánica son los principales factores de riesgo de la DBP. En una reciente revisión sistemática de estudios observacionales clínicos, se observó una asociación, independiente de la EG, entre la CA y el aumento del riesgo de desarrollo de DBP ⁵³². En el estudio de cohortes observacional de Eriksson ⁴⁸⁷, llevado a cabo en una población de 106339 prematuros de menos de 37 semanas (2115 diagnosticados de DBP, de los cuales 1393 eran prematuros extremos), la CA estuvo asociada con un aumento del riesgo de DBP pero solo cuando se incluyeron a todos los recién nacidos en el análisis (OR: 1.33; IC 95%: 1.19-1.48). En el estudio de Zhang ⁷⁹, el análisis de regresión logística mostró que la CA materna (OR: 41.987; IC 95%: 6048-291492) estaba asociada con el desarrollo de DBP tras analizar a una cohorte de 149 recién nacidos de ≤ 1500 g de peso al nacimiento. Xie y cols. ⁵³³ evaluaron los resultados neonatales asociados con la CA histológica en prematuros entre 28-36 semanas de gestación con antecedente de RPM. Según la histología de las placentas, los pacientes fueron categorizados en dos grupos: grupo con CA histológica (n: 138) y grupo sin CA (n: 65). La RPM ocurrió antes en el grupo con CA histológica. Se observó que la incidencia de DBP, Apgar < 7 , ecografía craneal anormal, neumonía, sepsis precoz y mortalidad en el grupo con CA histológica fue significativamente mayor que en el grupo control ($p < 0.05$). En el estudio de Perrone ⁵⁰⁹, comentado anteriormente, el análisis, de 105 placentas de recién nacidos entre 23-31 semanas de EG, mostró que la incidencia de DBP era mayor en el grupo con CA histológica que en el grupo control. También se observó que a menor EG, el impacto negativo de la CA sobre los resultados era mayor. En los estudios de Paul ¹³⁴ y Been ¹³⁵, se evidenció que la CA histológica por sí sola no está asociada con el aumento del riesgo de desarrollo de DBP, siendo necesario para ello la existencia de una respuesta inflamatoria sistémica fetal (leucocitosis o funisitis). Plakkal y cols. ⁵³⁴ también examinaron la asociación entre la CA histológica, con o sin respuesta inflamatoria sistémica fetal (RISF), y la DBP en

RNPT de menos de 29 semanas. Se comparó la incidencia de DBP entre los 3 grupos: grupo con CA histológica sin RISF (n: 84), grupo con CA histológica con RIS (n: 186) y grupo sin CA histológica (n: 259). A diferencia de los estudios de Paul y Been^{134,135}, el análisis multivariado reveló que la CA histológica con RISF estaba asociada con una disminución del riesgo de DBP (aRR: 0.88; IC 95%: 0.81-0.95) y del resultado combinado de DBP o muerte (aRR: 0.91; IC 95%: 0.86-0.97), mientras que el grupo con CA histológica sin RISF mostró una tendencia hacia la reducción de DBP (aRR: 0.93; IC 95%: 0.86-1.00). Estos resultados apoyan la teoría de que la CA puede producir un incremento en el cortisol fetal endógeno que podría facilitar la maduración pulmonar fetal¹³⁰. Lee y cols.⁵³⁵ determinaron si la CA histológica en presencia de SDR empeoraba los resultados adversos pulmonares en una cohorte de 184 RNEBP (88% desarrollaron DBP y 39% CA histológica). Se observó que la incidencia de DBP moderada-severa y la duración de la oxigenoterapia fue mayor en el grupo con CA histológica+ SDR (OR ajustada: 4.7; IC: 1.1-20.2), en comparación con el grupo con CA histológica sin SDR o el grupo sin CA histológica y SDR negativo. Se concluyó que la CA histológica y el SDR pueden trabajar sinérgicamente para inducir daño pulmonar, a pesar de que la CA histológica o el SDR pueden no mostrar por sí solos una asociación significativa independiente con el desarrollo de DBP.

En contraposición con lo anteriormente expuesto, en la revisión sistemática de Hartling y cols.¹³², (59 estudios incluidos con un tamaño de muestra de 15295 pacientes), el análisis tanto no ajustado (OR: 1.89; IC 95%: 1.56-2.3) como ajustado (OR: 1.58; IC 95%: 1.11-2.24) mostró que la CA estaba significativamente asociada con la DBP; sin embargo, los resultados ajustados mostraron una magnitud de asociación menor. Los autores encontraron una considerable heterogenicidad y una fuerte evidencia de sesgo de publicación por lo que la CA no pudo ser definitivamente considerada como factor de riesgo de DBP. Soraisham y cols.¹³³ realizaron un estudio multicéntrico para examinar el efecto de la CA clínica sobre la morbilidad y la mortalidad de 3094 recién nacidos con menos de 33 semanas de EG nacidos entre los años 2005 y 2006, pertenecientes a 24 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales que participaron en la Canadian Neonatal Network. El 15.4% de los recién nacidos de la cohorte (n:477) estaban expuestos a CA clínica, los cuales fueron comparados retrospectivamente con los no expuestos. El grupo de recién nacidos con CA tuvo una mayor tasa de mortalidad (10.6%) y una incidencia significativamente más elevada de SDR, DAP, DBP, hemorragia intraventricular severa (grados 3 y 4), retinopatía del prematuro (estadio >2) y sepsis neonatal. Sin embargo, el análisis de regresión multivariado ajustado por la severidad de la enfermedad neonatal (Score for Neonatal Acute Physiology, SNAP-II), sólo mostró asociación con la sepsis precoz (OR: 5.54; IC 95%: 2.87-10,69) y la hemorragia intraventricular severa (OR: 1.62; IC 95%: 1.17-2.24). Existen también una serie de estudios en los que no se evidencia tampoco asociación entre la CA histológica y la DBP^{536-538,176}. Por último, Prendergast⁵³⁹ determinaron si los RNPT de menos de 33 semanas expuestos a CA histológica tenían peor función pulmonar y más probabilidades de desarrollar DBP grave que los no expuestos. En total se analizaron 120 recién nacidos, de los cuales 76 (63%)

desarrollaron DBP y 41 (34%) fueron expuestos a CA y/o funisitis. Se evidenció que no había relación significativa entre la CA, la función pulmonar y la incidencia o gravedad de la DBP.

También se analizó la variable fiebre materna intraparto (no solamente en el contexto de CA) para estudiar si existía algún tipo de relación con el desarrollo de DBP, aunque no hemos encontrado en la literatura nada al respecto.

En nuestro estudio, hubo un 9.4% de casos de CA (tabla 9.35), no habiendo hallado diferencias significativas con respecto a los pacientes sin DBP (tabla 9.175). Este bajo porcentaje de CA y la falta de relación encontrada puede deberse a que, en nuestra muestra, no disponemos de datos histológicos. Tal vez, los resultados hubieran sido distintos en el caso de considerar el análisis histológico placentario. Por otro lado, solamente el 2.4% de los pacientes presentó el antecedente de fiebre materna intraparto (tabla 9.34). Al contrario de la CA, sí se observaron diferencias significativas cuando se comparó la fiebre materna intraparto entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.174).

10.2.4. Factores relacionados con el momento del nacimiento

- Test de Apgar al minuto y 5 minutos de vida

El test de Apgar ha sido estudiado en algunos artículos para determinar si se puede considerar como factor de riesgo de DBP. Ali y cols.⁴⁷¹, en una cohorte de 400 RNPT de < 1500 g de peso, evidenciaron que los recién nacidos con DBP tenían significativamente una menor puntuación en el test de Apgar tanto al minuto como a los 5 minutos de vida. En el estudio multicéntrico de Gortner y cols.⁴⁷⁹, en el que se incluyeron a 4185 recién nacidos entre 24-31⁺⁶ semanas de EG procedentes de 10 regiones europeas, el análisis multivariado reveló que la puntuación del test de Apgar < 7 estaba asociada a un aumento de la incidencia de DBP. En el estudio de Kim⁵⁰⁷, la puntuación del test de Apgar a los 5 minutos ≤ 6 se consideró como factor de riesgo significativo (RR: 6.2; IC 95%: 1.4-2.8) para la hipertensión arterial pulmonar (HTP) en RNPT con moderada o severa DBP (98 pacientes con DBP moderada-severa; 25 con HTP y 73 sin HTP) según el análisis multivariado. Por último, Landry y cols.⁵⁴⁰ observaron tras analizar a 1192 RNPT de menos de 37 semanas de EG con 322 casos de DBP, que por cada descenso en la puntuación del test de Apgar al minuto de vida, el riesgo de DBP era incrementado en un 16% (OR: 1.16; IC 95%: 1.1-1.3). Además, evidenciaron que esta puntuación también influía en la severidad de la DBP. Por tanto, existen pocos artículos que estudien la relación entre la puntuación del test de Apgar y el desarrollo de DBP; sin embargo, como podemos observar, no hay discrepancias entre los distintos artículos, coincidiendo todos ellos en que se puede considerar factor de riesgo de DBP.

En nuestro estudio, la puntuación media del test de Apgar (tabla 9.3) al minuto de vida fue de 6.20 (IC 95%: 5.84-6.57) mientras que a los 5 minutos de vida fue de 8.33

(IC 95%: 8.03-8.62). El análisis de comparación de variables cuantitativas mostró que existían diferencias significativas entre los pacientes sin DBP y los pacientes con DBP moderada (no observándose esta asociación con los otros grados) en la puntuación en el test de Apgar tanto al minuto como a los 5 minutos de vida (tablas 9.112 y 9.113 respectivamente). Por tanto, en cierta parte, nuestros resultados coinciden con lo descrito en la literatura.

- *Reanimación neonatal e intubación en paritorio*

Nuestra hipótesis es que a mayor intensidad en la reanimación neonatal en paritorio, los resultados neonatales (incluida la DBP) deben ser más adversos. Klinger y cols.⁴⁷² evidenciaron, tras analizar a 12.139 RNMBP (1663 casos de DBP), que la DBP estaba asociada de manera independiente con la reanimación en paritorio (OR: 1.86). Además, el análisis estratificado por grupos de EG mostró que el efecto de la reanimación en paritorio era más pronunciado conforme la EG era mayor. De Mauro y cols.⁵⁴¹ examinaron la relación entre la intensidad de la reanimación en paritorio y los resultados a corto y largo plazo en un cohorte de RNMBP incluidos en el ensayo de cafeína para Apnea de la Prematuridad (n: 2006 recién nacidos con peso al nacimiento entre 500-1250g). Los pacientes se dividieron en 4 grupos en función del grado de reanimación: mínima (n: 343); ventilación con bolsa-mascarilla (n: 372); intubación endotraqueal (n: 1205) y reanimación cardiopulmonar, definida por compresión torácica/epinefrina (n: 86). Se evidenció que el riesgo de muerte, parálisis cerebral, déficit cognitivo y sordera a los 18 meses incrementó con el mayor nivel de reanimación. Lo mismo ocurrió con el riesgo de DBP y ROP severa. Sin embargo, tras el análisis ajustado, solo la incidencia de DBP y la ROP severa continuaron siendo significativamente más elevadas después de una reanimación más intensa. Wyckoff y cols.⁵⁴² determinaron si la reanimación cardiopulmonar en paritorio (RCP-PT), compresión torácica±medicación, predecía las morbilidades y el daño en el neurodesarrollo en RNEBP. En total se estudiaron a 8685 RNEBP, de los cuales el 15% (1333) recibieron RCP-PT, evidenciándose que los recién nacidos con el antecedente de RCP-PT tuvieron más bajo peso/EG y mayor incidencia de neumotórax, HIV grado III-IV, DBP (OR: 1.34; IC 95%: 1.13-1.59), muerte y daño en el neurodesarrollo. Por último, con resultados muy parecidos al anterior, Shah y cols.⁵⁴³ evidenciaron que en comparación con los controles (n: 156), los RNPT de < 32 semanas de EG que recibían RCP-PT, compresión torácica±epinefrina (n:66), presentaban mayor riesgo de resultados adversos, entendiendo como tales la muerte o cualquiera de estas 3 morbilidades: enfermedad pulmonar crónica, HIV grado III-IV o LPV y ROP > 2 (58 vs 37%; p= 0.04; OR ajustada: 2.23; IC 95%: 1.04-4.77). Al igual que sucede con el test de Apgar, los resultados entre los distintos artículos analizados son similares.

En cuanto a la intubación en paritorio, Ali y cols.⁴⁷¹ evidenciaron que los RNMBP (n: 400) con DBP precisaban significativamente con más frecuencia intubación al nacimiento, siendo aún mayor entre los pacientes con HTP y DBP. Gagliardi y cols.⁵⁴⁴ investigaron si la amplia variación en la frecuencia de DBP entre los hospitales era debida a diferencias en las tasas de intubación en paritorio. Para ello

analizaron a 1260 RNMBP, de los cuales 196 (15.6%) desarrollaron DBP. Se observó que los centros con mayor tasa de intubación en paritorio tuvieron mayores tasa de ventiloterapia y DBP. Sin embargo, el análisis multivariado ajustado por EG mostró que ni la intubación en paritorio ni la VM breve (< 24 horas) fueron factores de riesgo significativos para DBP por lo que se concluyó que las diferencias en la frecuencia de DBP entre los hospitales no se debía al manejo inicial del paciente.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes (72.2%) recibieron una reanimación en paritorio avanzada, grado III/IV, el 21.1% grado II y solamente el 6.8% grado I (tabla 9.46). El análisis de comparación de variables categórica mostró que el tipo de reanimación neonatal difería significativamente entre los recién nacidos con y sin DBP (tabla 9.183). Por otra parte, el 17.4% de los casos precisó ser intubado en paritorio frente al 82.6% de los casos en los que no fue necesario (tabla 9.45). No se observaron diferencias significativas al comparar la intubación al nacimiento entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.184). Por tanto, nuestros resultados no discrepan de los estudios analizados en la literatura.

10.3. Valor predictivo de la EG y peso al nacimiento en el desarrollo de la DBP

La EG y el peso al nacimiento han sido ampliamente analizados como factores de riesgo de DBP. Como veremos a continuación, en algunos estudios, tanto la baja EG como el bajo peso al nacimiento fueron considerados factores de riesgo significativos de DBP; mientras que en otros, sólo la EG o el peso. Woynorawska y cols.⁷⁸, Ali⁴⁷¹ y Prendergast y cols.⁵³⁹ concluyeron que la DBP estaba significativamente relacionada con el peso al nacimiento y la EG. Vakrilova y cols.⁵¹³ y Demirel y cols.⁸⁴ concretaron que tanto la EG ≤ 28 semanas como el peso ≤ 1000 g eran factores de riesgo significativos de DBP. Laughon y cols.⁵³⁸ desarrollaron y validaron un modelo estadístico, usando el estadístico C (área bajo la curva), para predecir el riesgo de DBP en el 1^{er}, 3^{er}, 7^o, 14^o, 21^o y 28^o día de vida utilizando las variables EG, peso al nacimiento, raza, etnia, sexo, soporte respiratorio y FiO₂. Un total de 3636 recién nacidos entre 23-30 semanas de EG fueron elegidos para el estudio. La predicción mejoró conforme mayor era la edad postnatal, incrementando de un estadístico C de 0.793 en el día 1 hasta un máximo de 0.854 en el 28^o día de vida. En los días 1 y 3, la EG fue el mejor predictor de DBP; mientras que en los días 7,14,21 y 28 fue el tipo de soporte respiratorio. En los estudios de Lee, Gortner y Gagliardi, la baja EG o grado de inmadurez se asociaron significativamente con el desarrollo de DBP^{535;479;544} respectivamente. La EG a partir de la cual se consideró como factor de riesgo de DBP varió entre unos estudios y otros; ≤ 30 semanas, en el caso de Zhang⁷⁹ y Antonucci⁵⁰³; < 28 según según Freitas⁴⁸² y < 26 semanas en el caso de Wang⁵²⁰. En cuanto a la variable peso al nacimiento, Guimarães⁴⁷⁴ y Chen⁵⁴⁵, determinaron que el peso < 1250 era un factor de riesgo independiente para la DBP. Kewitz y cols.⁵³⁶ evidenciaron que los recién nacidos con adecuado peso para la EG (AEG) entre 26-28 semanas de EG y peso al nacimiento inferior al percentil 50, tenían un aumento del riesgo de DBP. En

otros estudios se ha observado que la EG y el peso al nacimiento son inversamente proporcionales a la incidencia y severidad de la DBP; es el caso de los estudios de Landry⁵⁴⁰, Farstad⁵⁴⁶ y Stoll⁵⁹. Así por ejemplo, Farstad y cols.⁵⁴⁶ comprobaron que entre los recién nacidos con EG de 22-25 semanas, el 67.3% desarrolló DBP en comparación con el 36.6% en los recién nacidos entre 26-30 semanas. Resultados parecidos observaron Stoll y cols.⁵⁹, 73% de incidencia de DBP con 56% de DBP severa a las 23 semanas, en comparación con el 23% de incidencia de DBP con solo un 8% de DBP severa a las 28 semanas de EG. Sin embargo, no todos los estudios coinciden en que el peso y/o EG son factores de riesgo de DBP. Gonçalves y cols.⁵²⁷ observaron que la EG < 30 semanas y el peso al nacimiento < 1000 g y < 1500 g eran factores de riesgo de DBP, aunque el análisis multivariado reveló que ninguna de las dos variables eran factor de riesgo independiente de DBP. En el estudio de Kwinta y cols.⁴⁷⁶, la EG fue considerada como factor de riesgo independiente de oxigenoterapia durante al menos 28 días; sin embargo, dejó de serlo cuando se tuvo en cuenta el riesgo de oxigenoterapia a las 36 semanas de EPM.

En nuestro estudio, la media de la EG y del peso al nacimiento del total de pacientes (tabla 9.1) fue de 28.77 semanas (DS: 2.283) y de 1120.81 gramos (DS: 279.495) respectivamente. En el caso de los pacientes diagnosticados de DBP, la EG y el peso al nacimiento medio fueron 27.4 semanas y 1023 g respectivamente, que como hemos comentado anteriormente, es muy similar a lo descrito en la literatura. El análisis de comparación de variables cuantitativas mostró que existían diferencias significativas cuando se compararon la EG (tabla 9.114) y el peso (tabla 9.115) entre los pacientes con y sin DBP. Además, también se evidenció que el peso influía en la gravedad de la DBP. En el análisis de regresión logística multinomial se confirmó que tanto la EG como el peso se asociaban con la DBP de forma independiente (tablas 9.250 y 9.252 respectivamente).

10.4. Valor predictivo de los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)/ Medios (UCMN) en el desarrollo de la DBP

Existe poca información sobre el efecto de los días de estancia hospitalaria en la morbilidad neonatal (incluida la DBP). Kim y cols.⁵⁰⁷ observaron que los pacientes con hipertensión pulmonar y DBP (n= 25) tenían el antecedente de más días de hospitalización en comparación con los pacientes sin hipertensión pulmonar (n= 73). En el estudio de Freitas y cols.⁴⁸², llevado a cabo en una cohorte de 88 recién nacidos de menos de 32 semanas de EG de los cuales el 27.3% desarrollaron DBP, al alta hospitalaria, la edad corregida y cronológica fue más elevada en el grupo con DBP ($p < 0.0001$) con medias respectivas de 38.4 semanas y 70.5 días. Ortenstrand y cols.⁵⁴⁷ realizaron un ensayo aleatorizado controlado en 2 UCINs de Estocolmo, comparando la permanencia hospitalaria y la morbilidad asociada en función de si los cuidados parentales eran de tipo estándar (CE) o de tipo familiar (CF), caracterizado este último por la posibilidad de los padres de permanecer en la UCIN las 24 horas del día, desde el

ingreso hasta el alta de sus hijos. En total se analizaron a 366 recién nacidos de menos de 37 semanas de EG. La permanencia total en hospital fue reducida a 5.3 días, de una media de 32.8 días en CE a 27.4 días en CF. Estas diferencias estuvieron especialmente relacionadas con el periodo de Cuidados Intensivos. No hubo diferencias en la morbilidad, salvo en un descenso del riesgo de DBP moderada-severa: 1.6% en el grupo de CF comparado con 6.0% en el grupo con CE (OR ajustado: 0.18; IC 95%: 0.04-0.8). En nuestra UCIN, en los últimos años, ha habido un aumento de las horas en las cuales los padres pueden permanecer con sus hijos aunque sin llegar a las 24 horas al día; por el contrario, esto sí se ha conseguido en la Unidad de Cuidados Medios. Sería interesante tener en cuenta la posibilidad de aumentar el tiempo de los padres con sus recién nacidos a tenor del anterior estudio. Por otra parte, la media de días de estancia en la UCIN (tabla 9.5) de nuestra cohorte fue 32.14 días (DS: 27.542) mientras que en la UCMN (tabla 9.5) fue de 23.63 días (DS: 9.236). Estos datos son muy similares a los obtenidos en el estudio de Rüegger y cols.⁵⁴⁸, ya que tras analizar a 3090 prematuros de < 32 semanas y < 1500 g de peso nacidos durante los años 1996-2008 en Suiza, evidenciaron que el promedio de días de estancia hospitalaria fue de 58.4 días (en nuestro caso, si sumamos las medias en UCIN y UCMN: 55.77). También observaron que la EG estaba inversamente correlacionada con la permanencia en el hospital. El análisis de comparación de variables cuantitativas de nuestro estudio mostró que existían diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP tanto para los días en la UCIN como para los días en la UCMN (tablas 9.117 y 9.118 respectivamente), aunque en el caso de la UCMN, sólo entre la DBP moderada y severa. Por último, el análisis de regresión logística multinomial reveló que ambas variables se asociaban significativamente con el desarrollo de DBP (tablas 9.253 y 9.254).

10.5. Valor predictivo de la asistencia respiratoria en el desarrollo de la DBP.

10.5.1. Duración del soporte respiratorio

Nuestra hipótesis fue que a mayor duración del soporte respiratorio (ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva o cualquier tipo de suplemento de oxígeno), mayor debe ser el riesgo de desarrollar DBP. En todos los estudios que hemos revisado en los que se ha analizado la variable duración de soporte respiratorio, se ha demostrado asociación con la DBP. En los estudios de Gonçalves y cols.⁵²⁷ y Chan⁵⁴⁵, la variable ventilación mecánica ≥ 10 días fue factor de riesgo independiente de DBP. En el caso de Kwinta y cols.⁴⁷⁶, la necesidad de soporte respiratorio a los 7 días de vida fue factor de riesgo independiente de DBP en una población de 109 RNPT de ≤ 1000 g de peso al nacimiento. En el estudio de Gagliardi y cols.⁵⁴⁴, los factores de riesgo significativos para el desarrollo de DBP fueron la VM superior a las 24 horas de vida (OR ajustada: 2.4) y a los 7 días de vida (OR ajustada: 14.9), no evidenciándose en el caso de VM leve (< 24 horas de vida), tras analizar a 1260 recién nacidos de < 1500 g de peso al nacimiento. Según Vakrilova y cols.⁵¹³, la necesidad de soporte ventilatorio en una cohorte de 563 RNPT de menos de 1500 g, aumenta de 1.5 (± 2.8) días (grupo sin

DBP) a 50.2 (± 20.1) días (grupo con DBP severa), con una $p < 0.05$. Según Guimarães⁴⁷⁴, el riesgo de DBP fue significativamente alto en aquellos con mayor duración del soporte ventilatorio (42 vs. 3 días en pacientes con DBP y sin DBP respectivamente, $p < 0.001$).

En nuestro estudio, la media de días de ventilación mecánica invasiva fue de 8.37 (DS: 16.531), la de ventilación mecánica no invasiva, 6.33 días (DS: 7.147) y la de oxigenoterapia, 34.65 días (DS: 60.178). Si dividimos nuestra población en 4 grupos, DBP leve, moderada, grave y sin DBP, la media de días de VM invasiva fue de 10.12, 13.25, 56.125 y 1.48 respectivamente. En el caso de la VM invasiva+ no invasiva, la media de días fue de 19.61, 28.15, 75.71 y 4.26 días respectivamente en función de si la DBP era leve, moderada o grave o sin DBP. Por último, en cuanto a la oxigenoterapia, la media de días para la DBP leve fue de 55.45, para la moderada 77.31 días, para la severa 214.6 días y para el grupo sin DBP 10.92 días. Como podemos observar, la media de días tanto para la VM invasiva, como para la suma de invasiva y no invasiva, así como para la oxigenoterapia, es mayor conforme más gravedad tenga la DBP. Si comparamos nuestro estudio con el de Lima y cols.⁴⁷³, nuestra población con DBP precisó más días de VM invasiva y oxigenoterapia, ya que entre los RNPT que desarrollaron DBP, de una cohorte de 323 recién nacidos de menos de 1500 g, la media de días de VM invasiva y oxigenoterapia fue de 17.6 y 46.1 días, mientras que en nuestro estudio, si se tiene en cuenta la media de los distintos grados de DBP, fue de 26.49 y 115.7 días respectivamente. En el estudio de Padula y cols.⁵⁴⁹, en el que se analizaron a 867 recién nacidos de menos de 32 semanas de EG con DBP severa, la media de días de duración de ventilación mecánica invasiva fue de 37 días, mientras que en nuestro estudio fue de 56.125 días. En el análisis de comparación de variables cuantitativas, como cabía esperar, se evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP en las variables nº de días de VM y nº de días de oxigenoterapia (tablas 9.122 y 9.123 respectivamente). Por último, el análisis de regresión logística multinomial, reveló que existía asociación significativa entre el nº de días de VM/oxigenoterapia y el desarrollo de DBP (tablas 9.258 y 9.259 respectivamente).

10.5.2. Tipo de soporte ventilatorio

El daño pulmonar inducido por la VM (volutrauma, atelectrauma, oxitrauma y barotrauma) se considera que es el principal factor que contribuye al desarrollo de la DBP en el recién nacido prematuro. Debido a ello, en las últimas décadas ha habido una tendencia hacia una ventilación menos agresiva, evidenciándose un incremento de la ventilación no invasiva. Así por ejemplo, en el estudio de Mulder y cols.⁵⁵⁰, el aumento del uso de CPAP nasal en los últimos años, dio lugar a una disminución significativa de la incidencia de DBP al comparar la cohorte de recién nacidos de < 30 semanas de EG nacida en los años 1996-97 y 2003-2004, con la de los años 2008-2009 ($p < 0.01$). En la misma línea, en el estudio de Botet y cols.⁵⁵¹, la incidencia de RNEBP supervivientes

sin significativa DBP (moderada/severa) aumentó de forma significativa a partir del 2001 (9.5% vs 2.3%; $p= 0.01$), tras analizar a una cohorte de 415 RNEBP entre los años 1997 y 2009, siendo los factores asociados a dicha mejora, el descenso en la tasa de intubación endotraqueal y la menor duración de la ventilación mecánica. Pelligra y cols.⁶², observaron, tras analizar y comparar a 1526 recién nacidos de menos de 32 semanas de EG entre el periodo I (1996-2000) y periodo II (2000-2004), que el aumento significativo con los años en el uso de CPAP nasal se asoció a una disminución de la prevalencia de DBP, definida como la necesidad de suplemento de oxígeno a los 28 días de vida, no observándose dicho descenso cuando la definición se basaba en la necesidad de suplemento de oxígeno a las 36 semanas de EPM.

La mayoría de los estudios se centran en analizar la mejor estrategia para el soporte respiratorio inicial del RNPT, en términos de menor riesgo de desarrollo de DBP. Como veremos a continuación, existe una importante controversia sobre cuál es la estrategia más adecuada. Con el objetivo de esclarecer de la mejor manera las conclusiones de los distintos estudios revisados, hemos agrupado los artículos analizados en dos grupos según si se demuestra que la CPAPn o la técnica INSURE es mejor estrategia que la intubación + VM asociada o no a surfactante, o si por el contrario, no se evidencian diferencias al comparar una estrategia con otra.

En los siguientes estudios, se demuestra una superioridad de la CPAPn o INSURE frente la Intubación+ VM \pm surfactante. López y cols.⁵⁵² realizaron un estudio observacional prospectivo en el que 329 RNPT de menos de 32 semanas de EG fueron clasificados según la necesidad de soporte ventilatorio en las primeras horas de vida: VM prolongada (más de 2 horas de duración); INSURE, CPAP nasal; y aire ambiente. Se observó que la VM prolongada predecía el desarrollo de DBP en RNPT con EG de > 26 semanas (Sensibilidad: 89.5%; Especificidad: 67%) por lo que podía ser usado como marcador temprano y ayudar así a la identificación de la población con alto riesgo de DBP. Dumpa y cols.⁵⁵³ estudiaron si el tipo de soporte ventilatorio durante la primera semana postnatal estaba asociado con el resultado combinado de DBP/muerte. Para ello, realizaron un análisis retrospectivo en el que los RN de ≤ 30 semanas de EG fueron categorizados en 3 grupos según el modo mayoritario de soporte respiratorio en la primera semana de vida: Intubación endotraqueal (IET); Ventilación Mandatoria Intermittente Nasal ((NIMV) y CPAP nasal. El análisis multivariado reveló que, en comparación con el grupo con IET, los grupos con NIMV ($p < 0.02$) y CPAP ($p < 0.01$) tuvieron menos probabilidad de DBP/muerte. Así, los recién nacidos con IET ($n= 97$) en los 3 primeros días de vida, tuvieron más probabilidad de DBP/muerte en comparación con los RN con NIMV ($n= 38$), 67% vs 47%, $p= 0.035$. Por otra parte, los RN con IET entre los días 4 y 7 ($n= 30$), tuvieron también más probabilidad de DBP /muerte que los RN con NIMV ($n= 36$), 87% vs.53% ($p= 0.003$). En los siguientes 3 artículos que vamos a exponer a continuación, se analiza si el tratamiento inicial con CPAPn puede prevenir la necesidad de intubación + ventilación mecánica, obteniéndose en todos similares resultados. Yee y cols.⁵⁵⁴ concluyeron, tras revisar 14 estudios, que el uso de CPAPn como primera intervención en RN ≤ 32 semanas puede disminuir la necesidad

de intubación y VM, siendo más probable en mayores de 27 semanas. Fischer y cols.⁵⁵⁵ realizaron un meta-análisis (7 ensayos con una n= 3289) con el objetivo de investigar el efecto de las estrategias para evitar la VM endotraqueal sobre la incidencia de DBP en RNPT de menos de 30 semanas. Se evidenció que las estrategias para evitar la VM tenían un pequeño pero significativo impacto beneficioso en la prevención de DBP, obteniéndose una OR de muerte/DBP de 0.83 (0.71-0.96). En la misma línea, Schmölzer⁵⁵⁶ llevaron a cabo una revisión sistemática y meta-análisis para medir el rol de la CPAPn iniciada al nacimiento en la prevención de muerte/DBP en RN de menos de 32 semanas de EG. En total se incluyeron 4 ensayos randomizados controlados (2782 participantes) con 1296 RN en el grupo de CPAPn y 1486 RN en el grupo de intubación. El análisis mostró un significativo beneficio para el resultado combinado de DBP/muerte a las 36 semanas de edad corregida en los RN tratados con CPAPn (RR: 0.91; IC95%: 0.84-0.99).

Los artículos que vamos a exponer a continuación coinciden todos ellos en que no se evidencian diferencias significativas en cuanto a la incidencia de DBP entre CPAP o INSURE vs. Intubación + VM ± surfactante. Así, Dunn y cols.⁵⁵⁷ realizaron un ensayo randomizado multicéntrico para comparar 3 estrategias de manejo respiratorio inicial de RNPT entre 26-29 semanas de EG. Dichas estrategias fueron: 1) Surfactante profiláctico seguido de un periodo de VM (SP); 2) Surfactante profiláctico con extubación rápida a CPAP (INSURE); 3) Manejo inicial con CPAP y tratamiento selectivo de surfactante (CPAPn). A diferencia de los anteriores estudios, se evidenció que los RNPT que fueron inicialmente manejados con CPAP o SP con rápida extubación a CPAPn tuvieron similares resultados clínicos que los tratados con SP seguido de un periodo de VM. Sin embargo, se observó que el uso temprano de CPAPn condujo a una disminución en el número de RN que precisaron ser intubados y tratados con surfactante. En los siguientes artículos revisados se obtienen similares resultados a los de Dunn y cols.⁵⁵⁷. Así pues, König y cols.⁵⁵⁸ realizaron un estudio retrospectivo para comparar, en una cohorte de 289 recién nacidos de < 30 semanas de EG, la ventilación mecánica no invasiva (n=150) vs. surfactante + VM ≤ 24 horas (n= 139), no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas en la tasa de DBP después de ajustar por factores de confusión. Kugelman y cols.⁵⁵⁹ llegaron a la misma conclusión que el anterior artículo, esto es, el tratamiento inicial con CPAPn no reduce la tasa de DBP en comparación con la ventilación endotraqueal + administración de surfactante. En el estudio de Hascoet y cols.⁵⁶⁰, se determinó que entre los recién nacidos de 27-28 semanas con respiración espontánea al nacimiento, resulta más beneficioso el tratamiento inicial con CPAPn (ensayo COIN), mientras que entre los RN de 25-26 semanas, la intubación asociada a la administración precoz de surfactante seguida de CPAPn era más beneficiosa (ensayo REVE). Finer y cols.³⁰⁰ realizaron un ensayo randomizado y multicéntrico con diseño factorial 2x2, en el que se incluyeron a 1316 recién nacidos entre 24-27⁺⁶ semanas de EG, a los que se les asignó de forma aleatoria, en el paritorio, a intubación+surfactante, o CPAP nasal. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con CPAP y el grupo con surfactante, en cuanto a la incidencia de muerte o DBP (47.8% y 51% respectivamente; RR para CPAP: 0.95; IC 95% 0.85-1.05) después de ser ajustado

por EG y centro. Los resultados fueron similares cuando la incidencia de DBP fue analizada por separado, definida como cualquier necesidad de suplemento de oxígeno a las 36 semanas (48.7% y 54.1% respectivamente; RR con CPAP: 0.91; IC 95%, 0.83-1.01). Sin embargo, los niños que recibieron tratamiento con CPAP, en comparación con los que recibieron surfactante, requirieron con menos frecuencia intubación o corticoides postnatales para tratamiento de la DBP ($p < 0.001$), precisaron menos días de ventilación mecánica ($p = 0.03$) y tuvieron más probabilidad de sobrevivir sin necesidad de ventilación mecánica a los 7 días de vida ($p = 0.01$). Se concluyó que la CPAP nasal se podía considerar como una alternativa a la intubación+surfactante en recién nacidos prematuros. Tapia y cols.⁵⁶¹ realizaron un ensayo multicéntrico controlado randomizado en una cohorte de 256 RNMBP los cuales fueron divididos en dos grupos: 1) Grupo CPAP/INSURE (Si no se producía SDR, la CPAP era discontinuada después de 3-6 h. Si por el contrario el RN desarrollaba SDR, el protocolo INSURE era indicado); 2) Grupo oxígeno/VM (en presencia de SDR se administraba suplemento de oxígeno sin usar CPAPn, y si la FiO_2 era superior a 0.35, se procedía a la administración de surfactante+VM). Aunque la necesidad de VM fue menor en el grupo CPAP/INSURE (29.8% vs. 50.4%; $p = 0.001$) al igual que el uso de surfactante (27.5% vs. 46.4%; $p = 0.002$), no hubo diferencias en los resultados de DBP, muerte, neumotórax y otras complicaciones de la prematuridad entre los dos grupos.

En los siguientes artículos revisados, se compara la CPAPn frente la técnica INSURE o la CPAPn seguida de surfactante y extubación, así como la CPAPn precoz frente la tardía. Rojas et al.⁵⁶² realizaron un ensayo controlado randomizado en el que se incluyeron un total de 279 RN entre 27-31 semanas de EG con evidencia de SDR, los cuales fueron asignados, dentro de la primera hora de vida, a una de estas dos estrategias: 1) INSURE ($n=141$); 2) CPAPn aislada ($n=138$). Se observó que la necesidad de VM fue menor en el grupo de tratamiento (INSURE) en comparación con el grupo control (CPAPn aislada). El porcentaje de pacientes recibiendo surfactante después de la primera hora de vida, fue también significativamente menor en el grupo de tratamiento (12%) comparado con el grupo control (26%). Por último, la incidencia de enfermedad pulmonar crónica (necesidad de oxígeno a las 36 semanas de EPM) fue del 49% en el grupo de tratamiento frente al 59% en el grupo control. Friedman y cols.⁵⁶³, realizaron un análisis retrospectivo durante 7 años en una cohorte de 633 RNMBP antes y después de introducir la estrategia combinada de CPAPn (CPAPn+ surfactante temprano + rápida extubación). La tasa de DBP descendió desde 35.4% a 25.8% ($p=0.02$), llegando a tener un 43% menos de probabilidad de desarrollar DBP tras introducir la estrategia combinada ($p = 0.03$; OR: 0.43; IC 95%: 0.25-0.75). Entre los RNEBP, los resultados respiratorios mejoraron después de aplicar la estrategia combinada ya que aumento el porcentaje de supervivientes sin VM en la primera semana de vida ($p < 0.001$), hubo una extubación más rápida ($p < 0.03$), un descenso en la media de días de VM ($p = 0.002$) y una disminución en la tasa de DBP + muerte ($p = 0.01$). Sandri y cols.⁵⁶⁴ realizaron un ensayo controlado randomizado en una cohorte de 208 RN entre 25-28 semanas comparando la CPAPn precoz + surfactante selectivo frente la administración precoz de surfactante profiláctico + CPAPn, evidenciándose

que el surfactante profiláctico no era superior en disminuir la necesidad de VM en los primeros 5 días de vida ni en descender la incidencia de las principales morbilidades de la prematuridad. Por último, Badiie y cols.⁵⁶⁵, en otro ensayo clínico randomizado comparando la CPAP precoz (iniciada 5 minutos después del nacimiento) frente a la CPAP tardía (iniciada a los 30 minutos del nacimiento), tampoco se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a tasa de DBP, mortalidad y DAP; sin embargo, la CPAP precoz fue más efectiva en reducir la necesidad de surfactante, intubación y VM.

Entre los RN ≤ 32 semanas de EG, está aumentando el manejo de la CPAP sin intubación ni terapia con surfactante. Sin embargo, algunos recién nacidos tratados de este modo fracasan y requieren ser intubados y ventilados. Dargaville y cols.⁵⁶⁶ concluyeron tras analizar a 297 RN entre 25-32 semanas de EG, que el fracaso del tratamiento con CPAPn (necesidad de intubación antes de las 72 horas de vida) generalmente ocurría en RN con SDR moderado-severo, siendo la $FiO_2 > 0.30$ en la primera hora de vida un factor predictivo, y estando asociado con mayor riesgo de muerte o DBP (RR: 3.8; IC 95%: 1.6-9,3). En otro estudio, Dargaville y cols.⁵⁶⁷ analizaron si la terapia con surfactante mínimamente invasiva (TSMI) era aplicable y potencialmente efectiva en RNPT con fracaso en el tratamiento con CPAPn. Los pacientes que fueron elegidos para esta técnica necesitaban una PEEP ≥ 7 cm H_2O y una $FiO_2 \geq 0.3$ (RNPT entre 25-28 semanas; n= 38) o $FiO_2 \geq 0.35$ (RNPT entre 29-32 semanas; n= 23). La administración de surfactante vía TSMI fue exitosa en todos los casos, con un rápido y sostenido descenso de la FiO_2 . Entre los RNPT entre 25-28 semanas, la necesidad de intubación antes de las 72 horas disminuyó después de aplicar la TSMI en comparación con los controles, con una similar tendencia entre los RNPT de 29-32 semanas. La duración de la ventilación y la incidencia de DBP fue parecida, pero entre los RN que recibieron TSMI duró menos la oxigenoterapia, por lo que se concluyó que esta técnica era factible y potencialmente efectiva, aunque se necesitan más investigaciones. Una de las causas del fracaso del tratamiento con CPAPn en pacientes con SDR o DBP puede ser un inadecuado nivel de PEEP. En una revisión de la Cochrane de 2012⁵⁶⁸, en la que se incluyeron un total de 10 artículos, se llegó a la conclusión de que todavía existe insuficiente evidencia sobre el nivel de PEEP más apropiado para el tratamiento de estos pacientes. Sandberg y cols.⁵⁶⁹ determinaron que una PEEP de 4 cm H_2O , en lugar de promover el reclutamiento del volumen pulmonar no ventilado, conduce a una sobreexpansión de las partes ya ventiladas del pulmón causando un compromiso de la función pulmonar.

El método INSURE ha demostrado disminuir la duración del soporte respiratorio y la necesidad de VM y de tratamiento con surfactante en RNPT con SDR. Sin embargo, este método fracasa en algunos pacientes. Dani y cols.^{570;571} demostraron que el peso al nacimiento por debajo de 750 g y el cociente $pO_2/FiO_2 < 218$ en la primera gasometría fueron factores de riesgo independientes para el fracaso de la técnica INSURE en prematuros de menos de 30 semanas. Además, se comprobó que esta técnica puede ser repetida de forma segura, con el objetivo de evitar la VM, ya que los

resultados respiratorios no difieren entre RN con un procedimiento INSURE único o múltiple. No obstante, se necesitan más estudios para evaluar si el procedimiento múltiple mejora el éxito de la estrategia INSURE a la hora de prevenir la necesidad de VM y disminuir la incidencia de DBP. En contraposición con los anteriores estudios, Danan y cols.⁵⁷² realizaron un ensayo randomizado controlado para analizar si la extubación retrasada (después de 36 horas de VM) puede disminuir la tasa de reintubación en RNEBP que recibían intervenciones perinatales de protección pulmonar. Se observó que el retraso de la extubación no mejoró el éxito de la extubación (durante al menos 7 días) aunque no tuvo efectos adversos a largo plazo, con una tasa de supervivencia sin DBP parecida en ambos grupos.

También revisamos los artículos más recientes sobre Volumen Garantizado (VG) en la ventilación sincronizada para estudiar su impacto en los RNPT con DBP ya que este modo fue empleado en la mayor parte de nuestros pacientes ingresados a partir del año 2010. Hemos podido comprobar que existen datos limitados sobre el efecto de la ventilación con VG sobre los resultados a corto y largo plazo en RNPT con SDR. Duman y cols.⁵⁷³ evidenciaron que la opción VG, cuando se combina con A/C (en la fase aguda del SDR) y con SIMV (en la fase de destete), disminuye significativamente la variabilidad del volumen tidal y acorta la duración de la ventilación en RNMBP aunque no de forma significativa. La incidencia de mortalidad y DBP no cambió pero el resultado combinado (DBP/muerte) fue significativamente mejorado en los RN con el modo VG en comparación con los tratados con A/C o SIMV sin VG. Por otra parte, Guven y cols.⁵⁷⁴ realizaron un ensayo controlado randomizado en el que los RNPT con SDR a los que se les administró surfactante, fueron divididos en dos grupos: Grupo 1, formado por neonatos con SIMV convencional (n= 30) y Grupo 2, constituido por neonatos con SIMV+VG (n= 42). Los RNPT ventilados con el modo VG tuvieron significativamente menor necesidad de suplemento de oxígeno total y una duración más corta de ventilación. La incidencia de DBP, ROP y HIV fueron también significativamente menores en comparación con los ventilados con SIMV convencional.

Por último, también quisimos investigar sobre lo publicado acerca de la ventilación mandatoria intermitente nasal (NIMV) vs. CPAP en cuanto a su efecto en la incidencia de la DBP puesto que en los últimos años de nuestro estudio, hubo una tendencia a un uso más frecuente de la NIMV. También existen controversias en este aspecto. La NIMV (sincronizada o no) ha mostrado reducir significativamente el fracaso postextubación en comparación con la CPAPn, y su uso se ha asociado con un descenso del riesgo de desarrollar DBP en diferentes pequeños ensayos clínicos randomizados controlados. Más recientemente, la administración precoz de surfactante seguida de la extubación a NIMV se ha sugerido que tiene un efecto sinérgico en la disminución de la tasa de DBP⁵⁷⁵. Cui y cols.⁵⁷⁶ analizaron 5 ensayos controlados randomizados (n= 285 prematuros) con el objetivo de medir la eficacia de la NIMV en el tratamiento del SDR en el RNPT. En dichos estudios, la NIMV fue usada como modo primario observándose, tanto al ser comparada con la VM como en comparación con la CPAPn, que el grupo tratado con NIMV tuvo una tasa de DBP significativamente más baja (p=

0.04 y $p= 0.03$ respectivamente). Además, en el periodo postextubación, la NIMV resultó ser más efectiva para prevenir el fracaso de la extubación que la CPAPn. En la misma línea, Bhandari y cols.³²⁹ observaron que el uso de NIMV sincronizada en RN con alto riesgo de DBP/muerte (RNPT entre 500-750g) está asociado con una menor tasa de DBP, DBP/muerte y daño en el neurodesarrollo, en comparación con los manejados con CPAPn. Kirpalani y cols.⁵⁷⁷ asignaron de forma randomizada a 1009 RNEBP a dos formas de soporte respiratorio no invasivo: NIMV (n: 497) o CPAPn (n: 490). A diferencia de los anteriores artículos, la tasa de supervivencia a las 36 semanas de EPM sin DBP no difirió significativamente después del soporte respiratorio con NIMV, en comparación con CPAPn.

En el caso concreto de nuestro estudio, se analizó el tipo de soporte respiratorio en el 1^{er}, 3^{er}, 7^o y 28^o día de vida. En el primer día de vida (tabla 9.48), la gran mayoría de los pacientes (89.8%) precisaron ventilación mecánica (47.3% VMI; 42.5% VMNI). En el tercer día de vida (tabla 9.49), predominaron también los pacientes que precisaron ventilación mecánica (68.6%), el 32.2% VMI y el 36.4% VMNI. En el 7^o día de vida (tabla 9.50), prácticamente a mitad de los pacientes (49.5%) requirió VM (26% VMI y 23.5% VMNI), no necesitando VM la otra mitad (50.4%). Por último, en el 28^o día de vida (tabla 9.51), solo el 19.7% requirió VM (VMI: 13.4%; 6.3% VMNI). Como podemos observar, a mayor número de días de vida, menor porcentaje de pacientes con VM. Sin embargo, observamos que, desde el primer al 28^o día de vida, predomina la VMI sobre la VMNI (aunque discretamente), salvo en el tercer día de vida. En cuanto al modo VG (tabla 9.48-9.51), se evidencia que, desde el primer al 28^o día de vida, predominan los pacientes sin VG (1^{er} día: 21.3% VG y 26% sin VG; 3^{er} día: 9.3% VG y 22.9% sin VG; 7^o día: 8.4% VG; 17.6% sin VG; 28^o día: 3.6% VG y 9.8% sin VG). La explicación puede ser que el modo VG se empezó a implantar de forma prácticamente sistemática en nuestra UCIN a partir del año 2010 y dado que en nuestra cohorte, hay mayor número de RN ingresados entre los años 2008-2009 que entre los años 2010-2011, es lógico pensar que haya mayor número de pacientes sin VG. Además, en algunas historias clínicas, no se precisaba con exactitud si se había añadido o no la opción VG a la ventilación triggerizada por lo que en estos casos, se asumió que no había sido utilizado este modo.

Por otra parte, en el análisis de comparación de variables categóricas, se evidenciaron diferencias significativas, entre los pacientes con y sin DBP, en el tipo de soporte respiratorio tanto en el 1^{er} día de vida como en el 3^{er}, 7^o día, segunda semana, tercera y cuarta semana de vida (tablas 9.186-9.191). El análisis de regresión logística reveló asociación entre el tipo de soporte respiratorio al 3^{er} y 7^o día de vida, y cualquier grado de DBP, salvo entre el tipo de soporte respiratorio al 3^{er} día de vida y la DBP grave (tablas 9.304 y 9.305 respectivamente). No hemos encontrado en la literatura ningún artículo que diferencie el riesgo de desarrollar DBP según los días de vida en los que se reciba un tipo u otro de soporte respiratorio, por lo que no podemos comparar nuestros resultados en este aspecto.

10.5.3. Nivel de $SatO_2$ y FiO_2

El oxígeno es la droga más común en los cuidados neonatales y es una parte integral de todo el soporte respiratorio. El objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar una adecuada oxigenación tisular sin producir toxicidad ni estrés oxidativo. Aunque hace más de 60 años que se usa la oxigenoterapia en neonatos, actualmente existen opiniones discordantes sobre cómo de segura es y cuál es el objetivo más óptimo de saturación de oxígeno en los recién nacidos prematuros ^{336;578}.

En diversos ensayos randomizados se ha evidenciado que los bajos límites de $SatO_2$ disminuyen el riesgo de ROP severa y la morbilidad pulmonar pero al mismo tiempo, aumentan la tasa de mortalidad neonatal. Debido a ello, y hasta que haya más información sobre este tema, algunos estudios recomiendan evitar $SatO_2$ por debajo de 90% ^{579;580}. Saugstad y cols. ⁵⁸¹ determinaron que lo ideal era mantener $SatO_2$ entre 90-95% en RNPT de < 28 semanas de EG. Finer y cols. ⁵⁸² sugirieron que durante el seguimiento de los RNPT, los niveles de $SatO_2$ más apropiados eran aquellos comprendidos entre 85-93%. Existe poca información sobre el efecto de los niveles de $SatO_2$ en el neurodesarrollo. Vaucher y cols. ⁵⁸³ realizaron un ensayo randomizado (n=990) para comparar el efecto de los límites bajos (85-89%) y altos de $SatO_2$ (91-95%) sobre la mortalidad y el neurodesarrollo a los 18-22 meses de edad corregida en RN entre 24-27 semanas de EG. Se evidenció que la mortalidad era más elevada cuando los límites de $SatO_2$ eran bajos, no encontrándose diferencias significativas en el resultado combinado de muerte o daño en el neurodesarrollo al comparar los límites bajos de $SatO_2$ con los altos.

Resulta lógico pensar que cuanto más se eduque a los cuidadores de los RNPT sobre la hiperoxia y sus efectos negativos, el tiempo en el que los RNPT mantienen $SatO_2$ por encima de los niveles recomendados, será menor. Sin embargo, de forma paradójica, Deuber y cols. ⁵⁸⁴ observaron lo contrario. Kaempf y cols. ⁵⁸⁵ evidenciaron, tras analizar a una cohorte de 220 RN con EG media de 27.7 y peso medio de 951 g, que existía una relación significativa entre los menores niveles de $SatO_2$ y la mayor gravedad de la DBP ($SatO_2$ de 97, 95 y < 80% en RN sin DBP o con DBP leve y moderada-grave respectivamente), por lo que se concluyó que los niveles de $SatO_2$ podían servir para categorizar el daño pulmonar. Los valores de $SatO_2$ pueden ser difíciles de interpretar debido a que la correlación entre $SatO_2$ y PaO_2 depende de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno lo cual puede ser variable en función de las distintas circunstancias fisiológicas. Hay que tener en cuenta, que los valores de PaO_2 superiores a 80 mmHg se consideran hiperoxia mientras que los valores de PaO_2 entre 40-80 mmHg son considerados como oxigenación óptima. Castillo y cols. ⁵⁸⁶ estudiaron la relación entre la PaO_2 y la $SatO_2$ durante la práctica rutinaria. Para ello, analizaron 800 parejas de PaO_2 y SaO_2 pertenecientes a RNPT con suplemento de oxígeno. El análisis reveló que cuando los niveles de $SatO_2$ eran de 85-93%, la PaO_2 media era 56 ± 14.7 mmHg, el 86.8% tenía una PaO_2 entre 40-80 mmHg, el 8.6% una $PaO_2 < 40$ mmHg y el 4.6% una $PaO_2 > 80$ mmHg. Cuando los niveles de $SatO_2$ eran superiores al 93%, la media de PaO_2 fue de 107.3 ± 59.3 ; en el 39.5% de los casos, la PaO_2 era de 40-

80 mmHg y en el 59.5% , la PaO₂ fue > 80 mmHg. Resumiendo, es muy raro que se produzca hiperoxia (4.6%) o hipoxia (8.6%) cuando los niveles de SatO₂ oscilan entre 85-93%, mientras que cuando son superiores al 93%, la PaO₂ > 80 mmHg es bastante probable (59.5%). Resultados parecidos se describen en el artículo de Quine y cols.⁵⁸⁷, en el que tras analizar la PaO₂ en sangre arterial durante la primera semana de vida (n=2076) y compararla con la SatO₂ en una cohorte de 98 RN de menos de 29 semanas de EG, llegaron a la conclusión que la SatO₂ dentro del rango 85-95% excluye hiperoxia en RNPT de menos de 29 semanas aunque permite valores de PaO₂ más bajos de los recomendados en guías tradicionales.

A continuación se exponen algunos estudios en los que se comparan los límites de SatO₂ bajos y altos en cuanto a los resultados a corto plazo. Deulofeut y cols.³⁴⁰ compararon un grupo de neonatos de ≤ 1250 g pertenecientes a un único centro, antes y después de pasar de un régimen con límites altos de saturación de oxígeno (92-100%) a un régimen con límites bajos (85-93%). En total se compararon 300 niños nacidos entre 2000 y 2002, con 202 niños nacidos entre 2003 y 2004. La incidencia de ROP grave (estadio 3 y 4) fue de 7.2% en el periodo de alta saturación, siendo de 4.6% en el periodo de baja saturación. En el primer periodo, el 51% de los pacientes desarrolló DBP, mientras que en el segundo periodo solo desarrolló DBP el 35%. Este estudio también demostró un índice de desarrollo mental significativamente más elevado en el último periodo (89.2±18.5 vs 80.2± 18.3). Noori y cols.³⁴³ analizaron la incidencia de ROP y DBP en un grupo de recién nacidos de extremo bajo peso al nacer pertenecientes a dos hospitales de Los Angeles antes (SatO₂ entre 89-94%) y después (SatO₂ entre 90 y 94%) de reducir los límites de saturación de oxígeno en 2002. La ROP de estadio ≥ 3 decreció de 50.7% a 15.7%. Sin embargo, se evidenció DBP en un 44.9% de los casos en el periodo de alta saturación versus el 46.6% en el periodo de baja saturación. Después de la instauración de la nueva guía, hubo también un incremento en la incidencia de DAP hemodinámicamente significativo (OR: 1.77; IC 95 % 1.03-3.06). Tokuhiro y cols.³⁴⁴ realizaron un análisis retrospectivo en un grupo de neonatos de < 33 semanas de EG pertenecientes a un hospital de Japón. Se compararon dos periodos de tiempo, 2004-2005 (SatO₂ entre 92-98%) y 2006-2007 (SatO₂ entre 88-92%). La ROP grave (estadio 3 y 4) decreció de 32.2 a 17.9%. La DBP también descendió de 16.9 a 10.2% en el mismo periodo de tiempo.

Saugstad y cols.⁵⁸¹ realizaron un metaanálisis con el objetivo de establecer la oxigenación óptima en los RNPT de menos de 28 semanas. Se analizaron 4 ensayos randomizados: SUPPORT (Surfactant Positive Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial), 3 estudios del BOOST II (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) y el COT (Canadian Oxygen Trial). En total se incluyeron 4911 RNPT asignados de forma randomizada a límites de SatO₂ bajos (85-89%) o altos (91-95%) dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento. El RR (IC 95%) comparando los niveles bajos de SatO₂ con los altos fue 0.95 (0.86-1.04) para DBP, 1.41 (1.14-1.74) para mortalidad, 0.74 (0.59-0.92) para ROP grave, 1.25 para ECN, 1.02 para daño pulmonar y 1.01 para DAP. Los riesgos relativos para mortalidad y ECN fueron

significativamente elevados cuando se utilizaron límites de SatO₂ bajos mientras que en el caso de la ROP severa, fueron significativamente bajos, al compararlos con los límites altos de SatO₂. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a DBP, daño pulmonar o DAP entre los grupos. Basándose en estos resultados, se sugirió que la SatO₂ debía estar entre 90-95% en RNPT de < 28 semanas de EG hasta las 36 semanas de EPM. Askie y cols.³⁴⁶ realizaron en el año 2009 un metaanálisis con el objetivo de determinar el rango más óptimo de SatO₂ para prevenir la morbilidad y la mortalidad en los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacimiento. En total se incluyeron 5 ensayos evidenciándose que la restricción de oxígeno reducía significativamente la incidencia y la severidad de la ROP sin incrementar la tasa de mortalidad.

En cuanto a los niveles de FiO₂, en el estudio de Rojas y cols.⁵²⁶, el análisis multivariado mostró que la media diaria de FiO₂ estaba asociada con un aumento del riesgo de desarrollar DBP. En el estudio de Guimarães y cols.⁴⁷⁴, en el que se incluyeron a 256 RN de menos de 30 semanas y menos de 1250 g de peso al nacimiento pertenecientes a 5 UCIN portuguesas, el riesgo de DBP fue significativamente más elevado en RN con FiO₂ > 0.30 prolongada (85 vs 5 días respectivamente en pacientes con y sin DBP, p< 0.001). Por el contrario, en el estudio de Tapia-Rombo y cols.⁸³, en el análisis multivariado, la FiO₂ tras 7 días de VM no fue estadísticamente significativa aunque sí el número de reintubaciones (2 o más). Por otra parte, De Felice y cols.⁵⁸⁸, observaron una sistemática infraestimación de la FiO₂ proporcionada al RNEBP, especialmente en el rango bajo de FiO₂ (0.21-0.40), lo cual puede conducir a un pronunciada y prolongada hiperoxia.

Existen varios artículos en los que se comparan distintos niveles de FiO₂ para la reanimación del RNPT en el paritorio. Vento y cols.¹⁹⁸ realizaron un ensayo aleatorio randomizado en el que se dividieron a los pacientes en dos grupos en función de la FiO₂ en el momento de la reanimación: 1º grupo, con FiO₂ del 30% (n= 37) y 2º grupo, con FiO₂ del 90% (n= 41). En ambos grupos, el objetivo de SatO₂ fue del 75% a los 5 minutos y del 85% a los 10 minutos. Se evidenció que el grupo con baja FiO₂ en el momento de la reanimación, necesitó menos días de suplemento de oxígeno (6 vs 22 días; p <0.01), menos días de ventilación mecánica (13 vs 27 días; p <0.01) y tuvo una incidencia más baja de DBP al alta (15.4% vs 31.7%; p <0.05). Kapadia y cols.⁵⁸⁹ realizaron un ensayo randomizado en neonatos entre las 24-34 semanas de EG para comparar la estrategia con bajo límite de oxígeno (aire ambiente como inicial reanimación para luego ir subiendo la FiO₂ un 10% cada 30 segundos y así lograr las SatO₂ preductales descritas por la Guía Neonatal de Reanimación de 2010) con la estrategia con alto límite de oxígeno (FiO₂ del 100% como inicial reanimación para luego ir ajustando la FiO₂ un 10% y así mantener una SatO₂ preductal de 85-94%) durante la reanimación en paritorio. Se evidenció que la estrategia con bajo límite de oxígeno disminuyó el número de días con ventilación (3 vs 8 días; p<0.05), el estrés oxidativo y la incidencia de DBP (7% vs 25%; p< 0.05). Por el contrario, Rabi y cols.⁵⁹⁰, en otro ensayo randomizado, no observaron diferencias significativas en los

resultados de DBP/muerte entre los recién nacidos tratados con aire ambiente, algún tipo de oxigenoterapia o con FiO_2 del 100%.

En nuestro estudio, la media de la SatO_2 (tabla 9.15) al 3^{er} día fue de 97.87 (DS: 1.972), al 7^o día, 98.27 (DS: 2.231) y al 28^o día, 98.00 % (DS: 1.826). Como podemos observar, la SatO_2 media fue por encima del 95%, por lo tanto fueron SatO_2 elevadas. El análisis de comparación de variables cuantitativas mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP en la SatO_2 media al 3^{er}, 7^o y 28^o día de vida (tablas 9.147-9.149). El análisis de regresión logística multinomial reveló asociación entre la SatO_2 media al 3^{er} día de vida y la DBP moderada y grave (tabla 9.286), y entre la SatO_2 media al 7^o y 28^o día de vida y cualquier grado de DBP (tabla 9.287 y 9.288).

En cuanto a la FiO_2 media (tabla 9.16), al 3^{er} día fue de 31.89 (DS: 14.967), al 7^o día, 26.41 (DS: 11.554) y al 28^o día de vida, 27.64 (DS: 1.310). Observamos, que la FiO_2 media, a diferencia de la SatO_2 , no fue elevada y que no hubo apenas diferencias entre el 3^{er} y el 28^o día de vida. El análisis de comparación de variables cuantitativas no mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP en la FiO_2 al 3^{er} y 7^o día de vida (tablas 9.119 y 9.120 respectivamente). Sin embargo, sí hubo diferencias significativas al comparar la FiO_2 al 28^o día de vida entre los pacientes con y sin DBP, aunque sin influir los distintos grados de DBP (tabla 9.121). Por el contrario, el análisis de regresión logística multinomial reveló en el caso de la FiO_2 media en la segunda semana de vida (tabla 9.255), ausencia de asociación significativa aunque en el límite de la significación; mientras que en el caso de la FiO_2 media en la tercera y cuarta semana de vida (tabla 9.256 y 9.257), sí observamos asociación significativa con el desarrollo de la DBP.

10.5.4. Nivel de PaO_2

Los RNPT a menudo experimentan hiperoxia mientras reciben suplemento de oxígeno. Estudios longitudinales en RNPT de menos de 28 semanas establecen una clara relación entre la prolongada exposición a hiperoxia y el desarrollo de DBP, ROP y daño cerebral ⁵⁹¹. En el estudio de Tapia-Rombo ⁸³, el análisis multivariado fue significativo para la PaO_2 superior a 70 mmHg durante más de 4 días ($p < 0.05$). Sin embargo, la mayoría de los estudios que disponemos sobre hiperoxia y su asociación con la DBP son experimentales y llevados a cabo en animales ^{494;592;593}. Por otra parte, está ampliamente estudiada la relación entre el estrés oxidativo y el desarrollo de DBP ^{594;595}. De hecho, la suplementación con antioxidantes en RNPT sometidos a estrés oxidativo se considera como una estrategia futura para reducir el riesgo de DBP ⁵⁹⁶. Además, se ha visto que la hiperoxia moderada puede tener un efecto sobre el sistema de control respiratorio ⁵⁹⁷, de manera que puede conducir a una hipoventilación y a una disminución de la respuesta a hipoxia aguda debido a un menor tamaño del cuerpo carotídeo (principal quimiorreceptor arterial). Por otro lado, la hiperoxia actúa también produciendo un daño en el crecimiento vascular. Así, se ha comprobado que la

hiperoxia disminuye la expresión de la óxido nítrico sintetasa y la producción de óxido nítrico (NO) e interrumpe las señales VEGF-NO⁵⁹⁸.

Por otra parte, la DBP también se ha asociado con la hipoxia crónica²⁵¹ ya que se ha visto que compromete el desarrollo de la vía aérea y de la vasculatura pulmonar. También hay que tener en cuenta los episodios intermitentes de hipoxia, muy frecuentes en RNEBP y normalmente infraestimados, los cuales aumentan progresivamente alrededor de las primeras cuatro semanas de vida postnatal para luego estabilizarse y descender a partir de las 6-8 semanas, dando lugar a una cascada proinflamatoria que afecta a diversos órganos y sistemas⁵⁹⁹. En el estudio de Britton et al⁶⁰⁰, se determinó el efecto de la altitud (hipoxia) sobre la tasa de DBP, observándose un descenso de la tasa de DBP después de ser ajustada por altitud, pasando de 71.8 a 26.7%.

En nuestro estudio, la PaO₂ media (tabla 9.17) descendió conforme aumentaban los días de vida, pasando de 31.89 mmHg (3^{er} día), a 51.40 mmHg (7^o día) y 45.76 mmHg (28^o día). A diferencia de lo que cabría esperar, el análisis de comparación de variables cuantitativas no mostró diferencias significativas al comparar la PaO₂ al 3^{er} y 7^o día de vida entre pacientes con y sin DBP (tablas 9.150 y 9.151) aunque sí se observaron en el caso de la PaO₂ al 28^o día de vida (tabla 9.152). El análisis de regresión logística reveló asociación entre la PaO₂ al 28^o día de vida (tabla 9.294) y la DBP, y ausencia de asociación cuando se tuvo en cuenta la PaO₂ al 3^{er} y 7^o día de vida (tablas 9.292 y 9.293).

10.6. Valor predictivo de las alteraciones del equilibrio ácido base en el desarrollo de la DBP.

10.6.1. Alteración de los niveles de PaCO₂

La hipercapnia permisiva consiste en mantener niveles más elevados de PaCO₂ siempre que el nivel de pH se encuentre entre 7.20-7.25. Su uso permitiría usar un mínimo soporte respiratorio, con bajas presiones y bajos volúmenes tidal, reduciendo el barotrauma, el volutrauma y el daño pulmonar y cerebral (por aumento del flujo cerebral) inducido por la ventilación⁶⁰¹. La hipercapnia permisiva ha sido una estrategia usada con frecuencia en RNPT ventilados aunque su efecto sobre la DBP aún no es claro⁶⁰² ya que hay estudios que apoyan su uso, mientras que otros no han obtenido buenos resultados. Entre los que apoyan su uso, resulta interesante citar el estudio de Ryu y cols.⁶⁰³, el cual tras analizar los resultados de 7 ensayos controlados randomizados llegaron a la conclusión que la estrategia de hipercapnia permisiva, iniciada de forma temprana (antes del inicio de la VM, en conjunción con la CPAPn), y continuada una vez instaurada la VM, es una alternativa a la VM precoz + surfactante. Según Miller y cols.¹⁸⁵, los RNPT manejados con hipercapnia permisiva tienen una duración más corta de VM y menor severidad de DBP por lo que puede ser empleada de manera segura y efectiva. Por el contrario, Subramanian y cols.⁶⁰⁴, tras analizar a 425 RNPT con peso al nacimiento entre 500-1499 g, evidenciaron que entre los RNPT

ventilados mecánicamente (n= 293), la hipercapnia ocurrió solo cuando la presión media en la vía aérea fue ≤ 8 cm H₂O (compatible con hipercapnia permisiva), evidenciándose un aumento de la incidencia de DBP en comparación con los RN sin hipercapnia (p= 0.0003). También observaron que la hipercapnia (PaCO₂ > 50 mmHg) durante los primeros 6 días de vida estuvo asociada con una mayor incidencia de DBP (p= 0.024). Thome y cols.⁶⁰⁵ realizaron un ensayo en una cohorte de RNPT extremos que recibían VM dentro de las 6 horas tras el nacimiento, los cuales fueron asignados de forma randomizada a ser manejados durante los primeros 7 días de vida a una de estas dos estrategias: PaCO₂ entre 55-65 mmHg (mínima ventilación) o PaCO₂ entre 35-45 mmHg (ventilación convencional). El resultado DBP/muerte ocurrió en 21/33 (64%) RNPT después de la ventilación mínima, y en 19/32 (59%) después de la ventilación rutinaria o convencional. Además, la ventilación mínima se asoció con una mayor incidencia de daño en el neurodesarrollo (p< 0.05).

Kaempf y cols.⁵⁸⁵ observaron, tras analizar una cohorte de RNPT con DBP y peso al nacimiento entre 501-1250 g, una significativa asociación entre los niveles de PaCO₂ y la severidad de la DBP (45, 47, 54 y 62 mmHg en pacientes sin DBP o con DBP leve, moderada y grave respectivamente). Se concluyó que la PaCO₂ es una medida objetiva de la función pulmonar que se correlaciona inversamente con la SatO₂ por lo que puede servir para estimar de forma más precisa el daño pulmonar. Lopez y cols.⁶⁰⁶ compararon el gradiente PaCO₂-EtCO₂ (Concentración de CO₂ al final de la espiración) entre RN con y sin DBP. La capnografía fue realizada a las 36 semanas de EPM en 20 RNPT (12 con DBP y 8 controles). Comparado con pacientes sin enfermedad respiratoria, los RN con DBP tuvieron un mayor gradiente PaCO₂-EtCO₂.

En cuanto a la hipocapnia y su relación con la DBP, el artículo más reciente que hemos encontrado data del año 2002. Erikson y cols.⁶⁰⁷ realizaron un análisis de cohortes retrospectivo en RNPT de menos de 29 semanas de EG para examinar la relación entre los niveles de PaCO₂ y la incidencia de DBP. De los 265 supervivientes a las 36 semanas de EPM, 134 (51%) tuvieron DBP. Los RN con al menos 3 valores de PaCO₂ < 30 mmHg en las primeras 24 horas de vida tuvieron un alto riesgo de DBP (OR: 2.21; IC 95%: 1.05-4.57; p= 0.036). También se observó una asociación entre la hipocapnia y la HIV/LPV.

En nuestro estudio, la PaCO₂ media fue de 43.29 mmHg al 3^{er} día de vida, 47.18 mmHg al 7^o día de vida, y 51.55 mmHg al 28^o día de vida (tabla 9.18). Como podemos observar, la PaCO₂ aumentó discretamente conforme era mayor el número de días de vida. El análisis de comparación de variables cuantitativas no mostró diferencias significativas al comparar la PaCO₂ al 3^{er} día de vida entre los pacientes con y sin DBP, aunque sí se observaron diferencias significativas en el caso de la PaCO₂ al 7^o y 28^o día de vida (tablas 9.153-9.155). El análisis de regresión logística multinomial reveló asociación entre la PaCO₂ al 28^o día de vida y la DBP (tabla 9.297), y entre la PaCO₂ al 7^o día de vida y la DBP moderada (tabla 9.296). Sin embargo, no se encontró asociación en el caso de la PaCO₂ al 3^{er} día de vida (tabla 9.295).

10.6.2. Alteración de los valores del pH y administración de bicarbonato

Salvo en el estudio de Demirel y cols.⁸⁴, en el que la acidosis fue considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de DBP ($p=0.003$), no hemos encontrado en la literatura más artículos que estudien la asociación entre la alteración de los valores del pH (alcalosis/acidosis) y la DBP. Tan solo hemos hallado 2 artículos en los que se analiza la relación entre el pH del cordón umbilical y el SDR o la ventilación asistida, no siendo ninguno de los dos reciente. Tampoco hemos encontrado nada referente a la asociación entre el bicarbonato y el desarrollo de DBP.

En nuestro estudio, el valor medio del pH al 3^{er} día fue 7.32, al 7^o día 7.37 y al 28^o día 7.37 (tabla 9.19). Observamos por tanto, que no hay apenas diferencias entre los distintos días de vida, y que se tratan de valores medios de pH dentro de la normalidad. El análisis de comparación de variables cuantitativas mostró, en el caso del pH al 3^{er} y 7^o día de vida (tablas 9.156 y 9.157), diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP, no observándose dichas diferencias cuando se tuvo en cuenta el pH al 28^o día de vida (tabla 9.158). El análisis de regresión logística multinomial (tablas 9.298-9.300) reveló asociación entre el pH al 3^{er}, 7^o y 28^o día de vida, y el desarrollo de DBP (en el caso del pH al 7^o y 28^o día solo con la DBP leve y moderada). Por tanto, a raíz de nuestros resultados, sería interesante que se investigara más en relación a este tema, a la hora de prevenir y predecir el riesgo de DBP.

En cuanto al bicarbonato, según nuestros datos, el 17.9% de los pacientes presentó acidosis metabólica (tabla 9.57). El análisis de comparación de variables categóricas no mostró diferencias significativas al comparar la necesidad de administrar bicarbonato entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.229), no encontrándose tampoco asociación en el análisis de regresión logística (tabla 9.318).

10.7. Valor predictivo de los parámetros hematológicos en el desarrollo de la DBP

10.7.1. Alteración de la serie roja, blanca y/o plaquetaria

10.7.1.1. Alteración de la serie roja

Solamente hemos encontrado dos artículos en los que se analiza la relación entre las anomalías en la serie roja y el desarrollo de la DBP, aunque en ninguno se estudia concretamente la hemoglobina, que es el parámetro de la serie roja analizado en nuestro estudio. Garofoli y cols.⁶⁰⁸ midió el índice de distribución de glóbulos rojos (RDW) al nacimiento para su evaluar su potencial asociación con enfermedades neonatales típicas como el DAP, la DBP y la sepsis tardía. Para ello se realizó un estudio retrospectivo y observacional en el que participaron 46 RNT, 41 RNPT y 35 CIR. La RDW fue medida antes de los 3 días de vida en todos los neonatos (T0) y al mes de vida en los pacientes RNPT y CIR (T1). La RDW de los RN CIR que sufrieron algunas de estas patologías (DAP, DBP y sepsis tardía) no fue significativamente diferente en comparación con los RN no afectados. Sin embargo, los RNPT con estas patologías reportaron un índice

RDW más elevado: DAP vs DAP ausente ($p= 0.008$ al T0 y $p< 0.002$ al T1); DBP vs DBP ausente ($p< 0.005$ al T1) y sepsis tardía vs sepsis ausente ($p< 0.005$ al T0). Por tanto, se concluyó que el RDW elevado podía indicar alto riesgo de sufrir estas patologías en RNPT por lo que podía ser solicitado de forma rutinaria, aunque se necesitan más estudios para confirmar su rol en el pronóstico de estas patologías.

Las células rojas nucleadas (CRN) son marcadores hematológicos fetales de disfunción placentaria, hipoxemia y asfixia. El aumento del recuento de CRN al nacimiento o su persistencia en el tiempo se ha relacionado con la aparición de resultados adversos. Baschat y cols.⁶⁰⁹ analizaron si el recuento de CRN se relacionaba con las principales morbilidades neonatales (DBP, HIV grado III-IV, NEC) y con la muerte neonatal en una cohorte de 176 RNPT de menos de 34 semanas de EG. El análisis de regresión logística identificó la prematuridad y la persistencia del recuento elevado de CRN como principales determinantes de morbilidad ($r_2= 0.56$; $p< 0.01$). De hecho, el recuento de CRN al 4º día de vida superior a 70 fue un factor predictivo relevante independiente de resultados adversos (S: 82%; E: 96%).

En nuestro estudio, la cifra media de hemoglobina al 3º día de vida fue 14.7 g/dl, al 7º día, 13.5 g/dl, y al 28º día, 10.8 g/dl (tabla 9.11). El análisis de comparación de variables cuantitativas no mostró diferencias significativas al comparar la cifra media de hemoglobina al 3º, 7º y 28º día de vida, entre los pacientes con y sin DBP (tablas 9.135-9.137). Por el contrario, el análisis de regresión logística multinomial reveló asociación entre la cifra de hemoglobina al 3º y 14º día de vida y la DBP, aunque solo con el grado leve (tablas 9.272 y 9.273).

10.7.1.2. Alteración de la serie plaquetaria

Hemos encontrado dos artículos en los que se analiza el volumen medio plaquetario (VMP) como factor predictivo de morbilidades neonatales; sin embargo, no hemos hallado nada sobre la cifra media de plaquetas, que el parámetro de la serie roja analizado en nuestro estudio.

Se sabe que las plaquetas de mayor tamaño son más reactivas y están asociadas con un tiempo de sangrado más corto. Cekmez y cols.⁶¹⁰ midieron la correlación entre el VMP y la incidencia de varias morbilidades de la prematuridad como la DBP, ECN, sepsis, ROP y HIV en un cohorte de RN de menos de 34 semanas de EG y peso al nacimiento inferior a 1500 g ($n= 272$). El VPM fue medido al nacimiento y a las 48-72 horas de vida. Los valores de VPM al nacimiento fueron similares entre los pacientes con y sin sepsis, así como entre los pacientes con y sin ROP. Sin embargo, los valores de VPM fueron más elevados en RN con DBP (9.08 ± 1.3 fl), HIV (8.4 ± 1.1 fl) y ECN (8.6 ± 0.7 fl) en comparación con el grupo control (7.6 ± 0.6 fl) en el primer día de vida. Se concluyó que los altos niveles de VPM en las primeras horas de vida podían reflejar la presencia de un factor de riesgo para el desarrollo de ECN, DBP e HIV, lo cual podía estar asociado con procesos inflamatorios y oxidativos.

De forma muy similar al estudio anterior, Dani y cols.⁶¹¹ estudiaron si existía correlación entre el VPM y la incidencia de DBP y HIV en una cohorte de RNPT de menos de 30 semanas de EG. El VPM fue medido también al nacimiento y a las 24-48 horas de vida. El valor de VPM al nacimiento fue parecido en el grupo con y sin DBP, pero a las 24-48 horas de vida, fue más elevado en el grupo con DBP que en el grupo sin DBP (11.1 ± 0.9 fl, $p= 0.033$). El análisis multivariado demostró el VPM superior a 11 fl aumentaba el riesgo de desarrollo de DBP (RR: 1.40; IC 95%: 1.08-1.80). Por el contrario, el VPM fue similar en recién nacidos con o sin HIV.

En nuestro estudio, la cifra media de plaquetas al 3^{er}, 7^o y 28^o día de vida fue 20.9, 26.2 y 34.0 x 10³ µl respectivamente (tabla 9.12). El análisis de comparación de variables cuantitativas mostró ausencia de diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP en el caso de la cifra media de plaquetas al 3^{er} día de vida (tabla 9.138). Por el contrario, cuando se valoró la cifra de plaquetas al 7^o y 28^o día de vida, sí se evidenciaron diferencias significativas, aunque en el caso de la cifra de plaquetas al 28^o día, solo se observó entre los pacientes sin DBP y con DBP severa (tablas 9.139 y 9.140). El análisis de regresión multinomial demostró asociación entre la cifra de plaquetas al 7^o y 28^o día de vida y la DBP moderada y grave (tablas 9.274 y 9.275).

10.7.1.3. Alteración de la serie blanca

La neutropenia es relativamente frecuente encontrarla en los RNPT ingresados en las UCINs, particularmente entre los RNMBP en la primera semana de vida. Esta neutropenia precoz se ha relacionado con la sepsis, infección nosocomial, colonización por *Candida*, HTA materna, CIR, asfixia severa HIV. Palta y cols.⁹⁰ observaron tras analizar una cohorte de 1002 RNMBP, que el recuento de neutrófilos bajo ($< 1000/\mu\text{l}$) era un factor predictivo independiente del nivel de severidad de DBP (OR: 1.7; IC 95%: 1.1-2.7) y grado de HIV (OR: 2.2; IC 95%: 1.3-3.8).

Por otro lado, también hemos encontrado artículos en los que se analiza la reacción leucemoide neonatal (RLN) y su asociación con la DBP y otras morbilidades neonatales. La RLN es relativamente rara, se define como el recuento de células blancas igual o superior a 50.000 mm³ y recientemente se ha implicado en la secuencia de enfermedades inflamatorias multiorgánicas. Duran y cols.⁶¹² realizaron un estudio retrospectivo de casos-controles en el que se analizaron un total de 140 RN con bajo peso durante un periodo de 5 años. Los RN que desarrollaron RLN ($n= 17$; 1.4%) formaron el grupo de estudio mientras que los que no la desarrollaron, emparejados por EG y peso ($n= 123$) constituyeron el grupo control. La RLN estuvo asociada significativamente con un riesgo 54 veces superior de padecer DBP, 4 veces superior de desarrollar sepsis, 20 veces superior de sufrir HIV, y 6 veces mayor de mortalidad. Además los RN con RLN tuvieron mayor probabilidad de nacer de madres con CA. Anterior a este estudio, Zanardo y cols.⁶¹³ realizaron un estudio de casos-controles retrospectivo en una cohorte de RNPT de menos de 31 semanas de EG. Los RN que desarrollaron DBP formaron el grupo control, mientras que los que no tuvieron secuelas

pulmonares, constituyeron el grupo control. En el grupo de estudio, 5 de 50 RNPT desarrollaron RLN (incidencia de 10%) mientras que no hubo ningún caso de RLN en el grupo control. La diferencia estimada fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Se concluyó que la secuencia hasta el desarrollo final de DBP podía comenzar con una RLN transitoria.

En nuestro estudio, la cifra media de leucocitos al 3^{er}, 7^o y 28^o día de vida fue 9.6, 11.8 y 13.0 x 10³ μ l respectivamente (tabla 9.13). El análisis de comparación de variables cuantitativas no mostró diferencias significativas en la cifra media de leucocitos al comparar los pacientes con y sin DBP, salvo en el caso de la cifra de leucocitos al 3^{er} día de vida y los pacientes sin DBP y con DBP severa (tablas 9.141-9.143). El análisis de regresión logística reveló disparidad de resultados en función del día de vida en el que se hiciera el recuento de leucocitos. En el caso de la cifra de leucocitos al 1^{er}, 3^{er} y 21^o días de vida, se observó asociación con el desarrollo de DBP grave y en caso del 3^{er} día, también con la DBP leve (tablas 9.276, 9.277 y 9.280). Por el contrario, cuando se tuvo en cuenta la cifra de leucocitos al 7^o, 14^o y 28^o día de vida, se evidenció ausencia de asociación significativa (tablas 9.278, 9.279, 9.281).

10.7.2. Anemia, transfusión de concentrado de hematíes y poliglobulia

La anemia de la prematuridad es frecuente en RNPT, sobre todo en aquellas comorbilidades donde hay un mayor consumo de oxígeno como es el caso de la DBP (en la cual, hay además, un mayor déficit de hierro), siendo la transfusión de concentrado de hematíes (TCH) su tratamiento de elección ⁶¹⁴.

Diversos estudios han analizado la relación entre la TCH y el riesgo de desarrollar DBP. En el estudio de Zhang y cols. ⁷⁹, llevado a cabo en una cohorte de 149 RNPT de ≤ 1500 g al nacimiento, el análisis de regresión logística mostró que la necesidad de más de 3 TCHs estuvo asociada con un mayor riesgo de DBP (OR: 10.214; IC 95%: 2.191-47.623). En el estudio de Demirel y cols. ⁸⁴, el antecedente de más de 2 TCHs ($p = 0.033$) fue un factor de riesgo asociado con el desarrollo de DBP, lo cual no se evidenció tras realizar el análisis de regresión logística multivariante.

Existen diversos estudios en los que se comparan distintas estrategias de TCH. Así, por ejemplo, Khodabux y cols. ⁶¹⁵ investigaron cómo el volumen de concentrado de hematíes afectaba al número total de TCHs administradas y al resultado combinado de las morbilidades neonatales (DBP, ROP, HIV) y mortalidad, en RNPT de menos de 32 semanas de EG. Para ello se analizaron los datos de dos cohortes pertenecientes a dos centros diferentes con la mismas guías de transfusión y productos pero distintos volúmenes de transfusión: < 15 ml/Kg ($n = 218$) y ≥ 20 ml/Kg ($n = 241$). Se evidenció que los RN entre 28-31 semanas de EG que fueron transfundidos con volúmenes de ≥ 20 ml/Kg experimentaron una reducción del número de TCH por RN, lo cual no se observó entre los RN de 24-27 semanas. Sin embargo, los resultados clínicos combinados fueron similares en ambas cohortes. Kirpalani y cols. ⁶¹⁶ realizaron un ensayo controlado

randomizado con el objetivo de comparar la estrategia restrictiva (bajos niveles de hemoglobina; n= 223) con la liberal (altos niveles de hemoglobina; n= 228) en RNEBP. En el grupo con estrategia restrictiva, hubo menos recién nacidos que necesitaran 1 o más TCHs (89% vs 95%; p= 0.037). Por otra parte, la incidencia de resultado primario (muerte o supervivencia con cualquiera de estas morbilidades: ROP severa, DBP o daño cerebral) fue del 74% en el grupo con estrategia restrictiva vs. 69.7% en el grupo con estrategia liberal (p= 0.25; RR: 2.7%). En la misma línea, Ibrahim et al ⁶¹⁷ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para comparar la estrategia de TCH restrictiva con la liberal en RNMBP. El análisis mostró que el grupo con TCH mediante estrategia restrictiva recibía significativamente un menor número de TCHs, no observándose diferencias significativas en la tasa de daño cerebral, ROP, DBP, ECN o muerte. Se concluyó por tanto, que la TCH restrictiva podía ser utilizada en RNMBP sin incurrir en un aumento significativo del riesgo de muerte u otras morbilidades a corto plazo.

Del Vecchio y cols. ⁶¹⁸ instauraron en el año 2009 un programa con el objetivo de disminuir la TCH. En el año 2013, analizaron el cambio antes y después del programa evidenciándose un descenso en la tasa de TCH y en la incidencia de DBP (de 3.2% a 0.9%; OR: 3.722; IC: 1.897-7.302) y ROP, así como una menor tendencia a la ECN. Fergusson y cols. ⁶¹⁹ realizaron un ensayo doble ciego randomizado controlado en 377 RNPT de menos de 1250 g con el objetivo de comparar la transfusión de glóbulos rojos de sangre fresca, almacenados durante ≤ 7 días, (n= 188) versus la TCH estándar (n= 189). Se observó que el uso de concentrados de hematíes de sangre fresca no disminuyó la incidencia de DBP, ROP, ECN, HIV y muerte.

No se ha hallado en la literatura ningún estudio en el que se analice la relación entre la poliglobulia y el desarrollo de DBP. Tampoco se ha encontrado ningún estudio en el que se investigue la transfusión de hemoderivados diferentes al concentrado de hematíes, y su relación con la DBP.

En el caso concreto de nuestro estudio, el 87.7% de los pacientes presentó anemia con necesidad de TCH (tabla 9.59). El análisis de comparación de variables cualitativas demostró diferencias significativas al comparar la variable anemia entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.220). Por otra parte, el número medio de hemoderivados transfundidos por paciente fue 2.41 (tabla 9.8). El análisis de comparación de variables cuantitativas reveló diferencias significativas al comparar el número de hemoderivados transfundidos entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.134), evidenciándose posteriormente asociación significativa en el análisis de regresión logística multinomial (tabla 9.271). Por último, tan solo un 1.5% de los pacientes presentó poliglobulia (tabla 9.58). El análisis de comparación de variables cualitativas no mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.219), no observándose tampoco asociación en el análisis de regresión logística (tabla 9.314).

10.7.3. Alteración de la coagulación

El depósito de fibrina extravascular (intraalveolar), como resultado de una actividad procoagulante en conjunción con un descenso de la actividad fibrinolítica, promueve una respuesta inflamatoria aguda y una disfunción pulmonar. El éxito del tratamiento con anticoagulantes o fibrinolíticos apoya la influencia de la coagulación y de la fibrinólisis en la patogénesis del daño pulmonar agudo ⁶²⁰. Hemos encontrado tan solo dos artículos en los que se analizan las alteraciones de la coagulación y su relación con el desarrollo de DBP, en concreto, se centran en investigar el impacto del polimorfismo genético de algunos factores de la hemostasia. Así, Härtel y cols. ⁶²¹ demostraron que el polimorfismo genético del factor VII era un factor protector potencial contra el desarrollo de DBP. Por el contrario, Ince y cols. ⁶²² no encontraron asociación entre el polimorfismo genético de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), y el desarrollo de DBP, tras analizar a 98 RNPT con DBP y compararlos con 94 RNPT sin DBP.

En nuestro estudio, el 13.7% de los pacientes presentó alguna anomalía en la coagulación en algún momento durante su ingreso (tabla 9.60). El análisis de comparación de variables cualitativas demostró diferencias significativas al comparar las alteraciones de la coagulación entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.222). Por último, el análisis de regresión logística reveló asociación entre esta variable y la DBP, pero solo con el grado severo (tabla 9.315).

10.7.4. Administración de eritropoyetina (EPO)

La EPO es usada en el tratamiento de la anemia de la prematuridad para disminuir la necesidad de transfusión de sangre. Este producto ha demostrado que moviliza las células progenitoras de la circulación endotelial y logra la reparación pulmonar en modelos de animales. De hecho, Ding y cols. ⁶²³ observaron que la EPO podía disminuir la apoptosis y proporcionar un efecto protector contra el daño pulmonar inducido por hiperoxia en ratas neonatales. Rayjada y cols. ⁶²⁴ realizaron un estudio retrospectivo en una cohorte de 478 RNPT entre 500-1500 g de peso al nacimiento y 22-32 semanas de EG, con el objetivo de analizar si el tratamiento con EPO estaba asociado o no con una reducción de la incidencia de DBP. Para ello, dividieron a los pacientes en dos grupos: grupo 1, formado por aquellos RN que recibieron EPO antes de las 36 semanas de EPM (n= 297) y grupo 2, constituido por los RN que no recibieron EPO (n= 181). La incidencia de DBP fue más baja en el grupo 1 que en el grupo 2 (26 vs 36%, p= 0.03). La OR ajustada para DBP fue 0.50 (IC 95%: 0.32-0.79; p= 0.0028). Por otra parte, la incidencia de DBP fue mucho más baja cuando la EPO se administró antes de las 4 semanas de vida (16%) que cuando se inició de forma tardía (44%). En la revisión de la Cochrane de Aher y cols. ⁶²⁵ se midió la efectividad y la seguridad de la administración tardía de la EPO (inicio del tratamiento 8 días después del nacimiento o más tarde) en comparación con el placebo o la no intervención, en RNPT de menos de 37 semanas de EG y/o menos de 2500 g de peso. En total se analizaron 28 estudios

controlados randomizados (n= 1302), la mayoría con tamaño de muestra pequeño, no evidenciándose diferencias significativas en la incidencia de DBP, ROP, sepsis, HIV, LPM, ECN, mortalidad, neutropenia, hipertensión arterial. Sin embargo, sí se observó menor tasa de TCH. Aher y cols.⁶²⁶ realizaron la misma revisión pero teniendo en cuenta la administración temprana de la EPO (antes de los 8 días de vida). En total se incluyeron 23 estudios con 2074 RNPT. Al igual que en la revisión anterior, la incidencia de mortalidad, sepsis, HIV, LPV, ECN, DBP, neutropenia, hipertensión arterial no cambió significativamente tras la administración precoz de EPO. Sin embargo, hubo un aumento de la incidencia de ROP (> estadio 3), por lo que dado los beneficios limitados y el aumento del riesgo de ROP, la administración temprana de EPO no se recomendó.

En nuestro estudio, el número medio de dosis de EPO por paciente fue 3.49 (tabla 9.8). El análisis de comparación de variables cuantitativas mostró diferencias significativas al comparar el número de dosis de EPO entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.133). Sin embargo, en el análisis de regresión logística, esta variables se mostró como variable confusora (tabla 9.270) ya que se relaciona directamente con la edad gestacional, variable que hemos visto que se relaciona también con la DBP.

10.8. Valor predictivo de las alteraciones cardiovasculares y hemodinámicas en el desarrollo de la DBP

10.8.1. Alteraciones de la tensión arterial (TA)

La hipotensión arterial precoz es un común problema entre los RNPT. Los estudios han mostrado datos conflictivos sobre la definición de hipotensión, el modo de tratarla, y su correlación con algunas morbilidades neonatales. Ahn y cols.⁶²⁷ evaluaron la seguridad de la hipotensión permisiva en los RNEBP. Para ello realizaron una revisión retrospectiva en la que se incluyeron un total de 261 RNEBP, los cuales fueron divididos en 3 grupos: Grupo T, constituido por 47 pacientes (18%) que requirieron tratamiento de la hipotensión; Grupo N, formado por 110 pacientes (42%) normotensos; y Grupo P, constituido por 104 pacientes (40%) que experimentaron algún episodio de hipotensión sin precisar tratamiento (hipotensión permisiva). El tratamiento de la hipotensión consistió en soporte inotrópico y/o fluidoterapia. La tasa de mortalidad y la incidencia de HIV (\geq estadio III) y DBP (\geq moderada) fueron significativamente más elevadas en el grupo T que en los otros dos grupos. Sin embargo, después de ajustar por factores covariables, no hubo diferencias significativas en la mortalidad, resultados en el neurodesarrollo a largo plazo y principales morbilidades entre los grupos N y P. Por tanto, en este estudio, la hipotensión permisiva no estuvo asociada con malos resultados neonatales. Kuint y cols.⁶²⁸ investigaron los factores de riesgo para el desarrollo de hipotensión y su relación con resultados a corto y largo plazo. Para ello, se compararon de forma retrospectiva, los RNMBP que sufrieron hipotensión precoz con necesidad de tratamiento (n= 109) con aquellos que permanecieron con TA normal (grupo control; n=

109). La TA media fue 24 ± 3.2 y 30.3 ± 4.3 mm Hg en el grupo de estudio y de control respectivamente ($p < 0.0001$). No se encontraron variables perinatales significativas para predecir la hipotensión. Por otra parte, la DBP y la ROP fueron relacionadas con el tratamiento de la hipotensión arterial. Aunque en el análisis de regresión logística, las únicas variables relacionadas con la hipotensión arterial tratada fueron la LPV (OR: 2.61; $p = 0.049$) y la HIV (OR: 1.3; $p < 0.01$). Viskari et al.⁶²⁹ investigaron el control cardiovascular de los RNPT con DBP. El estudio consistió en analizar la respuesta de la TA en 10 RNPT con DBP con EG media de 27 ± 2.4 semanas de EG. En comparación con los controles (20 recién nacidos sanos), la mitad de los RNPT con DBP tuvieron alterada la respuesta de la TA ($p < 0.005$) y además ésta presentó mayor variabilidad ($p < 0.001$). La conclusión fue que algunos pacientes con DBP tienen un daño en el reflejo simpático vestibular que media el control cardiovascular, lo cual podría explicar por qué es frecuente la hipotensión arterial en pacientes con DBP.

Por otra parte, la hipertensión arterial es un infrecuente pero significativo problema en neonatos de alto riesgo. Sahu y cols.⁶³⁰ determinaron las diferencias en los factores de riesgo para la hipertensión arterial sistémica entre los RNPT y los RNT ingresados en la UCIN. De 4203 recién nacidos, 53 (1.3%) presentaron hipertensión arterial tratada de los cuales, el 74% fueron pretérminos, un 11% requirió intervención quirúrgica y un 85% medicación al alta. Se observó que los RNT fueron diagnosticados de hipertensión de forma más temprana y tuvieron una mayor incidencia de hipertensión arterial resistente, en comparación con los RNPT. Los principales factores de riesgo para la hipertensión arterial en RNPT, especialmente en aquellos con EG inferior a 28 semanas, fueron la DBP y factores iatrogénicos, mientras que en RNT fueron las enfermedades sistémicas. La presencia de DAP, cateterización umbilical, hipertrofia ventricular izquierda, medicación hipertensiva al alta y mortalidad fueron similares entre los pacientes RNPT y RNT.

En nuestro estudio, las cifras de TA media (TAM) al 3^{er}, 7^o y 28^o día de vida fueron 47.29, 48.95 y 50.71 mm Hg respectivamente (tabla 9.14). El análisis de comparación de variables cuantitativas muestra que al 3^{er} día de vida, existen diferencias significativas al comparar la TAM entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.144), mientras que al 7^o día de vida, sólo cuando se compara entre los pacientes con DBP leve y sin DBP (tabla 9.145), no hallándose diferencias significativas al comparar la TAM al 28^o día de vida entre los pacientes con cualquier grado de DBP y los pacientes sin DBP (tabla 9.146). El análisis de regresión logística apoya los resultados anteriores, de tal manera que la TAM parece influir en el desarrollo de la DBP solo en los primeros días de vida. Así, en el primer día de vida (tabla 9.282), se observa asociación significativa entre ambas variables; al 3^{er} y 7^o día de vida (tablas 9.283 y 9.284), solo en el caso de la DBP leve y grave; mientras que al 28^o día de vida no se evidencia dicha asociación (tabla 9.285).

10.8.2. Parada cardiorrespiratoria (PC), administración de drogas vasoactivas y cateterización de vasos umbilicales.

No hemos hallado ningún artículo que analice de forma directa la relación entre la PC y el desarrollo de DBP aunque sí de forma indirecta, haciendo referencia a su tratamiento consistente en compresión cardiaca y/o administración de drogas vasoactivas.

Valverde y cols.⁶³¹ exploraron la efectividad de las dosis bajas/moderadas de dopamina vs epinefrina en el tratamiento de la hipotensión arterial sistémica precoz en RNMBP, evaluaron la frecuencia de los efectos secundarios de estas drogas y examinaron los resultados clínicos neonatales de los pacientes en relación al tratamiento. Los RN con menos de 1501 g de peso o menos de 32 semanas de EG con una TAM más baja que la EG en las primeras 24 horas de vida fueron asignados de forma randomizada a recibir dopamina (2.5, 5, 7.5 y 10 microg/Kg/min; n= 28) o epinefrina (0.125, 0.250, 0.375 y 0.5 microg/kg/min; n= 32). Las dosis fueron incrementándose cada 20 minutos hasta obtener una TAM óptima. No hubo diferencias significativas en los resultados clínicos neonatales entre los respondedores de ambos grupos. Sin embargo, entre los pacientes respondedores y no respondedores se evidenciaron diferencias significativas en la incidencia de DAP, DBP, necesidad de VAFO e incidencia de ECN. No hubo tampoco diferencias en la tasa de fallo del tratamiento o necesidad de terapia de rescate. En cuanto a los efectos secundarios, la epinefrina, en comparación con la dopamina, produjo una frecuencia cardiaca más elevada, mayores niveles plasmáticos de lactato y menores niveles de bicarbonato y exceso de bases, y más hiperglucemia con necesidad de terapia de insulina. Por tanto, las dosis bajas/moderadas de epinefrina fueron tan efectivas como las de dopamina para el tratamiento de hipotensión arterial en RNMBP, aunque se asociaron con más efectos adversos transitorios.

Shah y cols.⁵⁴³ compararon los resultados adversos (muerte o morbilidades severas como daño neurológico severo, ROP severa y DBP) de RNPT de menos de 32 semanas de EG que recibieron compresión cardiaca con o sin administración de epinefrina al nacimiento (casos; n= 66) con los que no la recibieron (controles; n= 156). El análisis de regresión logística confirmó que los RN que cumplieron criterios para llevar a cabo una reanimación cardiaca intensa (casos) tuvieron significativamente mayor riesgo de resultados clínicos adversos en comparación con los controles (58 vs 37%; p= 0.04; OR ajustada: 2.23; IC 95%: 1.04-4.77).

No se ha encontrado en la literatura ningún artículo que haga referencia sobre la cateterización de los vasos umbilicales y su asociación con el desarrollo de DBP.

En nuestra cohorte, el 15.7% de los pacientes sufrió parada cardiorrespiratoria (tabla 9.80). Por otra parte, el 55.7% de los pacientes presentó hipotensión arterial que precisó administración de drogas vasoactivas (dopamina y/o dobutamina), y en un 14.3% de los casos se administró adrenalina en el contexto de PC (tablas 9.55 y 9.56). En el 68.8% de los pacientes, se procedió a la cateterización de los vasos umbilicales

(tabla 9.52), siendo arterial en el 4.3%, venosa en el 11.6% y ambas en el 52.9% de los casos. El análisis de comparación de variables cuantitativas no mostró diferencias significativas al comparar el antecedente de PC entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.242). Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas al comparar la administración de drogas vasoactivas (tabla 9.218) y adrenalina (tabla 9.228) entre los pacientes con y sin DBP, al igual que en el caso de la cateterización de los vasos umbilicales (tabla 9.192). El análisis de regresión logística confirmó la existencia de asociación entre la administración de drogas vasoactivas y el desarrollo de DBP (tabla 9.313).

10.8.3. Ductus arterioso persistente (DAP)

La asociación entre el DAP y el desarrollo de DBP, a diferencia de otras variables, ha sido ampliamente estudiada. El DAP hemodinámicamente significativo genera un shunt izquierda-derecha que causa una sobrecarga de la circulación pulmonar resultando en una mayor dependencia de oxígeno, por lo que es fácil entender que pueda existir asociación entre ambas patologías.

En los siguientes artículos se evidencia una relación significativa entre el DAP y el desarrollo de DBP. Así, Vakrilova y cols.⁵¹³ observaron, tras analizar a una cohorte de 563 RNMBP, que el DAP era un factor de riesgo postnatal significativo para el desarrollo de DBP ($p < 0.05$). En el estudio de Rojas y cols.⁵²⁶, el análisis multivariado mostró que el DAP estuvo asociado con un aumento del riesgo de DBP. Lima y cols.⁴⁷³ evidenciaron que la DBP fue significativamente más frecuente en RNMBP ($n = 323$) con DAP. De hecho, la ocurrencia concomitante de DAP y DBP estuvo asociada con mayor necesidad de ventilación mecánica y suplemento de oxígeno. Woynarowska y cols.⁷⁸ comprobaron que la incidencia de DAP fue significativamente más elevada en los RNPT entre 23-38 semanas de EG ($n = 244$) con DBP que en aquellos sin DBP (51 vs 20%; $p < 0.001$), lo cual se demostró también en el análisis de regresión logística. En el estudio de Tapia y cols.⁸³, llevado a cabo en una población de RNPT entre 28 -36 semanas de EG, el análisis multivariante reveló que el DAP sintomático era un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DBP. En el estudio de casos y controles de Demirel y cols.⁸⁴, en el que se incluyeron a 106 recién nacidos pretérmino de < 1501 gramos ingresados en la UCIN a los 3 días de vida y con una supervivencia superior a 28 días postnatales, el análisis de regresión logística multivariante mostró que el DAP (OR: 9.60; IC 95% 2.23-41.22, $p = 0.002$) era un factor de riesgo significativo para el aumento de la severidad de la DBP. En la misma línea que los anteriores artículos, Rocha y cols.¹⁵⁵, comprobaron también que el DAP clínicamente significativo estaba asociado con la DBP. Landry y Freitas y cols.^{540;482} observaron que la DBP estaba también asociada con la presencia de DAP (OR: 3.5; IC 95%: 2.1-6.0; OR: 3.44; IC 95%: 1.10-10.76; $p = 0.034$ respectivamente). Tsui y cols.⁶³² incluyeron a 450 RNPT a los que se realizó screening de ROP, evidenciando, como en los anteriores artículos, una asociación significativa entre el DAP y la DBP ($p < 0.0001$). En los dos artículos que

vamos a mencionar a continuación, se analiza además si el tiempo o el tamaño del DAP influyen en el desarrollo de la DBP. Así, Saldeño y cols.⁶³³ determinaron que el DAP persistentemente prolongado (más de 3 semanas), en una población de recién nacidos de ≤ 28 semanas o 1250 g de peso al nacimiento, estaba asociado con un aumento significativo del número de días de ventilación mecánica y de la incidencia de DBP (60% vs 4.5%), ECN, ROP, hiperbilirrubinemia directa, osteopenia, nutrición parenteral superior a los 40 días y retraso del crecimiento. Sellmer y cols.⁶³⁴ analizaron la morbilidad y mortalidad en RNPT de menos de 32 semanas de EG con DAP al tercer día de vida (n= 183). Se observó que el DAP estuvo asociado con un aumento de la odds de muerte o morbilidades severas en comparación con los pacientes sin DAP, lo cual fue más pronunciado en aquellos con DAP grande (diámetro ≥ 1.5 mm). En estos últimos, la odds de DBP fue de 3.7 con un IC del 95% entre 1.0-1.4.

Como podemos observar, existen numerosos estudios que apoyan la asociación entre DAP y DBP. Por último, caben mencionar dos artículos en los que se analiza la relación entre el tratamiento del DAP y el desarrollo de DBP. Así, el análisis multivariado del estudio de Farstad y cols.⁵⁴⁶, en el que se incluyeron a 377 RNPT con EG ≤ 30 semanas, demostró que la DBP estaba asociada significativamente con el tratamiento del DAP. En el estudio de Przegł y cols.⁴⁷⁶, la necesidad de tratamiento quirúrgico del DAP se consideró factor de riesgo independiente para la oxigenoterapia a las 36 semanas de EPM, tras analizar a una cohorte de 109 RN con peso al nacimiento ≤ 1000 g.

Aunque numerosos estudios han mostrado que el DAP está asociado con un aumento del riesgo de muerte, HIV, ECN, DBP y ROP, hay poca evidencia de si su asociación es causal. Por tanto, el DAP podría ser más un signo de inmadurez y severidad de enfermedad que la causa de estos problemas^{635;636}. Los siguientes dos artículos discrepan en sus resultados con los anteriormente mencionados. Tauzin y cols.⁶³⁷ observaron que la incidencia de mortalidad y de las principales morbilidades, incluyendo DBP, ECN, HIV e infección tardía, fueron insignificativamente más elevadas en RNMBP entre 25-31 semanas de EG con DAP (n= 33), en comparación con los controles, sin DAP (n= 104). Bratlid y cols.⁶³⁸, concluyeron que el DAP no empeoraba la enfermedad pulmonar concomitante ni aumentaba el riesgo de DBP, HIV, ECN u otras complicaciones.

Donde existen más controversias es en el tratamiento del DAP. Diversos estudios han mostrado que tanto el tratamiento farmacológico como el cierre quirúrgico son efectivos en cerrar el DAP en los RNPT. Sin embargo, existe poca evidencia de que el tratamiento farmacológico o quirúrgico del DAP beneficie, en términos de resultados clínicos a corto o medio plazo, más allá del efecto positivo de su cierre⁶³⁵. Según Kugelman y cols.⁵⁵⁹, el tratamiento médico o quirúrgico del DAP no ha demostrado disminuir la incidencia de DBP. Bratlid y cols.⁶³⁸ van más allá, afirmando que el tratamiento del DAP con inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), como la indometacina e ibuprofeno, aumenta el riesgo de DBP sin disminuir otras complicaciones o la muerte. Mercanti y cols.⁶³⁵ consideran que el uso de inhibidores de

la COX para la profilaxis o cierre del DAP durante las primeras horas de vida debería hacerse con precaución y evaluar de forma individual el riesgo-beneficio. Además, sostiene que se necesitan ensayos randomizados controlados para medir los efectos positivos, en términos de mortalidad y morbilidad, del cierre farmacológico temprano o muy precoz en RN prematuros extremos. Por otra parte, actualmente no está claro cuando está más indicado el tratamiento conservador, farmacológico o quirúrgico y de la ratio riesgo-beneficio del cierre del DAP mediante tratamiento médico o quirúrgico. Por tanto, el tratamiento más apropiado continúa siendo controvertido ⁶³⁹.

En los siguientes artículos, se comparan entre sí los diversos tratamientos disponibles para el DAP. Madan y cols. ⁶⁴⁰ analizaron a 2838 RNPT entre 23-38 semanas de EG y peso al nacimiento inferior a 1000 g con DAP, los cuales fueron divididos en 4 grupos: 403 RN recibieron tratamiento de soporte solo, 1525 tratamiento con indometacina, 775 tratamiento con indometacina seguido de cierre quirúrgico secundario y 135 fueron tratados con cirugía primaria. Se observó que los pacientes que recibieron terapia de soporte para el DAP no difirieron de los sujetos tratados solamente con indometacina para cualquiera de los resultados de interés. Sin embargo, los recién nacidos tratados con cirugía primaria o secundaria tuvieron un aumento de la OR ajustada para daño en el neurodesarrollo y DBP, en comparación con los tratados solamente con indometacina. En el estudio de Mirea y cols. ⁶⁴¹, en el que se incluyeron un total de 3556 RNPT con \leq de 32 semanas de EG con supervivencia más allá de las 72 horas de vida, 577 RN (16%) fueron tratados de forma conservadora, 2026 (57%) recibieron tratamiento solamente con indometacina, 626 (18%) fueron tratados con indometacina y ligadura y 327 (9%) solamente con ligadura quirúrgica. El análisis multivariado detectó significativamente mayor morbilidad y mortalidad para los RN tratados con ligadura quirúrgica asociada o no con tratamiento con indometacina (OR: 1.25-2.35), en comparación con los recién nacidos manejados de forma conservadora o los que recibieron solamente tratamiento con indometacina. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los RN tratados con indometacina y los manejados conservadoramente. Como podemos observar, ambos artículos coinciden entre sí. Kaempf y cols. ⁶⁴² realizaron un estudio observacional y retrospectivo en una población de RNPT con peso al nacimiento entre 501-1500 g, comparando dos épocas distintas: Era 1 (2005-2007; n= 139), caracterizada por manejo tradicional del DAP con indometacina y ligadura usada en todos los DAP moderados y grandes que recibían cualquier soporte respiratorio; y Era 2 (2008-2009; n= 72), caracterizada por tratamiento del DAP con restricción de fluidos modesta, limitando la indometacina y la ligadura para solo aquellos RNPT con DAP grande que cumplían criterios de distrés cardiorrespiratorio. No hubo diferencias significativas en la mortalidad o morbilidades individuales (incluida la DBP) entre ambas épocas por lo que concluyeron que la estrategia de la 2ª época era razonable.

Por otra parte, se sabe que tanto el tratamiento médico como el quirúrgico están asociados con efectos adversos significativos. Debido a que el ductus se puede cerrar de forma espontánea, y teniendo en cuenta las mejoras en la identificación temprana de los

RN que con más probabilidad desarrollarán DAP sintomático, se puede considerar la actitud expectante en algunos RNPT ⁶⁴³. En esta línea, Jhaveri y cols. ⁶⁴⁴, examinaron la ligadura quirúrgica precoz vs el tratamiento conservador en una cohorte de RN de ≤ 27 semanas tratados profilácticamente con indometacina. Para ello compararon dos periodos de tiempo: periodo 1 (1999-2004; n= 216), en el que la alimentación se suspendía y todos los DAP eran ligados; y periodo 2 (2005-2009; n= 280), en el que la alimentación continuaba y el DAP era ligado solo si había compromiso cardiopulmonar. La estrategia conservadora (periodo 2) estuvo asociada con una menor incidencia de ligadura quirúrgica. Sin embargo, incluso en RN expuestos a DAP hemodinámicamente significativo, la tasa de DBP, sepsis, daño neurológico y muerte fueron similares al periodo 1.

A continuación vamos a exponer varios artículos que hacen referencia al rol de la ligadura del DAP en el desarrollo de la DBP. Clyman y cols. ¹⁶² realizaron un ensayo controlado randomizado comparando la ligadura profiláctica del DAP en las primeras 24 horas tras el nacimiento (a pesar de la presencia o ausencia de síntomas) con la ligadura llevada a cabo solo en aquellos casos de DAP sintomático (grupo control) en una población de RNEBP. Se evidenció que la ligadura profiláctica aumentó significativamente la incidencia de DBP y la incidencia de VM a las 36 semanas de EPM. La baja incidencia de DBP en el grupo control ocurrió a pesar de que la incidencia de ECN (conocido factor de riesgo de DBP) fue significativamente más elevada. Este mismo autor, concluyó años más tarde, que la ligadura precoz del DAP era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP ⁶⁴⁵. Por el contrario, en la revisión sistemática de Mosalli y cols. ⁶⁴⁶, llevada a cabo entre RNPT con EG menor de 28 semanas o menos de 1000 g de peso al nacimiento, la ligadura profiláctica del DAP resultó en una significativa reducción de la incidencia de ECN, no encontrándose diferencias significativas en la mortalidad, HIV, DBP y ROP. Como conclusión, basándose en la actual evidencia, el uso de la terapia quirúrgica profiláctica no está indicada en el manejo de los RNPT con DAP. Natarajan y cols. ⁶⁴⁷, en una cohorte de 82 RNPT entre 23-28 semanas de EG, compararon los resultados entre dos grupos: grupo primario, en el que la ligadura quirúrgica fue la intervención inicial (n= 28), y grupo secundario, en el que ésta fue realizada después de fracasar la terapia médica (n= 54). Se observó que la incidencia de DBP, HIV severa y ROP no difirieron entre el grupo primario y secundario, al igual que tampoco se evidenciaron diferencias entre los pacientes con ligadura precoz (≤ 4 semanas de vida; n= 52) y tardía (> 4 semanas; n= 30).

En cuanto al tratamiento farmacológico, hay que tener en cuenta que la indometacina ha sido durante muchos años la droga de elección. Sin embargo, se han descrito efectos adversos sobre el flujo renal y cerebral, habiendo fracasado las estrategias para minimizar estos efectos, como la asociación de furosemida, dopamina o el uso de bajas dosis de indometacina. Más recientemente, el ibuprofeno ha sido propuesto para el tratamiento del DAP ya que se ha demostrado que induce menos efectos adversos sobre el flujo cerebral, intestinal y renal, al mismo tiempo que presenta

similar eficacia con respecto a la indometacina. Sin embargo, tampoco el ibuprofeno está exento de efectos indeseables sobre la función renal.

Fendler y cols.⁶⁴⁸ realizaron un análisis retrospectivo en una cohorte de neonatos con peso medio de 1000 g y EG media de 27 semanas (n= 83) tratados con indometacina con el objetivo de predecir el éxito del cierre farmacológico del DAP. El éxito promedio del tratamiento primario con indometacina fue del 57%. En el análisis multivariado, los factores que contribuyeron significativamente al fracaso del tratamiento con indometacina fueron la EG (OR: 0.76; IC 95%: 0.61-0.95) y el exceso de fluidos iv (OR: 1.14; IC 95%: 1.02-1.27). En los pacientes con fracaso del tratamiento primario, se evidenció un aumento de la incidencia de DBP (67% vs 36%; p= 0.006) y del resultado combinado de DBP o muerte (72% vs 42.5%; p= 0.01). Yang y cols.⁶⁴⁹ realizaron también un análisis retrospectivo en una cohorte de 139 RNEBP tratados con indometacina. El cierre del DAP entre los pacientes tratados con indometacina se consiguió en el 77.7% de los casos, de manera que solo el 19.4% de los RN requirió la ligadura quirúrgica. No hubo relación significativa entre el cierre del DAP y la EG, género, CIR y tamaño ductal. Sin embargo, la temprana administración de indometacina y el mayor peso corporal estuvieron significativamente asociados con una mayor tasa de cierre ductal (p< 0.05). También se observó que no hubo diferencias significativas en las principales morbilidades como la DBP, HIV, ECN y ROP después del tratamiento precoz con indometacina.

Lin y cols.⁶⁵⁰ estudiaron el efecto terapéutico de la temprana administración de ibuprofeno oral en RNMBP con DAP. Un total de 64 RNMBP con DAP sintomático fueron divididos de forma randomizada en dos grupos: grupo de tratamiento (n= 32), tratados con ibuprofeno oral a 10 mg/Kg 24 horas tras el nacimiento, seguido de una 2ª dosis a 5 mg/Kg 24 horas después y una 3ª dosis a 5 mg/Kg 48 horas más tarde; y el grupo control (n= 32) tratado con placebo. El grupo de tratamiento mostró significativamente una mayor tasa de cierre del DAP en comparación con el grupo control (84% vs 41; p< 0.01). Además, la incidencia de DBP y LPV fue significativamente más baja en el grupo de tratamiento que en el grupo control (p< 0.05). Por último, no hubo diferencias significativas en la incidencia de HIV, hemorragia pulmonar y ECN entre los dos grupos. Aranda y cols.⁶⁵¹ realizaron un ensayo randomizado doble ciego controlado con placebo para estudiar el efecto del ibuprofeno L-lisina iv en el cierre precoz del DAP no sintomático dentro de las 72 horas tras el nacimiento en RNEBP. En total se analizaron 136 RNEBP los cuales fueron asignados de forma randomizada a recibir un curso de 3 días de ibuprofeno iv a 10 mg/Kg, 5 mg/Kg y 5 mg/Kg sucesivamente (n= 68) o a recibir tratamiento con placebo (n= 68). La incidencia de muerte, HIV, ECN, DBP y ROP no difirieron entre los dos grupos. Además, se observó una tendencia hacia un descenso de la LPV en el grupo tratado con ibuprofeno por lo que se concluyó que el tratamiento con ibuprofeno iv era efectivo y seguro en el cierre precoz del DAP en RNPT. Por último, Vida y cols.⁶⁵² analizaron una cohorte de 201 RNPT con ≤ de 32 semanas de EG con DAP que recibieron tratamiento médico primario con ibuprofeno. El tratamiento médico fue

efectivo en 149 pacientes (75%), pero 52 (25%) requirieron ligadura después del fracaso del tratamiento médico. Estos pacientes tuvieron una menor EG, un menor peso al nacimiento y una mayor incidencia de hipotensión sintomática, en comparación con los pacientes que respondieron con ibuprofeno. También se evidenció que más de 2 ciclos de ibuprofeno estaban significativamente asociados con un mayor riesgo de DBP (OR: 2.81; $p=0.03$) y de fracaso renal agudo (OR: 3.81; $p=0.09$). Se concluyó que la ligadura quirúrgica estaba recomendada después de completar dos ciclos de ibuprofeno.

En nuestro estudio, el 23.9% de los recién nacidos fueron diagnosticados de DAP en algún momento durante su ingreso (tabla 9.99). En el 28.1% de los casos, el DAP se resolvió espontáneamente, mientras que el 71.9% precisó tratamiento, el 62.5% tratamiento médico (28.1% ibuprofeno, 25% indometacina y 9.4% ambos fármacos) y el 9.4% tratamiento quirúrgico (tabla 9.100). En el análisis de comparación de variables cuantitativas se obtuvieron resultados similares a los descritos en la literatura ya que se observaron diferencias significativas al comparar el DAP entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.238), y sin embargo, no se evidenció significación (al igual que en algunos artículos anteriormente mencionados) cuando se tuvo en cuenta el tratamiento del DAP (tabla 9.239). Dichos resultados se confirmaron en el análisis de regresión logística, hallándose asociación significativa entre el DAP y la DBP, pero no en el caso del tratamiento del DAP (tablas 9.323 y 9.324 respectivamente).

10.9. Valor predictivo de la fluidoterapia, nutrición y del crecimiento en el desarrollo de la DBP

10.9.1. Fluidoterapia

El exceso de líquido favorece el mantenimiento o reapertura del ductus, el cual produce un aumento del flujo sanguíneo hacia los pulmones (shunt izquierdo-derecho), dando lugar a una disminución de la distensibilidad pulmonar (menor compliance pulmonar por acumulación de líquido en tejido intersticial pulmonar), edema pulmonar, y secundariamente a una alteración del intercambio gaseoso, con deterioro en la mecánica respiratoria, prolongando de esta forma la necesidad de oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica. Esta secuencia de eventos puede favorecer el desarrollo de DBP, especialmente si se mantienen por tiempo prolongado.

En el estudio de Tapia-Rombo y cols.⁸³, llevado a cabo entre RNPT de 28-36 semanas de EG ($n=80$), el análisis multivariante mostró un aumento significativo del riesgo de desarrollar DBP cuando el ingreso de fluidos intravenosos era ≥ 140 ml/Kg/día al 4º día de vida extrauterina, recomendando no exceder de los 139 ml/Kg/día en esta etapa de la vida. Oh y cols.¹⁵² realizaron un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a 1382 recién nacidos de bajo peso extremo (401-1000 g de peso al nacimiento) nacidos entre los años 1999 y 2001 (era postsurfactante). La administración diaria de líquidos y la pérdida de peso durante los primeros 10 días de vida fue comparada entre los recién nacidos que sobrevivieron sin DBP (585 pacientes) y los que

fallecieron o desarrollaron DBP (797 pacientes). Se evidenció que la administración de líquidos (enterales y parenterales) fue mayor (días 2-10) y la pérdida de peso menor (días 6-9), en el grupo de recién nacidos que fallecieron o desarrollaron DBP, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$ y 0.006 respectivamente). Bell y cols.¹⁵³ revisaron tres ensayos randomizados concluyendo que la restricción de líquidos se asocia significativamente con un incremento de la pérdida de peso postnatal y una reducción significativa del DAP y ECN. Sin embargo, aunque se encontró una tendencia a una incidencia más baja de DBP en recién nacidos que recibieron una restricción de líquidos durante la primeros días de vida, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En nuestro estudio, la diferencia en el aporte total de líquidos en los pacientes con y sin DBP posterior no difiere significativamente (Tabla 9.336).

10.9.2. Nutrición parenteral (NP), colestasis

No hemos encontrado ningún artículo que analice la relación entre el número de días totales de nutrición parenteral y el desarrollo de DBP. La gran mayoría de los estudios se centran en la nutrición parenteral asociada a colestasis (NPAC), que es la principal complicación de la NP en RNMBP, y su asociación con el desarrollo de DBP. Robinson y cols.⁶⁵³ realizaron un estudio de casos ($n = 79$) y controles ($n = 152$) en una cohorte de RNPT de menos de 34 semanas de EG expuestos a NP durante ≥ 7 días. Se observó que el ser pequeño para EG (PEG) era un factor de riesgo independiente para la NPAC (el 58% de los RN PEG desarrollaron colestasis; OR: 3.3; $p < 0.01$). Además, los RN PEG requirieron menos días de NP para desarrollar colestasis que los que tuvieron un peso adecuado para su EG (49 ± 24 días vs. 68 ± 36 días; $p = 0.024$). También se demostró que los RN con colestasis alcanzaron la nutrición enteral completa más tarde (43 ± 25 días vs 23 ± 11 días) y tuvieron una tasa más elevada de sepsis (80% vs 34%), ECN (51% vs 7%), y DBP (65% vs 25%; $p < 0.01$). Zhu y cols.⁶⁵⁴ realizaron un análisis retrospectivo en el que se incluyeron un total de 204 RNMBP que recibían NP durante un periodo superior a 2 semanas. La NPAC ocurrió en el 22.5% de los RNMBP ($n = 46$) incluidos en el estudio. El análisis univariado mostró que la incidencia de SDR, DBP y ROP fueron significativamente más elevadas en el grupo con NPAC que en el grupo control (sin desarrollo de NPAC). El grupo con NPAC tuvo menos peso al nacimiento, mayor duración de ventilación, comienzo más tarde de la nutrición enteral, mayor duración de la nutrición parenteral, mayor duración de ayuno y mayor aporte de aminoácidos y lípidos. El análisis de regresión logística reveló que la duración del ayuno fue un factor de alto riesgo para el desarrollo de NPAC (OR: 1.115; IC 95%: 1.031-1.207).

También hemos hallado dos artículos en relación con la nutrición parenteral y el desarrollo de DBP que merecen la pena de comentar. Skouroliahou y cols.⁶⁵⁵ compararon el efecto de dos emulsiones lipídicas (EL) sobre la incidencia de colestasis neonatal, DBP y alteración del perfil lipídico. Estas dos EL fueron: el SMOFlipid

(Subgrupo I), compuesto por triglicéridos de cadena media (MCT), omega 3 y PUFA, y el Intralipid (Subgrupo II), constituido por una emulsión grasa de aceite de soja. Se analizaron prospectivamente dos grupos de RNPT, de muy bajo peso (n= 129) y de bajo peso (n= 153), que habían recibido NP durante al menos 7 días. Entre los RNMBP, 7.4% y 13.3% desarrollaron colestasis en el subgrupo I y II respectivamente (OR: 0.52; p= 0.39). La duración de la administración de la EL fue independientemente asociada con el desarrollo de colestasis (OR: 0.925; p< 0.001). Entre los RNMBP, el subgrupo I tuvo una incidencia más baja de DBP, niveles más bajos de fosfatasa alcalina y niveles más elevados de HDL, en comparación con el subgrupo II. Por tanto, entre los RNMBP, el tipo de EL estuvo independientemente asociado con el desarrollo de DBP y los niveles de fosfatasa alcalina, lo cual no se observó entre los RNBP. La conclusión fue que la EL que contenía MCT/omega 3/PUFA estuvo asociada con un menor riesgo de DBP y un perfil lipídico más favorable, así como con una tendencia hacia una incidencia más baja de colestasis. Sherlock y cols.⁶⁵⁶ analizaron si la protección de la NP de la luz estaba ligada con una menor incidencia de DBP o muerte entre los RNPT de menos de 28 semanas de EG. Se hallaron 13 UCINs en las que se ofreció una protección de la luz parcial (n= 428) y otras 13 UCINs en las que no hubo tal protección (n= 438), no habiendo ninguna UCIN en la que se ofreciera una protección de la luz completa. El análisis de regresión logística mostró que la incidencia de DBP o muerte fue del 66% con protección de la luz vs 59% con exposición a luz de la NP. Por tanto, se concluyó que la protección parcial de la luz de la NP no estaba asociada con un menor riesgo de DBP o muerte en comparación con la no protección.

En nuestro estudio, el número medio de días con NP (tabla 9.6) fue de 15.60 días (12.85-18.35). Por otra parte, la incidencia de colestasis de nuestra población fue del 13.1% (tabla 9.98). El análisis de comparación de variables cuantitativas reveló que existían diferencias significativas en el número de días de nutrición parenteral entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.126), lo cual también se confirmó en el análisis de regresión logística (tabla 9.262). En cuanto a la patología hepática (colestasis), el análisis de comparación de medias también mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.236). Los recién nacidos prematuros que desarrollan DBP posterior alcanzan una alimentación enteral completa más tarde, con periodos de nutrición parenteral más prolongados que los recién nacidos sin DBP.

La diferencia en la ingesta calórica total en los recién nacidos analizados en nuestro estudio fue significativamente inferior en los pacientes con DBP posterior. Nuestros resultados muestran que los pacientes con DBP posterior han recibido en las primeras 2 semanas de vida un aporte calórico inferior al recomendado^{163;467}. Estas diferencias se producen a expensas de un menor aporte calórico enteral, ya que las calorías aportadas por vía parenteral no difieren significativamente entre grupos.

10.9.3. Nutrición enteral (NE)

La nutrición juega un papel importante en el desarrollo y maduración del pulmón. De hecho, sabemos que la malnutrición interfiere en la defensa pulmonar contra la hipoxia, el volutrauma y la infección, afectando a la reparación y al proceso de desarrollo y maduración pulmonar.

Es muy común en los recién nacidos con DBP que exista un retraso en el inicio de la nutrición enteral ²⁰. La prolongada intubación orotraqueal puede alterar la capacidad de estos recién nacidos para alimentarse por boca. Otro factor pueden ser los episodios de hipoxia y de taquipnea durante las tomas por vía enteral. La administración de metilxantinas y de beta simpaticomiméticos puede alterar la motilidad gastrointestinal e incrementar el consumo de energía. Además, es frecuente que presenten reflujo gastroesofágico, el cual puede dar lugar a disfagia, microaspiración, esofagitis o episodios de broncoespasmo. Hay que tener en cuenta que pueden tener asociados otros trastornos que pueden dificultar la alimentación enteral (insuficiencia cardíaca congestiva debido a DAP, insuficiencia renal, descenso de la absorción gastrointestinal secundario a una ECN...). Wang y cols. ⁶⁵⁷ observaron que, en comparación con los RNMBP con DBP leve y RN a término, los RNMBP con DBP severa mostraron significativamente niveles más bajos de SatO₂ durante la alimentación a los 2-6 meses de edad corregida ($p < 0.05$). La transición de la alimentación por sonda nasogástrica a la alimentación a través del pezón en RNPT con DBP es dificultosa debido a la taquipnea e hipoxemia. McCain y cols. ⁶⁵⁸ compararon dos métodos distintos para lograr la alimentación a través del pezón en RNPT con DBP: el método estándar (aumento gradual del número de veces en el que la alimentación era a través del pezón) y método experimental (método de semidemanda que se basaba en el comportamiento y los signos cardiorrespiratorios para regular la frecuencia, el tiempo y el volumen de la alimentación por pezón). Se evidenció que este nuevo método acortaba significativamente el tiempo en alcanzar la alimentación a través del pezón.

Wemhöner y cols. ⁶⁵⁹ evidenciaron que los RN que no desarrollaron DBP alcanzaron el 50% de la NE completa de forma significativamente más rápida (9.6 vs 11.5 días), tras analizar a una cohorte de 95 RNPT con menos de 31 semanas y \leq 1500 g de peso. Hwang y cols. ⁶⁶⁰ construyeron un modelo de regresión para estimar la EPM en la que se alcanza la alimentación enteral completa y el tiempo de transición entre el inicio y la instauración de la NE completa. En total se incluyeron 117 RNPT de menos de 32 semanas de EG. La media de EPM para el inicio e instauración de la alimentación enteral completa fue 33.9 ± 1.7 y 35.1 ± 2.0 semanas respectivamente. Los RN requirieron 7.5 ± 6.6 días desde el inicio hasta la NE completa. El análisis de regresión reveló que el peso al nacimiento, la DBP moderada-grave (coef. $\beta = 1.21$; $p < 0.001$), la ECN y el DAP fueron factores predictivos para la EPM en la que se alcanzó la NE completa. Sin embargo, la gestación múltiple, la DBP leve, la HIV y la sepsis no tuvieron efecto sobre los resultados en la alimentación. Ninguno de los factores explorados fueron significativamente correlacionados con el tiempo de transición entre el inicio y la instauración completa de la NE.

Lai y cols.⁶⁶¹ realizaron una revisión sistemática para medir el efecto de la ingesta calórica sobre la mortalidad y los resultados respiratorios, de crecimiento y neurodesarrollo en RNPT con (o en desarrollo) de DBP, no evidenciándose ningún ensayo randomizado en el que se examinara este efecto. Wemhöner y cols.⁶⁵⁹ determinaron que el riesgo de desarrollo de DBP estaba ligeramente incrementado en RN con ingesta calórica por debajo del mínimo requerimiento de 1230 Kcal/Kg.

En nuestro estudio, la media de días para el inicio de la alimentación enteral (tabla 9.6) fue 3.41 días (2.73-4.09) mientras que la media de días de vida para la instauración de la alimentación enteral completa (tabla 9.6) fue 18.90 días (15.72-22.08). Como podemos observar, el inicio de la alimentación enteral en nuestra cohorte fue precoz, comenzándose en la mayoría de los casos con una nutrición trófica. En el análisis de comparación de variables cuantitativas, tanto el número de días al inicio de la NE como el número de días en el que se alcanzó la NE completa fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin DBP (tablas 9.127 y 9.128 respectivamente). El análisis de regresión logística multinomial (tabla 9.263) mostró una asociación clara entre estas variables de forma que el riesgo de DBP aumenta con inicios tardíos de la alimentación enteral, lo que va en la línea de las recomendaciones actuales de iniciar muy precozmente la alimentación enteral. Por otra parte, el número de días en alcanzar la NE completa estuvo también significativamente asociado con el desarrollo de DBP (tablas 9.264). La diferencia en la ingesta total de proteínas entre grupos no difiere significativamente, con un aporte medio de 2.7 g/Kg (IC95% 2.5-2.9) inferior al recomendado^{467;468}. Sólo el aporte proteico enteral es significativamente inferior en los pacientes que desarrollan DBP. El análisis de regresión logística multinomial después de ajustar por la presencia de sepsis, ductus arterioso persistente y edad gestacional indica que las proteínas administradas por vía parenteral no se asocian con DBP ($\chi^2=4.02$; $df=3$; $p=0.25$). Finalmente, la ingesta de carbohidratos y grasas fue significativamente inferior en pacientes con DBP, debido fundamentalmente a la cantidad de carbohidratos y grasas administrados enteralmente. El análisis de regresión logística multinomial indica que la cantidad de lípidos administrados por vía enteral no se asocia con el desarrollo de DBP. Sin embargo, después de ajustar por la presencia de ductus arterioso persistente, edad gestacional y sepsis, la cantidad total de lípidos administrados en los primeros 14 días de vida se asocia con un efecto protector en el desarrollo de DBP (Tabla 9.337).

10.9.4. Crecimiento

Los recién nacidos prematuros con DBP suelen tener un retraso en el crecimiento y desarrollo por lo que es fundamental no solo controlar adecuadamente la función respiratoria sino también los requerimientos nutricionales. Se estima que los recién nacidos con DBP presentan un retraso en el crecimiento entre el 30-67% durante el periodo inicial posteriormente al alta⁶⁶². Wang y cols.⁶⁵⁷ comprobaron que los RNMBP con DBP severa tuvieron tasas más elevadas de retraso del crecimiento (peso por debajo

del percentil 10) a los 2,4 y 6 meses de edad corregida. Wadhawan y cols.⁴⁵² examinaron la asociación entre la pérdida de peso durante los primeros 10 días de vida y la incidencia de muerte o DBP en RNEBP PEG y AEG. En total se analizaron 9461 RNEBP los cuales fueron divididos en dos grupos: PEG (n=1248) y con peso AEG (n=8213). Los PEG tuvieron una menor incidencia de pérdida de peso postnatal (PPP) comparado con los RN con peso AEG (81.2% vs 93.7% respectivamente; $p < 0.001$). El análisis de regresión logística múltiple mostró que tanto en RN con peso AEG como entre PEG, la PPP estuvo asociada con un menor riesgo de muerte o DBP (OR: 0.60; IC 95%: 0.41-0.89).

En nuestro estudio, los recién nacidos de muy bajo peso durante su estancia hospitalaria tienen una pérdida progresiva de peso con relación al peso esperado para su edad gestacional corregida (Figuras 9.1 y 9.2). Nuestros hallazgos pueden aplicarse tanto a los recién nacidos con prematuridad extrema como a los pequeños para su edad gestacional, grupos donde sería deseable un catch-up del peso previo durante el primer mes de vida. Además, en las dos primeras semanas de vida se produce una pérdida progresiva de peso que afecta a los pacientes con y sin DBP (tabla 9.335). Se aprecia una tendencia a una mayor disminución del Z score de peso entre los pacientes con DBP aunque sin alcanzar diferencias significativas.

10.9.5. PEG y CIR

En varios artículos se ha identificado el antecedente de PEG como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP^{480;472;479;663}. Check y cols.⁶⁶⁴ determinaron que el antecedente de PEG era un importante predictor de hipertensión pulmonar en RNPT con DBP moderada-severa tras analizar a una cohorte de 138 RNPT de ≤ 28 semanas de EG. Tröger y cols.⁶⁶⁵ evidenciaron que los RNPT de ≤ 32 semanas de EG con PEG tuvieron un aumento del resultado combinado de mortalidad o DBP, además de una menor respuesta del sistema inmune, en comparación con los RNPT con peso AEG.

Bose y cols.¹⁷⁶ recogieron datos pre y postnatales de 1241 neonatos de menos de 28 semanas de EG nacidos entre los años 2002-2004. Los recién nacidos fueron clasificados en 3 grupos: CIR severo (birth weight [BW] Z Score < -2); CIR moderado (BW Z Score entre -1 y -2) y neonatos sin CIR (BW Z Score ≥ -1). El CIR estuvo asociado con un incremento en el riesgo de DBP en todas las EG, salvo entre los neonatos menos maduros (23-34 semanas de EG) con CIR severo. La influencia del CIR fue especialmente elevada en los neonatos con mayor EG. Así, a las 27 semanas de EG, el 25% de los recién nacidos sin CIR desarrollaron DBP, comparado con el 60% de los neonatos con CIR moderado y del 90% de aquellos con CIR severo. Entre recién nacidos de madres con preeclampsia, el riesgo de DBP incrementó solamente en presencia de CIR. La asociación entre CIR y riesgo de DBP persistió después de ser ajustada por una variedad de características prenatales y neonatales también asociadas

con el riesgo de DBP (sepsis tardía, DAP, ECN, ventilación mecánica). De hecho, el CIR fue la única característica materna o prenatal, incluidos los indicadores de inflamación e infección de la placenta, que fue altamente predictiva de DBP tras ser ajustada por otros factores, por lo que se consideró un factor de riesgo independiente. Unterscheider y cols.⁶⁶⁶ realizaron un estudio observacional prospectivo multicéntrico (estudio PORTO) en el que se incluyeron un total de 1116 fetos con peso fetal estimado (PFE) por debajo del percentil 10 con o sin oligohidramnios y con o sin Doppler arterial umbilical anormal. Se clasificó el PFE o la circunferencia abdominal en 3 categorías: < percentil 10, < percentil 5 o < percentil 3. Los resultados adversos neonatales fueron definidos como el resultado combinado de HIV, LPV, EHI, ECN, DBP, sepsis y muerte. Se evidenció que la presencia de Doppler umbilical anormal estuvo significativamente asociada con resultados adversos neonatales independientemente del PFE o circunferencia abdominal. Solo se observó relación entre el PFE y los resultados adversos cuando el PFE fue por debajo del percentil 3 ($p= 0.0131$). Además, la presencia de oligohidramnios fue clínicamente importante cuando se combinó con un PEF por debajo del percentil 3 ($p= 0.0066$). Zeitlin et al.⁶⁶⁷ analizaron el impacto del CIR sobre la mortalidad y morbilidad en una cohorte de RN muy prematuros (24-31 semanas de EG) teniendo en cuenta distintos percentiles de peso al nacimiento. En total se incluyeron 4525 RNPT procedentes de 10 regiones europeas. Se evidenció que los RN con peso inferior al percentil 25 tuvieron mayor riesgo de mortalidad y DBP, independiente de las complicaciones durante el embarazo. En la misma línea, Guisaru-Granousky y cols.⁶⁶⁸ evaluaron también el impacto de la severidad de la restricción del crecimiento sobre la mortalidad y las principales morbilidades neonatales entre RNPT de 24-31 semanas de EG con peso \leq percentil 50. Cuatro percentiles de peso fueron considerados: por debajo del percentil 3, percentil 3-10, percentil 10-25 y percentil 25-50. Se observó que los RNPT con peso entre el percentil 3-10 tuvieron un alto riesgo de ROP 3-4, DBP (OR: 2.52; IC 95%: 2.03-3.12), ECN y mortalidad, siendo mayor el riesgo entre los RN con peso por debajo del percentil 3. Reiss y cols.⁶⁶⁹ analizaron los datos correspondientes de un total de 1365 neonatos de ≤ 32 semanas de EG nacidos entre 1990 y 1996 en el Hospital pediátrico de Hessian (Alemania) con el objetivo de analizar el impacto de nacer PEG sobre la mortalidad y la morbilidad pulmonar neonatal. El 13.4% (183) de la cohorte fueron PEG (peso inferior al percentil 10) mientras que 1182 neonatos fueron AEG. La mortalidad neonatal y el riesgo de DBP fue significativamente mayor en el grupo de PEG (23 vs. 11% y 28 vs. 14% respectivamente). Hubo una asociación estadísticamente significativa entre los PEG y la mortalidad neonatal (OR: 4.54, IC 95% [2.56-8.04]), así como con la DBP (OR: 3.80, IC 95% [2.11- 6.84]). Por último, cabe destacar el ensayo randomizado multicéntrico de Lees y cols.⁶⁶⁹, también conocido como TRUFFLE. En él se incluyeron un total de 490 RNPT entre 26-32 semanas de EG con circunferencia abdominal por debajo del percentil 10 e índice de pulsabilidad de la arteria umbilical Doppler superior al percentil 95. Los principales resultados evaluados fueron la muerte fetal/neonatal o la presencia de morbilidades severas como DBP, sepsis neonatal, daño cerebral severo o ECN. Se evidenció que los resultados en este estudio fueron mejores de los esperados ya que la muerte perinatal no fue común (solo ocurrió en el 8% de los casos) y la gran

mayoría (70%) sobrevivieron sin morbilidades neonatales severas. Estos recién nacidos que murieron o sufrieron morbilidades severas fueron más pequeños al nacimiento y nacidos antes, habiéndose también relacionado con la presencia de HTA materna.

En nuestro estudio, el 85.6% de los RN tuvieron un peso adecuado para su EG mientras que el 10.8% fueron diagnosticados de CIR y el 1.4% fueron PEG (tabla 9.47). En el análisis de comparación de variables cuantitativas, a diferencia de los anteriores estudios comentados, no hubo diferencias significativas en el peso al nacer según la EG entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.185).

10.10. Valor predictivo de los niveles de glucosa alterados en el desarrollo de la DBP

No hemos encontrado ningún artículo que relacione la hipoglucemia con el desarrollo de DBP en el RNPT. En el caso de la hiperglucemia, muy común entre los RN muy prematuros, sí hemos hallado más artículos (casi todos datan del año 2006) que analicen las morbilidades asociadas a la hiperglucemia, aunque solo en uno de ellos se hace referencia a la DBP. Blanco y cols.⁶⁷⁰ observaron que el 88% de los RNEBP incluidos en la muestra (n= 169) desarrollaron hiperglucemia (niveles de glucosa plasmáticos \geq a 150 mg/dl) durante las dos primeras semanas de vida. Después de ajustar por EG, peso y esteroides postnatales, la hiperglucemia fue asociada con un aumento estadísticamente significativo de ROP (OR: 4.6; IC 95%: 1.12-18.9), no habiéndose encontrado asociación con la DBP, HIV, muerte o estancia hospitalaria. La baja EG fue identificada como el principal factor asociado con la hiperglucemia en RNEBP. Kao y cols.⁶⁷¹ realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron 201 RNEBP, evidenciándose que en el caso de la hiperglucemia severa precoz (\geq 180 mg/dl en los primeros 3 días de vida) y persistente (primera semana de vida), la OR para el desarrollo de infección tardía, después de ajustar por EG, fue 5.07 (IC 95%: 1.06-24.3) y 6.26 (IC 95%: 0.73-54) respectivamente. También se observó que la hiperglucemia severa en los primeros días de vida estaba asociada con un aumento de la odds de muerte y ECN estadio II/III, no encontrándose asociación significativa con la duración de la VM y la estancia hospitalaria. Hays y cols.⁶⁷², tras analizar a 93 RNEBP, observaron que más del 50% de los RN tuvieron niveles de glucosa en sangre superiores a 150 mg/dl durante la primera semana de vida. Esta alta prevalencia de hiperglucemia estuvo asociada con un aumento del riesgo de muerte precoz y de HIV grado 3-4. Por último, van der Lugt y cols.⁶⁷³ comprobaron tras analizar a 859 RN de menos de 32 semanas de EG, que la mortalidad fue más elevada entre los RN con hiperglucemia tratada con insulina (glucosa en sangre \geq a 10 mmol/L tratada con insulina durante más de 12 horas) durante el periodo neonatal. También observaron que a los 2 años, los supervivientes con antecedente de hiperglucemia neonatal, mostraron un crecimiento normal pero con un aumento de la incidencia de problemas en el desarrollo neurológico. Por tanto, de la revisión de estos artículos, concluimos en términos generales (con algunas diferencias entre unos artículos y otros)

que la hiperglucemia neonatal se ha asociado con un aumento de la mortalidad, HIV, ECN, sepsis e incluso con la ROP y con el daño en el desarrollo neurológico, no hallándose en ningún caso relación con el desarrollo de DBP (hay que tener en cuenta, como hemos hecho referencia anteriormente, que solamente en un estudio se analizó esta morbilidad).

En cuanto al tratamiento de la hiperglucemia con insulina, caben destacar dos revisiones sistemática de la Cochrane del 2011. En una de ellas se miden los efectos de los resultados de la prevención de la hiperglucemia neonatal en RNMBP ⁶⁷⁴ y en la otra los resultados del tratamiento ⁶⁷⁵. La mayoría de los ensayos detectados tuvieron un tamaño de muestra pequeño. En uno de los ensayos, multicéntrico, la administración de insulina de forma preventiva disminuyó la tasa de hiperglucemia pero aumentó la muerte en RN de menos de 28 días de vida y la hipoglucemia. La disminución de la hiperglucemia no tuvo efectos significativos sobre las morbilidades principales. La conclusión final fue que existe insuficiente evidencia para determinar el efecto de la prevención o tratamiento de la hiperglucemia neonatal sobre la muerte o las principales morbilidades. Heald y cols. ⁶⁷⁶ realizaron un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 97 RNPT de menos de 29 semanas, de los cuales el 17.5% recibieron insulina, concluyendo que la administración de insulina parecía segura ya que los episodios de hipoglucemia fueron infrecuentes (1.3%; IC 95%: 0.5-2.9) y no aumentó el riesgo de mortalidad o morbilidad ni afectó a los resultados en el neurodesarrollo a los 12 meses de edad corregida.

En nuestro estudio, el 39.2% de los pacientes tuvieron una alteración de los niveles de glucosa al nacimiento (hipoglucemia: 22.1%; hiperglucemia: 17.1%), el 25% al 3^{er} día de vida (hipoglucemia: 5.3%; hiperglucemia: 19.7%), el 12.6% al 7^o día de vida (hipoglucemia: 4.7%; hiperglucemia: 7.9%) y el 5% al 28^o día de vida (solo hipoglucemia). Como podemos observar, las alteraciones de la glucosa fueron más infrecuentes conforme mayor era el número de días de vida (tablas 9.63-9.66). Por otra parte, el 18.4% de los pacientes precisó administración de insulina por hiperglucemia (tabla 9.54). El análisis de comparación de variables cualitativas mostró diferencias significativas en los niveles de glucemia al 3^{er}, 7^o, 14^o y 21^o día de vida (estas diferencias fueron menos notables al 21^o día) entre los pacientes con y sin DBP (tablas 9.199, 9.200, 9.201 y 9.202). Estas diferencias no se evidenciaron cuando se tuvo en cuenta la glucemia al ingreso y al 28^o día de vida (tablas 9.198 y 9.203). El análisis de regresión logística multinomial reveló asociación significativa entre los niveles de glucemia al 3^{er}, 7^o y 14^o día de vida y el desarrollo de DBP (tablas 9.265-9.267). En cuanto a la administración de insulina, el análisis de comparación de variables cualitativas mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.204), lo cual se confirmó en el análisis de regresión logística (tabla 9.309).

10.11. Valor predictivo de las alteraciones hidroelectrolíticas en el desarrollo de la DBP.

El desequilibrio temprano de fluidos y electrolitos parece que está asociado con un aumento del riesgo de DBP. Rocha y cols.¹⁵⁵ analizaron a 205 recién nacidos con menos de 32 semanas de EG y/o peso al nacimiento por debajo de 1250 g, para comparar el balance hidroelectrolítico entre los pacientes con y sin DBP. La prevalencia de DBP fue del 22% (n=45). Durante el primer o segundo día de vida, los niveles séricos de glucosa, fósforo y urea fueron más elevados en los pacientes con DBP, mientras que el calcio sérico, la creatinina y el hematocrito fueron más bajos en estos pacientes en comparación con los neonatos sin DBP. Además, la variación en los valores séricos de potasio, fósforo y creatinina, durante la primera semana de vida, fue asociada con la DBP. Los valores de creatinina y de potasio incrementaron durante los primeros 4 días de vida, descendiendo posteriormente; en cambio, los niveles de fósforo experimentaron un rápido descenso durante la primera semana de vida en los pacientes que luego desarrollarían DBP.

Los requerimientos de electrolitos y fluidos en RNMBP durante la primera semana de vida dependen de factores fisiológicos (fase prediurética, diurética y postdiurética) y de eventos patológicos. Las pérdidas insensibles son elevadas y podrían alcanzar los 100 ml/Kg/24 horas dependiendo de muchos factores como el tipo de incubadora, fototerapia y presencia de SDR. Kim y cols.⁶⁷⁷ compararon la temperatura local, el balance de fluidos y electrolitos, y la velocidad de crecimiento de dos tipos de incubadora, la incubadora con humidificador híbrido (grupo HI), y la incubadora convencional sin humidificador (grupo C) en una cohorte de 182 RNEBP. Se observó que el uso de la incubadora con HI mejoró los resultados en RNEBP ya que decreció la ingesta de líquidos y mejoró el balance de electrolitos y la velocidad de crecimiento sin producir un disturbio de la temperatura local comparado con el grupo C. No hubo diferencias en sepsis, ECN, HIV y DBP global aunque disminuyó la incidencia de DBP severa (5.1% vs 16.4%; $p < 0.05$) y la duración de la ventilación asistida en el grupo HI comparado con el grupo C (15.5 ± 2.1 vs 19.6 ± 2.4 días respectivamente; $p = 0.068$). Los resultados de este estudio nos pueden hacer pensar que la mejora en el balance de fluidos y electrolitos puede tener un efecto beneficioso contra el desarrollo de DBP, concretamente contra la DBP severa. Por otra parte, la nutrición parenteral en los primeros días de vida podría influir en este balance de líquidos y electrolitos. Dado que las nuevas guías recomiendan una mayor restricción de líquidos y una iniciación más temprana de la nutrición parenteral total (NPT) en RN muy prematuros, Elstgeest y cols.⁶⁷⁸, analizaron dos cohortes de RN de menos de 28 semanas de EG antes y después de instaurar la NPT temprana. Se evidenció que en los 3 primeros días de vida, no hubo diferencias entre la cohorte con NPT tardía (N= 70) y temprana (N= 73) en los niveles séricos de sodio o potasio aunque en la cohorte con NPT temprana, la diuresis y la pérdida de peso corporal decrecieron.

Los artículos que hemos encontrado sobre la relación entre los suplementos de sodio y el riesgo de DBP son muy antiguos. Así, Hartnoll y cols.¹⁵⁴ demostraron una

asociación entre el aporte excesivo de sodio y la DBP. El balance positivo de este electrolito resultó en una retención de fluidos en el espacio extracelular, con un resultado similar al exceso de líquidos. Sin embargo, el tamaño de muestra del estudio fue relativamente pequeño. Costarino y cols.⁶⁷⁹ realizaron un ensayo randomizado doble ciego en RNMBP para estudiar si la restricción de sodio durante los primeros 3-5 días de vida prevenía la ocurrencia de hipernatremia (muy frecuente en los primeros días de vida) y la necesidad de administrar altos volúmenes de líquido. Evidenciaron que la mortalidad no se afectó pero la incidencia de DBP fue significativamente menor entre los RN con restricción de sodio ($p < 0.02$). Sin embargo, al igual que en el estudio anterior, el tamaño de muestra fue también pequeño.

Los artículos más recientes sobre la influencia del sodio en el desarrollo de DBP se centran en la expresión y actividad de los canales de sodio epiteliales (ENaC). El transporte activo de sodio es crítico para la eliminación postnatal del líquido pulmonar. La importancia de los ENaC en este proceso ha sido demostrada en estudios en animales. Helve y cols.⁶⁸⁰ concluyeron que la disminución de la expresión de la subunidad α de los ENaC en el epitelio respiratorio humano podría jugar un rol en la patogénesis del SDR en RNPT, que a su vez es un conocido factor de riesgo de la DBP. En la misma línea, Janér y cols.⁶⁸¹ comprobaron que la administración de betametasona antenatal no aumentaba la expresión de los ENaC, lo cual podría en parte explicar la ausencia de disminución de la incidencia de SDR observada en el estudio. Por último, Thome y cols.⁶⁸² midieron el transporte epitelial de sodio en una cohorte de RNPT de menos de 29 semanas de EG y menos de 1000 g de peso al nacimiento que requerían VM en las primeras 12 horas tras el nacimiento ($N = 29$) mediante el análisis de la diferencia de potencial nasal sensible a amilorida en los días 1, 3, 5 y 7 postnatales, observando que los RN con alto riesgo de desarrollar DBP tuvieron valores más bajos de diferencia de potencial nasal en el periodo postnatal inmediato.

La hiperpotasemia en los primeros días de vida tras el nacimiento en RNEBP es frecuente debido a un desplazamiento del potasio intracelular al comportamiento extracelular. La vasoconstricción pulmonar hipóxica, que es parcialmente controlada por los canales de potasio oxígeno-sensibles, es un importante adaptador local de la hipoxia que ayuda a mejorar el cociente perfusión/ventilación en el pulmón. Rey-Parra y cols.⁶⁸³ observaron una disminución de la expresión/actividad de los canales de potasio oxígeno-sensibles en arterial pulmonares distales lo cual contribuyó a un descenso de la vasoconstricción pulmonar hipóxica en corderos y ratas neonatales con daño pulmonar crónico. Este es el único estudio que hemos encontrado, a parte del estudio de la Rocha anteriormente comentado, que relacione el potasio con el riesgo de desarrollar DBP.

En cuanto al calcio, también hemos hallado únicamente un estudio, a parte del estudio de la Rocha, en el que se evalúa la relación entre la DBP y el metabolismo del calcio. Así, Hicks y cols.⁶⁸⁴ observaron que los RNMBP con DBP en su fases iniciales tenían la misma capacidad de absorción de calcio que los pacientes sin DBP.

En nuestro estudio (tablas 9.67-9.69), el 17.2% de los pacientes tuvieron alteraciones en los niveles de sodio (predominando la hiponatremia), el 5.1% en los niveles de potasio (incidencia de hipo e hiperpotasemia similar) y el 14.8% en los niveles de calcio (predominando también la hipocalcemia). El análisis de comparación de variables cuantitativas mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP tanto en el caso de las alteraciones del sodio como en las alteraciones del potasio y calcio (tablas 9.205-9.207), lo cual también se confirmó en el análisis de regresión logística (tablas 9.310 y 9.311). A raíz de nuestros resultados y teniendo en cuenta lo poca información existente en la literatura sobre este tema, sería interesante que se realizaran más estudios en los que se analice la relación entre las alteraciones hidroelectrolíticas y el riesgo de desarrollar DBP, ya que sería una causa relativamente fácil de prevenir y tratar.

10.12. Valor predictivo de la hiperbilirrubinemia en el desarrollo de la DBP

El posible rol antioxidante de la bilirrubina ha sido mostrado en varios estudios in vitro desde hace más de dos décadas. Sin embargo, in vivo, los resultados han sido controvertidos de manera que se desconoce si la bilirrubina tiene un efecto protector o tóxico sobre las enfermedades neonatales mediadas por la acción de los radicales libres de oxígeno (ERLO) como es el caso de la DBP, SDR, ECN, HIV, LPV, DAP, sepsis y ROP, habiéndose observado fundamentalmente las controversias en esta última enfermedad. Se cree que todas estas enfermedades son en realidad distintas manifestaciones de una misma enfermedad mediada por la acción de los radicales libres. La mayoría de los estudios que relacionan la bilirrubina con el desarrollo de estas enfermedades datan de los años 90.

Fereshtehnejad y cols.⁶⁸⁵ analizaron la bilirrubina sérica total media (BST), durante los primeros 14 días de vida, de 71 RNPT de menos de 32 semanas de EG y peso al nacimiento por debajo de 1500 g al nacimiento, los cuales fueron divididos en dos grupos basándose en la presencia o ausencia de ROP severa, HIV grado III, ECN grado III, SDR, DBP, sepsis e infección fúngica severa. Se encontraron niveles de BST significativamente más bajos en aquellos RN con ROP severa ($p < 0.001$), ECN grado III ($p = 0.008$), HIV grado III ($p = 0.021$), infección fúngica severa ($p = 0.003$) y sepsis ($p = 0.007$), en comparación con los pacientes sin estas enfermedades o con grado leve. Aunque la media de BST en el SDR ($p = 0.342$) y la DBP ($p = 0.236$) fue más baja que en el grupo sin estas enfermedades, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, lo cual podría alcanzarse probablemente con un tamaño de muestra más grande. Por otra parte, Hegyi y cols.⁶⁸⁶ compararon los niveles de bilirrubina entre los RNPT con ERLO (DBP, ECN, HIV y ROP) y aquellos sin ERLO ($n = 25$ vs. $n = 57$), observándose un pico significativamente más bajo de bilirrubina sérica, una edad más tardía para alcanzar este pico, una subida más lenta de la bilirrubina sérica y una incidencia más baja de los niveles de bilirrubina excediendo los 10-15 mg/dl, en el grupo de RN con ERLO. Por tanto, según estos dos estudios, los RNPT con niveles más

elevados de bilirrubina sérica presentaron una incidencia más baja de las ERO, llegando incluso a considerarse que la bilirrubina contribuía a un 10-30% de la capacidad total antioxidante de los RNPT. Por último, cabe destacar el estudio de Lee et al ⁶⁸⁷, el cual apoya también esta hipótesis ya que tras analizar a 388 RNPT, detectaron niveles más bajos de bilirrubina en aquellos neonatos con HIV.

En contraposición con estos estudios, Milner y cols. ⁶⁸⁸ observaron que la elevación del nivel máximo de bilirrubina (o pico) no fue un factor protector contra la ROP, sino un factor de riesgo, aunque no fue asociado con un aumento del riesgo de ROP en el subgrupo de RN con prolongados requerimientos de oxígeno. Esta disparidad entre los estudios, puede deberse, entre otras razones, a que en algunos se miden los niveles medios de bilirrubina mientras que en otros, se analiza el nivel máximo o pico de la bilirrubina. En esta misma línea, Laughon y cols. ⁶⁸⁹ observaron que la fototerapia intensiva reducía la incidencia de DBP, lo que podría deberse a una contribución de la fototerapia a conseguir un balance de líquidos negativo a través de un aumento de las pérdidas insensibles.

En nuestro estudio, el número medio de horas de fototerapia fue 36.61 y la cifra máxima de bilirrubina total fue 10.1799 mg/dl (tabla 9.9). Por otra parte, el 57.8% de los pacientes precisó fototerapia por hiperbilirrubinemia patológica (tabla 9.62). El análisis de comparación de variables cuantitativas no mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP en el número medio de horas de fototerapia ni en la cifra máxima de bilirrubina total (tablas 9.130 y 9.129). Tampoco se observaron diferencias significativas cuando se tuvo en cuenta la presencia o no de hiperbilirrubinemia (tabla 9.197).

10.13. Valor predictivo de la patología infecciosa neonatal en el desarrollo de la DBP

La infección neonatal ha sido identificada como factor de riesgo para el desarrollo de la DBP en diversos artículos. Así, por ejemplo, Richard y cols. ⁶⁶³ concluyeron que uno de los 4 factores predictivos para el desarrollo de DBP moderada/severa era la infección neonatal de comienzo tardío. En la misma línea, Shima y cols. ⁴⁸⁰ detectaron que la incidencia de infección neonatal era significativamente más elevada en los RNPT de menos de 32 semanas que cumplían los criterios de enfermedad pulmonar crónica y de DBP.

Por otro lado, también se ha postulado que las infecciones nosocomiales o ambulatorias pueden interferir negativamente en la evolución de los pacientes con DBP. Bajo esta hipótesis, Taylor y cols. ⁶⁹⁰ analizaron el impacto de las infecciones respiratorias recurrentes en RNPT de menos de 29 semanas con DBP (N= 111). Observaron que el aumento del número de infecciones virales estaba asociado significativamente con una mayor oxigenoterapia (OR: 6.4 IC 95%: 2.3-17.4; p= 0.0003) y un mayor uso de diuréticos y corticoides inhalados, lo cual no se evidenció en

el caso de las infecciones bacterianas. Payne y cols.⁶⁹¹ realizaron un estudio retrospectivo observacional para comparar los resultados antes (años 2000-2005) y después (años 2006-2009) de instaurar una serie de medidas para disminuir la incidencia de la infección nosocomial en RNMBP. Dichas medidas consiguieron reducir la incidencia de infección nosocomial en un 50% así como la incidencia de DBP (30.2% vs 25.5%; $p= 0.001$). También disminuyó la media de días para recuperar el peso al nacimiento al igual que la media de días de antibiótico (8 vs 6; $p= 0.003$), ventilación y permanencia de la vía central. Aunque con los datos de este estudio no se puede establecer una relación causal entre la infección nosocomial y la DBP, sí permiten sospechar que las intervenciones llevadas a cabo contra las infecciones nosocomiales mejoran los resultados de DBP. En la revisión sistemática de la Cochrane de Ohlsson y cols.⁶⁹² se determinó si la administración intravenosa de inmunoglobulina G (Ig G iv.), comparado con placebo o con la no intervención, en RNPT y/o bajo peso al nacimiento, es efectiva y segura en la prevención de las infecciones nosocomiales. En total se analizaron 19 estudios siendo el tamaño de muestra de 5000 RNPT y/o RNBP. La administración iv de Ig G resultó en un descenso de la incidencia de sepsis y de la incidencia de uno o más episodios de cualquiera de las infecciones severas. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad ni en la incidencia de ECN, DBP, HIV. Tampoco se observaron efectos secundarios revelantes en ninguno de los estudios.

La infección por ureaplasma ha sido la infección que más se ha estudiado y asociado con el desarrollo de DBP. Aunque es una bacteria comensal en el tracto genital femenino y considerada de baja virulencia, sin embargo, se ha relacionado con infertilidad, muerte fetal/perinatal, parto pretérmino, corioamnionitis histológica y morbilidades neonatales incluyendo neumonía congénita, meningitis y DBP. Bao y cols.⁶⁹³ compararon la incidencia y la severidad de la DBP entre los RNPT de ≤ 32 semanas de EG infectados por Ureaplasma Urealyticum (N= 168) y los no infectados (N= 393), evidenciándose una mayor incidencia y severidad de la DBP en el grupo con infección por esta especie bacteriana.

A continuación, vamos a analizar por separado los marcadores de infección así como las principales infecciones neonatales para una mejor comprensión de nuestros resultados.

10.13.1. Antibioterapia y proteína C reactiva (PCR)

No hemos encontrado en la literatura ningún artículo que relacione el número de días de antibioterapia con el desarrollo de DBP. Tan solo hemos hallado uno en el que se hace referencia a la eficacia de las dosis intermedias de eritromicina oral (5 mg/Kg/día) en RNMBP con intolerancia oral, observándose en comparación con el grupo control, una disminución significativa de la incidencia de nutrición parenteral asociada a colestasis y de ECN \geq estadio II, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de DBP, sepsis o ROP⁶⁹⁴.

En cuanto a la PCR, Ambalavanan y cols.⁶⁹⁵ estimaron los niveles séricos de proteína ligada al retinol (RBP), transtirretina (TTR) y PCR en 79 RNEBP a los 28 días de vida. Los resultados fueron los siguientes: 1) la TTR estuvo inversamente correlacionada con la PCR ($r = -0.45$; $p < 0.0001$) por lo que la TTR se consideró un reactante de fase aguda negativo; 2) la ratio RBP/TTR predijo la muerte/DBP (Área bajo la curva o AUC= 0.68; IC 95%: 0.57-0.78); 3) la PCR predijo fuertemente la DBP/muerte (AUC: 0.85; IC 95%: 0.76-0.92) incluso después de excluir la sepsis. Dada la relación existente entre la infección por ureaplasma y el desarrollo de DBP, resulta interesante comentar el estudio de cohortes de Meadows y cols.⁶⁹⁶, en el que se recogieron las muestras sanguíneas y los aspirados traqueales para la detección de ureaplasma en un grupo de RNMBP durante los primeros 28 días de vida (grupo precoz) y entre los días 28-42 (grupo tardío). No hubo diferencias en la sensibilidad de la PCR para la detección de ureaplasma entre el grupo precoz y tardío. Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas cuando se comparó la positividad de ureaplasma con la negatividad entre ambos grupos, ya que el valor medio de PCR fue de 2.223 mg/dl vs 0.675 ($p = 0.0131$) para el grupo precoz, y de 2.335 mg/dl vs. 0.2155 ($p = 0.03$) para el grupo tardío. Por tanto, según este estudio, la PCR es sensible para detectar infección por ureaplasma, la cual a su vez es un factor de riesgo de desarrollar DBP como hemos visto anteriormente.

En nuestro estudio, el número medio de días de antibioterapia fue de 19.18 días y el valor medio más elevado de PCR fue 2.993 mg/dl (tabla 9.7). El análisis de comparación de variables cuantitativas mostró diferencias significativas tanto para el número medio de días de antibioterapia como para el valor medio máximo de PCR entre los pacientes con y sin DBP (tablas 9.132 y 9.131). El análisis de regresión logística multinomial reveló que el número de días de antibioterapia se comportaba como variable confusora (tabla 9.269) mientras que la cifra máxima de PCR se asoció significativamente con el desarrollo de DBP (tabla 9.268).

10.13.2. Sepsis bacteriana e infección fúngica

En los estudios de Guimarães y cols.⁴⁷⁴, Landry y cols.⁵⁴⁰ y Gagliardi y cols.⁵⁴⁴, la sepsis fue considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de la DBP con una OR de 6.22 (IC 95%: 1.68-23.02), 1.9 (IC 95%: 1.1-3.2) y 2.2 respectivamente.

Chiang y cols.⁶⁹⁷ analizaron el impacto del DAP en neonatos con sepsis tardía (LOS). Se evidenció que los neonatos con DAP y LOS, en comparación con los pacientes sin DAP, tuvieron una mayor tasa de DBP (81 vs 61%; $p = 0.002$), una estancia hospitalaria más prolongada y una mayor duración del soporte respiratorio. Por tanto, en neonatos con LOS, la presencia de DAP aumenta el riesgo de DBP. También cabe destacar el estudio de cohortes multicéntrico de Klinger y cols.⁶⁹⁸, en el que se incluyeron un total de 15.839 RNMBP. El 2.4% de los pacientes (N= 383) desarrollaron sepsis de comienzo precoz (EOS) la cual estuvo asociada con un aumento significativo

de la odds para mortalidad, HIV severa, ROP grave, DBP (OR: 1.74; IC 95%: 1.24-2.43) y morbilidad neurológica grave.

En cuanto a la infección fúngica, hay que tener en cuenta que la infección por *Candida* es una de las causas más frecuentes de sepsis tardía entre RNMBP y que está asociada con una sustancial morbilidad y mortalidad. Makhoul y cols.⁶⁹⁹ realizaron un estudio observacional multicéntrico para evaluar los factores de riesgo perinatales de la sepsis tardía fúngica (N= 179) vs. bacteriana (N= 2630) en RNMBP. El peso medio y la EG de los recién nacidos con sepsis tardía por *Candida* fue significativamente menor que en aquellos con sepsis tardía bacteriana. El análisis de regresión logística mostró que la sepsis por *Candida*, en contraste con la sepsis bacteriana, estuvo independientemente asociada con baja edad gestacional y con DBP. Además, el resultado combinado de DBP con terapia esteroidea postnatal (OR: 2.66; IC 95%: 1.59-4.46) y el resultado aislado de DBP (OR: 1.84; IC 95%: 1.03-3.23) fueron independientemente asociados con un aumento del riesgo de sepsis por *Candida*. Greenberg y cols.⁷⁰⁰ determinaron el efecto de la terapia empírica antifúngica (administrada en el momento de recoger el hemocultivo, antes de recibir los resultados del cultivo) sobre la supervivencia y la incidencia de ROP, DBP y daño en el neurodesarrollo en RNEBP con candidiasis invasiva (N= 136). Se observó que la incidencia de muerte o daño en el neurodesarrollo fue más baja en los recién nacidos que recibieron terapia antifúngica empírica, en comparación con los que no la recibieron. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de ROP y DBP. Por último, Celebi y cols.⁷⁰¹ evaluaron los factores de riesgo y los resultados clínicos asociados con la candidemia en la UCIN en un periodo de 8 años (2000-2007). La incidencia de candidemia fue de 1.1% y las especies más frecuentes fueron *Candida parapsilosis* (57.1%) seguida de *Candida albicans* (42.9%). Los principales factores de riesgo para candidemia por *C. parapsilosis* fueron la presencia de preeclampsia materna, la prematuridad y la prolongada VM y NP total. También se observó una mayor incidencia de ROP y de DBP entre los recién nacidos con candidemia por *C. parapsilosis*.

En nuestro estudio, se analizaron las diversas infecciones durante la primera a cuarta semana de vida. La infección neonatal global fue más frecuente durante la cuarta semana (36.1%) seguida de la segunda semana (27.8%), tercera (25.5%) y primera (14.3%). En todas las semanas, la sepsis (clínica o documentada) fue la principal infección neonatal. En la primera semana, el 12.9% de los pacientes desarrollaron sepsis, en la segunda y tercera semana, el 19.8%, y en la cuarta semana, el 26% (tablas 9.86-9.89). En general, el 46% de los pacientes de nuestra muestra fueron diagnosticados de sepsis neonatal en algún momento durante el primer mes de vida. La sepsis tardía (34.5%) fue mucho más frecuente que la precoz (7.2%); de hecho, la mayoría de los casos tuvo lugar durante la 4ª semana de vida (tabla 9.90). En el análisis de comparación de variables cuantitativas, se observaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin DBP, en la infección neonatal en la 1ª-4ª semana de vida, (tablas 9.208-9.211). También hubo diferencias significativas en la sepsis neonatal

(tabla 9.212), lo cual se confirmó en el análisis de regresión logística, evidenciándose asociación significativa entre la sepsis (precoz, tardía o ambas) y la DBP (tabla 9.312).

En cuanto a la infección fúngica, el 14.4% de los RNPT de nuestra muestra presentaron sepsis y/o infección de orina (ITU) por hongos en cualquier momento durante su ingreso (tabla 9.92). Además, se evidenció que la sepsis fúngica fue más frecuente en la tercera y cuarta semana de vida que en las dos primeras semanas. Así, en la primera semana de vida, la incidencia de sepsis fúngica fue de 1.4%, en la segunda semana fue de 0.8%, en la tercera 3.3% y en la cuarta 2.5%. Por el contrario, la ITU fúngica fue más frecuente en la segunda y cuarta semana, 4.8% y 3.4% respectivamente (tablas 9.86-9.89). El análisis de comparación de variables cualitativas mostró diferencias significativas en la infección fúngica entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.214).

10.13.3. Neumonía e ITU bacteriana

Existen algunos artículos en los que se relaciona la neumonía neonatal con el desarrollo de DBP. Así, Landry y cols.⁵⁴⁰ detectaron que la DBP esta asociada con la presencia de sepsis/neumonía en el periodo neonatal (OR: 1.9; IC 95%: 1.1-3.2) y que la severidad de la DBP se asociaba también con la presencia de neumonía/sepsis neonatal (N= 1192 RNPT). Gonçalves y cols.⁵²⁷ evidenciaron que en el análisis univariado, la neumonía congénita (OR: 7.48; IC 95%: 2.03-27.93; p= 0.0001) fue un factor de riesgo asociado con la DBP. Sin embargo, el análisis multivariado no confirmó estos resultados. Chen Y y cols.⁵⁴⁵ analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de DBP en neonatos con SDR (N= 72). En el análisis univariado, la infección pulmonar concurrente, la neumonía-hemorragia pulmonar y el cultivo bacteriano positivo en esputo en dos ocasiones, estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de DBP. Además, el análisis de regresión logístico multivariado reveló que el cultivo positivo en esputo en 3 o más ocasiones era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP (OR: 39.752). En el estudio retrospectivo de Zhang y cols.⁷⁹, el análisis de regresión logística multinomial mostró que la ventilación asociada a neumonía (OR: 11.600; IC 95%: 2.847-47.268) estaba asociado con el desarrollo de DBP tras analizar a una cohorte de 149 RNPT de ≤ 1500 g de peso al nacimiento con una incidencia de DBP del 48.3%. Por último, Padula y cols.⁵⁴⁹ evaluaron los resultados a corto plazo de una cohorte de RNPT de menos de 32 semanas de EG con DBP grave (N= 867). Se evidenció que estos recién nacidos experimentaron con frecuencia daño pulmonar ya que el 24.1% presentó neumonía y un 9% escape aéreo.

En cuanto a la ITU bacteriana, no hemos encontrado ningún artículo que analice si está relacionada o no con el desarrollo de DBP.

En nuestra muestra, tan solo el 2.2% de los pacientes fue diagnosticado de neumonía (tabla 9.91) mientras que la incidencia de ITU bacteriana fue algo mayor, 9.4%, siendo esta última más frecuente durante la cuarta semana de vida (tabla 9.94). En

el análisis de comparación de variables cualitativas, ni la neumonía ni la ITU bacteriana fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin DBP (tablas 9.213 y 9.216).

10.13.4. Infección TORCH y meningitis neonatal

Tan solo hemos encontrado en la literatura dos estudios que relacionen la infección TORCH (Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes) con el desarrollo de DBP, concretamente con la infección por citomegalovirus (CMV). Coclite y cols.⁷⁰² concluyeron que la infección congénita por CMV debería ser considerada en recién nacidos con SDR severo y fallo respiratorio refractario con enfermedad pulmonar crónica precoz ya que la infección por CMV puede causar una neumonitis intersticial difusa que puede conducir a fibrosis y DBP. Capreti y cols.⁷⁰³ midieron el riesgo de transmisión postnatal del CMV en RNMBP de madres con serologías positivas a CMV alimentados con leche materna. El CMV fue detectado en la leche de 21/53 madres seropositivas (40%) y en la orina de 9/26 recién nacidos (35%) alimentados con leche materna. Se evidenció que la infección sintomática por CMV estaba asociada con el desarrollo de DBP.

Al igual que con la ITU bacteriana, no hemos encontrado tampoco ningún estudio que relacione la meningitis neonatal con el desarrollo de la DBP.

En nuestra cohorte, tan solo el 1.4% de los pacientes fue diagnosticado de infección TORCH (en los dos casos se trató de infección congénita por CMV) y meningitis neonatal (tablas 9.95 y 9.93). En el análisis de comparación de variables cualitativas, ni la infección TORCH ni la meningitis neonatal fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin DBP (tablas 9.217 y 9.215).

10.14. Valor predictivo de la patología respiratoria en el desarrollo de la DBP

10.14.1. Enfermedad de la membrana hialina (EMH) y Apnea de la prematuridad

Al contrario de lo que cabría esperar, tan solo hemos hallado dos artículos que hacen referencia a la relación entre la enfermedad de la membrana hialina (EMH) y el desarrollo de la DBP. En el estudio de Gonçalves y cols.⁵²⁷, en el que se incluyeron un total de 213 RNPT que sufrieron amniorrexis prematura (antes de las 34 semanas de EG), el análisis univariado mostró asociación entre la EMH y el desarrollo de DBP (OR: 8.46; IC 95%: 2.21-35.00; $p=0.000$), lo cual no se confirmó en el análisis multivariado. Guimarães y cols.⁴⁷⁴ evidenciaron que el riesgo de DBP fue significativamente más elevado entre los recién nacidos con EMH grave (OR ajustada: 9.85; IC 95%: 1.05-92.35), tras analizar a una cohorte de 256 RNPT de menos de 30 semanas y peso al nacimiento menor de 1250 g con una prevalencia de DBP del 12.9%.

La apnea de la prematuridad ocurre en la mayoría de los RNPT de menos de 33 semanas. Es un desorden del desarrollo que generalmente refleja una inmadurez “fisiológica” del control respiratorio. Sin embargo, algunas enfermedades neonatales podrían aumentar la incidencia de apneas. El tratamiento con cafeína disminuye la frecuencia de apneas y la necesidad de VM mediante la activación de un inhibidor no específico de los receptores de adenosina A1 y 2A. Se ha comprobado que, en comparación con controles, los recién nacidos tratados con cafeína tienen una menor incidencia de DBP, DAP y PCI a los 18 meses de edad ⁷⁰⁴. Sin embargo, existe una importante variedad en la respuesta al tratamiento con cafeína entre los RNPT con apneas. Kumral y cols. ⁷⁰⁵ investigaron el rol del polimorfismo genético de los receptores de adenosina A1 y 2A en el desarrollo de las apneas y en las diferencias individuales en la respuesta al tratamiento con cafeína, así como si este polimorfismo tenía un efecto sobre el desarrollo de la DBP. Se recogieron muestras de sangre de cordón de RNPT de 24-34 semanas de EG y se distinguieron dos grupos: pacientes sin apneas (N= 60) y pacientes con apneas (N= 55). A su vez, los pacientes con apneas fueron divididos en dos subgrupos: grupo con respuesta a la cafeína (N= 30) y grupo sin respuesta (N= 25). El análisis de regresión logística confirmó la hipótesis del estudio al demostrar un rol del polimorfismo genético de los receptores de adenosina en la susceptibilidad a presentar apneas y desarrollar DBP, así como en la variabilidad interindividual en la respuesta a la cafeína.

En nuestra cohorte, la gran mayoría (90%) de los pacientes presentó algún episodio de apnea durante su ingreso (tabla 9.70) y el 73.8% fue diagnosticado de EMH, siendo el grado más frecuente el II seguido del III, IV y I (tabla 9.82). En el análisis de comparación de variables cualitativas, tanto los episodios de apneas como la EMH fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin DBP (tablas 9.223 y 9.193). El análisis de regresión logística mostró que el riesgo de desarrollar DBP leve fue significativamente más alto conforme mayor era el grado de EMH al nacimiento. Sin embargo, esta asociación no se observó en el caso de la DBP severa (tabla 9.306).

10.14.2. Síndrome de escape aéreo y otras patologías respiratorias

El síndrome de escape aéreo incluye el enfisema pulmonar intersticial, neumotórax, neumomediastino, neumopericardio, neumoperitoneo, enfisema subcutáneo y embolismo aéreo. La causa más común del síndrome de escape aéreo en neonatos es la inadecuada VM de los frágiles e inmaduros pulmones. Todavía hay insuficiente evidencia para demostrar el rol de la alta frecuencia en la prevención o disminución del escape aéreo en recién nacidos. Se sabe que la incidencia del escape aéreo en neonatos está inversamente relacionada con el peso al nacimiento.

Todos los artículos que hemos encontrado en los que se investiga la asociación entre el síndrome del escape aéreo y la DBP se centran en el neumotórax. En el estudio de Vakrilova y cols. ⁵¹³, N= 485 RNMBP, se evidenció que el neumotórax fue un factor de riesgo postnatal para el desarrollo de DBP (incidencia del 3% en pacientes con

DBP vs. 0.5% en pacientes sin DBP; $p < 0.05$). Landry y cols.⁵⁴⁰ detectaron que la DBP estuvo asociada con la presencia de neumotórax en las primeras 48 horas de vida (OR: 9.4; IC 95%: 3.6-24.8), tras analizar a 1192 RNPT (551 con SDR y 322 con DBP). Aly y cols.⁷⁰⁶ compararon la presentación clínica y los factores de riesgo asociados con el desarrollo de neumotórax entre recién nacidos con diferentes categorías de peso al nacimiento (≥ 2500 g y < 2500 g). Se identificaron 77 casos de neumotórax entre un total de 13811 recién nacidos (33 casos con ≥ 2500 g de peso y 44 con menos de 2500 g). Los recién nacidos con peso ≥ 2500 g fueron diagnosticados de neumotórax a las 5.5 horas de vida y la mayoría (70%) no precisó intubación. En cambio, los recién nacidos con menos de 2500 g fueron diagnosticados de neumotórax a las 34 horas de vida, presentando hipercapnia y aumento de los requerimientos de oxígeno, de manera que la mayoría (89%) necesitó VM tras el neumotórax. Además, en comparación con los controles, los recién nacidos con neumotórax tuvieron una mayor tasa de DBP (30% vs 7%; $p = 0.004$). Por tanto, el comienzo, presentación y manejo del neumotórax varía según el peso al nacimiento. Por otra parte, Padula y cols.⁵⁴⁹ observaron una alta tasa de escape aéreo (9%) entre los RNPT de menos de 32 semanas con DBP severa (867 pacientes). Bhatia y cols.⁷⁰⁷ analizaron la mortalidad y las morbilidades asociadas al neumotórax en una cohorte de RNPT de 23-28 semanas ($N = 675$), y determinaron si los recién nacidos con alto riesgo de neumotórax podían ser identificados de forma precoz. El 9.2% de los pacientes ($N = 62$) fue diagnosticado de neumotórax. En comparación con los controles, la mortalidad fue significativamente más elevada en el grupo con neumotórax (43% vs. 13%). Sin embargo, a diferencia de los artículos anteriormente mencionados, no hubo diferencias significativas en la tasa de DBP así como en la tasa de HIV, uso de CPAP nasal o tratamiento con surfactante. También se observó que los pacientes diagnosticados de neumotórax tuvieron una FiO_2 más elevada en las primeras 12 horas de vida, lo cual podría ser un dato interesante para identificar de forma precoz a los pacientes con alto riesgo de presentar neumotórax. Por último, cabe destacar el artículo de Wong y cols.²³⁷, en el cual se observó que la mayoría de los adultos jóvenes (edad media de 19 años) con el antecedente de DBP moderada-severa, presentaron anomalías en la tomografía computarizada, siendo el enfisema la anomalía más común ya que estuvo presente en el 84% de los casos.

No hemos encontrado nada en la literatura sobre otras patologías respiratorias, como el edema pulmonar y la atelectasia, y su relación con el desarrollo de la DBP. Tan sólo, en el artículo de Vakrilova y cols.⁵¹³, se hace referencia a que la hemorragia pulmonar fue más frecuente en el grupo con DBP que en el grupo control, aunque sin encontrar diferencias significativas ($p > 0.05$). Con el objetivo de analizar si la DBP en RNPT extremos predicía una anormal tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) a largo plazo, Aukland y cols.⁷⁰⁸ examinaron los resultados de la HRCT de 74 sujetos nacidos con ≤ 28 semanas o ≤ 1000 g de peso al nacimiento a la edad de 10-18 años. Se evidenció que la mayoría de los pacientes (86%) presentaron anomalías en el parénquima pulmonar.

En nuestro estudio (tabla 9.83) se detectaron 11 casos de escape aéreo (7.1% neumotórax y 0.7% enfisema intersticial), 5 casos de hemorragia pulmonar (3.6%), 15 de atelectasia (10.7%), 1 caso de edema pulmonar (0.7%) y 1 caso de atelectasia+hemorragia pulmonar (0.7%). En el análisis de comparación de variables cuantitativas se evidenciaron diferencias significativas, en el escape aéreo y otras patologías respiratorias (atelectasia, edema pulmonar y hemorragia pulmonar), entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.194).

10.15. Valor predictivo de las alteraciones neurológicas y de la sedoanalgesia en el desarrollo de la DBP

10.15.1 Convulsión neonatal y fenobarbital

No existen trabajos que estudien la asociación entre las convulsiones neonatales y el desarrollo de la DBP. Hemos hallado tres artículos recientes en los que se analizan cuales son los factores que predicen los malos resultados neurológicos en pacientes con el antecedente de convulsión neonatal. Los 3 estudios coinciden ⁷⁰⁹⁻⁷¹¹ en que estos factores son la etiología, el modo de parto, la necesidad de reanimación al nacimiento, la duración y tipo de convulsión, los hallazgos en el EEG, el peso al nacimiento, la EG, la puntuación del test de Apgar al minuto de vida, los hallazgos en la ecografía cerebral, la eficacia de la terapia anticonvulsiva y el estatus epiléptico neonatal. Como podemos observar, la DBP no se encuentra entre estos factores. También cabe destacar el artículo de Sommers y cols. ²⁴⁹, en el que se evaluó si existían diferencias en el trazado del electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) entre los pacientes con y sin DBP. Para ello estudiaron a niños de ≤ 27 semanas de EG que desarrollaron ($n=17$) o no DBP ($n=17$) a las 36 semanas de EPM. Los niños con DBP tuvieron menor EG y mayor predominio de sexo masculino (25 ± 1 semanas, 70%) comparado con los niños sin DBP (26 ± 1 , 30%, $p\leq 0.03$), pero similar peso al nacimiento (704 ± 195 vs. 796 ± 167 g, $p=0.1$). Durante el sueño activo, los niños con DBP tuvieron mayor amplitud del voltaje ($p= 0.03$) y menos periodos de sueño tranquilo por hora ($p<0.01$). Por tanto, los pacientes con DBP tuvieron pequeñas pero significativas diferencias en el trazado del aEEG comparados con los controles. Se necesitarían más estudios para justificar si estas diferencias en el aEEG se correlacionan con resultados neurológicos. Tampoco hemos encontrado ningún artículo que haga referencia a la relación entre la administración de fenobarbital para el tratamiento de las convulsiones neonatales y el desarrollo de DBP.

En nuestro estudio, las convulsiones neonatales tuvieron lugar en un 2.9% de los pacientes (tabla 9.71), precisando la administración de fenobarbital en un 5.7% de los casos (tabla 9.73). En el análisis de comparación de variables cuantitativas, no se evidenciaron diferencias significativas en el antecedente de convulsión neonatal entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.224). En cuanto a la administración de fenobarbital, se encontraron diferencias significativas aunque fueron dudosas (tabla 9.226).

10.15.2. Sedoanalgesia

Los recién nacidos en la UCIN experimentan numerosos procedimientos dolorosos que son infratratados y conducen a resultados adversos. La indicación, ventajas y desventajas de las distintas drogas usadas para el tratamiento del dolor (opiáceos, BZD, barbitúricos, ketamina, propofol y anestésicos tópicos y locales) son discutidas ⁷¹². El dolor crónico y la agitación son frecuentes efectos adversos de la VM. Sin embargo, actualmente no hay consenso sobre como tratar el dolor relacionado con la VM ^{713;714}.

Hemos encontrado en la literatura dos artículos en los que se analiza la asociación entre la administración de opiáceos y el desarrollo de DBP cuyos resultados son dispares, como veremos a continuación. En el primer artículo ⁷¹⁵, se evaluaron los resultados neonatales en RNPT de ≤ 28 semanas de EG a los que se les había administrado opiáceos en el periodo postnatal precoz (durante los 3 primeros días de vida). En comparación con el grupo control (N= 4419), los recién nacidos que recibieron opiáceos (N= 362) tuvieron mayor riesgo de DBP (OR ajustada: 1.36; IC 95%: 1.03-1.79), mortalidad, daño neurológico severo y ROP severa. En el segundo artículo ⁷¹⁶, se midió el impacto de la terapia con morfina sobre los resultados respiratorios en RNPT de 23-32 semanas de EG con ventilación mecánica. En total se incluyeron 898 sujetos (pertenecientes al ensayo NEOPAIN) los cuales fueron divididos en dos grupos: Grupo de estudio, constituido por 449 pacientes tratados con morfina, y el grupo control, formado por 449 pacientes tratados con placebo. Los sujetos en los dos grupos tuvieron similares características basales y recibieron morfina o placebo hasta que fueron destetados del ventilador o hasta los 14 días de vida (lo que ocurriera antes). A diferencia del anterior artículo, la administración de morfina no mejoró los resultados pulmonares a corto plazo entre los RNPT ventilados ya que no hubo diferencias en la incidencia de escape aéreo, DBP (38% vs. 36%), permanencia hospitalaria, tasa de mortalidad y número de días de ventilación mecánica o de oxigenoterapia. En cuanto al resto de drogas usadas para el tratamiento del dolor, no hemos encontrado ningún artículo que haga referencia a la relación con el desarrollo de la DBP.

En nuestra muestra, el 35.8% de los recién nacidos precisó algún tipo de sedoanalgesia (midazolam y/o fentanilo y/o ketamina) durante su ingreso (tabla 9.72). El análisis de comparación de variables cualitativas mostró diferencias significativas en la sedoanalgesia entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.225), lo cual se confirmó posteriormente en el análisis de regresión logística multinomial (tabla 9.316).

10.16. Repercusiones de la medicación usada para la prevención/tratamiento de la DBP en el desarrollo/gravedad de esta patología

10.16.1. Corticoides

10.16.1.1. Corticoides sistémicos

Dado que la inflamación se considera el factor más importante en la patogénesis de la DBP, el rol de los corticoides como agentes antiinflamatorios ha sido ampliamente estudiado. La mayoría de los estudios se centran en la dexametasona (DXT) ya que ha sido el corticoide más usado para la prevención y tratamiento de la DBP.

Se ha estudiado por separado el efecto de los corticoides postnatales antes y después de la semana de vida ya que se considera que es distinto. A continuación vamos a exponer dos revisiones sistemáticas en las que se compara el efecto de la DXT con el placebo tras los 7 días de vida para la prevención o tratamiento de la DBP en RNPT. En la primera revisión sistemática ⁷¹⁷ se incluyeron un total de 19 ensayos randomizados controlados (1345 participantes). Se evidenció un menor fracaso de la extubación y una menor incidencia de DBP y del resultado combinado de muerte o DBP. Sin embargo, hubo claras complicaciones a corto plazo, incluyendo hiperglucemia e hipertensión arterial, aunque no se vió ningún caso de perforación intestinal. Se concluyó que dada la evidencia de beneficios y riesgos en el tratamiento con DXT, sería prudente reservar el uso de DXT para recién nacidos que no pueden ser destetados de la VM y minimizar la dosis y duración del tratamiento. %). En la segunda revisión sistemática ³⁶⁶, en la que se incluyeron 16 ensayos (con un total de 1136 participantes), los autores compararon los resultados usando diferentes dosis acumulativas de dexametasona, concluyendo que las dosis acumulativas más altas, mejoraban la supervivencia sin DBP, sin incrementar los efectos adversos a largo plazo.

En las revisiones sistemáticas de Doyle y Halliday y cols. ^{718;363} se comparó el efecto de la DXT con el placebo en la primera semana de vida para la prevención o tratamiento de la DBP. En ambas los resultados fueron similares ya que se evidenció un aumento de la extubación temprana y una disminución del riesgo de DBP, muerte o DBP, DAP y ROP severa. Sin embargo, la hemorragia gastrointestinal y la perforación intestinal fueron importantes efectos adversos así como el riesgo de hiperglucemia e hipertensión. En donde hubo más diferencias fue en los resultados tardíos. Así, en la revisión sistemática de Doyle ⁷¹⁸, la PCI y el resultado combinado de muerte o PCI fueron significativamente más comunes entre los pacientes tratados con DXT. En cambio, Halliday y cols. ³⁶³ evidenciaron que las tasa de resultado combinado de muerte o PCI, o de muerte y discapacidad neurosensorial no fueron significativamente elevadas. La conclusión general de las dos revisiones fue que los beneficios del tratamiento precoz para la prevención de la DBP no superaban los conocidos potenciales efectos adversos de su tratamiento por lo no debían ser recomendados para la práctica clínica rutinaria.

El segundo corticoide más estudiado ha sido la hidrocortisona (HC). En la revisión de Doyle y cols. ⁷¹⁹ se analizaron 8 ensayos controlados randomizados (N= 880 pacientes) en los que se usó la HC para la prevención o tratamiento de la DBP. En todos los ensayos, el tratamiento fue comenzado en la primera semana de vida; en ningún caso, el tratamiento se inició en RN dependientes crónicamente del ventilador después de la primera semana de vida con DBP establecida o en desarrollo. El metaanálisis de los ensayos disponibles demostró poca evidencia de un efecto directo de la HC sobre la

tasa de DBP, mortalidad o resultado combinado de DBP o mortalidad. La HC, a la dosis usada en estos ensayos, tuvo pocos beneficios o efectos perjudiciales excepto sobre la perforación intestinal, que fue incrementada, por lo que no pudo ser recomendada para la prevención o tratamiento de la DBP. En el ensayo randomizado multicéntrico controlado con placebo de Onland y cols.⁷²⁰, se evalúa el efecto de la HC sistémica (dosis acumulada: 72.5 mg/Kg) en la prevención de la DBP administrada en RN de menos de 30 semanas de EG y/o menos de 1250 g (N= 400) dependientes de ventilador a los 7-14 días de vida postnatal. Sin embargo, este ensayo no ha finalizado todavía por lo que aún no se pueden sacar conclusiones.

Muy pocos estudios se han centrado en analizar el efecto de la betametasona en el periodo postnatal. Esta droga podría ser tan eficaz como la DXT pero su perfil de riesgo a largo plazo es desconocido. Hay que tener en cuenta que prenatalmente, el perfil riesgo/beneficio de la betametasona es mejor que el de la DXT, especialmente en el desarrollo neurocognitivo⁷²¹. En el estudio piloto de DeCastro y cols.⁷²², se comparó la betametasona con la DXT en RNPT con ≤ 1000 g de peso y EG ≤ 29 semanas que fueron ventilados durante más de 10 días con $FiO_2 > 0.4$ y sin capacidad para destete del soporte respiratorio mecánico durante ≥ 3 días consecutivos. Estos neonatos recibieron DXT intravenosa a 0.25 mg/Kg/día dos veces al día durante 3 días, con un descenso gradual a 0.125 mg/Kg/dosis durante 4 días, o betametasona intramuscular a 0.125 mg/Kg una vez al día durante 3 días. Se encontró una significativa reducción en la FiO_2 en ambos grupos de tratamiento con glucocorticoide, no evidenciándose diferencias significativas en el índice de oxigenación, presión media en la vía aérea y porcentaje de extubación. Además, el grupo tratado con betametasona mostró menos efectos adversos (menor hiperglucemia y pérdida de ganancia de peso) por lo que se concluyó que un curso corto de bajas dosis de betametasona tenía la misma eficacia y aparentemente mejor perfil de seguridad a corto plazo que los pacientes tratados con DXT. Por último, cabe mencionar el estudio de Bhandari et al⁷²³ en el que se evaluó el efecto de un curso corto de prednisolona en RN con DBP. En total se analizaron 385 RNPT de los cuales 131 (34%) recibieron prednisolona oral y 254 (66%) fueron el grupo control. Se observó que la terapia con prednisolona fue efectiva en el destete del suplemento de oxígeno (tasa de respuesta del 63%) en RNPT con DBP que tuvieron un score pulmonar agudo inferior a 0.5 y una PCO_2 de menos de 48.5 mmHg. También se evidenció que si una pauta única con prednisolona oral fracasa, no había claros beneficios al usar múltiples pautas.

En el estudio de Padula y cols.⁵⁴⁹, los RNPT de menos de 32 semanas con DBP severa (N= 867) frecuentemente recibieron corticoides sistémicos, hasta un 61%. Yoder et al⁷²⁴ evaluaron los cambios en el tiempo relacionados con el uso de corticoides (DEX o HC) en RNPT con DBP. En total se analizaron 77520 RNPT entre 23-32 semanas de EG durante los años 1997-2006. El uso de DXT decreció de un pico de 25% en el año 1998 a 6.8% en el 2006, mientras que el uso de HC aumento de 1.1% en 1997 a 6.5% en 2006. La edad media al inicio del tratamiento con DXT aumentó más de 2 semanas desde 1997 hasta 2006. La tasa de DBP pasó de 19% en 1997 a 25% en 2006. Por tanto,

observamos que el uso de esteroides y las preferencias han cambiado significativamente en las últimas décadas. El descenso del uso de DXT estuvo asociado con un incremento de la tasa de DBP, general o severa, entre RN muy prematuros. En el estudio de Cheong y cols.⁷²⁵ se determinaron los cambios con el tiempo en el uso de corticoides postnatales y los resultados a los dos años en los RN extremos o de extremo bajo peso nacidos en Victoria (Australia) en 3 eras distintas (1991-92, 1997 y 2005). La tasa de uso de corticoides postnatales y las dosis prescritas disminuyeron significativamente en 2005 en comparación con eras anteriores, evidenciándose un incremento de la tasa de DBP. Sin embargo, no hubo cambios en la tasa de mortalidad ni en la tasa de PCI o discapacidad mayor con el tiempo.

En algunos estudios se ha analizado el rol de los glucocorticoides en el neurodesarrollo. Ter Wolbeet y cols.⁷²⁶ realizaron un estudio observacional de cohortes comparando los adolescentes de 14-17 años con el antecedente de prematuridad de menos de 32 semanas de EG que recibieron DXT (0.5 mg/Kg/día seguido de 0.1 mg/Kg/día; n= 63) HC (5 mg/Kg/día hasta 1 mg/Kg/día durante 22 días; n= 67) o ningún glucocorticoide (n= 71) durante el periodo neonatal. Se evidenció que el tratamiento con DXT (incluso a los 14-17 años de edad) estuvo asociado con efectos adversos en la función motora, rendimiento escolar y función neuropsicológica. Sin embargo, los tratados con HC no difirieron del grupo no tratado. En el estudio de cohortes de Wilson y cols.³⁷³ se observó también una asociación entre el uso de DXT y el daño en el neurodesarrollo.

Existen numerosos artículos en los que se recomienda evitar el uso de corticoides postnatales durante la primera semana de vida. Sin embargo, podría estar indicada una pauta corta de DXT a dosis bajas a partir de la primera semana de vida en recién nacidos con alto riesgo de DBP^{727-729;559}. Las altas dosis de DXT (0.5 mg/Kg/día) no parecen conferir beneficios terapéuticos adicionales sobre las bajas dosis de DXT por lo que no están recomendadas⁷³⁰. Yater y cols.⁷³¹ determinaron los efectos a corto plazo de la terapia con muy bajas dosis de DXT (0.05 mg/Kg/día durante 10 días; posteriormente, dosis en días alternos durante 6 días), también conocida como minidex, en RNPT de menos de 30 semanas o menos de 1500 g que fueron dependientes de ventilador durante dos semanas (N= 50), comparados retrospectivamente con un grupo control, que no recibió tratamiento con DXT (N= 26). Se evidenció que los recién nacidos tratados con minidex fueron extubados significativamente de forma más rápida que los controles. Además, mostraron mejoras significativas en el índice de ventilación y requerimientos de oxígeno, sin incrementar la tasa de HTA e hiperglucemia. Entre los pacientes analizados no hubo ningún caso de perforación o hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, la tasa de enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas fue similar (OR: 1.61; IC 95%: 0.62-4.22). La conclusión fue que la terapia con minidex facilita la extubación sin estar asociada con efectos adversos clínicamente significativos. Se necesitarían ensayos randomizados controlados para medir la eficacia de esta terapia a largo plazo. Según Jarreau y cols.⁷²¹, los corticoides postnatales no están indicados en las tres primeras semanas de vida ni en RN extubados, de manera que solamente se

considerarán después de las tres primeras semanas de vida en RNPT dependientes de ventilador para facilitar la extubación o prevenir la reintubación cuando la DBP es grave. Por otra parte, hay que destacar que la actual evidencia es insuficiente para hacer recomendaciones sobre las dosis y el tipo de corticoide más indicado ^{360;729}.

10.16.1.2. Corticoides inhalados

En dos revisiones sistemáticas se analiza el papel de los corticoides inhalados en la prevención y tratamiento de la DBP. La primera revisión data del año 2010 ³⁷⁸, en ella, se incluyeron un total de 4 estudios los cuales fueron comparables en términos de población y co-intervenciones (corticoide antenatales sistémicos, cuidados intensivos neonatales rutinarios, soporte ventilatorio, tratamiento con surfactante, diuréticos y broncodilatadores). Sin embargo, difirieron en términos de tipo, dosis y duración (7-28 días) de tratamiento con corticoides inhalados. Dos de los ensayos clínicos se realizaron con un diseño cruzado con pacientes no ventilados. La imposibilidad para la extubación fue muy reducida en los niños tratados con esteroides inhalados (OR: 0.12; IC 95%, 0.03-0.43). Sin embargo, hubo heterogenicidad en este hallazgo ya que en uno de los estudios (que contribuía un 30% del total del número de pacientes), no se evidenció éxito en la extubación durante la semana de tratamiento con corticoides inhalados. El riesgo de sepsis fue similar entre los dos grupos. La conclusión fue que en pacientes ventilados con DBP, el tratamiento con corticoides inhalados administrados durante 1-4 semanas, mejora la incidencia de extubación sin aparente incremento en el riesgo de sepsis. Sin embargo, en pacientes no ventilados, no se puede afirmar la eficacia del tratamiento con corticoides inhalados. La segunda revisión, más reciente, data del año 2012 ⁷³². El objetivo fue determinar si la administración de corticoides inhalados después de la primera semana de vida en RNPT con alto riesgo de desarrollar DBP era segura y efectiva para disminuir la incidencia de muerte y DBP como resultados aislados o combinados. Se evidenció que los corticoides inhalados no disminuyeron los resultados aislados o combinados de muerte o DBP. Tampoco tuvieron impacto sobre la tasa de extubación y la duración de la VM u oxigenodependencia. Se observó también una tendencia a un uso reducido de los corticoides sistémicos a favor de los corticoides inhalados. Hubo también una escasez de datos sobre los efectos adversos a corto y largo plazo. La conclusión final fue que en el momento actual los corticoides inhalados no pueden ser recomendados.

En nuestro estudio, el 21.7% de los pacientes precisó alguna dosis de corticoide oral y/o intravenoso para el destete de la VM (tabla 9.75). El análisis de comparación de variables cualitativas mostró diferencias significativas en la administración de corticoides postnatales entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.230). En el análisis de regresión logística multinomial, los corticoides postnatales estuvieron asociados con la DBP leve y moderada, llegando a considerarse como variable confusora (tabla 9.319).

10.16.2. Diuréticos.

Los diuréticos han sido usados tradicionalmente en el tratamiento de la DBP. El edema intersticial alveolar es un hallazgo frecuente en la displasia broncopulmonar que disminuye la compliance pulmonar. Entre los mecanismos favorecedores se citan el aumento en la administración de líquidos, la extravasación capilar como consecuencia de la infección e inflamación y la sobrecarga de volumen debido a un ductus arterioso con shunt de izquierda a derecha. El efecto de clínico de los diuréticos en la displasia broncopulmonar ha sido recientemente evaluado por K. Tropea y H. Christou ⁷³³, y se ejercería a través de una reabsorción de líquidos a nivel pulmonar. Los diuréticos del asa actúan bloqueando el transporte de Na-K-2Cl en el asa ascendente de Henle de manera que compiten con el Cl⁻ y disminuyen su reabsorción.

Las tiazidas ejercen su efecto en la porción proximal del túbulo distal, donde se unen al punto de anclaje para el cloro del canal Na⁺-Cl⁻. El riesgo de que se presenten anomalías electrolíticas es menor con el uso de diuréticos tiazídicos que con los diuréticos de asa, debido a que la cantidad de sodio resorbido en el túbulo distal es menor. Un metanálisis Cochrane muestra que el uso crónico de tiazidas en recién nacidos prematuros mejora la dinámica pulmonar y disminuye la necesidad de bolos suplementarios de furosemida ⁴³⁹.

Varios estudios han analizado la variabilidad en el uso ambulatorio de la terapia con diuréticos en pacientes con DBP. Slaughter y cols. ⁷³⁴ analizaron, durante un periodo de 54 meses, a 1429 RNPT de menos de 29 semanas con DBP pertenecientes a 35 hospitales, de los cuales 1203 recibieron una pauta corta (≤ 5 días consecutivos) y 570 una pauta larga (> 5 días) de diuréticos. La furosemida fue el diurético más utilizado (85%) aunque el tratamiento con clorotiazida fue el de mayor duración (21 días). Se evidenció también una amplia variación entre los distintos hospitales, oscilando el uso de la pauta larga con diuréticos entre 4-86%, incluso después de ajustar por variables de confusión. Segar y cols. ³⁹¹ observaron una gran variabilidad en la duración de la terapia con diuréticos en pacientes con DBP ambulatorios (media: 94 días; percentil 25-75: 69-115 días) así como en la duración del descenso paulatino de la terapia (media: 30 días; percentil 25-75: 14-84 días). La duración de la terapia y del descenso progresivo fue significativamente mayor en recién nacidos con oxígeno domiciliario. En el 58% de los casos, el descenso comenzó en la primera visita ambulatoria, el cual fue exitoso en la mayoría de los pacientes por lo que debería ser considerado en pacientes con DBP estable.

A continuación vamos a comentar dos revisiones sistemáticas en las que se analizan el uso de los diuréticos en pacientes con DBP. En la primera revisión ³⁸⁹, se evaluaron los riesgos y beneficios del uso de diuréticos del asa de Henle administrados de forma enteral o intravenosa, en recién nacidos prematuros con al menos 5 días de vida o con riesgo de desarrollar DBP. El único diurético usado en los estudios que cumplían los criterios de selección fue la furosemida. La mayoría de los estudios se centraron en los parámetros patofisiológicos, no midiendo los efectos sobre los

resultados clínicos (duración de oxigenoterapia o soporte ventilatorio, días de estancia hospitalaria, mortalidad y resultados a largo plazo) así como tampoco las complicaciones de su uso. En los recién nacidos prematuros de menos de 3 semanas con riesgo de DBP, la administración de furosemida tuvo efectos inconsistentes o no deseables. Sin embargo, en aquellos con más de 3 semanas de vida con DBP, una única dosis intravenosa de furosemida a 1 mg/Kg/día, mejoró la compliance pulmonar y la resistencia de las vías aéreas durante una hora. Por otra parte, la administración crónica de furosemida en este grupo de pacientes con más de 3 semanas con DBP, mejoró tanto la compliance pulmonar como la oxigenación. Debido a los potenciales riesgos (desequilibrio electrolítico, ototoxicidad, nefrocalcinosis, aumento de la incidencia de DAP y osteopenia) y a la ausencia de datos sobre los efectos clínicos a corto y largo plazo, el uso rutinario/crónico de los diuréticos del asa en pacientes con o en riesgo de DBP no puede ser recomendado. En la segunda revisión sistemática ³⁹⁰, se analizaron los riesgos y los beneficios de los diuréticos que actúan sobre el túbulo distal renal cuando se usan en los recién nacidos prematuros con riesgo de DBP. Se incluyeron un total de 6 estudios. La mayoría se centraron también en los parámetros patofisiológicos, no midiendo los resultados clínicos ni las complicaciones potenciales. En los recién nacidos prematuros de más de 3 semanas de edad con DBP, el tratamiento con tiazidas y espironolactona, tanto agudo como crónico, mejoró la compliance pulmonar y redujo la necesidad de furosemida. Además, descendió el riesgo de mortalidad y se evidenció una tendencia a disminuir el riesgo de ausencia de extubación después de 8 semanas en niños intubados no tratados con corticoides, broncodilatadores o aminofilinas. Sin embargo, hubo poca o ninguna evidencia en cuanto a la necesidad de soporte ventilatorio, días de estancia hospitalaria, o resultados a largo plazo. Tampoco se observó evidencia para apoyar la hipótesis de que el tratamiento diurético combinado (espironolactona + tiazida o metolazona + furosemida) mejora los resultados de los recién nacidos prematuros con DBP.

La administración de furosemida aerosolizada también se ha investigado en un esfuerzo por minimizar los efectos sistémicos de los diuréticos del asa, especialmente sobre el metabolismo fosfocálcico. Un metanálisis Cochrane muestra que una sólo dosis de furosemida aerosolizada puede mejorar la mecánica pulmonar en prematuros con más de tres semanas; sin embargo, la aerosolización crónica no muestra efectos valorables a largo plazo ⁷³³.

En nuestro estudio, el 29.9% de los pacientes precisó alguna dosis oral y/o iv de diurético por causa renal, cardíaca o respiratoria, siendo la furosemida el diurético usado en todos los casos (tabla 9.76). En el análisis de comparación de variables cualitativas, el uso de diuréticos fue significativamente diferente entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.231), confirmándose posteriormente su asociación en el análisis de regresión logística multinomial (tabla 9.320).

10.16.3. Broncodilatadores

Los pacientes con DBP tienen incrementada la resistencia de la vía aérea debido a una hipertrofia del músculo liso y a la hiperreactividad. La broncoconstricción en respuesta a un evento hipóxico puede conducir a un deterioro del estado pulmonar. El potencial efecto dilatador de los broncodilatadores sobre el músculo hipertrofiado, ha validado su uso en los pacientes con DBP.

No hay mucha información sobre el uso de los broncodilatadores en los pacientes con DBP. Cabe destacar la revisión de la Cochrane del año 2012 ³⁹³, en la cual se investigó el efecto de los broncodilatadores en la prevención o tratamiento de la DBP. Tan solo hubo un ensayo dirigido a usar los broncodilatadores para la prevención de la DBP. En el estudio se incluyeron un total de 173 recién nacidos con menos de 31 semanas de EG que necesitaban soporte ventilatorio a los 10 días de vida postnatal. Los pacientes fueron divididos de forma randomizada en 4 grupos en función del tratamiento que recibieron durante 28 días: placebo, placebo con salbutamol, beclometasona, o beclometasona y salbutamol. No hubo cambios significativos en cuanto a la incidencia o severidad de la DBP, mortalidad, duración del soporte ventilatorio, u oxigenoterapia. En este ensayo no se analizaron los efectos secundarios de los broncodilatadores. Por tanto, se necesitan más estudios para medir el rol del salbutamol u otros agentes broncodilatadores en la profilaxis o tratamiento de la DBP. Por último, en un intento de explicar el por qué de la obstrucción de la vía aérea en pacientes con DBP, Vargas y cols. ⁷³⁵ midieron la resistencia de la vía aérea y la concentración en orina de leucotrieno E4 antes y después de la inhalación de salbutamol en recién nacidos con DBP, observando que el leucotrieno E4 no se correlacionaba con la resistencia de la vía aérea ni con la respuesta del broncodilatador en RN con DBP, por lo que se concluyó que los leucotrienos no intervenían en la obstrucción de la vía aérea de esta enfermedad.

En nuestro estudio, el 12.6% de los pacientes recibió salbutamol en cámara espaciadora (tabla 9.77). En el análisis de comparación de variables cualitativas, se evidenciaron diferencias significativas en el uso de broncodilatadores entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.232). Sin embargo, el análisis de regresión logística multinomial no halló asociación entre el uso de broncodilatadores y el desarrollo de DBP (tabla 9.321).

10.16.4. Oxígeno domiciliario

Algunos pacientes con DBP son dados de alta de la Unidad Neonatal con oxígeno domiciliario. Existen diversos estudios en los que se investiga la incidencia de RN con oxígeno domiciliario en distintas regiones, así como la duración de este tratamiento y las consecuencias a largo plazo. Así por ejemplo, Thomas y cols. ⁷³⁶ concluyeron que la terapia con oxígeno domiciliario era raramente prescrita en Alemania, aunque si estaba cuidadosamente organizada y planificada (con estrecho seguimiento por neonatólogos y

otros especialistas) era segura y efectiva. Cristea y cols.⁷³⁷ realizaron un análisis retrospectivo para analizar la incidencia y los resultados de RN con DBP severa que fueron dados de alta con ventilación con presión positiva (VPP) o traqueostomía entre los años 1984 y 2010. Durante este periodo de tiempo, 102 RN cumplieron los criterios, de los cuales 83 permanecieron vivos y 19 fallecieron. Se observó que 69 pacientes (67.6%) fueron destetados de la VPP, 97.1% de los cuales antes de los 5 años de edad con una media de destete de 24 meses. Similarmente, 60 pacientes (58.8%) fueron decanulados, el 96.7% de los cuales antes de los 6 años de edad con una media de decanulación traqueal de 37.5 meses. Por otra parte, se evidenció que en Indiana (EEUU), la incidencia de RN con DBP dependientes de VPP en domicilio incrementó de 1.23x100.000 nacimientos vivos en 1984 a 4.77x 100.000 en 2010. Lagatta y cols.⁷³⁸ realizaron también un análisis de cohortes retrospectivo en el que se incluyó un total de 48.877 RN entre 23-43 semanas de EG dados de alta de 228 UCIN en 2009. La tasa de oxígeno domiciliario osciló de 28% en RNPT extremos a 0.7% en prematuros tardíos y RN a término, de manera que los RNPT extremos constituyeron el 56% de los RN dados de alta con oxígeno domiciliario mientras que los prematuros tardíos y los RN a término un 19%. Después de la EG, la VM fue el principal predictor del uso de oxígeno domiciliario. En la misma línea, Charpak y cols.⁷³⁹ analizaron una cohorte de 194 RNPT de 34 semanas de EG o menos que fueron dados de alta con oxígeno domiciliario pertenecientes a 12 instituciones de Bogotá (Colombia) y seguidos durante un año de edad corregida para evaluar la mortalidad, morbilidad y crecimiento. La oxígeno-dependencia fue leve en 49 RN (25.3%) y moderada-grave en 145 (74.7%). Durante el periodo de seguimiento hubo un total de 3 fallecimientos. La alimentación materna fue exitosa en 147 RN. El 74.1% de la cohorte continuó recibiendo oxígeno a las 40 semanas y el 22.7% a los 3 meses, de modo que el oxígeno fue discontinuado con una media de 109 días de vida. Además, el 56.8% de la cohorte fue reingresado en el hospital al menos una vez, siendo en el 47% de las ocasiones por motivos respiratorios. Por último, Greenough y cols.⁷⁴⁰ estudiaron la morbilidad respiratoria y el coste a la edad escolar (8 años) relacionado con la terapia con oxígeno domiciliario en niños que fueron RNPT con DBP. En total se analizaron 160 niños, 65 de los cuales recibieron suplemento de oxígeno cuando fueron dados de alta (grupo con oxígeno domiciliario) y 95 no lo recibieron (grupo control). No hubo diferencias significativas en cuanto a síntomas respiratorios o función pulmonar entre los dos grupos; sin embargo, la asistencia y el coste fue mayor en el grupo con oxígeno domiciliario ($p=0.0168$).

El 4.2% de los pacientes de nuestra cohorte precisaron oxígeno domiciliario (tabla 9.78). En el análisis de comparación de variables cualitativas se observaron diferencias significativas en la necesidad de oxígeno domiciliario entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.233).

10.16.5. Vitamina A

La vitamina A es un antioxidante esencial para el crecimiento pulmonar ya que interviene en la síntesis de surfactante, en la diferenciación celular, y en la integridad de las células epiteliales de las vías respiratorias. Se ha demostrado que la concentración de vitamina A es más baja en recién nacidos con DBP lo que puede resultar en una disminución de la protección antioxidante. Vogelsang y cols.⁷⁴¹ analizaron la concentración plasmática de diversos carotenoides en una cohorte de RNPT con DBP, evidenciando que, en comparación con el grupo control, los pacientes con DBP tuvieron concentraciones de β -caroteno ($p < 0.01$) y vitamina A más bajas ($p < 0.001$). Sin embargo, las concentraciones de licopeno, luteína, α -caroteno, vitamina E, F-2 α isoprostano no difirieron entre los grupos. Ambalavanan y cols.⁶⁹⁵ observaron que el cociente proteína ligadora de retinol/transtirenina elevado en el día 28 de vida postnatal estaba asociado con muerte/DBP a las 36 semanas de EG en RNEBP.

Existe evidencia de que la administración parenteral de vitamina A en RNMBP está asociada con una disminución del riesgo de muerte o DBP. De hecho, es una de las actuales terapias recomendadas para la prevención de la DBP⁶⁸⁹, siendo el número necesario a tratar (NNT) igual a 12 con un IC del 95% entre 6 y 94^{31;33}. La revisión sistemática de Darlow y cols.¹⁸⁰ mostró que la suplementación con vitamina A en cantidad suficiente para lograr concentraciones normales de retinol en suero, reducía la mortalidad o la oxígeno-dependencia a los 28 días de vida (RR: 0.93; IC 95% 0.88-0.99) y la DBP (RR: 0.87; IC 95% 0.77-0.99). Basándose en el ensayo randomizado del NICHD (National Institute Child Health and Human Development), en el que se demostró que la suplementación con vitamina A en RNEBP que requerían un soporte respiratorio precoz disminuía el riesgo de desarrollar DBP, Londhe y cols.⁷⁴², analizaron estos resultados en el subgrupo de RN pequeños para la EG (PEG). Sin embargo, la limitada fuerza de este análisis debido al bajo número de pacientes PEG, no permitió apoyar la hipótesis de que la suplementación de vitamina A en RNPT PEG disminuía el riesgo de DBP/muerte en comparación con los RNPT con adecuado peso para EG. Por otra parte, algunos autores sostienen que la combinación del suplemento de vitamina A prenatal al final del embarazo (lo cual no conlleva riesgo de teratogenicidad) junto con el suplemento postnatal puede prevenir mejor la DBP que la terapia postnatal con vitamina A aislada^{743;744}. Además, el déficit de vitamina A en el embarazo está asociado con un sistema inmune deprimido conduciendo a un aumento de la morbilidad infecciosa que puede causar retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso y anemia en el neonato.

Otro aspecto que ha planteado dudas es si la suplementación con vitamina A permite alcanzar unos adecuados niveles de vitamina A y mantenerlos en el tiempo. Chabra y cols.⁷⁴⁵ analizaron los niveles de vitamina A antes y después de la administración profiláctica con vitamina A en RNEBP (5000 UI intramuscular 3 veces por semana hasta un total de 12 dosis). Para ello incluyeron un total de 67 RN de los cuales, 35 recibieron suplemento de vitamina A (SVA). Se evidenció que los recién nacidos que recibieron SVA tuvieron niveles medios de retinol que fueron 9.0 mg/dl (IC

95%: 4.9-13.2; $p < 0.001$) más elevados que en el grupo sin SVA. Además, el cociente medio retinol/proteína ligadora de retinol (RBP) fue 0.21 más elevado (IC 95%: 0.07-0.36) que en el grupo sin SVA. También se observó que el retinol y el cociente retinol/RBP incrementaron con el tiempo ($p < 0.001$). El número de pacientes con déficit de vitamina A (cociente retinol/RBP < 0.7) fue menor que en el grupo sin SVA. Por tanto, los niveles de vitamina A fueron mejorados y mantenidos durante el primer mes de vida en los pacientes que recibieron suplemento de vitamina A intramuscular.

A pesar de los demostrados beneficios de la vitamina A, todavía no se ha adoptado por su suplemento como práctica rutinaria. Además, aunque el uso de la vitamina A como profilaxis de la DBP está aumentando, continúa habiendo una marcada variabilidad entre las Unidades Neonatales. Kaplan y cols.⁷⁴⁶ analizaron el suplemento de vitamina A en 30 UCINs entre los años 2005 y 2008 (N= 4184 RNEBP). El 24% de los pacientes incluidos en el estudio (N= 1005) recibieron suplemento de vitamina A. Se observó que los pacientes ingresados durante los años 2007 y 2008 tuvieron más probabilidad de recibir vitamina A, en comparación con los ingresados en el 2005. Por otra parte, Moreira y cols.⁷⁴⁷ estudiaron el impacto de incluir la administración de vitamina A en el cuidado rutinario pulmonar de los RNEBP, aparte del uso del surfactante precoz y la CPAPn. Para ello compararon dos periodos de tiempo: pre-vitamina A, compuesto por los RNEBP que recibían surfactante precoz y CPAPn como cuidados rutinarios (N= 76) y post-vitamina A, constituido por los RNEBP a los que se les añadió a los anteriores cuidados la administración de vitamina A (N=102). Se observó que entre el periodo pre-vitamina A y post-vitamina A, la incidencia de DBP moderada-severa disminuyó un 11% (de 33-22%; $p = 0.2$). Sin embargo, no hubo diferencias en el número de días de VM, tasa de mortalidad e incidencia de cualquiera de las morbilidades neonatales, incluyendo HIV, ECN o DAP. Por tanto, el suplemento de vitamina A, junto con el uso de CPAPn y surfactante precoz, demostró una tendencia hacia una disminución en la incidencia de DBP moderada-severa.

En nuestro estudio, dado que la vitamina A comenzó a administrarse en el año 2010 en aquellos niños que precisaban altos requerimientos de oxígeno o soporte ventilatorio al nacimiento, el número medio de dosis de vitamina A fue 1.86 mientras que la edad media al inicio de su administración fue de 4.70 días de vida (tabla 9.10). En el análisis de comparación de variables cuantitativas, el número de dosis de vitamina A no fue significativamente diferente entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.159), no evidenciándose asociación en el análisis de regresión logística (tabla 9.301). Dado que el número de pacientes que recibieron vitamina A en nuestra muestra fue muy bajo, sería necesario ampliar el tamaño antes de obtener conclusiones.

10.16.6. Xantinas

Las metilxantinas actúan inhibiendo de forma inespecífica los receptores de adenosina A₁ y A₂. La adenosina suprime la actividad del centro respiratorio en la

médula y reduce el consumo de oxígeno. Debido a este efecto, las metilxantinas han sido usadas durante más de tres décadas para el tratamiento de la apnea del prematuro. Aunque en un principio fue usada con esta finalidad, se comprobó que además de ser eficaz para el tratamiento de la apnea del prematuro, disminuía la tasa de fracaso de la extubación y la necesidad de tratamiento del DAP, prevenía la DBP y tenía efectos beneficiosos sobre la ROP^{748;689}, además de tener un rol neuroprotector (disminución significativa de la parálisis cerebral y del daño cognitivo)⁷⁴⁹. Actualmente se considera que entre las intervenciones farmacológicas destinadas a prevenir la DBP, la cafeína es la más segura y efectiva con mejor coste-beneficio y perfil riesgo-beneficio⁷⁵⁰. Se sabe que cuando es usada de forma apropiada tiene mínimos riesgos a corto y largo plazo, siendo la cafeína la metilxantina más segura y efectiva⁷⁵¹.

Se desconoce por qué la cafeína tiene un efecto beneficioso sobre la DBP. Weichelt y cols.⁵⁹² evidenciaron en ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia, que la cafeína disminuía la expresión tisular pulmonar de citoquinas por lo que se consideró que el efecto protector de la cafeína en el pulmón neonatal estaba mediado, al menos en parte, por una reducción de la inflamación pulmonar. Estos resultados contrarrestan con los de Dayanim y cols.⁷⁵² ya que sugirieron un potencial rol adverso de la cafeína en el desarrollo alveolar en ratones expuestos a hiperoxia para inducir hipoplasia alveolar.

Henderson-Smart⁴⁴⁶ realizaron una revisión sistemática para analizar el efecto de las metilxantinas en la extubación endotraqueal en RNPT. En total se identificaron 7 ensayos (N= 172). Se observó que el tratamiento con metilxantinas disminuyó la tasa de fracaso de extubación en la primera semana (RR: 0.48; IC 95%: 0.32-0.71). Se demostró que por cada 4 pacientes (IC 95%: 3-7) tratados con cafeína, se podía prevenir la reintubación de uno de ellos. Además, en el grupo con cafeína hubo una menor tasa de DBP, ligadura de DAP, PCI y muerte o discapacidad mayor a los 18-21 meses. También hay que destacar que los recién nacidos que recibieron cafeína tuvieron una menor edad postmenstrual en el momento de suspender la oxigenoterapia y la ventilación con presión positiva, y en la extubación. Sin embargo, son necesarios futuros ensayos para estratificar a los recién nacidos por EG. Schmidt y cols.⁴⁴⁷ realizaron un ensayo multicéntrico (n= 963 pacientes) con el objetivo de evaluar el efecto de la cafeína en la apnea de la prematuridad en RNPT de 500-1250 g de peso al nacimiento, evidenciando una significativa reducción en el riesgo de DBP en el grupo tratado con cafeína, en comparación con el grupo que recibió placebo. Hubo también una reducción en la duración de la ventilación con presión positiva. La tasa de muerte, signos ecográficos de daño cerebral y ECN no difirieron significativamente entre los dos grupos. Los resultados en el neurodesarrollo a los 18-24 meses revelaron un incremento en el número de pacientes que sobrevivieron sin trastorno en el neurodesarrollo en el grupo tratado con cafeína, comparados con el grupo que recibió placebo (OR: 0.77; IC 95%: 0.64-0.93)⁴⁴⁸. Schmidt y cols.⁷²⁷ observaron en otro estudio que el uso precoz de la cafeína disminuía la tasa de DBP y PCI, de manera que el número necesario a tratar (NNT) para la DBP fue 10 (IC 95%: 7-16) mientras que para la PCI fue 34 (IC 95%: 20-132).

Otra cuestión que nos planteamos es si el efecto del tratamiento con cafeína puede variar en función del momento en el que se instaure o de la dosis. Patel y cols.⁷⁵³ determinaron si la terapia precoz con cafeína estaba asociada con un menor riesgo de DBP/muerte o con un descenso del tratamiento del DAP y una menor duración de la ventilación. Para ello se realizó un estudio retrospectivo de cohortes en el que incluyó un total de 140 recién nacidos con ≤ 1250 g de peso al nacimiento, de manera que los recién nacidos con terapia precoz (inicio antes de los 3 días de vida) fueron comparados con aquellos que recibieron una terapia tardía (inicio ≥ 3 días de vida). Se observó que el 25% (21/83) de los RN que recibieron terapia precoz (TP) murieron o desarrollaron DBP comparado con el 53% (30/57) de los RN que recibieron terapia tardía (TT), siendo la OR ajustada: 0.26; IC 95%: 0.09-0.70; $p < 0.01$). El DAP requirió tratamiento en el 10% de los RN con TP vs. el 36% de los RN con TT (OR ajustada: 0.28; IC 95%: 0.10-0.73; $p = 0.01$). Además, la duración de la VM fue menor en RN que recibieron TP (TP: 6 días; TT: 22 días; $p < 0.01$). Por tanto, los RN que recibieron EC tuvieron mejores resultados neonatales. En cuanto a la dosis, Leon y cols.⁷⁵⁴ determinaron la concentración sérica de cafeína aproximadamente 7 días después del comienzo de la terapia con una dosis de cafeína de carga de 20 o 25 mg/Kg seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/Kg/día en 154 recién nacidos con EG media de 29 semanas. El rango percentil 25-75 para la concentración sérica de cafeína con las dos pautas fue equivalente, aproximadamente 18-23 mg/L. Además, la concentración de cafeína no fue dependiente de la edad postmenstrual ni del peso y estuvieron en un rango que fue seguro y terapéutico. Concluyeron que la medición rutinaria de la concentración sérica de cafeína en RN de 24-35 semanas no se requiere en ausencia de apnea o signos compatibles con toxicidad. Por último, se sabe que existen diferencias interindividuales en la respuesta a la cafeína en RN con apnea de la prematuridad. Kumral y cols.⁷⁰⁵ evidenciaron un rol del polimorfismo de los genes del receptor de adenosina A1 y 2A en la susceptibilidad a la apnea de la prematuridad y a la DBP, así como en la variabilidad interindividual en la respuesta a la cafeína.

En nuestro estudio, la gran mayoría de los pacientes recibió tratamiento con metilxantinas (96.6%), el 46.4% con cafeína, el 41.3% con teofilina y un 2.9% recibieron ambas (tabla 9.74). En los últimos años, la teofilina fue reemplazada por la cafeína por su mejor perfil de seguridad y efectividad. En el análisis de comparación de variables cualitativas, se hallaron diferencias significativas en el uso de xantinas entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.227). Sin embargo, el análisis de regresión logística, a diferencia de lo descrito en la literatura, no mostró asociación entre la administración de xantinas y el desarrollo de DBP (tabla 9.317).

10.16.7. Surfactante

El tratamiento con surfactante está disponible desde hace más de 20 años, lo cual ha supuesto una verdadera revolución en los cuidados neonatales desde su introducción en 1980. El tratamiento profiláctico, aunque parece ideal, expone a recién nacidos, que

podrían ser manejados perfectamente con CPAPn, a intubación y ventilación mecánica, lo cual puede aumentar el riesgo de DBP. Recientes estudios intentan determinar el balance óptimo entre evitar la ventilación usando CPAPn y administrar surfactante en recién nacidos con SDR ⁷⁵⁵. Desafortunadamente, la administración de surfactante mediante nebulización ha sido hasta ahora ineficaz ⁷⁵⁶. En la mayoría de las UCINs, la CPAPn es usada inmediatamente después del nacimiento, mientras que el surfactante es administrado como terapia precoz de rescate en RN que desarrollan SDR. Esta estrategia ha sido considerada segura y efectiva en varios estudios, y en un reciente metaanálisis, se demostró una disminución del riesgo de DBP o muerte en los RN en los que se siguió esta estrategia ⁷⁵⁷.

En diversos estudios se ha analizado el uso de surfactante como factor predictivo para el desarrollo de DBP. En el estudio de Rojas y cols. ⁵²⁶, el análisis multivariado mostró que la no exposición a surfactante estaba asociada con un aumento del riesgo de DBP. En el estudio de Gonçalves y cols. ⁵²⁷, el análisis univariado reveló que el uso de surfactante (OR: 19.66; IC 95%: 4.54-97.76; p= 0.000) estaba asociado con el desarrollo de DBP. Posteriormente, en el análisis multivariado, el uso de surfactante (p= 0.040) continuó estando asociado de forma independiente con la DBP. En el estudio de Farstad y cols. ⁵⁴⁶, llevado a cabo en una cohorte de 377 RN entre 22-27 semanas o con peso entre 500-999 g, el análisis multivariado mostró que la DBP estaba significativamente asociada con el tratamiento con surfactante. Por último, Richard y cols. ⁶⁶³ evidenciaron, tras analizar una cohorte de RN de menos de 33 semanas, que uno de los 4 factores claves predictores de DBP moderada-severa era el tratamiento con surfactante. Para conocer si la asociación de la DBP con el surfactante refleja simplemente severidad de la enfermedad pulmonar precoz o si por el contrario tiene una relación causal, debería de realizarse ensayos controlados randomizados. Las distintas estrategias de terapia con surfactante-ventilación así como los diferentes tipos de surfactante han sido anteriormente expuestos.

En nuestro estudio, el número medio de dosis de surfactante (tabla 9.10) fue 0.76 (IC: 0.58-0.93). El análisis de comparación de variables cuantitativas reveló diferencias significativas en el número de dosis de surfactante entre los pacientes con y sin DBP, aunque sin influir los distintos grados de DBP (tabla 9.124). En el análisis de regresión logística, el número de dosis de surfactante se comportó como variable confusora (tabla 9.260).

10.17. Mortalidad y morbilidad asociada con el desarrollo de la DBP

10.17.1. Retinopatía del prematuro (ROP)

Se sabe que los radicales libres intervienen en la patogénesis de algunas enfermedades típicas de la prematuridad como la DBP, ROP, HIV y ECN. Por tanto, parece que la DBP y la ROP tienen un origen en común. Loui y cols. ⁷⁵⁸ determinaron si estos desórdenes se asociaban con una alteración de la actividad enzimática antioxidante

y con un disminución de los elementos traza (cofactores de las enzimas antioxidantes). En total se incluyeron 209 RN con peso inferior a 1000 g, de los cuales 155 desarrollaron una o más de las anteriores enfermedades mencionadas. Se observó que en los RN con DBP, HIV, ROP y ECN, las enzimas superóxido dismutasa y catalasa estuvieron más elevadas en el 68º día de vida postnatal que en los recién nacidos sin estas enfermedades, sin encontrarse relación con la concentración de los elementos traza. Se concluyó que estas enfermedades típicas de la prematuridad no estaban asociadas con un descenso de la actividad enzimática antioxidante. Por otra parte, se ha visto que la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) decrece durante la patogénesis de la DBP y la ROP varias semanas antes de que estas enfermedades puedan ser diagnosticadas. Levesque y cols.⁷⁵⁹ midieron la correlación de los niveles urinarios de VEGF en el primer mes de vida postnatal con la VM y el diagnóstico de DBP o ROP en 106 RNPT de menos de 29 semanas, evidenciando que efectivamente estaban asociados. Por último, destacar que la DBP y la ROP tienen en común que afectan a prematuros expuestos a suplementos de oxígeno. Klebe y cols.⁷⁶⁰ investigaron si la exposición en ratas a hiperoxia durante 18 días de manera suficiente para inducir ROP florida, inducía cambios pulmonares específicos que podían conducir a DBP, en comparación con el grupo control expuesto a oxígeno ambiental. Sin embargo, de forma sorprendente se observó que los mecanismos que inducían la ROP y la DBP por acción del oxígeno eran distintos.

En diversos estudios se ha observado una asociación entre la ROP y la DBP. Así, por ejemplo, en el estudio de Giapros y cols.⁷⁶¹, en el que se incluyeron 189 RNPT entre 24-32 semanas de EG, el análisis de regresión logística multinomial mostró que la ROP estaba fuertemente asociada con la EG (OR: 2.1; IC 95%: 1.3-3.3; $p < 0.01$) y con la enfermedad pulmonar crónica (OR: 10.2; IC 95%: 2.3-44; $p < 0.01$) independientemente de los factores de confusión. Además, se observó que la EG y la enfermedad pulmonar crónica tenían un efecto sinérgico sobre la ROP. Leviton y cols.⁷⁶² analizaron a 1223 RN de menos de 28 semanas con el objetivo de determinar si existía una agrupación (clustering) entre las patologías más frecuentes de la prematuridad. Se evidenció que los RN con ROP severa tuvieron un aumento del riesgo de DBP severa y de bacteriemia precoz o tardía. Mehmet y cols.⁷⁶³, tras analizar a una cohorte de 203 RNPT con una tasa de ROP de 42.4%, encontraron una correlación estadísticamente significativa entre la ROP y la DBP ($p = 0.0001$). En el estudio de Tsui y cols.⁶³², el análisis multivariado reveló que la EG y la DBP eran factores de riesgo independientes para la ROP (N= 450). Van Sorge y cols.⁷⁶⁴ observaron que, a pesar de las mejoras en los cuidados neonatales en los últimos años en Noruega, no hubo un descenso de las discapacidades concomitantes al daño visual debido a ROP, entre las cuales se encontraba la DBP. Akman y cols.⁷⁶⁵ investigaron los criterios de screening de ROP en países en desarrollo. Para ello analizaron un total de 801 RN con EG de menos de 37 semanas, los cuales fueron divididos en 3 grupos: grupo 1, RN con EG de menos de 32 semanas, (N= 348), grupo 2, RN con EG entre 32-34 semanas (N= 335), y grupo 3, RN entre 35-37 semanas (N= 98). La incidencia de ROP fue de 50.9% en el grupo 1 (el 11.8% precisó tratamiento), 25% en el grupo 2 (el 3.1% requirió tratamiento)

y 9.1% en el grupo 3 (ninguno precisó tratamiento). Los factores clínicos asociados con ROP en el grupo 1 fueron la EG, peso al nacimiento, duración de ventilación y suplemento de oxígeno, sepsis y DBP. Concluyeron, que según los resultados, el screening de todos los RN con EG de menos de 34 semanas o peso inferior a 1850 g parecía ser apropiado.

En otros estudios se ha observado una relación entre la DBP y la ROP en el análisis univariado pero sin confirmación posteriormente en el análisis de regresión logística multivariado ^{766;767}. Existen también numerosos estudios en los que se analizan los factores de riesgo de ROP, no estando la DBP incluida en ninguno de ellos. Los factores de riesgo más frecuentes encontrados en estos estudios fueron: EG ^{763;766;768-772}, peso al nacimiento ^{763;767-769;771;772}, sepsis ^{763;766;770}, transfusión sanguínea ^{763;766;770}, apneas ⁷⁶³, duración de ventilación/oxigenoterapia ^{763;767;768;770}, uso de surfactante ⁷⁶³, EPO ^{763;769} y preemclapsia materna ⁷⁶⁷.

En nuestro estudio, el 38.4% de los recién nacidos presentó algún grado de ROP (tabla 9.101), siendo los más frecuentes el grado 1 (17%) y la categoría plus (10.7%) seguido del grado 3 (8%) y grado 2 (2.7%). Si comparamos la incidencia de ROP global (todos los estadios) de nuestro estudio con la descrita en la literatura en RNMBP, encontramos artículos en los que la incidencia de ROP es inferior a la nuestra ^{761;767-772}, oscilando la tasa de ROP en dichos artículos entre 12.7-34.8%. Tan solo hemos hallado dos artículos que superen nuestra tasa de ROP global ⁷⁶³. Sin embargo, aunque nuestra tasa de ROP fue elevada, la tasa de ROP severa (enfermedad plus) fue considerablemente más baja que en estos artículos ^{767;770-772}, de modo que no encontramos ninguno con una tasa inferior a la nuestra. El análisis de comparación de variables cualitativas mostró diferencias significativas en la tasa de ROP entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.237). Sin embargo, en el análisis de regresión logística multinomial, sólo la ROP grado 3 se asoció con el desarrollo de DBP moderada (tabla 9.322).

10.17.2. Enterocolitis necrotizante (ECN)

La ECN es la principal morbilidad neonatal de causa gastrointestinal y una de las morbilidades más críticas del RNPT. Existen variaciones significativas en la incidencia entre las distintas regiones y unidades aunque en general se estima que la incidencia de ECN es del 7% en RNMBP y su mortalidad del 15-30%. Se han estudiado varias estrategias para prevenir la ECN aunque las dos únicas con evidencia han sido la lactancia materna y el uso de probióticos. Se sabe que los recién nacidos que sobreviven a la ECN tienen varias complicaciones como la infección nosocomial, malnutrición, retraso del crecimiento, DBP, ROP y retraso del neurodesarrollo ⁷⁷³.

La más importante etiología en la patogénesis de la ECN es una inmadurez intestinal estructural e inmunológica. También se considera, al igual que la DBP, que la

ECN es una de las enfermedades de la prematuridad (junto con la HIV y la ROP) producidas por la acción de radicales libres. Sin embargo, en el estudio de Loui y cols.⁷⁵⁸, dichas enfermedades no se asociaron con un descenso en la actividad enzimática antioxidante. Además, se postula que la inflamación prenatal es otro factor que interviene en la patogénesis de la enfermedad. Been y cols.⁷⁷⁴ realizaron una revisión sistemática para analizar la evidencia disponible sobre la asociación entre la inflamación antenatal y la ECN. En total se identificaron 33 estudios. La CA clínica estuvo significativamente asociada con la ECN (12 estudios; n= 2260; OR: 1.24; IC 95%: 1.01-1.52; p= 0.04) al igual que la CA histológica con respuesta fetal (3 estudios; n= 1640; OR: 3.29; IC 95%: 1.87-5.78; p≤ 0.001). El análisis multivariado de los estudios aislados atenuó las asociaciones halladas. Por tanto, al igual que en la DBP, la actual evidencia disponible apoya el rol de la inflamación antenatal en la patofisiología de la ECN. Leviton y cols.⁷⁶² analizaron, en una cohorte de 1123 RN de menos de 28 semanas de EG, si existía agrupación entre distintos desórdenes típicos de la prematuridad como daño de la sustancia blanca cerebral, DBP, ROP, ECN y bacteriemia precoz y tardía. Después de ajustar por EG, los RN con severa ECN (estadio Bell IIIb) tuvieron más riesgo de daño en la sustancia blanca, ROP severa (estadio 3+) y DBP severa. Se observó que la ECN fue el desorden común de la mayoría de las agrupaciones o “clusters”, aunque no se pudo determinar si su origen fue anterior a los otros. Finalmente se concluyó que la ECN podría contribuir al daño de otros órganos.

En nuestra cohorte, la incidencia de ECN (tabla 9.85) fue de 19.7%, siendo el grado más frecuente el estadio I (13.6%). Por tanto, nuestra incidencia fue superior al 7% anteriormente mencionado, aunque también hay que tener en cuenta que existe mucha variabilidad entre las distintas unidades. En el análisis de comparación de variables cualitativas, no se hallaron diferencias significativas en la tasa de ECN entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.196).

10.17.3. Patología renal, hepática y hormonal

Hemos encontrado muy poca información sobre la asociación de estas patologías con el desarrollo de DBP. En cuanto a la patología hepática, solo encontramos algunos artículos en los que se analiza la colestasis asociada a la nutrición parenteral y la DBP (ya comentados en el subapartado 10.9). Bolat y cols.⁷⁷⁵ determinaron los factores de riesgo del daño renal agudo (DRA) tras analizar a una cohorte de 1992 neonatos con 168 casos de DRA (8.4%). El análisis multivariado reveló que el peso al nacimiento inferior a 1500 g, la VM, DBP, anuria y diálisis fueron los factores de riesgo para la mortalidad de los RN con DRA. En cuanto a la influencia de las hormonas en el desarrollo de la DBP, Trotter y cols.⁷⁷⁶ estudiaron el efecto de la administración de estradiol y progesterona en la prevención de la DBP. Para ello realizaron un ensayo randomizado controlado doble ciego en el que se incluyeron 83 recién nacidos de menos de 29 semanas y menos de 1000 g de peso al nacimiento que requerían VM en las

primeras 12 horas tras el nacimiento, evidenciándose que la administración de estradiol y progesterona no era efectiva para la prevención de la DBP o muerte en RNPT extremos.

En nuestra cohorte tan solo se registraron en la historia clínica 4 casos (2.9%) de hipersecreción transitoria de TSH y 1 caso (1.7%) de hipotiroxinemia transitoria del prematuro (tabla 8.96). La patología renal más diagnosticada fue la insuficiencia renal con un 10.2% de los casos. También hubo un caso de RVU. S. hepatorenal y agenesia renal (tabla 9.97). Por último, un 13.1% de los recién nacidos fueron diagnosticados de colestasis. También hubo un caso de insuficiencia hepática con ascitis y colestasis asociada (tabla 9.98). En el análisis de comparación de variables cualitativas, hubo diferencias significativas tanto en la patología renal como hepática entre los pacientes con y sin DBP (tablas 9.235 y 9.236). En cuanto a las alteraciones hormonales, se observaron diferencias significativas pero sólo cuando se tuvo en cuenta la X^2 de Pearson (tabla 9.234).

10.17.4. Alteraciones de la neuroimagen

No hemos encontrado en la literatura ningún artículo en el que se analice la asociación entre la hemorragia intraventricular/hidrocefalia y el desarrollo de DBP, y tan solo dos artículos en los que se estudia la relación entre la DBP y el daño en la sustancia blanca cerebral (DSB). En el estudio de Gagliardi y cols.⁷⁷⁷, se analizó una cohorte de 1209 RNPT de menos de 32 semanas y menos de 1500 g de peso al nacimiento, de los cuales 192 (15.8%) desarrollaron DBP y 88 (7.3%) tuvieron DSB (leucomalacia periventricular quística). En el análisis crudo, la DBP fue un fuerte factor de riesgo de DSB (OR: 5.9). Tras el ajuste, la OR progresivamente decreció a 3.88 cuando fue ajustado por EG, pasando a 2.72 cuando se añadieron otros factores de riesgo perinatales y descendió a 2.16 (IC 95%: 1.1-3.9) cuando la ventilación también fue ajustada. Los factores de riesgo significativos para el DSB, además de la DBP, fueron una baja EG, un bajo score Apgar y la sepsis precoz; mientras que los esteroides antenatales, el uso del surfactante y el ser PEG estuvieron asociados con un riesgo reducido. La conclusión final fue que la DBP estaba asociada con un aumento del riesgo del DSB. Glass y cols.⁷⁷⁸ identificaron los predictores clínicos de DSB en una cohorte de 133 RNPT de menos de 34 semanas, de los cuales, 12 neonatos (9.0%) tuvieron DSB progresivo. En el análisis no ajustado, la infección postnatal recurrente y la enfermedad pulmonar crónica estuvieron asociadas con el DSB. De los 11 neonatos con más de una infección, 36.4% tuvieron DSB progresivo, comparado con 5.0% de los que tuvieron ≤ una infección. Por otra parte, de los 35 RN con enfermedad pulmonar crónica, 17.1% tuvieron DSB en comparación con el 4.3% de aquellos sin enfermedad pulmonar crónica. Después de ajustar por EG al nacimiento, la asociación entre infección y DSB persistió mientras que la enfermedad pulmonar crónica dejó de ser un factor de riesgo significativo.

En nuestro estudio, un 21.5% de los pacientes fueron diagnosticados de HIV, siendo el grado 2 el más frecuente seguido del 1 (tabla 9.103), mientras que el 9.1% de los recién nacidos presentó otras alteraciones de la neuroimagen (tabla 9.104), distintas a la HIV, siendo la más frecuente la leucomalacia periventricular (7.5%). En nuestra cohorte, un 3.7% de los pacientes fueron diagnosticados de hidrocefalia (tabla 9.105). En el análisis de comparación de variables cualitativas, la HIV, otras alteraciones de la neuroimagen y la hidrocefalia no difirieron significativamente entre los pacientes con y sin DBP (tablas 9.243, 9.244 y 9.241 respectivamente).

10.17.5. Alteraciones del neurodesarrollo

La mayoría de los estudios sobre la DBP han tenido un diseño transversal por lo que el efecto independiente de esta patología sobre el desarrollo neurológico es difícil de evaluar dada la gran probabilidad de la presencia de complicaciones médicas adicionales en estos neonatos. Aunque los neonatos pretérmino tienen mayor riesgo de alteración del desarrollo neurológico, la DBP parece que es un factor de riesgo adicional, que no está asociado con una alteración específica del desarrollo neuropsicológico, sino con una alteración global. Además, el espectro de alteración del desarrollo neurológico parece mostrar una buena correlación con la gravedad de la DBP.

El efecto de la DBP sobre las alteraciones en el neurodesarrollo podría estar determinado por un proceso que incluye la hipoxia crónica con superposición de episodios hipóxicos agudos en el cerebro en desarrollo. Sin embargo, debido a que en la mayoría de las ocasiones coinciden de forma simultánea múltiples factores de riesgo para el neurodesarrollo, no se ha podido establecer de forma concluyente el rol potencial de la hipoxia crónica en este daño ^{251;779}.

Alteraciones en el neurodesarrollo global y Retraso cognitivo/psicomotor

Los resultados en el neurodesarrollo de los RNPT con DBP han sido ampliamente estudiados en diferentes etapas de la vida (a las pocas semanas de vida, a los 6-12 meses, a los 18-24 meses y en la edad preescolar/escolar). Así, por ejemplo, da Costa y cols. ⁷⁸⁰ determinaron el desarrollo de los patrones de succión desde el nacimiento hasta las 10 semanas de vida postnatal en RNPT de menos de 30 semanas con (n= 16) y sin DBP (n= 15) mediante la escala de desarrollo neonatal oral-motora. Se observó que los patrones definidos como anormales (disfuncionales o desorganizados) fueron más prevalentes en los RNPT con DBP que en aquellos sin DBP: 69 (49%) y 47 (30%) respectivamente (p< 0.01). Martins y cols. ⁷⁸¹ evaluaron la DBP como factor predictor de alteraciones en el Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI) en 152 RNMBP a los 6 meses de EC. El análisis de regresión mostró una asociación entre la DBP y el PDI alterado (OR: 3.98; IC 95%: 1.04-15.1) después de ajustar por variables de confusión. Jeng y cols. ¹⁹ examinaron el neurodesarrollo en RNMBP (n= 103) con y sin DBP a los 6-12 meses de edad mediante la Escala de Bayle de Desarrollo Infantil (BSID). Se observó que los pacientes con el antecedente de DBP tuvieron tasas más elevadas de

morbilidad clínica y que la DBP severa se asoció con una mayor incidencia de retraso del neurodesarrollo. Natarajan y cols.⁴⁸¹ compararon los resultados en el neurodesarrollo a los 18-22 meses de edad corregida (mediante la BSID III) en RNEBP con (n= 603) y sin DBP (n= 556) según la definición fisiológica. Se evidenció que los scores cognitivo (12.8 vs. 4.6%) y de lenguaje por debajo de 70 (24.3 vs 12.3%) fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con historia de DBP, en comparación con aquellos sin DBP, de modo que la DBP estuvo independientemente asociada con el daño cognitivo (OR ajustada: 2.4; IC 95%: 1.40-4.3). Marín Gabriel y cols.⁷⁸² estimaron la influencia de la DBP en la adquisición de la sedestación sin apoyo y de la marcha independiente en RNMBP (n= 885) con normal examen neurológico a los 2 años de edad corregida. Ambas habilidades motoras fueron adquiridas más tarde en el grupo con DBP (7.8 ± 2 meses vs. 7.1 ± 1.3 meses para la sedestación; y 14.5 ± 3.8 meses vs. 13.4 ± 2.5 meses para la marcha; $p < 0.001$). Después de ajustar por EG y peso, la DBP estuvo asociada con el retraso de la adquisición de estas habilidades con una OR de 2.6 (1.6-4.1) para la sedestación, y una OR de 2.8 (1.6-4.8) para la marcha.

La etapa preescolar es la etapa más evaluada en los artículos en los que se analizan los resultados del neurodesarrollo en pacientes con DBP. Short y cols.²⁵⁴ investigaron la relación entre la severidad de la DBP, la elección del tratamiento y los resultados neurocognitivos a la edad de 3 y 8 años en una cohorte de 99 RNPT con DBP. En comparación con la DBP leve y moderada, DBP severa estuvo asociada con índices más bajos de Desarrollo Mental (90 vs. 76.4), Desarrollo Psicomotor (92.5 vs. 73.9) y lenguaje (95 vs. 82) a los 3 años; y de cociente intelectual o IQ (86 vs. 75) y organización perceptiva (86 vs. 76) a la edad de 8 años. Sin embargo, la severidad de la DBP no estuvo asociada con la elección del manejo médico aunque sí lo estuvo con la intervención educacional, de modo que los pacientes con historia de DBP severa necesitaron recibir más educación especial que aquellos con DBP leve (69% vs. 44%). En el estudio de Kwintá y cols.⁷⁸³, también se evidenció que el desarrollo intelectual de los RNPT con DBP a la edad de 5-7 años fue peor que en el grupo control (39 % vs. 11%; OR: 4.96; IC 95%: 1.2-20). En el estudio de Newman y cols.⁷⁷⁹ se evaluaron los aspectos cognitivo, motor y del lenguaje de 156 preescolares con historia de nacimiento muy prematuro con (n= 80) o sin (n= 76) DBP. Tras el consiguiente ajuste por potenciales variables sociodemográficas y factores de confusión, se encontraron diferencias en los resultados neuropsicológicos basadas en la severidad de la DBP. Van Baalen y cols.⁷⁸⁴ estudiaron la distribución de la inteligencia a los 5 años de edad de una cohorte de 277 RNMBP con menos de 32 semanas de EG, así como los factores de riesgo que influyeron en esta distribución. Se observó que dicha distribución fue similar a la curva simétrica de Gauss, de modo que la inteligencia incrementó lentamente con el peso al nacimiento y fue significativamente más baja cuando existía el antecedente de hipoglucemia después de la primera semana de vida, hiperexcitabilidad al alta, y DBP (-7.00; IC 95%: -11.71 a -2.29; $p= 0.039$). Amin y cols.⁷⁸⁵ evaluaron si el retraso del lenguaje a los 3 años de edad en una cohorte de 125 RNPT de ≤ 1500 g al nacimiento estaba asociada con la exposición previa a hiperbilirrubinemia durante las dos primeras semanas después del nacimiento. Se comprobó que no hubo diferencias significativas en

el nivel máximo de bilirrubina sérica y en la duración de la hiperbilirrubinemia entre los pacientes con y sin retraso del lenguaje. Además, en el análisis de regresión logística, solo la DBP estuvo asociada con dicho retraso. Potharst y cols.⁷⁸⁶ compararon la función neurocognitiva a los 5 años de edad (procesamiento del lenguaje, aspectos de la atención, función ejecutiva, coordinación visual-motora y reconocimiento de la emoción) entre RN muy prematuros (n= 102; EG < 30 semanas y/o peso < 1000 g) y RN a término (n= 95) mediante el Wechsler Preschool y el Primary Scale of Intelligence, e identificaron los factores de riesgo perinatales para la disfunción neurocognitiva. Se observó que los niños con el antecedente de prematuridad tuvieron peores scores que los a término en todas las funciones neurocognitivas, y que la DBP fue un factor de riesgo independiente para el daño neurocognitivo.

En diversos estudios se han analizado los factores de riesgo asociados al daño en el neurodesarrollo (NDI) a los 18-24 meses de edad corregida. Fernandes y cols.⁷⁸⁷ evaluaron los factores asociados con los scores del neurodesarrollo en RNMBP a la edad de 18-24 meses mediante la BSID-III. En el análisis de regresión logística múltiple, las variables clase social y oxígeno-dependencia a las 36 semanas de EC (DBP) decrecieron el score de desarrollo cognitivo (-8.75; IC 95%: -1.710 a -0.39). En cambio, la LPV disminuyó los scores cognitivo, motor y de conducta-adaptativo. Schlapbach et al.⁷⁸⁸ analizaron los resultados del neurodesarrollo en una cohorte nacional suiza de RNPT extremos (n= 1266) a los 2 años de EC. Se comprobó que la presencia de DBP, ultrasonografía cerebral patológica, ROP y sepsis confirmada predijeron el riesgo de NDI (p< 0.001).

A continuación exponemos dos artículos en los que se evalúa el efecto individual y combinado de diversos factores de riesgo (entre los cuales se encuentra la DBP) en los resultados a largo plazo. Koo y cols.⁷⁸⁹ analizaron los factores de riesgo para el resultado de muerte después de las 36 semanas de EPM o de supervivencia con daño neurosensorial (PCI, retraso del desarrollo, hipoacusia o ceguera) a los 18-24 meses de EC en una cohorte de 80 RNEBP. El análisis de regresión múltiple reveló que la DBP severa (OR: 4.9; p= 0.044), el daño cerebral y la ROP estuvieron significativamente correlacionados con los pobres resultados (muerte o daño neurosensorial). Cuando se sumaron dichas morbilidades, la tasa de pobres resultados incrementó significativamente (OR: 5.2; IC 95%: 2.2-11.9; p< 0.001), de manera que en RN sin estas morbilidades dicha tasa fue de 9%, mientras que las tasas correspondientes a RN con una, dos y más de 3 morbilidades fueron de 4.6 %, 69% y 100% respectivamente. Bassler y cols.⁷⁹⁰ analizaron la muerte o supervivencia con una o más alteraciones neurosensoriales (PCI, retraso cognitivo, hipoacusia severa y ceguera bilateral) a los 18 meses de EC en una cohorte de 944 RNEBP que sobrevivieron a las 36 semanas de EPM. Se observó que la suma de las morbilidades neonatales, DBP, daño cerebral y ROP severa, predecía fuertemente el riesgo de muerte o daño neurosensorial. Además, evidenciaron que la OR asociada a la infección o ECN era un 50% menor que la OR asociada a la suma de las 3 morbilidades.

En otros artículos se ha estudiado la influencia de las estrategias ventilatorias o de otras estrategias en el NDI. Vaucher y cols.⁵⁸³, usando un diseño factorial, asignaron de forma randomizada a RN de 24-27⁺⁶ de EG a una estrategia de ventilación limitada con CPAP precoz o a una estrategia con administración de surfactante precoz, utilizando bajos o altos rangos de SatO₂ (85-89% o 91-95%). Se midió el resultado combinado de muerte o NDI a los 18-22 meses de EC (n= 990), no encontrando diferencias significativas en el resultado combinado de muerte o NDI entre RNPT extremos asignados a CPAP o administración de surfactante ni entre los pacientes sometidos a bajos o altos niveles de SatO₂. Con el objetivo de evaluar si los cambios en la práctica clínica han mejorado los resultados clínicos de los pacientes con DBP, Kobaly y cols.²⁵⁰, compararon a los pacientes con DBP con extremo bajo peso al nacer y extrema baja EG en dos periodos de tiempo (periodo I, 1996-1999: extremo bajo peso al nacer, n= 122; extrema baja EG, n= 118; periodo II, 2000-2003: extremo bajo peso al nacer, n= 109; extrema baja EG, n= 107). Entre ambos periodos, los cambios significativos en la práctica clínica fueron el incremento prenatal y el descenso postnatal de la corticoterapia, así como el aumento de la terapia con surfactante e indometacina y la ligadura del DAP. En cuanto a los cambios en la morbilidad, se observó un descenso de los signos ecográficos de daño cerebral severo y un incremento de la dependencia de la ventilación mecánica. No hubo cambios en la incidencia de la DBP (52% vs 53%). También se evidenció un descenso significativo de la incidencia de alteraciones neurosensoriales durante el periodo II (extremo bajo peso al nacer: 29% vs 16%; extrema baja EG: 31% vs 16%). Sin embargo, no se observaron cambios en el índice de desarrollo mental < 70 (extremo bajo peso al nacimiento: 42% vs 42%; extrema baja EG: 37% vs 45%) ni en el neurodesarrollo global (extremo bajo peso al nacer: 51% vs 49%; extrema baja EG (50% vs 51%). En el grupo con extrema baja edad gestacional, los predictores de anormalidades neurosensoriales fueron los signos ecográficos de daño cerebral severo y la terapia postnatal con corticoides; mientras que los predictores de las alteraciones en el neurodesarrollo global fueron además de los dos factores anteriores, la dependencia de la ventilación mecánica y la ligadura del DAP. En el grupo con extremo bajo peso al nacer, el único predictor de anormalidades neurosensoriales fue el daño cerebral severo detectado por ecografía; mientras que los predictores de alteraciones en el neurodesarrollo global fueron el parto múltiple, la dependencia de ventilación mecánica y los signos ecográficos de daño cerebral severo. Por último, Thomas y cols.²⁵³ compararon los resultados neurosensoriales (Escala de Bayley de Desarrollo Infantil versión II, la presencia de hipoacusia, ceguera, PCI), la mortalidad y la DBP, a los 18-22 meses de edad corregida, entre dos grupos de recién nacidos con extremo bajo peso al nacer ingresados en los hospitales de Cincinnati de la NICHD entre los años 2000 y 2006: grupo I (n=198), con CPAP en las primeras 24 horas de vida; y grupo II (n=109), constituido por aquellos recién nacidos que recibieron ventilación mecánica invasiva durante el mismo periodo de tiempo. Se evidenció que los niños que habían recibido CPAP tuvieron mejor puntuación en la escala de Bayley, así como menor incidencia de DBP y de muerte. Se concluyó que la estrategia ventilatoria en las primeras 24 horas de vida, podía predecir, de forma independiente, los resultados del neurodesarrollo a largo plazo en RNEBP.

En contraposición con los artículos anteriores, hemos hallado 3 artículos en los que no se demuestra relación entre la DBP y el NDI. Así, Laughon y cols.⁷⁴⁴ examinaron prospectivamente a 915 niños a los 24 meses de edad, con antecedentes de prematuridad de menos de 28 semanas de EG nacidos entre los años 2002 y 2004, mediante la Escala de Bayley de Desarrollo Infantil 2ª edición (BSID-II), siendo excluidos aquellos sin marcha independiente (Score de Sistema de Clasificación de Función Motora Gruesa ≥ 1). El 49% de la cohorte desarrolló DBP, de los cuales, el 14% (65) recibieron ventilación mecánica a las 36 semanas de EPM. Los niños sin historia de DBP tuvieron menos riesgo de presentar un Índice de Desarrollo Mental (IDM) o Psicomotor (PDI) < 55 , seguido de los niños con DBP que no recibieron ventilación mecánica y de los niños con DBP que sí la recibieron (9%, 12% y 18% de IDM, y 7%, 10%, y 20% de PDI, respectivamente; tabla 24). Sin embargo, el análisis multivariado después de ser ajustado por factores de confusión, mostró que la DBP no estaba asociada con un incremento del riesgo de retraso en el desarrollo a los 24 meses de edad. No obstante, la DBP severa se asoció con el PDI < 55 , aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística (OR: 1.9 [IC 95%: 0.97-3.9]). Tritmann et al.⁷⁹¹, tras analizar a una cohorte de 424 RNPT extremos a los 18 meses de EC, comprobaron que no había diferencias en la BSID entre los pacientes sin/DBP leve y los pacientes con DBP moderada/severa (cognitivo, $p= 0.60$; comunicación, $p= 0.53$; motor, $p= 0.19$) o entre los pacientes con o sin oxigenoterapia al alta (cognitivo, $p= 0.58$, comunicación, $p= 0.70$; motor, $p= 0.62$). Farooqi y cols.⁷⁹² determinaron el impacto de la DBP, el daño cerebral y la ROP severa a los 11 años de edad en RN de menos de 26 semanas de EG que sobrevivieron a las 36 semanas de EPM ($n= 98$). Se observó que la DBP no se correlacionó de forma independiente con los pobres resultados (muerte o discapacidad mayor) a largo plazo, aunque sí lo hizo el daño cerebral y la ROP severa.

El efecto de los glucocorticoides postnatales para el tratamiento de la DBP en el NDI también ha sido ampliamente estudiado. Ter Wolbeet y cols.⁷²⁶ realizaron un estudio observacional de cohortes comparando los adolescentes de 14-17 años con el antecedente de prematuridad de menos de 32 semanas de EG que recibieron DXT (0.5 mg/Kg/día seguido de 0.1 mg/Kg/día; $n= 63$) HC (5 mg/Kg/día hasta 1 mg/Kg/día durante 22 días; $n= 67$) o ningún glucocorticoide ($n= 71$) durante el periodo neonatal. Se evidenció que el tratamiento con DXT (incluso a los 14-17 años de edad) estuvo asociado con efectos adversos en la función motora, rendimiento escolar y función neuropsicológica. Sin embargo, los tratados con HC no difirieron del grupo no tratado. Bos y cols.⁷⁹³ evidenciaron que los factores de riesgo para presentar una alteración de la motricidad fina eran la prematuridad moderada (OR: 2), el CIR (OR: 2-3), las condiciones inflamatorias (sepsis tardía y ECN; OR: 3-5) y la terapia con dexametasona para el tratamiento de la DBP (OR: 2.7).

Caben destacar también dos artículos en los que se valora el efecto de dos programas de intervención sobre los resultados en el neurodesarrollo a los 2 años de edad. Fazilleau y cols.⁷⁹⁴ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de

comparar el índice de desarrollo mental (IDM) y el índice de desarrollo psicomotor (PDI), componentes de la BSID 2ª edición, entre el grupo de RNPT de menos de 33 semanas y menos de 2500 g que recibieron la NIDCAP (Newborn Individualized Development Care and Assessment Program) y el grupo que recibió cuidados estándares. El análisis de los 9 artículos incluidos (n= 503) evidenció que el grupo con NIDCAP superó de forma significativa al grupo control en el IDM y PDI. Shepherd y cols.⁷⁹⁵ compararon los resultados en el neurodesarrollo a los 2 años de edad del NICHD NRN (National Institute of Child and Human Development Neonatal Research Network) con los del programa integral interdisciplinario para la DBP (PII DBP). Para los pacientes con DBP moderada (n= 61), los IDM y PDI de la BSID por debajo de 70 fueron del 12 y 10% respectivamente en el PII DBP, en comparación con las tasas nacionales del 35 y 26%. Para los pacientes con DBP severa (n= 46), 15 y 11% de los pacientes incluidos en PII DBP vs. 50 y 42% de los pacientes nacionales tuvieron un score < 70 para los IDM y PDI respectivamente. Por tanto, el PII DBP mejoró considerablemente los resultados en el neurodesarrollo.

En nuestro estudio, el seguimiento neurológico tuvo lugar en el 77.8% de los pacientes (109/140). De éstos, solo el 15.6% presentó una valoración neurológica global normal. Entre los pacientes con anormal valoración neurológica (84.4%), la mayoría tuvo una alteración leve (84.7%), siendo moderada en el 10.12 % de los casos y moderada plus en el 4.34%, no habiendo ningún caso de alteración severa. La plurideficiencia fue diagnosticada en el 2.8% de los pacientes (tabla 9.109). Las tasas de discapacidad de nuestra cohorte fueron muy elevadas si las comparamos con otros estudios. Así, en el estudio de cohortes prospectivo de Waals y cols.⁷⁹⁶, en el que se evaluó la morbilidad a los 2 años de edad de los RN prematuros extremos (23-37 semanas de EG) nacidos en los Países Bajos en el año 2007 (n= 276), el 70.6% de los pacientes no tuvo discapacidad, mientras que el 17.6% tuvo discapacidad leve y el 11.8% discapacidad moderada-grave. Por otra parte, en el estudio de Schlapbach y cols.⁷⁸⁸, llevado a cabo en una cohorte de 1266 RNPT extremos, el seguimiento neurológico fue similar al nuestro (81%). Sin embargo, 440 (64%) mostraron resultados neurológicos favorables, 166 (24%) discapacidad moderada y 78 (11%) discapacidad severa. En cuanto a la tasa de retraso cognitivo/psicomotor de nuestra cohorte (tabla 9.107), el 80.3% de los pacientes presentó algún tipo de retraso psicomotor/cognitivo aunque en la mayoría de los casos (70.1%) fue del tipo 2 (leve o inmadurez del desarrollo). En el análisis de comparación de variables cualitativas se observaron diferencias estadísticamente significativas en el retraso cognitivo/psicomotor entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.247).

Alteraciones neuromotoras

Karagianni y cols.⁷⁹⁷ examinaron el resultados neuromotor en una cohorte de 219 RNPT de ≤ 32 semanas y ≤ 1500 g de peso al nacimiento. Se observó que los pacientes con DBP severa tuvieron un score global más bajo a la edad de 6 y 12 meses, reduciéndose a 13.2 unidades después de ajustar por factores de confusión. En el estudio

de Natarajan y cols.⁴⁸¹, antes comentado, la PCI moderada-severa (7 vs. 2.1%), la diplejía espástica (7.8 vs 4.1%) y la cuadriplejía (3.9 vs. 0.9%) a los 18-22 meses de EC, fueron significativamente más frecuentes en los RNEBP con DBP (n= 603) en comparación con aquellos sin DBP según la definición fisiológica (n= 556). Van Marter y cols.⁷⁹⁸ evaluaron la relación entre la PCI y la severidad de la DBP a los 24 meses de EC en una cohorte de 1047 RN (536 con DBP) de menos de 28 semanas de EG. En el análisis multivariado ajustado por factores de confusión, el suplemento de oxígeno sin VM a las 36 semanas de EPM no estuvo asociado con un aumento del riesgo de cualquiera de los fenotipos de DBP. En contraste, la DBP acompañada de VM a las 36 semanas de EPM, estuvo asociada con un aumento del riesgo de cuadriparesia de hasta 6 veces y de diparesia hasta 4 veces. Deway y cols.⁷⁹⁹ observaron que los factores de riesgo asociados con un aumento de la severidad del daño neuromotor (coordinación motora) en una cohorte de RNEBP a los 5 años de edad, fueron la DBP y los esteroides postnatales.

En nuestro estudio, el 17% de los pacientes a los que se les hizo seguimiento neurológico presentó algún tipo de trastorno motor (tabla 9.105), 6.6% trastorno motor leve, 3.8% diparesia, 3.8% hemiparesia y 2.8% tetraparesia. Estas tasas fueron similares a las del artículo de Natarajan y cols.⁴⁸¹, en el cual, la tasa de PCI moderada-severa, diplejía espástica y cuadriplejía fue de 7, 7.8 y 3.9% respectivamente en los RNEBP con DBP (n= 603) versus 2.1, 4.1 y 0.9% respectivamente en los pacientes sin DBP (n= 556). El análisis de comparación de variables cualitativas también reveló diferencias estadísticamente significativas en el trastorno motor entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.245).

Alteraciones neurosensoriales

La mayoría de los estudios que analizan la relación entre la DBP y las alteraciones neurosensoriales se centran en la hipoacusia. Zanchetta y cols.⁸⁰⁰ determinaron la prevalencia de episodios aislados o recurrentes de hipoacusia de conducción (HCD) durante los dos primeros años de vida en 187 RNMBP con y sin DBP. El 54.5% de los pacientes con el antecedente de DBP presentó episodios aislados de HCD en oposición con el 34.7% de los pacientes sin este antecedente siendo la diferencia estadísticamente significativa. También se observó que los episodios recurrentes o persistentes de HC fueron más frecuentes entre los RN con DBP (25.7%) que entre aquellos sin DBP (8.3%). Martínez-Cruz y cols.⁸⁰¹ determinaron la frecuencia y los factores de riesgo asociados con la hipoacusia neurosensorial (HNS) y la neuropatía auditiva (NA) a la edad media de 4 años, en una cohorte de 93 RN con menos de 750 g de peso al nacimiento. No se identificó ningún caso de NA y hubo 6 RN (6.4%) con HNS y 87 con audición normal bilateral. Las variables que reflejaron las diferencias entre los grupos con HNS y audición normal fueron los días de VM, la DBP y el tratamiento con furosemida. El mismo autor⁸⁰² comparó también la capacidad cognitiva a la edad de 7 años de los niños con HNS unilateral (n= 21) con aquellos con audición bilateral normal (n= 60), evidenciándose coeficientes de inteligencia más bajos en los pacientes con HNS unilateral. Además, las variables asociadas con la HNS unilateral fueron la

hiperbilirrubinemia, la DBP, la exposición a furosemina y la hipoglucemia. Lieu y cols.⁸⁰³ evidenciaron en el análisis multivariado, tras examinar mediante el reflejo auditivo del tronco cerebral a 1863 RN de alto riesgo, que la DBP jugaba un importante papel como predictor de hipoacusia en población de alto riesgo, aparte de los factores de riesgo ya establecidos de hipoacusia congénita (anormalidades craneofaciales, infección por CMV, uso materno de etanol, hidrocefalia, determinados síndromes e hiperbilirrubinemia). El único artículo que hemos hallado en la literatura que hace referencia a la patología visual y a su relación con la DBP es el artículo de Adams y cols.⁸⁰⁴, en el cual se comparó la patología visual de 76 niños con complicaciones perinatales significativas (DBP, HIV, muy prematuros...) con niños controles a las edades corregidas de 2 y 10 años. Se observó que los que tuvieron factores de riesgo perinatales significativos presentaron un riesgo más elevado de déficits en la visión funcional a largo plazo. Sin embargo, la mayoría de estos déficits fueron relativamente leves.

En nuestro estudio, el 42% de los pacientes presentó algún tipo de trastorno sensorial (visual y/o auditivo) durante su seguimiento neurológico. El 26.1% fue diagnosticado de trastorno visual (estrabismo, ceguera, miopía, desprendimiento de retina, astigmatismo miópico, nistagmo, S. Brown), el 10.1% de trastorno auditivo (hipoacusia neurosensorial leve, moderada o severa) y el 5.8% de ambos trastornos (tabla 9.106). En el análisis de comparación de variables cualitativas, se observaron diferencias significativas en el trastorno sensorial entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.246).

Alteraciones de la conducta

Existen una cantidad no despreciable de artículos en los que se analiza la relación entre las alteraciones de la conducta y el desarrollo de la DBP. Moore y cols.⁸⁰⁵ determinaron la prevalencia y los factores de riesgo para el autismo a la edad de 2 años en una población de 523 RNPT de menos de 26 semanas usando el Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT). La prevalencia de autismo en esta población de prematuros extremos fue del 41% (216/523). La DBP severa, la administración postnatal de esteroides, la bacteriemia tardía y el sexo masculino estuvieron significativamente asociados con el screening positivo. Además, el autismo fue más frecuente en aquellos pacientes con otras discapacidades. Así, el 16.5% de los pacientes sin otras discapacidades tuvieron el screening positivo, en contraste con el 95.5% de los pacientes con daño motor severo, el 55.9% de aquellos con daño cognitivo y el 100% de los que tuvieron daño visual o auditivo. Gray y cols.⁸⁰⁶ examinaron la conducta y la calidad de vida de los pacientes con DBP a la edad escolar (n= 66) en comparación con los controles pretérmino y los controles a término (alumnos de la clase). Para ello, los padres de estos pacientes rellenaron los cuestionarios Child Behaviour Checklist (CBCL) y el Child Health Questionnaire (CHQ). La media del score del CBCL para los niños con DBP fue similar a la de los controles pretérmino, aunque los pacientes con

historia de DBP mostraron más internalización de la conducta. Las diferencias significativas fueron encontradas entre los niños con DBP y los controles a término en el score total ($p= 0.001$), internalización de la conducta ($p= 0.01$) y en los aspectos social ($p= 0.047$) y de la atención ($p= 0.0001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el CHQ, que medía la salud física o el impacto de los problemas de salud en la vida familiar. En el estudio de Spittle et al ⁸⁰⁷, los padres de 188 muy prematuros (< 30 semanas o peso < 1250 g) y 70 a término ($EG \geq 37$ semanas) completaron a la edad de 2 años, el Infant Toddler Social and Emotional Assessment para determinar la externalización, la internalización, las aptitudes y los problemas de disregulación emocional de sus hijos. Se recogieron datos de sexo, peso, EG, enfermedad pulmonar crónica, esteroides postnatales y anormalidades de la sustancia blanca. Se evidenció que los muy prematuros mostraron una baja aptitud y un aumento significativo de la internalización y del score de disregulación, sin diferencias significativas en la externalización. El sexo femenino, el bajo peso, las anormalidades de la sustancia blanca y los corticoides postnatales estuvieron significativamente asociados con los bajos scores en las aptitudes en el grupo de RN muy prematuros.

También caben destacar dos artículos en los que se determina la efectividad de los programas destinados a mejorar el desarrollo de la conducta. Koldewijn y cols. ⁸⁰⁸ realizaron un ensayo multicéntrico randomizado controlado en el que se incluyeron 83 pacientes que recibieron intervención post-alta hasta los 6 meses de EC (Infant Behavioral Assessment and Intervention Program o IBAIP) consistente en apoyar la autorregulación y facilitar las interacciones padre-hijo. Después de ajustar por diferentes características perinatales, en comparación con los controles ($n= 78$), la intervención a la edad de 2 años tuvo un efecto positivo de 6.4 puntos sobre Índice de Desarrollo Psicomotor. Sin embargo, los grupos no diferieron en el Índice de desarrollo mental, en la escala de clasificación de la conducta del BSID-II ni en el CBCL. El análisis de los subgrupos reveló una mejora a nivel motor y mental en la intervención de los RN con DBP y con factores de riesgo combinados biológicos y sociales. Por último, Verkert y cols. ⁸⁰⁹ determinaron el efecto del IBAIP sobre la función ejecutiva, la conducta y el conocimiento a la edad preescolar de RNMBP. Se evidenció que no hubo diferencias significativas entre el grupo de intervención ($n= 76$) y el grupo control ($n= 75$) en estas funciones. Sin embargo, sí se observó (al igual que en el artículo anterior) un efecto positivo de la intervención en los RN más vulnerables, es decir, en aquellos con DBP, menos de 28 semanas de EG y bajo nivel de educación materno.

En nuestra cohorte, tan solo 3 pacientes (2.8%) fueron diagnosticados de trastorno de la conducta (tabla 9.108); dos de ellos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad con comorbilidad (oposicionismo desafiante) y un caso con trastorno generalizado del desarrollo (síndrome autista). Este bajo porcentaje puede deberse a que el seguimiento neurológico máximo fue hasta la edad de 2 años. Habría que hacer un seguimiento a más largo plazo para sacar conclusiones. A diferencia de los demás trastornos neurológicos, el análisis de comparación de variables cualitativas mostró no

diferencias significativas en los trastornos de la conducta entre los pacientes con y sin DBP (tabla 9.249).

10.17.6. Mortalidad

No hemos encontrado en la literatura ningún artículo en el que se analice de forma específica la influencia de la DBP sobre la mortalidad, lo cual puede deberse a que en la mortalidad de los RNPT suelen intervenir numerosos factores y es complicado determinar una causa única. En nuestra cohorte de RNMBP, la tasa de mortalidad fue del 12.1% (tabla 9.81). En todos los casos, la mortalidad fue anterior a las 36 semanas de EPM por lo que no se pudo determinar el porcentaje de mortalidad entre los RN con DBP. Nuestra tasa fue relativamente baja en comparación a la de otros estudios. Así por ejemplo, en estudio de Waal y cols.⁷⁹⁶, la muerte neonatal precoz ocurrió en 96 (34.8%) nacidos vivos, incluyendo 61 casos de muerte en paritorio, mientras que 29 (10.5%) murieron durante el periodo neonatal tardío. En el estudio de Schlapbach y cols.⁷⁸⁸, la tasa de mortalidad fue del 33%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en ambos artículos, la población analizada fueron los RNEBP y no los RNMBP, como en nuestra cohorte. En el estudio de Tavošanska y cols.⁸¹⁰, llevado a cabo en una cohorte de 92.698 RNMBP asistidos en hospitales públicos en Buenos Aires, la mortalidad neonatal fue de 29.2% y la mortalidad ajustada sin malformaciones mayores fue de 25.4%. Por último, cabe destacar el estudio de Latini y cols.⁴⁸³, en el cual se analizó la tasa de supervivencia y prevalencia de DBP en los RNEBP ingresados en las UCINs de Brindisi (Italia) en los últimos 26 años. Dos periodos de tiempo fueron comparados: periodo 1 (1986-2002) y periodo 2 (2010-2012). Se observó que la tasa de supervivencia mejoró de 42.3% a 72.6% ($p < 0.0001$) mientras que la prevalencia y severidad de DBP no fue estadísticamente significativa entre los dos periodos. Por tanto, se concluyó que un aumento significativo en la supervivencia no está necesariamente asociado con una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de DBP entre los RNEBP.

10.18. Nutrición y comorbilidad.

El presente estudio revisa, entre otras, la hipótesis de una mayor morbilidad relacionada asociada con aportes nutricionales más bajos. Existe una gran variabilidad en las prácticas nutricionales entre los diferentes Centros y profesionales⁸¹¹, lo que explica la necesidad de conocer y evaluar nuestros resultados en relación con las prácticas nutricionales habituales. En el presente trabajo dichas prácticas se han relacionado con las morbilidades más prevalentes entre recién nacidos prematuros de muy bajo peso: displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y enterocolitis necrosante.

10.18.1. Aportes nutricionales y DBP

Los resultados de nuestro estudio apoyan la hipótesis de que los niños con DBP reciben un aporte de calorías menor que los recién nacidos sin DBP y que existe un mayor riesgo de desarrollo de DBP ligado a la disminución de la ingesta calórica en los primeros 14 días de vida. Algunos autores^{459;812} han comunicado una disminución en la prevalencia de DBP en los últimos años, habiendo coincidido esta disminución con la mejora en las técnicas ventilatorias (utilización de volumen garantizado) y con un uso más racional de la oxigenoterapia, pero posiblemente también haya coincidido con el incremento de los aportes energéticos nutricionales en este grupo de recién nacidos, que ha acontecido en casi todas las Unidades Neonatales que se han hecho eco de las recomendaciones de la ESPGHAN⁸¹³.

El manejo nutricional del recién nacido pretérmino afecta a su morbilidad a corto, medio y largo plazo^{811;814}. Cada día existen más evidencias de que los requerimientos nutricionales de los recién nacidos de peso adecuado pueden no ser completamente equivalentes a los requerimientos de los recién nacidos con bajo peso⁸¹⁵. De hecho, entre sus recomendaciones, la Academia Americana de Pediatría recomienda aportes nutricionales distintos entre recién nacidos pretérmino y los nacidos a término. Sobre la base de estudios que toman en consideración la ganancia ponderal del recién nacido, la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) ha recomendado un aporte de proteínas en las fórmulas de prematuro que oscilan entre los 3.2 y 4.1 g/100 kCal. Estas recomendaciones tienen como objetivo lograr en el recién nacido un crecimiento similar al observado en el feto para una edad gestacional dada⁸¹⁵. Por otro lado, no han faltado estudios^{816;817} en niños con crecimiento intrauterino retardado, que relacionen la mayor ganancia de peso en los esquemas de nutrición acelerada del prematuro y recién nacidos de bajo peso con una mayor incidencia de enfermedades crónicas como obesidad, diabetes o hipertensión. Algunos ensayos clínicos⁸¹⁸ han determinado que el aporte de 150 kCal/Kg/día y 4.2 g de proteína/100kCal favorece tanto el crecimiento como la acreción de grasa en el recién nacido. La acreción de grasa se ha relacionado por diversos autores como un elemento de riesgo en el desarrollo de enfermedades crónicas a largo plazo como la obesidad o la diabetes⁸¹⁴. Sin embargo, ningún estudio ha podido demostrar por ahora, que la recuperación del peso (catch up) durante el primer año de vida se asocie a una programación metabólica, lo cual podríamos denominar como recuperación saludable (*healthy catch up*)⁸¹⁹.

Dusick y cols.⁸²⁰ en un estudio multicéntrico, observan que el 96% de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso a las 36 semanas de edad gestacional corregida tienen un peso por debajo del P₁₀. No obstante, a igualdad de edades gestacionales, los pequeños para la edad gestacional tuvieron mayor incremento de peso. M.B. Belfort y cols.⁸²¹, en 613 recién nacidos con menos de 27 semanas de edad gestacional, observan que la mayor ganancia de peso antes de la 40 semana de edad gestacional corregida se asocia con mejores resultados en el neurodesarrollo. Lucas y cols.⁸²² demostraron que

la nutrición de recién nacidos prematuros con fórmula de prematuro (80 kCal/dL y 2 g de proteína/dL) frente a fórmula estándar (60 kCal/dL y 1.5 g de proteína/dL) se asoció con mejores resultados en la escala de Weschler a los 8 años de edad. Para prevenir el estado catabólico y asegurar un apropiado crecimiento, el suplemento de nutrientes se debe administrar en los primeros días de vida, más rápido que lo sugerido tradicionalmente, lo que hoy se denomina “nutrición adecuada”⁸²³⁻⁸²⁵. Ello nos va a permitir una ganancia de 20 g/kg/día tras la pérdida fisiológica de peso inicial.

Por otro lado, nuestros resultados muestran que los niños que desarrollan DBP alcanzan la nutrición enteral completa más tarde que los prematuros sin DBP. Cabe pensar que los niños con mayor deterioro clínico son precisamente los niños donde más comprometida se ve la introducción de la nutrición enteral, y de ahí el retraso en alcanzar la nutrición enteral completa. Sin embargo, frente a ésta posible explicación, está la circunstancia de que el ajuste estadístico por las patologías que más frecuentemente se asocian con deterioro clínico y retraso en el inicio de la nutrición enteral, continúa mostrando mayor riesgo de desarrollo de DBP entre los niños con aportes energéticos más bajos.

Nuestro estudio apoya la idea de la importancia de la restricción hídrica parenteral en las primeras semanas de vida en la prevención de la DBP grave. Esta observación se obtiene tras ajuste por la presencia o no de ductus arterioso, variable sobre la que conocemos el efecto de los aportes parenterales elevados.

Algunos autores comunican^{826;827}, que los RNMBP que desarrollan DBP reciben aportes significativamente mayores de líquidos enterales y parenterales. Nuestros resultados muestran un efecto protector en el desarrollo de DBP de los aportes nutricionales enterales frente a un efecto favorecedor de los aportes parenterales. A. Wemhöner y cols.⁸²⁸ observan aportes de líquidos similares en prematuros con y sin DBP.

De forma similar a los hallazgos de otros autores^{829;830}, observamos un aporte energético significativamente inferior en los pacientes con DBP. Este hallazgo no es compartido por A. Wemhöner⁸²⁸, quien partiendo de un aporte calórico en su muestra mayor que el administrado en nuestro estudio, no observa diferencias significativas en el aporte calórico de niños con y sin DBP. La hipótesis de que la desnutrición, en especial la desnutrición proteica, podría tener un efecto desfavorable en el desarrollo de DBP es antigua⁸³¹. Se ha propuesto que la desnutrición proteica podría hacer al pulmón del recién nacido prematuro más vulnerable a la oxidación, favoreciendo el desarrollo de la “nueva DBP” que se caracteriza fundamentalmente por rarefacción alveolar, lo cual podría ser parcialmente explicada por un aporte proteico deficiente. Sin embargo, no todos los niños de nuestro estudio con aporte proteico deficiente desarrollan DBP, por lo que pensamos que junto con la oxigenoterapia recibida, el aporte proteico-calórico es un factor más a tener en cuenta.

A.L. Theile y cols.⁸³² observan una disminución en la severidad de la DBP desde la introducción de estrategias nutricionales que contemplan mayor aporte energético desde el primer día de vida. Estos autores ponen en relación la disminución del retraso del crecimiento extrauterino con una menor severidad de la DBP.

10.18.2. Nutrición y enterocolitis necrosante

Clásicamente, las barreras que se perciben para la introducción de la nutrición enteral precoz en el recién nacido prematuro son la intolerancia alimentaria y la percepción del riesgo de enterocolitis necrosante⁸¹¹. Algunos estudios experimentales⁸³³, han demostrado menores niveles de IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) en recién nacidos prematuros alimentados precozmente con leche materna, pudiéndose establecer una relación favorable desde el punto de vista de salud pública, entre nutrición enteral precoz del recién nacido prematuro, lactancia materna y menor riesgo cardiovascular y de obesidad en el adulto. Los valores de IGF-I en recién nacidos prematuros son muy bajos durante las primeras semanas de vida, y sólo comienzan a elevarse coincidiendo con el *catch-up* de crecimiento, aproximadamente en la semana 30. La ingesta de proteínas se relaciona positivamente con los niveles de IGF-I, aunque no por debajo de la semana 30, cuando el ritmo de crecimiento se mantiene bajo⁸³³. En línea con estas observaciones nuestros resultados muestran una asociación estadísticamente significativa entre un mayor retraso en el inicio de la nutrición enteral y la consecución de una nutrición enteral completa y el riesgo de enterocolitis necrosante. De forma similar, la nutrición parenteral prolongada se asocia en nuestra muestra con una mayor frecuencia en el desarrollo de enterocolitis necrosante.

10.18.3. Nutrición y retinopatía del prematuro

La retinopatía del prematuro (ROP) y la ceguera cortical son las causas más frecuentes de ceguera en prematuros⁸³⁴. Para reducir al mínimo el porcentaje de ceguera evitable debida a ROP, existen dos posibles vías de actuación: la mejora continua de los cuidados por parte del neonatólogo, para intentar reducir la incidencia de prematuros con ROP y ROP severa susceptibles de tratamiento⁸³⁵⁻⁸³⁷, y por parte del oftalmólogo, la detección de todos los casos susceptibles de tratamiento y la mejora continua en las técnicas y modos de tratamiento⁸³⁸⁻⁸⁴¹.

Hace más de 50 años que se publicaron las primeras evidencias sobre el papel del oxígeno en el desarrollo de ROP⁸⁴². Ensayos clínicos posteriores han tratado de optimizar el uso de oxígeno, ajustando los límites de saturación entre 85-93%⁸⁴³. La incidencia de ROP y ROP grave varía según las series^{835;836} y un número significativo de los niños que desarrollan ROP grave desarrollan un pronóstico visual desfavorable a pesar del tratamiento con crioterapia o láser⁸⁴⁴. En los últimos años, las mejoras introducidas en el cuidado y tratamiento de los niños prematuros relacionadas con cambios en los hábitos de oxigenación⁸⁴⁵, recomendaciones nutricionales^{846;847}, reducción en el número de transfusiones y utilización de eritropoyetina^{848;849},

utilización del surfactante ⁸⁵⁰ y las modalidades de ventilación con volumen garantizado ⁸⁵¹, han supuesto una menor morbilidad de los recién nacidos más inmaduros.

Hellström y cols. ⁸⁵² han resaltado la importancia de los bajos niveles de IGF-I sobre el desarrollo de vasculatura retiniana y el riesgo de retinopatía. Los datos derivados de la experimentación animal parecen demostrar que la inyección de IGF-I humana recombinante deriva en una maduración más rápida y en menos retinopatía.

El control riguroso de la saturación de oxígeno y de su suplementación han conducido en los últimos años a una disminución de la incidencia de ROP, aspecto ya comunicado por otros autores ^{841;853;854}. Otros factores que también han contribuido a la reducción de la incidencia de ROP, en nuestra muestra, son un menor número de transfusiones derivada del uso de la eritropoyetina recombinante ⁸⁵⁵, la incorporación de la cafeína como tratamiento de la apnea de la prematuridad ⁸⁵⁶ y el tratamiento antenatal con corticoides en la madre ⁸⁵⁷. Todos estos cambios han determinado, en los países desarrollados, una incidencia de ROP en los niños sometidos a screening del 15 al 30% ⁸⁵⁸.

En nuestra muestra hemos confirmado una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de ROP, de $ROP \geq 2$ y de la necesidad de tratamiento en nuestros niños prematuros. Otros autores ^{470;859}, también han comunicado una disminución en la frecuencia de ROP grave en los últimos 10 años. El algoritmo WINROP para detectar ROP severo en los prematuros sometidos a tratamiento incluye la valoración de tres variables: baja edad gestacional, bajo peso al nacer, y pobre ganancia de peso postnatal ⁸⁶⁰⁻⁸⁶². Aquellos que tienen ganancias por debajo de 6.5-8 gramos en las 4-6 primeras semanas de vida presentan mayor riesgo de evolución a ROP severa ³⁴⁴. Nuestros datos muestran que cada semana adicional de edad gestacional al nacer, reduce el riesgo de tratamiento ablativo de ROP en un 27%. Este tratamiento se incrementa en el mismo porcentaje, con cada punto adicional de comorbilidad o cada incremento de 8 días en el tiempo de intubación.

Entre nuestras mejoras introducidas en el programa ROP en los últimos 3 años, se recogen las siguientes: reducción del número de días de intubación, inclusión del programa BÚHO, ganancia posnatal ≥ 7 gr/día en 4-6 primeras semanas, fecundación in vitro con $2 \leq$ embriones implantados, sustitución de cafeína por teofilina, reducción del porcentaje de prematuros transfundidos, reducción del porcentaje de sepsis y tratamiento láser de la ROP.

De la revisión de nuestra muestra podemos concluir que el conjunto de acciones de mejora en los cuidados obstétricos, pediátricos y oftalmológicos han determinado una reducción del riesgo de resultado estructural desfavorable en la ROP del 85%, fundamentalmente debido a mejoras en la monitorización del oxígeno y en la reducción de la comorbilidad ⁸⁶³. Como se ha expuesto en la tabla 9.339, sólo en la retinopatía

grado 3 observamos una asociación en límites de significación estadística con el aporte energético total administrado.

11. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1^a. De acuerdo con lo comunicado por otros autores, reconocemos la importancia de la nutrición del recién nacido prematuro como medida preventiva en la DBP y otras comorbilidades, y en esta línea de pensamiento creemos que:

- A) El inicio tardío de la alimentación enteral, más que el periodo de instauración de una alimentación enteral completa, se asocia con el desarrollo de DBP. Apreciándose un efecto protector en el desarrollo de DBP de los aportes nutricionales enterales frente a los parenterales.
- B) En nuestro estudio, el desarrollo de enterocolitis necrosante se relaciona más con el momento de inicio de la nutrición enteral que con el aporte calórico aportado.
- C) En relación a la retinopatía del prematuro podemos concluir que el conjunto de acciones de mejora en los cuidados obstétricos, pediátricos y oftalmológicos, introducidos en los últimos años, han determinado una reducción del riesgo de resultado estructural desfavorable en la retinopatía del 85%, fundamentalmente debido a mejoras en la monitorización del oxígeno y en la reducción de la comorbilidad asociada.

2^a. En relación a los antecedentes obstétricos-perinatales, en nuestra muestra adquieren un papel poco relevante en la patogenia de la DBP, siendo pertinentes las siguientes consideraciones:

- A) Coincidiendo con lo descrito en la literatura, los únicos factores perinatales que han mostrado asociación con el desarrollo de la DBP, han sido la puntuación del test de Apgar y el tipo de reanimación neonatal en el paritorio.
- B) Conforme a lo descrito en la literatura, comprobamos la existencia de una asociación independiente e inversa de la edad gestacional y el peso al nacimiento con el desarrollo de la DBP.

3^a. El efecto del desequilibrio del medio interno sobre el desarrollo de la DBP puede expresarse en los siguientes términos:

- A) La hiperglucemia durante las dos primeras semanas de vida y la utilización de insulina, en el contexto del tratamiento de una hiperglucemia mantenida en el prematuro, se asocia con un mayor riesgo de DBP y con la gravedad de la misma.
- B) Las alteraciones de los niveles de sodio y del calcio se relacionan con un mayor riesgo de DBP grave.
- C) La acidosis durante la primera semana de vida se relaciona con el desarrollo ulterior de DBP. Sin embargo, no hemos evidenciado que exista relación con la utilización de bicarbonato.

- D) Las alteraciones de la serie roja, blanca y plaquetaria se relacionan con algunos grados de DBP en ciertos momentos de la vida del recién nacido.
- E) Según nuestros resultados, existe asociación entre las alteraciones de la coagulación, el número de transfusiones de plasma fresco o crioprecipitado administradas y el desarrollo de DBP grave.

4^a. Al igual que han comunicado otros autores, observamos que la presencia de sepsis neonatal es un factor asociado al desarrollo de DBP, observándose un riesgo mayor en los casos de sepsis neonatal tardía.

5^a. El efecto de las alteraciones cardiovasculares y hemodinámicas sobre el desarrollo de la DBP puede resumirse en los siguientes puntos:

- A) La existencia de tensiones arteriales medias por debajo de los valores normales para la edad gestacional durante la primera semana de vida y la utilización de drogas vasoactivas, se han relacionado con el desarrollo ulterior de DBP.
- B) Coincidiendo con lo descrito en la literatura, la presencia de ductus arterioso persistente se asocia con DBP grave, siendo dicha asociación independiente de la indicación de tratamiento farmacológico o quirúrgico del mismo.

6^a. En relación a la medicación de uso común durante el ingreso hospitalario de los RNMBP, podemos afirmar que:

- A) A diferencia de los resultados obtenidos en diversos estudios experimentales, la administración de vitamina A no se asoció en nuestra muestra con menor prevalencia de DBP.
- B) Nuestros resultados demuestran que la utilización de sedoanalgesia se asocia con mayor prevalencia de DBP y mayor gravedad de la misma.

7^a. En cuanto a la morbilidad asociada con el desarrollo de DBP, son pertinentes las siguientes consideraciones:

- A) Según nuestros resultados, sólo la retinopatía grado III se asoció con DBP moderada.
- B) En nuestra muestra, el desarrollo de ECN no se asoció con el desarrollo de DBP.
- C) No evidenciamos asociación entre DBP y las distintas alteraciones de la neuroimagen (HIV, hidrocefalia, LPV, y otras).
- D) Por último, observamos una asociación relevante entre el desarrollo de DBP y diferentes trastornos motores, retraso cognitivo/psicomotor y trastorno sensorial visual, no evidenciándose asociación con el trastorno de la conducta y el trastorno sensorial auditivo.

12. ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Unidades de medida

- $^{\circ}/^{\circ}$: tanto por mil.
- cc: centímetros cúbicos.
- cmH₂O: centímetros de agua.
- cpm: ciclos por minuto.
- dl : decilitro.
- fl: femto litro
- g : gramo.
- gm: gigámetro.
- h: hora.
- Kcal: kilocaloría.
- Kg: kilogramo.
- l : litro.
- l/min: litros por minuto
- lpm: latidos por minuto
- mcg: microgramo.
- microg: microgramo
- mEq: miliequivalentes.
- mg : miligramo.
- min: minuto.
- ml : mililitro.
- mm Hg: milímetros de mercurio.
- mmol: milimol.
- mOsm: miliosmol.
- μ : micra.
- μ g: microgramo.
- μ l: microlitro.
- nm : nanometro.
- ng: nanogramo.
- oz: onza.
- ppm: partes por millón.
- rpm: respiraciones por minuto.
- U I: unidades internacionales.

Símbolos

- $\alpha_1\text{PI}$: alfa-1 proteinasa.
- AA: aminoácidos.
- a/A ratio: cociente arterio-alveolar.
- A/c: asistida/controlada.
- aEEG: electroencefalograma de amplitud integrada.
- AEG: adecuado para edad gestacional.
- AET: aspirado endotraqueal.
- AFP: alfa fetoproteína.
- AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.
- amp.: ampolla.
- ANG: aspirado nasogástrico.
- ANOVA: análisis de varianza.
- aOR: odds ratio ajustada.
- ARNm: ácido ribonucleico mensajero.
- aRR: riesgo relativo ajustado.
- AT: atención temprana.
- AUC: área bajo la curva.
- BDI: budesonida inhalada.
- BPD: displasia broncopulmonar.
- BSID: escala de Bayle de Desarrollo Infantil.
- BST: bilirrubina sérica total.
- BT: bilirrubina total.
- BW: birth weight (peso al nacimiento).
- BZD: benzodicepinas.
- C.: cámara.
- Ca: calcio.
- CA: corioamnionitis.
- CBCL: Child Behaviour Checklist (Lista de Verificación de Conducta Infantil).
- cc: coeficiente de correlación.
- CDC: Centers for Disease Control (Centros para el Control de Enfermedades).
- CE: compartimento extracelular.
- CE: concebidos espontáneamente.
- CFR: capacidad funcional residual.
- CHQ: Child Health Questionnaire (Cuestionario de Salud Infantil).
- C.I.: coeficiente intelectual.
- CI: distensibilidad pulmonar (compliance).
- CID: coagulación intravascular diseminada.
- CIR: crecimiento intrauterino retardado.

- Cl⁻: cloro.
- CLD: Chronic Lung Disease (Enfermedad Pulmonar Crónica).
- CMV: citomegalovirus.
- CNN: Canadian Neonatal Network.
- CO₂: dióxido de carbono.
- COX: ciclooxigenasa.
- CP: Cerebral Palsy (parálisis cerebral).
- CPAPn: presión positiva continua en la vía aérea nasal.
- CRN: células rojas nucleadas.
- CTP: corticoide prenatal.
- DAP: ductus arterioso persistente.
- DBP: displasia broncopulmonar.
- DBPq: displasia broncopulmonar quística.
- DE: desviación estándar.
- DM: diabetes mellitus.
- dP: aumento de amplitud.
- DP: deterioro pulmonar.
- DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta no inserta.
- DPPP: disfunción pulmonar precoz y persistente.
- DRA: daño renal agudo.
- DS: desviación típica.
- DSB: daño en la sustancia blanca.
- DXT: dexametasona.
- E.: especificidad.
- EC: edad corregida.
- ECA: enzima convertidora de angiotensina.
- ECF: expansión del líquido extracelular.
- ECG: electrocardiograma.
- ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.
- ECN: enterocolitis necrotizante.
- E. Coli: Escherichia Coli.
- EEG: electroencefalograma.
- EG: edad gestacional.
- EGB: estreptococo del grupo B.
- EHE: estados hipertensivos del embarazo.
- EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.
- EL: emulsiones lipídicas.
- ELBW: extremely low birthweight (extremo bajo peso al nacer).
- EMH: enfermedad de la membrana hialina.
- EMLA: Eutetic Mixture of Local Anesthetics (Anestésico local).
- ENaC: canales de sodio epiteliales.

- EOS: early onset sepsis (sepsis de comienzo precoz).
- EPC: enfermedad pulmonar crónica.
- EPM: edad postmenstrual.
- EPO: eritropoyetina.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ERLO: enfermedades mediadas por la acción de los radicales libres de oxígeno.
- ET: exanguinotransfusión.
- ET EGB: enfermedad temprana por estreptococo del grupo B.
- ETI: exposición al tabaco intrauterina.
- FC: frecuencia cardiaca.
- FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- FiO₂: fracción inspiratorio de oxígeno.
- FIV: fecundación in vitro.
- FR: frecuencia respiratoria.
- FRC: capacidad funcional residual.
- FT: fototerapia.
- G-CSF: factor estimulante de colonias recombinante.
- GEG: grande para la edad gestacional.
- GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa.
- g.l: grados de libertad.
- GOT: transaminasa glutámico-oxalacética.
- GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.
- H₀: hipótesis nula.
- H₁: hipótesis alternativa.
- Hb: hemoglobina.
- HC: hidrocortisona.
- HCD: hipoacusia de conducción.
- hCG: gonadotrofina coriónica humana.
- HDL: lipoproteína de alta densidad.
- HFJV: ventilación de alta frecuencia jet.
- HFNC: cánulas nasales de alto flujo.
- HFOV: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.
- HI: humidificador híbrido.
- HIFI: ventilación de alta frecuencia con interrupción del flujo.
- HIV: hemorragia intraventricular.
- HLVS: estrategias ventilatorias de protección pulmonar.
- HNS: hipoacusia neurosensorial.
- H₂O: agua.
- HRCT: tomografía computarizada de alta resolución.
- HTA: hipertensión arterial.
- HTP: hipertensión pulmonar.

- I^2 : heterogenicidad.
- IBAIP: Infant Behavioral Assessment and Intervention Program (Valoración de la Conducta Infantil y Programa de Intervención).
- IBP: presión sanguínea invasiva.
- IC: intervalo de confianza.
- ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1.
- IDM: índice de desarrollo mental.
- IDP: índice de desarrollo psicomotor.
- I: E: inspiración/espирación.
- IET: intubación endotraqueal.
- Ig: inmunoglobulina.
- Il: interleucina.
- i.m.: intramuscular.
- IMV: ventilación mecánica invasiva.
- IMV: ventilación mandatoria intermitente.
- INE: instituto nacional de estadística.
- iNO: óxido nítrico inhalado.
- INSURE: Intubación-Surfactante-Extubación.
- IPPV: ventilación con presión positiva intermitente.
- IQ: coeficiente intelectual.
- IQR: amplitud intercuartil.
- ITU: infección del tracto urinario.
- i.v.: intravenoso.
- K: potasio.
- K-S: valor Kolmogorov-Smirnov.
- LA: líquido amniótico.
- LES: lupus eritematoso sistémico.
- LET: limitación del esfuerzo terapéutico.
- LOS: Sepsis onset late (sepsis de comienzo tardío).
- LPS: lipopolisacárido.
- LPV: leucomalacia periventricular.
- LPVS: estrategia ventilatoria de protección pulmonar.
- LTE-4: leucotrieno E4.
- M.: micoplasma.
- MAI: Escala de Evaluación del Movimiento.
- MAP: presión media en la vía aérea.
- MCP: proteína quimiotáctica del monocito.
- MCT: triglicéridos de cadena media.
- M-CHAT: Modified Checklist for Autism in Toddlers (Lista de verificación modificada para autismo en niños pequeños).
- MDI: cámara espaciadora.
- MIP-1 α : proteína inflamatoria del macrófago 1 alfa.

- MMP-9: metaloproteinasa-9.
- N/n: tamaño de muestra.
- Na: sodio.
- NA: neuropatía auditiva.
- NAC: N- acetilcisteína.
- NBP: presión sanguínea no invasiva.
- NDI: daño en el neurodesarrollo.
- NE: nutrición enteral.
- NF- κ B: factor de transcripción nuclear kappa-beta.
- NICHD: National Institute of Child Health and Human Development (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano).
- NIDCAP: Newborn Individualized Development Care and Assessment Program (Cuidados Individualizados del Desarrollo del Recién Nacido y Programa de Valoración).
- NIH: Instituto Nacional de Salud.
- NIMV: ventilación mandatoria intermitente nasal.
- NIS: Nationwide Inpatient Sample (Muestra Nacional de pacientes hospitalizados).
- NNT: número necesario a tratar.
- NO: óxido nítrico.
- NP: nutrición parenteral.
- NPAC: nutrición parenteral asociada a colestasis.
- NPT: nutrición parenteral total.
- NRH: Neonatal Research Network (Red de Investigación Neonatal).
- NS: no significativo.
- NSMDA: Escala de Evaluación del Desarrollo Motor y Neurosensorial.
- O₂: oxígeno.
- OEA: otoemisiones acústicas.
- 8-OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- OR: odds ratio.
- OxiHb: oxihemoglobina.
- P: percentil.
- P: valor p (estadística).
- PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1.
- PC: perímetro cefálico.
- PC: parada cardiorrespiratoria.
- PCA: persistencia del conducto arterioso.
- PCI: parálisis cerebral infantil.
- PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono.
- PCO₂ Tc: presión parcial de dióxido de carbono transcutánea.
- PCR: proteína C reactiva.

- PDI: índice de desarrollo psicomotor.
- PEATC: potenciales evocados auditivos del tronco cerebral.
- PEEP: presión al final de la espiración.
- PEG: pequeño para edad gestacional.
- PFE: peso fetal estimado.
- PII: Programa Integral Interdisciplinario.
- PIP: presión pico inspiratoria.
- PIPP: Premature Infant Pain Profile (Perfil del dolor del prematuro).
- PLV: ventilación controlada por presión.
- PMA: presión media en la vía aérea.
- PN: peso al nacer.
- PO₂: presión parcial de oxígeno.
- PPP: pérdida de peso postnatal.
- PRVC: presión regulada con control de volumen.
- PSV: ventilación con presión de soporte.
- PTV: ventilación iniciada por el paciente.
- PUFA: ácidos grasos poliinsaturados.
- r: coeficiente de correlación.
- RBP: proteína ligada al retinol.
- RCN: reacción leucemoide neonatal.
- RCP-PT: reanimación cardiopulmonar en paritorio.
- RCTG: registro cardiotocográfico.
- RD: riesgo diferencial.
- RDW: índice de distribución de glóbulos rojos.
- RGE: reflujo gastroesofágico.
- RISF: respuesta inflamatoria sistémica fetal.
- RN: recién nacido.
- RNBP: recién nacido de bajo peso.
- RNEBP: recién nacido de extremo bajo peso.
- RNMBP: recién nacido de muy bajo peso.
- RNP: recién nacido prematuro.
- RNPT: recién nacido pretérmino.
- ROC: Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor).
- ROP: retinopatía de la prematuridad.
- RPM: rotura prematura de membranas.
- RPMP: rotura prematura de membranas pretérmino.
- RR: riesgo relativo.
- Rx: radiografía.
- S: desviación típica.
- S: sensibilidad.
- S. : estafilococo.

- S²: varianza.
- SAM: síndrome de aspiración de meconio.
- SatO₂: saturación de oxígeno.
- SBI: salbutamol + bromuro de ipratropio.
- s.c.: subcutánea.
- SDR: síndrome de distrés respiratorio.
- SEN: sociedad española de neonatología.
- SEP: síndrome de escape pulmonar.
- SG: suero glucosado.
- Sig.: significación.
- SIPPV: presión positiva intermitente sincronizada.
- SIMV: ventilación mandatoria intermitente sincronizada.
- SNAP-II: Score for Neonatal Acute Physiology-II (score para fisiología aguda neonatal).
- SNC: sistema nervioso central.
- SNG: sonda nasogástrica.
- SNIMV: ventilación mandatoria intermitente no sincronizada.
- SOD: superóxido dismutasa.
- SpO₂: saturación de oxígeno
- spp: especies.
- SPs: proteínas del surfactante pulmonar.
- SVA: suplemento de vitamina A.
- t: coeficiente de comparación de medias (Student).
- TA: tensión arterial.
- TAC: tomografía axial computarizada.
- TAM: tensión arterial media.
- TC: tomografía computarizada.
- TCH: transfusión de concentrado de hematíes.
- TET: tubo endotraqueal.
- TG: triglicéridos.
- TGF-β: factor de crecimiento transformante beta.
- Ti: tiempo inspiratorio.
- TIMP: inhibidor tisular de la metaloproteasa 2.
- TMF: tasa de mortalidad fetal.
- TMN: tasa de mortalidad neonatal.
- TMP: tasa de mortalidad perinatal.
- TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.
- TORCH: Toxoplasma/Rubeola/Citomegalovirus/Herpes.
- TP: tabaquismo pasivo.
- TP: terapia precoz.
- TPP: trabajo de parto prematuro.
- TRA: técnicas de reproducción asistida.

- TSMI: terapia con surfactante mínimamente invasiva.
- TT: terapia tardía.
- TTR: transtirretina.
- U.: ureaplasma.
- UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
- UCMN: Unidad de Cuidados Medios Neonatales.
- uE3: estríol no conjugado.
- UM-JMMC: University of Miami-Jackson Memorial Medical Center.
- VAF: ventilación de alta frecuencia.
- VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.
- VAPS: volumen asegurado con control de presión.
- VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.
- VEGFR: receptor del factor de crecimiento vascular endotelial.
- VG: volumen garantizado.
- VLBW: very low birthweight (muy bajo peso al nacimiento).
- Vm: volumen minuto.
- VM: ventilación mecánica.
- Vmax FRC: flujo máximo de la capacidad residual funcional.
- VMC: ventilación mecánica convencional.
- VMI: ventilación mandatoria intermitente.
- VMI: ventilación mecánica invasiva.
- VMNI: ventilación mecánica no invasiva.
- VMP: volumen medio plaquetario.
- VMS: ventilación mecánica sincronizada.
- v.o.: vía oral.
- VONN: Vermont Oxford Neonatal Network.
- VPP: ventilación con presión positiva.
- VPPIn: ventilación mandatoria intermitente nasal no sincronizada.
- VRS: virus respiratorio sincitial.
- Vt: volumen tidal.
- VTV: ventilación controlada por volumen.
- WISC: Escala de Inteligencia de Weschler para niños.
- WPPSI: Escala de Inteligencia para Preescolar o Primaria.
- WRAT: Test de Logros con Intervalo Amplio.
- Y^2 : curtosis.
- x: media.
- χ^2 : Chi cuadrado.
- Zn: zinc.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Parera MC, van DM, van KM *et al.* Distal angiogenesis: a new concept for lung vascular morphogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L141-L149.
2. Rellán Rodríguez S, Garcia de Ribera C, Paz Aragón Garcia M. Protocolos de neonatología: El recién nacido prematuro. 2008. Protocolos de la A.E.P.
3. Lee KG, Cloherty JP. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional, prematuridad, hipermadurez, peso elevado y bajo peso para la edad gestacional. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. Manual de cuidados neonatales. Barcelona: Masson S.A., 2005:682-5.
4. Cruz Martínez M, Carretero Lucena P, Caño Aguilar A. Definiciones, registros y estadísticas perinatales. In: Ruis Extremera A, Robles Vizcaino C, eds. Niños de riesgo. Programas de atención temprana. Madrid: Norma Capitel, 2004:56-63.
5. Pallas Alonso CR. Programa de actividades preventivas en niños prematuros con peso al nacimiento menor de 1500 gs. Sociedad de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura. IV Jornadas de Actualización en Pediatría. 37-55. 2006.
6. Romero R. Preterm birth: crisis and opportunity. *Lancet* 2006;368:339.
7. Jain S, Cheng J. Emergency department visits and rehospitalizations in late preterm infants. *Clin Perinatol* 2006;33:935-45.
8. Ruiz Extremera A, Robles Vizcaino C, Lozano Arrans E *et al.* Prematuridad. In: Ruis Extremera A, Robles Vizcaino C, eds. Niños de riesgo. Programas de atención temprana. Madrid: Norma Capitel, 2004:150-4.
9. Jimenez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2006:69-7.
10. Goldenberg RL, Culhane JF. Infection as a cause of preterm birth. *Clin Perinatol* 2003;30:677-700.
11. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004;329:675-8.

12. Moro M, Figueras-Aloy J, Fernandez C *et al.* Mortality for newborns of birthweight less than 1500 g in Spanish neonatal units (2002-2005). *Am J Perinatol* 2007;24:593-601.
13. World Health Organisation. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. http://www.who.int/reproductive-health/docs/neonatal_perinatal_morbidity/index.html [2007; Accessed 1-2-2007.
14. Santos García JG, Gallego Fuentes MJ, Imaz Romero A *et al.* Mortalidad neonatal del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en la década de los noventa. *Bol Pediatr* 2004;44:113-9.
15. Comisión de Mortalidad y grupos GEN de la SEN. SEN 1500: Análisis de resultados de los datos de morbimortalidad 2009. 2010. 1-2-2013.
16. Alonso Diaz C, Pallas Alonso CR. Asistencia sanitaria en el periodo neonatal. El gran prematuro. In: Muñoz Calco MT, Hidalgo Vicario M, eds. *Pediatría extrahospitalaria. Fundamentos clínicos para Atención Primaria*. Madrid: Ergon, 2008:187-94.
17. Moro M, Perez-Rodriguez J, Figueras-Aloy J *et al.* Predischarge morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol* 2009;26:335-43.
18. Rodriguez GJ, Bosch Gimenez VM, Alonso Garcia MA *et al.* [Longitudinal study of the growth of preterm newborn infants]. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:241-51.
19. de Carlos CY, Castro LC, Centeno MC *et al.* [Postnatal growth up to 2 years of corrected age in a cohort of very low birth weight infants]. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:312-9.
20. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA *et al.* Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011;69:522-9.
21. Hernandez GN, Salas HS, Garcia-Alix PA *et al.* [Morbidity at 2 years in infants with a birth weight of < 1,500 g]. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:320-7.
22. Diaz Nadari R, Suarez Ortega L. Metabolismo fosfocálcico. *An Pediatr (Barc)* 66[Suppl. 1], 46-52. 2007.
23. Harris M. Raquitismo y trastornos del metabolismo del calcio y magnesio. In: Gomella T, Cunningham M, eds. *Neonatología*. Buenos Aires: Panamericana, 2013:627-33.
24. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:377-87.

25. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Alvarez E. Erythropoietin and prematurity--where do we stand? *J Perinat Med* 2005;33:277-86.
26. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006;114:1873-82.
27. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA *et al.* Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
28. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M *et al.* Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;346:149-57.
29. Saigal S, Pinelli J, Hoult L *et al.* Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. *Pediatrics* 2003;111:969-75.
30. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS *et al.* Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003;289:1124-9.
31. Tapia MC, Lirola A, Moro M *et al.* [Auditory neuropathy in childhood]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51:482-9.
32. Sininger YS. Audiologic assessment in infants. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:378-82.
33. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
34. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992;90:663-8.
35. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E *et al.* Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.
36. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
37. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL *et al.* Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147-8.
38. Bancalari E, Claire N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:164-70.

39. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-3.
40. Bancalari A. Actualización en Presentación y Patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2009;80:213-24.
41. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95:819-23.
42. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A *et al.* Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-32.
43. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:219-26.
44. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:227-32.
45. Davis PG, Thorpe K, Roberts R *et al.* Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2002;140:555-60.
46. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR *et al.* Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353-60.
47. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
48. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA *et al.* Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2002;140:247-9.
49. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A *et al.* Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2003;23:451-6.
50. Aday L. Defining and clarifying survey variables. *Designing and Conducting Health Surveys*. San Francisco: Jossey-Bass Publishers, 1996.
51. Walsh MC, Yao Q, Gettner P *et al.* Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114:1305-11.
52. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M *et al.* Born a bit too early: recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief* 2009;1-8.
53. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:358-66.

54. Payne NR, LaCorte M, Karna P *et al.* Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics* 2006;118 Suppl 2:S73-S77.
55. 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 Suppl 2:S65-S72.
56. 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* 2008;121:e936-e944.
57. 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. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.
58. Tapia JL, Agost D, Alegria A *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:15-20.
59. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
60. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics* 2010;126:291-7.
61. Geary C, Caskey M, Fonseca R *et al.* Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 2008;121:89-96.
62. Pelligra G, Abdellatif MA, Lee SK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes in preterm infants: A retrospective analysis. *Paediatr Child Health* 2008;13:99-103.
63. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003;27:281-7.
64. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC *et al.* Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 2005;146:469-73.
65. 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.

66. Walsh MC, Szeffler S, Davis J *et al.* Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006;117:S52-S56.
67. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
68. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:179-84.
69. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol* 2005;67:623-61.
70. Torday JS, Rehan VK. Developmental cell/molecular biologic approach to the etiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2007;62:2-7.
71. Thebaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:978-85.
72. De Paepe ME, Mao Q, Powell J *et al.* Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:204-11.
73. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H *et al.* Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1971-80.
74. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
75. Thibeault DW, Mabry SM, Norberg M *et al.* Lung microvascular adaptation in infants with chronic lung disease. *Biol Neonate* 2004;85:273-82.
76. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421-31.
77. Sosenko I, Bancalari E. Developments in the Presentation, Pathogenesis, Epidemiology and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. In: Polin R, Bancalari E, eds. *The Newborn Lung. Neonatology Question and Controversies*. Philadelphia: Elsevier, 2008:187-207.
78. Woynarowska M, Rutkowska M, Szamotulska K. [Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates]. *Med Wieku Rozwoj* 2008;12:933-41.
79. Zhang H, Fang J, Su H *et al.* Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at ≤ 1500 g (1999-2009). *Pediatr Int* 2011;53:915-20.

80. O'Shea JE, Davis PG, Doyle LW. Maternal preeclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Res* 2012;71:210-4.
81. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Stevenson DK *et al.* Risk of bronchopulmonary dysplasia by second-trimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol. *Pediatr Res* 2012;71:399-406.
82. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *J Trop Pediatr* 2005;51:334-40.
83. Tapia-Rombo CA, Cordova-Muniz NE, Ballesteros-Del-Olmo JC *et al.* [Predictor factors for the production of bronchopulmonary dysplasia in the preterm newborn]. *Rev Invest Clin* 2009;61:466-75.
84. Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2009;76:695-8.
85. Durrmeyer X, Kayem G, Sinico M *et al.* Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age infants: a pregnancy disorder-based approach. *J Pediatr* 2012;160:578-83.
86. Speer CP. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2006;26 Suppl 1:S57-S62.
87. Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2009;95:353-61.
88. Jaarsma AS, Braaksma MA, Geven WB *et al.* Activation of the inflammatory reaction within minutes after birth in ventilated preterm lambs with neonatal respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2004;86:1-5.
89. Turunen R, Nupponen I, Siitonen S *et al.* Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:448-54.
90. Palta M, Sadek-Badawi M, Carlton DP. Association of BPD and IVH with early neutrophil and white counts in VLBW neonates with gestational age <32 weeks. *J Perinatol* 2008;28:604-10.
91. Kotecha S, Mildner RJ, Prince LR *et al.* The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants. *Thorax* 2003;58:961-7.
92. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:354-62.
93. Izquierdo Macián M, López Andreu J, Morcillo Sopena F. Displasia broncopulmonar. 316-334. 2008. Protocolos actualizados de la AEP.

94. Yi M, Jankov RP, Belcastro R *et al.* Opposing effects of 60% oxygen and neutrophil influx on alveologenesis in the neonatal rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1188-96.
95. Ramsay PL, O'Brian SE, Hegemier S *et al.* Early clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: soluble E-Selectin and ICAM-1. *Pediatrics* 1998;102:927-32.
96. D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S *et al.* Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res* 2005;57:263-9.
97. Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R *et al.* Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2009;154:39-43.
98. Cao L, Liu C, Cai B *et al.* Nuclear factor-kappa B expression in alveolar macrophages of mechanically ventilated neonates with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2004;86:116-23.
99. Kakkerla DK, Siddiq MM, Parton LA. Interleukin-1 balance in the lungs of preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate* 2005;87:82-90.
100. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY *et al.* Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996;39:966-75.
101. Davidson D, Miskolci V, Clark DC *et al.* Interleukin-10 production after pro-inflammatory stimulation of neutrophils and monocytic cells of the newborn. Comparison to exogenous interleukin-10 and dexamethasone levels needed to inhibit chemokine release. *Neonatology* 2007;92:127-33.
102. Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F455-F461.
103. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate* 2005;88:181-91.
104. Altioik O, Yasumatsu R, Bingol-Karakoc G *et al.* Imbalance between cysteine proteases and inhibitors in a baboon model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:318-26.
105. Cederqvist K, Sorsa T, Tervahartiala T *et al.* Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics* 2001;108:686-92.

106. Chetty A, Cao GJ, Severgnini M *et al.* Role of matrix metalloprotease-9 in hyperoxic injury in developing lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;295:L584-L592.
107. Lukkarinen H, Hogmalm A, Lappalainen U *et al.* Matrix metalloproteinase-9 deficiency worsens lung injury in a model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:59-68.
108. Cederqvist K, Haglund C, Heikkila P *et al.* High expression of pulmonary proteinase-activated receptor 2 in acute and chronic lung injury in preterm infants. *Pediatr Res* 2005;57:831-6.
109. Wirbelauer J, Speer CP. The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborns with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 2009;29 Suppl 2:S18-S22.
110. Kramer BW, Jobe AH. The clever fetus: responding to inflammation to minimize lung injury. *Biol Neonate* 2005;88:202-7.
111. Bartram U, Speer CP. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease. *Chest* 2004;125:754-65.
112. Lecart C, Cayabyab R, Buckley S *et al.* Bioactive transforming growth factor-beta in the lungs of extremely low birthweight neonates predicts the need for home oxygen supplementation. *Biol Neonate* 2000;77:217-23.
113. Danan C, Franco ML, Jarreau PH *et al.* High concentrations of keratinocyte growth factor in airways of premature infants predicted absence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1384-7.
114. Lassus P, Heikkila P, Andersson LC *et al.* Lower concentration of pulmonary hepatocyte growth factor is associated with more severe lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2003;143:199-202.
115. D'Angio CT, Basavegowda K, Avissar NE *et al.* Comparison of tracheal aspirate and bronchoalveolar lavage specimens from premature infants. *Biol Neonate* 2002;82:145-9.
116. Hikino S, Ohga S, Kinjo T *et al.* Tracheal aspirate gene expression in preterm newborns and development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int* 2012;54:208-14.
117. Cullen A, Van Marter LJ, Allred EN *et al.* Urine bombesin-like peptide elevation precedes clinical evidence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1093-7.
118. Reuter SD, O'Donovan DJ, Hegemier SE *et al.* Urinary F2-isoprostanes are poor prognostic indicators for the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2007;27:303-6.

119. Stichel H, Backstrom E, Hafstrom O *et al.* Inflammatory cytokines in gastric fluid at birth and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2011;100:1206-12.
120. Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005;88:192-201.
121. Kaplan HC, Tabangin ME, McClendon D *et al.* Understanding variation in vitamin A supplementation among NICUs. *Pediatrics* 2010;126:e367-e373.
122. Lau J, Magee F, Qiu Z *et al.* Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:708-13.
123. Colaizy TT, Morris CD, Lapidus J *et al.* Detection of ureaplasma DNA in endotracheal samples is associated with bronchopulmonary dysplasia after adjustment for multiple risk factors. *Pediatr Res* 2007;61:578-83.
124. Richardson BS, Wakim E, daSilva O *et al.* Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1357-65.
125. Kent A, Lomas F, Hurrion E *et al.* Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants. *J Paediatr Child Health* 2005;41:186-90.
126. Redline RW, Wilson-Costello D, Hack M. Placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2002;52:713-9.
127. Pedersen CB, Kyle J, Jenkinson AM *et al.* Effects of blueberry and cranberry juice consumption on the plasma antioxidant capacity of healthy female volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:405-8.
128. Elimian A, Verma U, Beneck D *et al.* Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96:333-6.
129. Dexter SC, Pinar H, Malee MP *et al.* Outcome of very low birth weight infants with histopathologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000;96:172-7.
130. Been JV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F218-F225.
131. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology* 2011;99:177-87.

132. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F8-F17.
133. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD *et al.* A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:372-6.
134. 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.
135. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF *et al.* Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr* 2010;156:10-5.
136. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:167-72.
137. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J *et al.* Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:2-7.
138. Bachurski CJ, Ross GF, Ikegami M *et al.* Intra-amniotic endotoxin increases pulmonary surfactant proteins and induces SP-B processing in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280:L279-L285.
139. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M *et al.* Antenatal endotoxin and glucocorticoid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Res* 2000;48:782-8.
140. Watterberg KL, Scott SM, Naeye RL. Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997;99:E6.
141. Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N *et al.* Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod* 2000;15:2234-40.
142. Andrews WW, Goldenberg RL, Faye-Petersen O *et al.* The Alabama Preterm Birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:803-8.
143. Miller JD, Benjamin JT, Kelly DR *et al.* Chorioamnionitis stimulates angiogenesis in saccular stage fetal lungs via CC chemokines. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:L637-L645.
144. Payne MS, Goss KC, Connett GJ *et al.* Molecular microbiological characterization of preterm neonates at risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2010;67:412-8.
145. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR *et al.* The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma*

- hominis cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:43-5.
146. Heggie AD, Bar-Shain D, Boxerbaum B *et al.* Identification and quantification of ureaplasmas colonizing the respiratory tract and assessment of their role in the development of chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:854-9.
 147. Egawa T, Morioka I, Morisawa T *et al.* *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* presence in umbilical cord is associated with pathogenesis of funisitis. *Kobe J Med Sci* 2007;53:241-9.
 148. 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.
 149. Bjorkqvist M, Soderquist B, Tornqvist E *et al.* Phenotypic and genotypic characterisation of blood isolates of coagulase-negative staphylococci in the newborn. *APMIS* 2002;110:332-9.
 150. Huang SY, Tang RB, Chen SJ *et al.* Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in critically ill children: risk factors and antimicrobial susceptibility. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:51-5.
 151. Liljedahl M, Bodin L, Schollin J. Coagulase-negative staphylococcal sepsis as a predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2004;93:211-5.
 152. 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;147:786-90.
 153. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000503.
 154. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F24-F28.
 155. Rocha G, Ribeiro O, Guimaraes H. Fluid and electrolyte balance during the first week of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in the preterm neonate. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:663-74.
 156. 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;148:730-4.

157. McCurnin D, Seidner S, Chang LY *et al.* Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics* 2008;121:945-56.
158. Beani L, Moscardini AC, Souza AS *et al.* Late pulmonary tomography assessment in premature infants with bronchopulmonary dysplasia submitted to patent ductus arteriosus management. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007;22:400-6.
159. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK *et al.* Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F235-F239.
160. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS *et al.* Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr* 2007;150:229-34, 234.
161. Chorne N, Leonard C, Piecuch R *et al.* Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119:1165-74.
162. 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;154:873-6.
163. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:200-8.
164. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA *et al.* Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:280-9.
165. Huysman WA, de RM, de Bruin NC *et al.* Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F46-F51.
166. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST *et al.* Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol* 2003;23:392-5.
167. Reiss I, Landmann E, Heckmann M *et al.* Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:40-4.
168. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ *et al.* Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198-206.
169. Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS *et al.* Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics* 2001;108:E26.

170. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N *et al.* Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17:187-92.
171. Regev RH, Lusky A, Dolfin T *et al.* Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003;143:186-91.
172. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES *et al.* Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003;111:483-7.
173. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:481-7.
174. Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *J Perinatol* 2004;24:435-40.
175. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS *et al.* Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr* 2004;4:9.
176. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M *et al.* Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009;124:e450-e458.
177. Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J* 2004;24:731-3.
178. Biesalski HK, Nohr D. Importance of vitamin-A for lung function and development. *Mol Aspects Med* 2003;24:431-40.
179. Tyson JE, Wright LL, Oh W *et al.* Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999;340:1962-8.
180. 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;CD000501.
181. Spears K, Cheney C, Zerzan J. Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing bronchopulmonary dysplasia and long-term respiratory disability in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1589-94.
182. Falciglia HS, Johnson JR, Sullivan J *et al.* Role of antioxidant nutrients and lipid peroxidation in premature infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol* 2003;20:97-107.

183. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH *et al.* Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr* 2001;139:478-86.
184. 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.
185. Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:142-4.
186. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003666.
187. Singh J, Sinha SK, Clarke P *et al.* Mechanical ventilation of very low birth weight infants: is volume or pressure a better target variable? *J Pediatr* 2006;149:308-13.
188. Marlow N, Greenough A, Peacock JL *et al.* Randomised trial of high frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation in babies of gestational age 28 weeks or less: respiratory and neurological outcomes at 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F320-F326.
189. Mokres LM, Parai K, Hilgendorff A *et al.* Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:L23-L35.
190. Bland RD, Xu L, Ertsey R *et al.* Dysregulation of pulmonary elastin synthesis and assembly in preterm lambs with chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1370-L1384.
191. Bland RD, Mokres LM, Ertsey R *et al.* Mechanical ventilation with 40% oxygen reduces pulmonary expression of genes that regulate lung development and impairs alveolar septation in newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L1099-L1110.
192. Coalson J. Pathology of chronic lung disease of early infancy. In: Bland R, Coalson J, eds. *Chronic lung disease in early infancy*. New York: Marcel Dekker, 2003:85-124.
193. Wagenaar GT, ter Horst SA, van Gastelen MA *et al.* Gene expression profile and histopathology of experimental bronchopulmonary dysplasia induced by prolonged oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2004;36:782-801.
194. Rozycki HJ, Comber PG, Huff TF. Cytokines and oxygen radicals after hyperoxia in preterm and term alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L1222-L1228.

195. Pitkanen OM, Hallman M, Andersson SM. Correlation of free oxygen radical-induced lipid peroxidation with outcome in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116:760-4.
196. Varsila E, Pitkanen O, Hallman M *et al.* Immaturity-dependent free radical activity in premature infants. *Pediatr Res* 1994;36:55-9.
197. Joung KE, Kim HS, Lee J *et al.* Correlation of urinary inflammatory and oxidative stress markers in very low birth weight infants with subsequent development of bronchopulmonary dysplasia. *Free Radic Res* 2011;45:1024-32.
198. 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.
199. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC *et al.* Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1959-69.
200. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L *et al.* Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349:959-67.
201. Merritt TA, Deming DD, Boynton BR. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:345-57.
202. deMello DE, Reid LM. Embryonic and early fetal development of human lung vasculature and its functional implications. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:439-49.
203. Hall SM, Hislop AA, Pierce CM *et al.* Prenatal origins of human intrapulmonary arteries: formation and smooth muscle maturation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:194-203.
204. Jakkula M, Le Cras TD, Gebb S *et al.* Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L600-L607.
205. Maniscalco WM, Watkins RH, D'Angio CT *et al.* Hyperoxic injury decreases alveolar epithelial cell expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in neonatal rabbit lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:557-67.
206. De Paepe ME, Patel C, Tsai A *et al.* Endoglin (CD105) up-regulation in pulmonary microvasculature of ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:180-7.
207. Janer J, Andersson S, Haglund C *et al.* Pulmonary endostatin perinatally and in lung injury of the newborn infant. *Pediatrics* 2007;119:e241-e246.
208. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol* 2003;8:19-27.

209. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 2008;122:479-85.
210. Henderson-Smart DJ, Hutchinson JL, Donoghue DA *et al.* Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F40-F45.
211. Weber B, Borkhardt A, Stoll-Becker S *et al.* Polymorphisms of surfactant protein A genes and the risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Turk J Pediatr* 2000;42:181-5.
212. Strassberg SS, Cristea IA, Qian D *et al.* Single nucleotide polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and the susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:29-36.
213. Hallman M, Haataja R. Surfactant protein polymorphisms and neonatal lung disease. *Semin Perinatol* 2006;30:350-61.
214. Laughon M, Allred EN, Bose C *et al.* Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009;123:1124-31.
215. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-65.
216. Streubel AH, Donohue PK, Aucott SW. The epidemiology of atypical chronic lung disease in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2008;28:141-8.
217. Panickar J, Scholefield H, Kumar Y *et al.* Atypical chronic lung disease in preterm infants. *J Perinat Med* 2004;32:162-7.
218. May C, Kennedy C, Milner AD *et al.* Lung function abnormalities in infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 2011;96:1014-9.
219. Lui K, Lloyd J, Ang E *et al.* Early changes in respiratory compliance and resistance during the development of bronchopulmonary dysplasia in the era of surfactant therapy. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:282-90.
220. Tortorolo L, Vento G, Matassa PG *et al.* Early changes of pulmonary mechanics to predict the severity of bronchopulmonary dysplasia in ventilated preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:332-7.
221. Fawke J, Lum S, Kirkby J *et al.* Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:237-45.
222. Weinstein MR, Peters ME, Sadek M *et al.* A new radiographic scoring system for bronchopulmonary dysplasia. Newborn Lung Project. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:284-9.

223. Hyodynmaa E, Korhonen P, Ahonen S *et al.* Frequency and clinical correlates of radiographic patterns of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants by term age. *Eur J Pediatr* 2012;171:95-102.
224. Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H *et al.* A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2008;152:90-5, 95.
225. Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA *et al.* Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984;138:581-5.
226. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR *et al.* High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1012-8.
227. Greenough A, Alexander J, Burgess S *et al.* Preschool healthcare utilisation related to home oxygen status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F337-F341.
228. Trzaski JM, Hagadorn JI, Hussain N *et al.* Predictors of successful discontinuation of supplemental oxygen in very low-birth-weight infants with bronchopulmonary dysplasia approaching neonatal intensive care unit discharge. *Am J Perinatol* 2012;29:79-86.
229. Tapia-Rombo CA, Hernandez-Gutierrez AL. [Associated factors to extubation failure of neonates and infants with bronchopulmonary dysplasia]. *Rev Invest Clin* 2012;64:262-74.
230. Hennessy EM, Bracewell MA, Wood N *et al.* Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. *Arch Dis Child* 2008;93:1037-43.
231. Greenough A, Cox S, Alexander J *et al.* Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001;85:463-8.
232. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB *et al.* Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:55-61.
233. Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J *et al.* Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2007;150:256-61.
234. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE *et al.* Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004;93:1294-300.

235. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM *et al.* Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res* 2005;6:117.
236. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F *et al.* Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:68-72.
237. Wong PM, Lees AN, Louw J *et al.* Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008;32:321-8.
238. Greenough A. Long-term respiratory consequences of premature birth at less than 32 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 2013;89 Suppl 2:S25-S27.
239. Doyle LW, Faber B, Callanan C *et al.* Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006;118:108-13.
240. Filippone M, Sartor M, Zacchello F *et al.* Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003;361:753-4.
241. Welsh L, Kirkby J, Lum S *et al.* The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010;65:165-72.
242. 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.
243. Bohm B, Katz-Salamon M. Cognitive development at 5.5 years of children with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F101-F105.
244. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN *et al.* Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics* 2009;124:637-48.
245. Gray PH, O'Callaghan MJ, Rogers YM. Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2004;40:114-20.
246. Majnemer A, Riley P, Shevell M *et al.* Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:53-60.
247. Katz-Salamon M, Gerner EM, Jonsson B *et al.* Early motor and mental development in very preterm infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F1-F6.

248. Yeo CL, Chan C. Motor development of very low birthweight infants with chronic lung disease - a comparative study. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:411-6.
249. Sommers R, Tucker R, Laptook A. Amplitude-integrated EEG differences in premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia: a cross-sectional study. *Acta Paediatr* 2011;100:1437-41.
250. Kobaly K, Schluchter M, Minich N *et al*. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics* 2008;121:73-81.
251. Raman L, Georgieff MK, Rao R. The role of chronic hypoxia in the development of neurocognitive abnormalities in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Dev Sci* 2006;9:359-67.
252. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA *et al*. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005;146:798-804.
253. Thomas CW, Meinen-Derr J, Hoath SB *et al*. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants ventilated with continuous positive airway pressure vs. mechanical ventilation. *Indian J Pediatr* 2012;79:218-23.
254. 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;161:1082-7.
255. Madden J, Kobaly K, Minich NM *et al*. Improved weight attainment of extremely low-gestational-age infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2010;30:103-11.
256. Sices L, Wilson-Costello D, Minich N *et al*. Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: Correlates and consequences. *Paediatr Child Health* 2007;12:22-8.
257. Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 1:S41-S46.
258. Aly H. Mechanical ventilation and cerebral palsy. *Pediatrics* 2005;115:1765-7.
259. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:192-9.
260. Grover A, Field D. Volume-targeted ventilation in the neonate: time to change? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F7-13.

261. Kapasi M, Fujino Y, Kirmse M *et al.* Effort and work of breathing in neonates during assisted patient-triggered ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:9-16.
262. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M *et al.* Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000456.
263. Sarkar S, Donn SM. In support of pressure support. *Clin Perinatol* 2007;34:117-28, vii.
264. Singh J, Sinha SK, Donn SM. Volume-targeted ventilation of newborns. *Clin Perinatol* 2007;34:93-105, vii.
265. Keszler M, Abubakar KM. Volume guarantee ventilation. *Clin Perinatol* 2007;34:107-16, vii.
266. Guthrie SO, Lynn C, Lafleur BJ *et al.* A crossover analysis of mandatory minute ventilation compared to synchronized intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Perinatol* 2005;25:643-6.
267. Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002974.
268. Lista G, Castoldi F, Fontana P *et al.* Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: effects of ventilation with different tidal volumes. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:357-63.
269. Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ *et al.* Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2011;100:219-27.
270. Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP *et al.* Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Pediatr* 1996;128:453-63.
271. Baumer JH. International randomised controlled trial of patient triggered ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F5-F10.
272. Beresford MW, Shaw NJ, Manning D. Randomised controlled trial of patient triggered and conventional fast rate ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F14-F18.
273. Reyes ZC, Claire N, Tauscher MK *et al.* Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics* 2006;118:1409-17.

274. Carlo WA, Siner B, Chatburn RL *et al.* Early randomized intervention with high-frequency jet ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1990;117:765-70.
275. Keszler M, Donn SM, Bucciarelli RL *et al.* Multicenter controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. *J Pediatr* 1991;119:85-93.
276. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, Jr. *et al.* Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992;89:5-12.
277. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T *et al.* A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993;32:1-10.
278. 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;98:1044-57.
279. Keszler M, Modanlou HD, Brudno DS *et al.* Multicenter controlled clinical trial of high-frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997;100:593-9.
280. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS *et al.* High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics* 1996;98:1035-43.
281. Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B *et al.* A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. *J Pediatr* 1998;132:249-54.
282. Plavka R, Kopecky P, Sebron V *et al.* A prospective randomized comparison of conventional mechanical ventilation and very early high frequency oscillatory ventilation in extremely premature newborns with respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999;25:68-75.
283. Thome U, Kossel H, Lipowsky G *et al.* Randomized comparison of high-frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory failure. *J Pediatr* 1999;135:39-46.
284. Moriette G, Paris-Llado J, Walti H *et al.* Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001;107:363-72.

285. 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;347:643-52.
286. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A *et al.* High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002;347:633-42.
287. Craft AP, Bhandari V, Finer NN. The sy-fi study: a randomized prospective trial of synchronized intermittent mandatory ventilation versus a high-frequency flow interrupter in infants less than 1000 g. *J Perinatol* 2003;23:14-9.
288. Van RP, Borstlap C, Laroche S *et al.* Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. *Eur J Pediatr* 2003;162:219-26.
289. Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ. Cumulative metaanalysis of high-frequency versus conventional ventilation in premature neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1150-5.
290. 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;CD000104.
291. Thome UH, Carlo WA, Pohlandt F. Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F466-F473.
292. Hutchison AA, Bignall S. Non-invasive positive pressure ventilation in the preterm neonate: reducing endotrauma and the incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F64-F68.
293. Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Predicting successful extubation of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F180-F183.
294. Morley CJ, Lau R, De PA *et al.* Nasal continuous positive airway pressure: does bubbling improve gas exchange? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F343-F344.
295. De Paoli AG, Davis PG, Faber B *et al.* Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002977.
296. Morley CJ, Davis PG. Continuous positive airway pressure: scientific and clinical rationale. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:119-24.
297. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000143.

298. Jones RA, Lukeman D. Apnoea of immaturity. 2. Mortality and handicap. *Arch Dis Child* 1982;57:766-8.
299. Henderson-Smart DJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001072.
300. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC *et al.* Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-9.
301. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW *et al.* Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-8.
302. Narendran V, Donovan EF, Hoath SB *et al.* Early bubble CPAP and outcomes in ELBW preterm infants. *J Perinatol* 2003;23:195-9.
303. de Klerk AM, de Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2001;37:161-7.
304. Sahni R, Ammari A, Suri MS *et al.* Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J Perinatol* 2005;25:41-6.
305. Sandri F, Ancora G, Lanzoni A *et al.* Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28-31 weeks gestation: multicentre randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F394-F398.
306. 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;CD001243.
307. Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002975.
308. Kirchner L, Weninger M, Unterasinger L *et al.* Is the use of early nasal CPAP associated with lower rates of chronic lung disease and retinopathy of prematurity? Nine years of experience with the Vermont Oxford Neonatal Network. *J Perinat Med* 2005;33:60-6.
309. Polin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. *Semin Neonatol* 2002;7:379-89.
310. Latini G, De FC, Presta G *et al.* Minimal handling and bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. *Eur J Pediatr* 2003;162:227-9.
311. Verder H, Robertson B, Greisen G *et al.* Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1051-5.

312. Bohlin K, Bouhafs RK, Jarstrand C *et al.* Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. *Pediatr Res* 2005;57:624-30.
313. Thomson MA, Yoder BA, Winter VT *et al.* Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1054-62.
314. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M *et al.* Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol* 2007;27:422-7.
315. Reininger A, Khalak R, Kendig JW *et al.* Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2005;25:703-8.
316. 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;CD003063.
317. Dani C, Bertini G, Pezzati M *et al.* Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics* 2004;113:e560-e563.
318. Mazela J, Merritt TA, Finer NN. Aerosolized surfactants. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:155-62.
319. Vanpee M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salamon M *et al.* Resuscitation and ventilation strategies for extremely preterm infants: a comparison study between two neonatal centers in Boston and Stockholm. *Acta Paediatr* 2007;96:10-6.
320. Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs. *Neonatology* 2008;93:302-8.
321. de Winter JP, de Vries MA, Zimmermann LJ. Clinical practice : noninvasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 2010;169:777-82.
322. Courtney SE, Barrington KJ. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation. *Clin Perinatol* 2007;34:73-92, vi.
323. Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T *et al.* Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol* 2006;41:875-81.

324. Moretti C, Giannini L, Fassi C *et al.* Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitate weaning in very low-birthweight infants: unmasked randomized controlled trial. *Pediatr Int* 2008;50:85-91.
325. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A *et al.* Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr* 2007;150:521-6, 526.
326. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:14-20.
327. Ramanathan R, Sekar KC, Rasmussen M *et al.* Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: a randomized, controlled trial. *J Perinatol* 2012;32:336-43.
328. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002272.
329. Bhandari V, Finer NN, Ehrenkranz RA *et al.* Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal outcomes. *Pediatrics* 2009;124:517-26.
330. Kulkarni A, Ehrenkranz RA, Bhandari V. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants. *Am J Perinatol* 2006;23:233-40.
331. Meneses J, Bhandari V, Alves JG. Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:372-6.
332. Sai Sunil KM, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2009;98:1412-5.
333. Garland JS, Nelson DB, Rice T *et al.* Increased risk of gastrointestinal perforations in neonates mechanically ventilated with either face mask or nasal prongs. *Pediatrics* 1985;76:406-10.
334. Dani C, Pratesi S, Migliori C *et al.* High flow nasal cannula therapy as respiratory support in the preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:629-34.

335. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP *et al.* High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006405.
336. Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: examining the evidence. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:44-52.
337. Jobe AH, Kallapur SG. Long term consequences of oxygen therapy in the neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:230-5.
338. Tin W, Walker S, Lacamp C. Oxygen monitoring in preterm babies: too high, too low? *Paediatr Respir Rev* 2003;4:9-14.
339. Tin W, Milligan DW, Pennefather P *et al.* Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F106-F110.
340. Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I *et al.* Avoiding hyperoxia in infants < or = 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol* 2006;26:700-5.
341. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:445-8.
342. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339-45.
343. Noori S, Patel D, Friedlich P *et al.* Effects of low oxygen saturation limits on the ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2009;29:553-7.
344. Tokuhira Y, Yoshida T, Nakabayashi Y *et al.* Reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity in infants of <33 weeks gestation. *Pediatr Int* 2009;51:804-6.
345. 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.
346. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001077.
347. Strand M, Ikegami M, Jobe AH. Effects of high PCO₂ on ventilated preterm lamb lungs. *Pediatr Res* 2003;53:468-72.
348. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:1082-8.

349. Carlo WA, Stark AR, Wright LL *et al.* Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2002;141:370-4.
350. Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A *et al.* Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol* 2006;26:749-54.
351. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV *et al.* Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003;53:24-32.
352. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM *et al.* Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2006;148:300-5.
353. Radmacher PG, Lewis SL, Adamkin DH. Early amino acids and the metabolic response of ELBW infants (< or = 1000 g) in three time periods. *J Perinatol* 2009;29:433-7.
354. Rudiger M, von BA, Haupt R *et al.* Preterm infants with high polyunsaturated fatty acid and plasmalogen content in tracheal aspirates develop bronchopulmonary dysplasia less often. *Crit Care Med* 2000;28:1572-7.
355. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005256.
356. Klenoff-Brumberg HL, Genen LH. High versus low medium chain triglyceride content of formula for promoting short term growth of preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002777.
357. Puangco MA, Schanler RJ. Clinical experience in enteral nutrition support for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2000;20:87-91.
358. 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;118:e1328-e1335.
359. Shinwell ES, Karplus M, Bader D *et al.* Neonatologists are using much less dexamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F432-F433.
360. Gupta S, Prasanth K, Chen CM *et al.* Postnatal corticosteroids for prevention and treatment of chronic lung disease in the preterm newborn. *Int J Pediatr* 2012;2012:315642.
361. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE *et al.* Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.

362. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC *et al.* Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304-13.
363. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001146.
364. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001145.
365. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA *et al.* Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics* 2005;115:655-61.
366. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP *et al.* Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics* 2009;123:367-77.
367. McEvoy C, Bowling S, Williamson K *et al.* Randomized, double-blinded trial of low-dose dexamethasone: II. Functional residual capacity and pulmonary outcome in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:55-63.
368. Odd DE, Armstrong DL, Teele RL *et al.* A randomized trial of two dexamethasone regimens to reduce side-effects in infants treated for chronic lung disease of prematurity. *J Paediatr Child Health* 2004;40:282-9.
369. Walther FJ, Findlay RD, Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early Hum Dev* 2003;74:37-45.
370. Anttila E, Peltoniemi O, Haumont D *et al.* Early neonatal dexamethasone treatment for prevention of bronchopulmonary dysplasia. Randomised trial and meta-analysis evaluating the duration of dexamethasone therapy. *Eur J Pediatr* 2005;164:472-81.
371. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ *et al.* Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:75-83.
372. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ *et al.* Outcome at 2 years of age of infants from the DART study: a multicenter, international, randomized, controlled trial of low-dose dexamethasone. *Pediatrics* 2007;119:716-21.
373. Wilson-Costello D, Walsh MC, Langer JC *et al.* Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months' adjusted age:

- effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:e430-e437.
374. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL *et al.* Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258-63.
 375. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH *et al.* Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-57.
 376. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K *et al.* Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr* 2005;146:632-7.
 377. Bonsante F, Latorre G, Iacobelli S *et al.* Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2007;91:217-21.
 378. Lister P, Iles R, Shaw BN *et al.* WITHDRAWN. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002311.
 379. Shah VS, 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.
 380. Cole CH, Colton T, Shah BL *et al.* Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1999;340:1005-10.
 381. Zimmerman JJ, Gabbert D, Shivpuri C *et al.* Meter-dosed, inhaled beclomethasone initiated at birth to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:140-5.
 382. Dugas MA, Nguyen D, Frenette L *et al.* Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;115:e566-e572.
 383. Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:703-8.
 384. 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.
 385. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001;107:232-40.
 386. Suchomski SJ, Cummings JJ. A randomized trial of inhaled versus intravenous steroids in ventilator-dependent preterm infants. *J Perinatol* 2002;22:196-203.

387. Rozycki HJ, Byron PR, Elliott GR *et al.* Randomized controlled trial of three different doses of aerosol beclomethasone versus systemic dexamethasone to promote extubation in ventilated premature infants. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:375-83.
388. Baveja R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:209-18.
389. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001453.
390. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001817.
391. Segar JL. Neonatal diuretic therapy: furosemide, thiazides, and spironolactone. *Clin Perinatol* 2012;39:209-20.
392. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001694.
393. Ng G, da SO, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD003214.
394. Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V *et al.* Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr* 1998;157:926-31.
395. Khalaf MN, Hurley JF, Bhandari V. A prospective controlled trial of albuterol aerosol delivered via metered dose inhaler-spacer device (MDI) versus jet nebulizer in ventilated preterm neonates. *Am J Perinatol* 2001;18:169-74.
396. Tin W, Wiswell TE. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:383-90.
397. Gagliardi L, Bellu R, Rusconi F *et al.* Antenatal steroids and risk of bronchopulmonary dysplasia: a lack of effect or a case of over-adjustment? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:347-53.
398. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000065.
399. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L *et al.* Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-7.

400. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR *et al.* Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143-51.
401. Feldman DM, Carbone J, Belden L *et al.* Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birthweight neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:284.
402. Benstein BD, Crouse DT, Shanklin DR *et al.* Ureaplasma in lung. 2. Association with bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Exp Mol Pathol* 2003;75:171-7.
403. 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;24:1033-9.
404. 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;CD003744.
405. Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Failure of erythromycin to eliminate airway colonization with ureaplasma urealyticum in very low birth weight infants. *BMC Pediatr* 2003;3:10.
406. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res* 2007;8:41.
407. Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA *et al.* Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in Ureaplasma urealyticum-positive preterm infants. *Pediatrics* 2011;128:e1496-e1501.
408. Sharek PJ, Baker R, Litman F *et al.* Evaluation and development of potentially better practices to prevent chronic lung disease and reduce lung injury in neonates. *Pediatrics* 2003;111:e426-e431.
409. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000144.
410. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000511.
411. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001079.
412. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000510.

413. Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006180.
414. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000141.
415. Donn SM. Lucinactant: a novel synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:329-34.
416. Wolfson MR, Wu J, Hubert TL *et al.* Lucinactant attenuates pulmonary inflammatory response, preserves lung structure, and improves physiologic outcomes in a preterm lamb model of RDS. *Pediatr Res* 2012;72:375-83.
417. Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E *et al.* A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1018-29.
418. Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Soler A *et al.* A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005;115:1030-8.
419. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A *et al.* Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res* 2004;56:918-26.
420. Katz LA, Klein JM. Repeat surfactant therapy for postsurfactant slump. *J Perinatol* 2006;26:414-22.
421. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000141.
422. Ballard PL, Gonzales LW, Godinez RI *et al.* Surfactant composition and function in a primate model of infant chronic lung disease: effects of inhaled nitric oxide. *Pediatr Res* 2006;59:157-62.
423. Mercier JC, Olivier P, Loron G *et al.* Inhaled nitric oxide to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:28-34.
424. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000509.
425. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL *et al.* Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-5.

426. Hascoet JM, Fresson J, Claris O *et al.* The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr* 2005;146:318-23.
427. Field D, Elbourne D, Hardy P *et al.* Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide vs. ventilatory support without inhaled nitric oxide for infants with severe respiratory failure born at or near term: the INNOVO multicentre randomised controlled trial. *Neonatology* 2007;91:73-82.
428. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA *et al.* Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 2005;353:13-22.
429. Dani C, Bertini G. Inhaled nitric oxide for the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Neonatology* 2008;94:87-95.
430. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD *et al.* Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2099-107.
431. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF *et al.* Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006;355:354-64.
432. Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F185-F190.
433. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A *et al.* Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006;355:343-53.
434. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R *et al.* Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol* 2008;28:420-6.
435. Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X *et al.* Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:346-54.
436. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE *et al.* A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2003;142:656-61.
437. Ambalavanan N, Kennedy K, Tyson J *et al.* Survey of vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants: is clinical practice consistent with the evidence? *J Pediatr* 2004;145:304-7.
438. Wardle SP, Hughes A, Chen S *et al.* Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F9-F13.

439. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD000366.
440. Smith LM, Leake RD, Berman N *et al.* Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity. *J Perinatol* 2000;20:427-31.
441. 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;111:469-76.
442. 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;143:713-9.
443. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003665.
444. Stiskal JA, Dunn MS, Shennan AT *et al.* alpha1-Proteinase inhibitor therapy for the prevention of chronic lung disease of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 1998;101:89-94.
445. Ng GY, Ohlsson A. Cromolyn sodium for the prevention of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD003059.
446. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD000139.
447. Schmidt B, Roberts RS, Davis P *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.
448. Schmidt B, Roberts RS, Davis P *et al.* Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007;357:1893-902.
449. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD000174.
450. Schmidt B, Davis P, Moddemann D *et al.* Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
451. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004213.

452. Wadhawan R, Oh W, Perritt R *et al.* Association between early postnatal weight loss and death or BPD in small and appropriate for gestational age extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2007;27:359-64.
453. Oh W. Fluid and electrolyte management of very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2012;53:329-33.
454. Frank L, Sosenko IR. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:725-9.
455. Yoder BA, Coalson JJ, Winter VT *et al.* Effects of antenatal colonization with ureaplasma urealyticum on pulmonary disease in the immature baboon. *Pediatr Res* 2003;54:797-807.
456. Kunzmann S, Speer CP, Jobe AH *et al.* Antenatal inflammation induced TGF-beta1 but suppressed CTGF in preterm lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L223-L231.
457. Jobe AH. Let's feed the preterm lung. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:165-6.
458. Massaro D, Alexander E, Reiland K *et al.* Rapid onset of gene expression in lung, supportive of formation of alveolar septa, induced by refeeding mice after calorie restriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1313-L1326.
459. Theile AR, Radmacher PG, Anschutz TW *et al.* Nutritional strategies and growth in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia over the past 10 years. *J Perinatol* 2012;32:117-22.
460. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J *et al.* Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122:S516-S538.
461. Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol* 2007;24:107-15.
462. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-36.
463. Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract* 2007;22:183-93.
464. Modi N. Management of fluid balance in the very immature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F108-F111.

465. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB *et al.* Analgesia and anesthesia for neonates: study design and ethical issues. *Clin Ther* 2005;27:814-43.
466. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13.
467. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in very preterm infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:193-204.
468. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:200-8.
469. Yoder BA, Coalson JJ, Winter VT *et al.* Effects of antenatal colonization with ureaplasma urealyticum on pulmonary disease in the immature baboon. *Pediatr Res* 2003;54:797-807.
470. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 123[7], 991-997. 2005.
471. Ali Z, Schmidt P, Dodd J *et al.* Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children. *Dan Med J* 2013;60:A4688.
472. 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;208:115-9.
473. Lima MR, Andrade MA, Araujo AP *et al.* [Influence of maternal and neonatal factors on bronchopulmonary dysplasia development]. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57:391-6.
474. Guimaraes H, Rocha G, Vasconcellos G *et al.* Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in five Portuguese neonatal intensive care units. *Rev Port Pneumol* 2010;16:419-30.
475. Hagen EW, Sadek-Badawi M, Albanese A *et al.* A comparison of Wisconsin neonatal intensive care units with national data on outcomes and practices. *WMJ* 2008;107:320-6.
476. Kwinta P, Grudzien A, Pawlik D *et al.* [Prevalence and risk factors of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight newborns of regional birth cohort of south-east Poland]. *Przegl Lek* 2009;66:14-20.
477. Landmann E, Misselwitz B, Steiss JO *et al.* Mortality and morbidity of neonates born at <26 weeks of gestation (1998-2003). A population-based study. *J Perinat Med* 2008;36:168-74.
478. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S *et al.* Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012;345:e7976.

479. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D *et al.* Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology* 2011;99:112-7.
480. Shima Y, Kumasaka S, Migita M. Perinatal risk factors for adverse long-term pulmonary outcome in premature infants: comparison of different definitions of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Pediatr Int* 2013;55:578-81.
481. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S *et al.* Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum Dev* 2012;88:509-15.
482. Freitas BA, Peloso M, Silveira GL *et al.* Prevalence and factors associated with bronchopulmonary dysplasia in a referral hospital in Minas Gerais, Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012;24:179-83.
483. Latini G, De FC, Giannuzzi R *et al.* Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2013;89 Suppl 1:S69-S73.
484. Shah PS, Sankaran K, Aziz K *et al.* Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? *J Perinatol* 2012;32:132-8.
485. Kanungo J, James A, McMillan D *et al.* Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? *Obstet Gynecol* 2011;118:872-7.
486. Bi GL, Chen FL, Huang WM. The association between hypertensive disorders in pregnancy and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *World J Pediatr* 2013;9:300-6.
487. Eriksson L, Haglund B, Odling V *et al.* Prenatal inflammatory risk factors for development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2013.
488. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2681-5.
489. Hansen AR, Barnes CM, Folkman J *et al.* Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2010;156:532-6.
490. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N *et al.* Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:425-30.
491. Yen TA, Yang HI, Hsieh WS *et al.* Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: a population based study. *PLoS One* 2013;8:e75168.

492. Teramo K, Klemetti M, Tikkanen M *et al.* [Maternal diabetes and fetal hypoxia]. *Duodecim* 2013;129:228-34.
493. Escobar J, Teramo K, Stefanovic V *et al.* Amniotic fluid oxidative and nitrosative stress biomarkers correlate with fetal chronic hypoxia in diabetic pregnancies. *Neonatology* 2013;103:193-8.
494. Gortner L, Monz D, Mildau C *et al.* Bronchopulmonary dysplasia in a double-hit mouse model induced by intrauterine hypoxia and postnatal hyperoxia: closer to clinical features? *Ann Anat* 2013;195:351-8.
495. Bental Y, Reichman B, Shiff Y *et al.* Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics* 2011;128:e848-e855.
496. Nili F, McLeod L, O'Connell C *et al.* Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus: a population-based study. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:323-8.
497. Kallapur SG, Kramer BW, Jobe AH. Ureaplasma and BPD. *Semin Perinatol* 2013;37:94-101.
498. Kasper DC, Mechtler TP, Bohm J *et al.* In utero exposure to Ureaplasma spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Perinat Med* 2011;39:331-6.
499. Inatomi T, Oue S, Ogihara T *et al.* Antenatal exposure to Ureaplasma species exacerbates bronchopulmonary dysplasia synergistically with subsequent prolonged mechanical ventilation in preterm infants. *Pediatr Res* 2012;71:267-73.
500. Vakrilova L, Slavov S, Hitrova S *et al.* [Problems and neonatal outcome of very low birth weight newborn infants after in vitro fertilization]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2013;52:30-4.
501. Mirea L, Yang J, Paterson AD *et al.* Relationship of mode of conception and sex concordance with mortality/morbidity in preterm twins. *Twin Res Hum Genet* 2013;16:985-93.
502. Picaud JC, Chalies S, Combes C *et al.* Neonatal mortality and morbidity in preterm infants born from assisted reproductive technologies. *Acta Paediatr* 2012;101:846-51.
503. Antonucci R, Contu P, Porcella A *et al.* Intrauterine smoke exposure: a new risk factor for bronchopulmonary dysplasia? *J Perinat Med* 2004;32:272-7.
504. Jeliaskova Z, Razi N, Saslow J *et al.* Effects of prenatal exposure to cigarette smoke on use of xanthine and pneumogram evaluation at discharge in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:766-9.

505. Collaco JM, Aherrera AD, Ryan T *et al.* Secondhand smoke exposure in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2013.
506. Williams O, Michel B, Hutchings G *et al.* Two-year neonatal outcome following PPRM prior to 25 weeks with a prolonged period of oligohydramnios. *Early Hum Dev* 2012;88:657-61.
507. Kim DH, Kim HS, Choi CW *et al.* Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2012;101:40-6.
508. Vinnars MT, Nasiell J, Holmstrom G *et al.* Association between placental pathology and neonatal outcome in preeclampsia: a large cohort study. *Hypertens Pregnancy* 2013.
509. Perrone S, Toti P, Toti MS *et al.* Perinatal outcome and placental histological characteristics: a single-center study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 1:110-3.
510. Gagliardi L, Rusconi F, Da FM *et al.* Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res* 2013;73:794-801.
511. Sung TJ, Lee KY, Ju YS. Effects of maternal cervical incompetence on morbidity and mortality of very low birthweight neonates. *Neonatology* 2010;98:164-9.
512. Trembath A, Laughon MM. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2012;39:585-601.
513. Vakrilova L, Slancheva B, Hitrova S *et al.* [Frequency, severity and risk factors for bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight premature infants admitted in the NICU of the University Obstetrics and Gynecology Hospital, Sofia]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2013;52:21-9.
514. Eriksson L, Haglund B, Ewald U *et al.* Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7,827 children born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:933-8.
515. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E *et al.* Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006764.
516. Chawla S, Natarajan G, Rane S *et al.* Outcomes of extremely low birth weight infants with varying doses and intervals of antenatal steroid exposure. *J Perinat Med* 2010;38:419-23.
517. Vakrilova V, Nikolov A, Yankova Y *et al.* [Short term outcome after active obstetric management of very low birthweight infants]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2011;50:13-20.

518. Zephyrin LC, Hong KN, Wapner RJ *et al.* Gestational age-specific risks vs benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:330-7.
519. Kollee LA, 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;116:1481-91.
520. Wang Y, Tanbo T, Ellingsen L *et al.* Effect of pregestational maternal, obstetric and perinatal factors on neonatal outcome in extreme prematurity. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1381-7.
521. Kirkby S, Genen L, Turenne W *et al.* Outcomes and milestone achievement differences for very low-birth-weight multiples compared with singleton infants. *Am J Perinatol* 2010;27:439-44.
522. Manzoni P, Farina D, Maestri A *et al.* Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW neonates. *Acta Paediatr* 2007;96:221-6.
523. Munz W, Seufert R, Stopfkuchen H *et al.* [Perinatal outcome of premature infants weighing less than 1500 g]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005;209:29-33.
524. Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z *et al.* Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:207-12.
525. Al-Kadri HM, Bamuhair SS, Johani SM *et al.* Maternal and neonatal risk factors for early-onset group B streptococcal disease: a case control study. *Int J Womens Health* 2013;5:729-35.
526. Rojas MX, Rojas MA, Lozano JM *et al.* Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors. *ISRN Pediatr* 2012;2012:685151.
527. Goncalves DD, da Silva LG, Paula GM *et al.* [Preterm premature rupture of the fetal membranes: factors associated with bronchopulmonary dysplasia]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010;32:497-503.
528. Manuck TA, Maclean CC, Silver RM *et al.* Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:414-6.
529. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL *et al.* Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:620-8.
530. Lacaze-Masmonteil T. That Chorioamnionitis is a Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia - The case against. *Paediatr Respir Rev* 2013.

531. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 1:S21-S27.
532. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia - The case in favour. *Paediatr Respir Rev* 2013.
533. Xie AL, DI XD, Chen XM *et al.* [Factors and neonatal outcomes associated with histologic chorioamnionitis after premature rupture of membranes in the preterms]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012;47:105-9.
534. Plakkal N, Soraisham AS, Trevenen C *et al.* Histological chorioamnionitis and bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort study. *J Perinatol* 2013;33:441-5.
535. Lee HJ, Kim EK, Kim HS *et al.* Chorioamnionitis, respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2011;31:166-70.
536. Kewitz G, Wudel S, Hopp H *et al.* Below median birth weight in appropriate-for-gestational-age preterm infants as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 2008;36:359-64.
537. Seliga-Siwecka JP, Kornacka MK. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study. *Early Hum Dev* 2013;89:271-5.
538. Laughon MM, Langer JC, Bose CL *et al.* Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1715-22.
539. Prendergast M, May C, Broughton S *et al.* Chorioamnionitis, lung function and bronchopulmonary dysplasia in prematurely born infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F270-F274.
540. Landry JS, Menzies D. Occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome after a preterm birth. *Paediatr Child Health* 2011;16:399-403.
541. DeMauro SB, Roberts RS, Davis P *et al.* Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2011;159:546-50.
542. Wyckoff MH, Salhab WA, Heyne RJ *et al.* Outcome of extremely low birth weight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J Pediatr* 2012;160:239-44.
543. Shah PS, Shah P, Tai KF. Chest compression and/or epinephrine at birth for preterm infants <32 weeks gestational age: matched cohort study of neonatal outcomes. *J Perinatol* 2009;29:693-7.

544. Gagliardi L, Bellu R, Lista G *et al.* Do differences in delivery room intubation explain different rates of bronchopulmonary dysplasia between hospitals? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F30-F35.
545. Chen Y, Han YK, Ye ZZ *et al.* [Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates with respiratory distress syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2007;9:15-8.
546. 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;100:53-8.
547. Ortenstrand A, Westrup B, Brostrom EB *et al.* The Stockholm Neonatal Family Centered Care Study: effects on length of stay and infant morbidity. *Pediatrics* 2010;125:e278-e285.
548. Ruegger 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 Pediatr* 2012;12:17.
549. Padula MA, Grover TR, Brozanski B *et al.* Therapeutic interventions and short-term outcomes for infants with severe bronchopulmonary dysplasia born at <32 weeks' gestation. *J Perinatol* 2013;33:877-81.
550. Mulder EE, Lopriore E, Rijken M *et al.* Changes in respiratory support of preterm infants in the last decade: are we improving? *Neonatology* 2012;101:247-53.
551. Botet F, Figueras-Aloy J, Miracle-Echegoyen X *et al.* Trends in survival among extremely-low-birth-weight infants (less than 1000 g) without significant bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr* 2012;12:63.
552. Lopez ES, Rodriguez EM, Navarro CR *et al.* Initial respiratory management in preterm infants and bronchopulmonary dysplasia. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:823-7.
553. Dumpa V, Northrup V, Bhandari V. Type and timing of ventilation in the first postnatal week is associated with bronchopulmonary dysplasia/death. *Am J Perinatol* 2011;28:321-30.
554. Yee WH, Scotland J, Pham Y *et al.* Does the use of primary continuous positive airway pressure reduce the need for intubation and mechanical ventilation in infants ≤ 32 weeks' gestation? *Paediatr Child Health* 2011;16:633-7.
555. Fischer HS, Buhner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* 2013;132:e1351-e1360.

556. Schmolzer 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:f5980.
557. Dunn MS, Kaempf J, de KA *et al.* Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011;128:e1069-e1076.
558. Konig K, Guy KJ. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants managed with non-invasive ventilation or surfactant and a brief period of mechanical ventilation: a 6-year cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013.
559. Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1153-65.
560. Hascoet JM, Espagne S, Hamon I. CPAP and the preterm infant: lessons from the COIN trial and other studies. *Early Hum Dev* 2008;84:791-3.
561. Tapia JL, Urzua S, Bancalari A *et al.* Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. *J Pediatr* 2012;161:75-80.
562. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX *et al.* Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009;123:137-42.
563. Friedman CA, Menchaca RC, Baker MC *et al.* Bubble nasal CPAP, early surfactant treatment, and rapid extubation are associated with decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight newborns: efficacy and safety considerations. *Respir Care* 2013;58:1134-42.
564. Sandri F, Plavka R, Ancora G *et al.* Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:e1402-e1409.
565. Badiee Z, Naseri F, Sadeghnia A. Early versus delayed initiation of nasal continuous positive airway pressure for treatment of respiratory distress syndrome in premature newborns: A randomized clinical trial. *Adv Biomed Res* 2013;2:4.
566. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG *et al.* Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology* 2013;104:8-14.
567. 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.

568. Bamat N, Millar D, Suh S *et al.* Positive end expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD004500.
569. Sandberg KL, Hjalmarson O. CPAP of 4 cm H₂O Has no short-term benefit at term in infants with BPD. *Neonatology* 2012;102:282-6.
570. Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 1:S3-S4.
571. Dani C, Corsini I, Bertini G *et al.* Effect of multiple INSURE procedures in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1427-31.
572. Danan C, Durrmeyer X, Brochard L *et al.* A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:117-24.
573. Duman N, Tuzun F, Sutcuoglu S *et al.* Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2012;38:1358-64.
574. Guven S, Bozdog S, Saner H *et al.* Early neonatal outcomes of volume guaranteed ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:396-401.
575. Ramanathan R. Nasal respiratory support through the nares: its time has come. *J Perinatol* 2010;30 Suppl:S67-S72.
576. Cui YP, Tong XM, Ye HM *et al.* [A meta-analysis of nasal intermittent positive pressure ventilation in treatment of respiratory distress syndrome in premature infants]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2009;47:532-6.
577. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B *et al.* A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;369:611-20.
578. Bizzarro MJ, Li FY, Katz K *et al.* Temporal quantification of oxygen saturation ranges: an effort to reduce hyperoxia in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2014;34:33-8.
579. Bashambu MT, Bhola M, Walsh M. Evidence for oxygen use in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 2012;101:29-33.
580. Askie LM. Optimal oxygen saturations in preterm infants: a moving target. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:188-92.
581. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology* 2014;105:55-63.

582. Finer N, Leone T. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice. *Pediatr Res* 2009;65:375-80.
583. Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN *et al.* Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *N Engl J Med* 2012;367:2495-504.
584. Deuber C, Abbasi S, Schwoebel A *et al.* The toxigen initiative: targeting oxygen saturation to avoid sequelae in very preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2013;13:139-45.
585. Kaempf JW, Campbell B, Brown A *et al.* PCO₂ and room air saturation values in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2008;28:48-54.
586. 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;121:882-9.
587. Quine D, Stenson BJ. Arterial oxygen tension (Pao₂) values in infants <29 weeks of gestation at currently targeted saturations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F51-F53.
588. De FC, Bechelli S, Tonni G *et al.* Systematic underestimation of oxygen delivery in ventilated preterm infants. *Neonatology* 2010;98:18-22.
589. Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE *et al.* Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. *Pediatrics* 2013;132:e1488-e1496.
590. Rabi Y, Singhal N, Nettel-Aguirre A. Room-air versus oxygen administration for resuscitation of preterm infants: the ROAR study. *Pediatrics* 2011;128:e374-e381.
591. Deuber C, Terhaar M. Hyperoxia in very preterm infants: a systematic review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs* 2011;25:268-74.
592. Weichelt U, Cay R, Schmitz T *et al.* Prevention of hyperoxia-mediated pulmonary inflammation in neonatal rats by caffeine. *Eur Respir J* 2013;41:966-73.
593. Yee M, White RJ, Awad HA *et al.* Neonatal hyperoxia causes pulmonary vascular disease and shortens life span in aging mice. *Am J Pathol* 2011;178:2601-10.
594. Buczynski BW, Maduekwe ET, O'Reilly MA. The role of hyperoxia in the pathogenesis of experimental BPD. *Semin Perinatol* 2013;37:69-78.
595. Saugstad OD. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 2010;38:571-7.

596. Perrone S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative Stress and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Neonatol* 2012;1:109-14.
597. Bavis RW, Fallon SC, Dmitrieff EF. Chronic hyperoxia and the development of the carotid body. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;185:94-104.
598. Fujinaga H, Baker CD, Ryan SL *et al.* Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L1160-L1169.
599. Martin RJ, Wang K, Koroglu O *et al.* Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: do they matter? *Neonatology* 2011;100:303-10.
600. Britton JR. Altitude, oxygen and the definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2012;32:880-5.
601. Zhou W, Liu W. Hypercapnia and hypocapnia in neonates. *World J Pediatr* 2008;4:192-6.
602. Thomas W, Speer CP. Prevention and therapy of bronchopulmonary dysplasia - evidence and clinical practice. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2007;9:264-77.
603. Ryu J, Haddad G, Carlo WA. Clinical effectiveness and safety of permissive hypercapnia. *Clin Perinatol* 2012;39:603-12.
604. Subramanian S, El-Mohandes A, Dhanireddy R *et al.* Association of bronchopulmonary dysplasia and hypercarbia in ventilated infants with birth weights of 500-1,499 g. *Matern Child Health J* 2011;15 Suppl 1:S17-S26.
605. Thome UH, Carroll W, Wu TJ *et al.* Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO₂ targets during the first seven days of life. *Biol Neonate* 2006;90:218-25.
606. Lopez E, Mathlouthi J, Lescure S *et al.* Capnography in spontaneously breathing preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:896-902.
607. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L *et al.* Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2002;38:560-2.
608. Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I *et al.* The red cell distribution width (RDW): Value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. *Hematology* 2013.
609. Baschat AA, Gungor S, Kush ML *et al.* Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:286-8.

610. Cekmez F, Tanju IA, Canpolat FE *et al.* Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:134-7.
611. Dani C, Poggi C, Barp J *et al.* Mean platelet volume and risk of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Am J Perinatol* 2011;28:551-6.
612. Duran R, Ozbek UV, Ciftdemir NA *et al.* The relationship between leukemoid reaction and perinatal morbidity, mortality, and chorioamnionitis in low birth weight infants. *Int J Infect Dis* 2010;14:e998-1001.
613. Zanardo V, Savio V, Giacomini C *et al.* Relationship between neonatal leukemoid reaction and bronchopulmonary dysplasia in low-birth-weight infants: a cross-sectional study. *Am J Perinatol* 2002;19:379-86.
614. Barja S, Capo E, Briceno L *et al.* [Anemia and iron deficiency in children with chronic respiratory diseases]. *Nutr Hosp* 2013;28:787-93.
615. Khodabux CM, Hack KE, von Lindern JS *et al.* A comparative cohort study on transfusion practice and outcome in two Dutch tertiary neonatal centres. *Transfus Med* 2009;19:195-201.
616. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C *et al.* The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149:301-7.
617. Ibrahim M, Ho SK, Yeo CL. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 2013.
618. Del VA, Henry E, D'Amato G *et al.* Instituting a program to reduce the erythrocyte transfusion rate was accompanied by reductions in the incidence of bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26 Suppl 2:77-9.
619. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL *et al.* Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012;308:1443-51.
620. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003;31:S213-S220.
621. Hartel C, König I, Koster S *et al.* Genetic polymorphisms of hemostasis genes and primary outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;118:683-9.

622. Ince DA, Atac FB, Ozkiraz S *et al.* The role of plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in bronchopulmonary dysplasia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:643-7.
623. Ding L, Wu BQ, Huang JJ *et al.* [Effect of erythropoietin on apoptosis following hyperoxic lung injury in neonatal rats]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12:576-9.
624. Rayjada N, Barton L, Chan LS *et al.* Decrease in incidence of bronchopulmonary dysplasia with erythropoietin administration in preterm infants: a retrospective study. *Neonatology* 2012;102:287-92.
625. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004868.
626. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD004865.
627. Ahn SY, Kim ES, Kim JK *et al.* Permissive hypotension in extremely low birth weight infants (≤ 1000 gm). *Yonsei Med J* 2012;53:765-71.
628. Kuint J, Barak M, Morag I *et al.* Early treated hypotension and outcome in very low birth weight infants. *Neonatology* 2009;95:311-6.
629. Viskari S, Andersson S, Hytinantti T *et al.* Altered cardiovascular control in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2007;61:594-9.
630. Sahu R, Pannu H, Yu R *et al.* Systemic hypertension requiring treatment in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2013;163:84-8.
631. Valverde E, Pellicer A, Madero R *et al.* Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics* 2006;117:e1213-e1222.
632. Tsui I, Ebani E, Rosenberg JB *et al.* Patent ductus arteriosus and indomethacin treatment as independent risk factors for plus disease in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013;50:88-92.
633. Saldeno YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J Perinatol* 2012;32:953-8.
634. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR *et al.* Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F505-F510.

635. Mercanti I, Ligi I, Boubred F *et al.* Ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: what we know, what we still do not know. *Curr Pharm Des* 2012;18:3007-18.
636. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F80-F82.
637. Tauzin L, Joubert C, Noel AC *et al.* Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2012;101:419-23.
638. Bratlid D, Farstad T. [Patent ductus arteriosus in premature infants]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009;129:1455-8.
639. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
640. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI *et al.* Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics* 2009;123:674-81.
641. 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;161:689-94.
642. Kaempf JW, Wu YX, Kaempf AJ *et al.* What happens when the patent ductus arteriosus is treated less aggressively in very low birth weight infants? *J Perinatol* 2012;32:344-8.
643. Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A *et al.* Patent ductus arteriosus in premature neonates. *Drugs* 2012;72:907-16.
644. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr* 2010;157:381-7, 387.
645. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013;37:102-7.
646. Mosalli R, Alfaleh K, Paes B. Role of prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Systematic review and implications for clinical practice. *Ann Pediatr Cardiol* 2009;2:120-6.
647. Natarajan G, Chawla S, Aggarwal S. Short-term outcomes of patent ductus arteriosus ligation in preterm neonates: reason for concern? *Am J Perinatol* 2010;27:431-7.
648. Fendler W, Bernas S, Jarosik K *et al.* [Is it possible to predict the success of pharmacological closure of persistent ductus arteriosus in prematurely born neonates?]. *Anestezjol Intens Ter* 2008;40:156-61.

649. Yang CZ, Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. *World J Pediatr* 2008;4:91-6.
650. Lin XZ, Chen HQ, Zheng Z *et al.* [Therapeutic effect of early administration of oral ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2012;14:502-5.
651. Aranda JV, Clyman R, Cox B *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 2009;26:235-45.
652. Vida VL, Lago P, Salvatori S *et al.* Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? *Ann Thorac Surg* 2009;87:1509-15.
653. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr* 2008;152:59-62.
654. Zhu MY, Gu MZ. [High-risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in very low birth weight infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2012;14:733-6.
655. Skouroliaiou M, Konstantinou D, Agakidis C *et al.* Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/omega-3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012;27:817-24.
656. Sherlock R, Chessex P. Shielding parenteral nutrition from light: does the available evidence support a randomized, controlled trial? *Pediatrics* 2009;123:1529-33.
657. Wang LY, Luo HJ, Hsieh WS *et al.* Severity of bronchopulmonary dysplasia and increased risk of feeding desaturation and growth delay in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:165-73.
658. McCain GC, Del MT, Duncan RC *et al.* Transition from gavage to nipple feeding for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Nurs Res* 2012;61:380-7.
659. Wemhoner A, Ortner D, Tschirch E *et al.* Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 2011;11:7.
660. Hwang YS, Ma MC, Tseng YM *et al.* Associations among perinatal factors and age of achievement of full oral feeding in very preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2013;54:309-14.

661. Lai NM, Rajadurai SV, Tan KH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/ chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005093.
662. Reynolds RM, Thureen PJ. Special circumstances: trophic feeds, necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:64-70.
663. Richard M, Ramful D, Robillard PY *et al.* [Prevalence, severity, and predictors of bronchopulmonary dysplasia in an ultramarine cohort of very preterm infants]. *Arch Pediatr* 2013;20:928-37.
664. Check J, Gotteiner N, Liu X *et al.* Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2013;33:553-7.
665. Troger B, Muller T, Faust K *et al.* Intrauterine growth restriction and the innate immune system in preterm infants of ≤ 32 weeks gestation. *Neonatology* 2013;103:199-204.
666. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S *et al.* Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:63.
667. Zeitlin J, El AM, Jarreau PH *et al.* Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010;157:733-9.
668. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L *et al.* Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:150-7.
669. Lees C, Marlow N, Arabin B *et al.* Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:400-8.
670. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL *et al.* Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol* 2006;26:737-41.
671. Kao LS, Morris BH, Lally KP *et al.* Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26:730-6.
672. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:1811-8.

673. van der Lugt NM, Smits-Wintjens VE, van Zwieten PH *et al.* Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatr* 2010;10:52.
674. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007615.
675. Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007453.
676. Heald A, Abdel-Latif ME, Kent AL. Insulin infusion for hyperglycaemia in very preterm infants appears safe with no effect on morbidity, mortality and long-term neurodevelopmental outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2415-8.
677. Kim SM, Lee EY, Chen J *et al.* Improved care and growth outcomes by using hybrid humidified incubators in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:e137-e145.
678. Elstgeest LE, Martens SE, Lopriore E *et al.* Does parenteral nutrition influence electrolyte and fluid balance in preterm infants in the first days after birth? *PLoS One* 2010;5:e9033.
679. Costarino AT, Jr., Gruskay JA, Corcoran L *et al.* Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr* 1992;120:99-106.
680. Helve O, Pitkanen OM, Andersson S *et al.* Low expression of human epithelial sodium channel in airway epithelium of preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics* 2004;113:1267-72.
681. Janer C, Helve O, Pitkanen OM *et al.* Expression of airway epithelial sodium channel in the preterm infant is related to respiratory distress syndrome but unaffected by repeat antenatal beta-methasone. *Neonatology* 2010;97:132-8.
682. Thome UH, Bischoff A, Maier L *et al.* Amiloride-sensitive nasal potential difference is not changed by estradiol and progesterone replacement but relates to BPD or death in a randomized trial on preterm infants. *Pediatr Res* 2006;60:619-23.
683. Rey-Parra GJ, Archer SL, Bland RD *et al.* Blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction in experimental neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:399-406.
684. Hicks PD, Rogers SP, Hawthorne KM *et al.* Calcium absorption in very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2011;158:885-90.

685. Fereshtehnejad SM, Poorsattar Bejeh MK, Poorsattar Bejeh MA *et al.* Evaluation of the possible antioxidative role of bilirubin protecting from free radical related illnesses in neonates. *Acta Med Iran* 2012;50:153-63.
686. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol* 1994;14:296-300.
687. Lee YK, Daito Y, Katayama Y *et al.* The significance of measurement of serum unbound bilirubin concentrations in high-risk infants. *Pediatr Int* 2009;51:795-9.
688. Milner JD, Aly HZ, Ward LB *et al.* Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *J Perinatol* 2003;23:208-11.
689. Laughon MM, Smith PB, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:374-82.
690. Taylor JB, Nyp MF, Norberg M *et al.* Impact of intercurrent respiratory infections on lung health in infants born <29 weeks with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2014;34:223-8.
691. Payne NR, Barry J, Berg W *et al.* Sustained reduction in neonatal nosocomial infections through quality improvement efforts. *Pediatrics* 2012;129:e165-e173.
692. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD000361.
693. Bao Y, Zhao ZY, Shi LP *et al.* [Clinical significance of *Ureaplasma urealyticum* in bronchopulmonary dysplasia of prematurity]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50:767-70.
694. Ng YY, Su PH, Chen JY *et al.* Efficacy of intermediate-dose oral erythromycin on very low birth weight infants with feeding intolerance. *Pediatr Neonatol* 2012;53:34-40.
695. Ambalavanan N, Ross AC, Carlo WA. Retinol-binding protein, transthyretin, and C-reactive protein in extremely low birth weight (ELBW) infants. *J Perinatol* 2005;25:714-9.
696. Meadows JT, Jr., Kopp BT, Shook LA *et al.* Elevated high-sensitivity C-reactive protein in preterm infants with pulmonary colonization with *Ureaplasma*. *J Thorac Dis* 2013;5:223-7.
697. Chiang PJ, Hsu JF, Tsai MH *et al.* The impact of patent ductus arteriosus in neonates with late onset sepsis: a retrospective matched-case control study. *Pediatr Neonatol* 2012;53:309-14.

698. Klinger G, Levy I, Sirota L *et al.* Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010;125:e736-e740.
699. Makhoul IR, Bental Y, Weisbrod M *et al.* Candidal versus bacterial late-onset sepsis in very low birthweight infants in Israel: a national survey. *J Hosp Infect* 2007;65:237-43.
700. Greenberg RG, Benjamin DK, Jr., Gantz MG *et al.* Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive candidiasis. *J Pediatr* 2012;161:264-9.
701. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N *et al.* Neonatal candidiasis: results of an 8 year study. *Pediatr Int* 2012;54:341-9.
702. Coclite E, Di NC, Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1671-5.
703. Capretti MG, Lanari M, Lazzarotto T *et al.* Very low birth weight infants born to cytomegalovirus-seropositive mothers fed with their mother's milk: a prospective study. *J Pediatr* 2009;154:842-8.
704. Moriette G, Lescure S, El AM *et al.* [Apnea of prematurity: what's new?]. *Arch Pediatr* 2010;17:186-90.
705. Kumral A, Tuzun F, Yesilirmak DC *et al.* Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms: genetic basis of apnoea of prematurity. *Acta Paediatr* 2012;101:e299-e303.
706. Aly H, Massaro A, Acun C *et al.* Pneumothorax in the newborn: clinical presentation, risk factors and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:402-6.
707. Bhatia R, Davis PG, Doyle LW *et al.* Identification of pneumothorax in very preterm infants. *J Pediatr* 2011;159:115-20.
708. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM *et al.* Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax* 2009;64:405-10.
709. Soltirovska-Salamon A, Neubauer D, Petrovcic A *et al.* Risk factors and scoring system as a prognostic tool for epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2014;50:77-84.
710. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics* 2009;124:e580-e587.
711. Yildiz EP, Tatli B, Ekici B *et al.* Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol* 2012;47:186-92.

712. Hall RW. Anesthesia and analgesia in the NICU. *Clin Perinatol* 2012;39:239-54.
713. McPherson C. Sedation and analgesia in mechanically ventilated preterm neonates: continue standard of care or experiment? *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17:351-64.
714. Kaneyasu M. Pain management, morphine administration, and outcomes in preterm infants: a review of the literature. *Neonatal Netw* 2012;31:21-30.
715. Shah PS, Dunn M, Lee SK *et al.* Early opioid infusion and neonatal outcomes in preterm neonates ≤ 28 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2011;28:361-6.
716. Bhandari V, Bergqvist LL, Kronsberg SS *et al.* Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics* 2005;116:352-9.
717. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98:289-96.
718. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98:217-24.
719. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98:111-7.
720. Onland W, Offringa M, Cools F *et al.* Systemic Hydrocortisone To Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants (the SToP-BPD study); a multicenter randomized placebo controlled trial. *BMC Pediatr* 2011;11:102.
721. Jarreau PH, Fayon M, Baud O *et al.* [The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: current situation and recommendations]. *Arch Pediatr* 2010;17:1480-7.
722. DeCastro M, El-Khoury N, Parton L *et al.* Postnatal betamethasone vs dexamethasone in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *J Perinatol* 2009;29:297-304.
723. 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-e349.
724. Yoder BA, Harrison M, Clark RH. Time-related changes in steroid use and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics* 2009;124:673-9.
725. 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.
726. ter WM, de Sonnevile LM, de Vries WB *et al.* Early life intervention with glucocorticoids has negative effects on motor development and neuropsychological function in 14-17 year-old adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:975-86.
 727. Schmidt B, Roberts R, Millar D *et al.* Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology* 2008;93:284-7.
 728. Jefferies AL. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health* 2012;17:573-4.
 729. Jobe AH. Postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2009;36:177-88.
 730. Watterberg KL. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2010;126:800-8.
 731. Yates HL, Newell SJ. Minidex: very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F190-F194.
 732. Onland W, Offringa M, van KA. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002311.
 733. Tropea K, Christou H. Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr* 2012;2012:598606.
 734. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB. Variation in the use of diuretic therapy for infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2013;131:716-23.
 735. Vargas MH, Ojeda-Luna NG, Furuya ME *et al.* [Airway resistance and urinary LTE4 in children with bronchopulmonary dysplasia. Preliminary report]. *Rev Invest Clin* 2010;62:15-22.
 736. Thomas W, Speer CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Hum Dev* 2005;81:155-63.
 737. Cristea AI, Carroll AE, Davis SD *et al.* Outcomes of children with severe bronchopulmonary dysplasia who were ventilator dependent at home. *Pediatrics* 2013;132:e727-e734.
 738. Lagatta JM, Clark RH, Brousseau DC *et al.* Varying patterns of home oxygen use in infants at 23-43 weeks' gestation discharged from United States neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2013;163:976-82.

739. Charpak N, Ruiz JG, Motta S. [The clinical course and one year forecast for a cohort of premature infants who were discharged with home oxygen in Bogota, Colombia]. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2012;14:102-15.
740. Greenough A, Alexander J, Boorman J *et al.* Respiratory morbidity, healthcare utilisation and cost of care at school age related to home oxygen status. *Eur J Pediatr* 2011;170:969-75.
741. Vogelsang A, van Lingen RA, Slootstra J *et al.* Antioxidant role of plasma carotenoids in bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Int J Vitam Nutr Res* 2009;79:288-96.
742. Londhe VA, Nolen TL, Das A *et al.* Vitamin A supplementation in extremely low-birth-weight infants: subgroup analysis in small-for-gestational-age infants. *Am J Perinatol* 2013;30:771-80.
743. Babu TA, Sharmila V. Vitamin A supplementation in late pregnancy can decrease the incidence of bronchopulmonary dysplasia in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1468-9.
744. Guimaraes H, Guedes MB, Rocha G *et al.* Vitamin A in prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Pharm Des* 2012;18:3101-13.
745. Chabra S, Mayock DE, Zerzan J *et al.* Vitamin A status after prophylactic intramuscular vitamin A supplementation in extremely low birth weight infants. *Nutr Clin Pract* 2013;28:381-6.
746. Kaplan HC, Tabangin ME, McClendon D *et al.* Understanding variation in vitamin A supplementation among NICUs. *Pediatrics* 2010;126:e367-e373.
747. Moreira A, Caskey M, Fonseca R *et al.* Impact of providing vitamin A to the routine pulmonary care of extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:84-8.
748. Picone S, Bedetta M, Paolillo P. Caffeine citrate: when and for how long. A literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 3:11-4.
749. Aranda JV, Beharry K, Valencia GB *et al.* Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23 Suppl 3:20-3.
750. Schulzke SM, Pillow JJ. The management of evolving bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:143-8.
751. Spitzer AR. Evidence-based methylxanthine use in the NICU. *Clin Perinatol* 2012;39:137-48.
752. Dayanim S, Lopez B, Maisonet TM *et al.* Caffeine induces alveolar apoptosis in the hyperoxia-exposed developing mouse lung. *Pediatr Res* 2014;75:395-402.

753. Patel RM, Leong T, Carlton DP *et al.* Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol* 2013;33:134-40.
754. Leon AE, Michienzi K, Ma CX *et al.* Serum caffeine concentrations in preterm neonates. *Am J Perinatol* 2007;24:39-47.
755. Sweet DG, Halliday HL, Speer CP. Surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome in 2013. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26 Suppl 2:27-9.
756. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 1:S47-S56.
757. Dani C. Surfactant replacement in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Acta Biomed* 2012;83 Suppl 1:17-20.
758. Loui A, Raab A, Maier RF *et al.* Trace elements and antioxidant enzymes in extremely low birthweight infants. *J Trace Elem Med Biol* 2010;24:111-8.
759. Levesque BM, Kalish LA, Winston AB *et al.* Low urine vascular endothelial growth factor levels are associated with mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2013;104:56-64.
760. Klebe S, Wijngaarden P, Melville T *et al.* Exposure to cyclic oxygen sufficient for development of oxygen-induced retinopathy does not induce bronchopulmonary dysplasia in rats. *Exp Lung Res* 2010;36:175-82.
761. Giapros V, Drougia A, Asproudis I *et al.* Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2011;87:653-7.
762. Leviton A, Dammann O, Engelke S *et al.* The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr* 2010;99:1795-800.
763. Mehmet S, Fusun A, Sebnem C *et al.* One-year experience in the retinopathy of prematurity: frequency and risk factors, short-term results and follow-up. *Int J Ophthalmol* 2011;4:634-40.
764. van Sorge AJ, Termote JU, de Vries MJ *et al.* The incidence of visual impairment due to retinopathy of prematurity (ROP) and concomitant disabilities in the Netherlands: a 30 year overview. *Br J Ophthalmol* 2011;95:937-41.
765. Akman I, Demirel U, Yenice O *et al.* Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:931-7.
766. Weintraub Z, Carmi N, Elouti H *et al.* The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Can J Ophthalmol* 2011;46:419-24.

767. Shah VA, Yeo CL, Ling YL *et al.* Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-78.
768. van Sorge AJ, Termote JU, Kerkhoff FT *et al.* Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. *J Pediatr* 2014;164:494-8.
769. Fortes Filho JB, Borges Fortes BG, Tartarella MB *et al.* Incidence and main risk factors for severe retinopathy of prematurity in infants weighing less than 1000 grams in Brazil. *J Trop Pediatr* 2013;59:502-6.
770. Abdel HA, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of Prematurity: A Study of Incidence and Risk Factors in NICU of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol* 2012;1:76-81.
771. Abrishami M, Maemori GA, Boskabadi H *et al.* Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in mashhad, northeast iran. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:229-33.
772. Ali NA, George J, Joshi N *et al.* Prevalence of retinopathy of prematurity in Brunei Darussalam. *Int J Ophthalmol* 2013;6:381-4.
773. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA *et al.* Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care* 2012;12:77-87.
774. Been JV, Lievens S, Zimmermann LJ *et al.* Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2013;162:236-42.
775. Bolat F, Comert S, Bolat G *et al.* Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. *World J Pediatr* 2013;9:323-9.
776. Trotter A, Maier L, Kron M *et al.* Effect of oestradiol and progesterone replacement on bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F94-F98.
777. Gagliardi L, Bellu R, Zanini R *et al.* Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in the preterm infant: a complex relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:582-90.
778. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V *et al.* Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics* 2008;122:299-305.
779. Newman JB, Debastos AG, Batton D *et al.* Neonatal respiratory dysfunction and neuropsychological performance at the preschool age: a study of very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neuropsychology* 2011;25:666-78.

780. da Costa SP, van der Schans CP, Zweens MJ *et al.* Development of sucking patterns in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2010;98:268-77.
781. Martins PS, Mello RR, Silva KS. Bronchopulmonary dysplasia as a predictor factor for motor alteration at 6 months corrected age in premature infants. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:749-54.
782. Marin Gabriel MA, Bergon SE, Melgar BA *et al.* [Ages of sitting up and walking in preterm newborns less than 1,500 G with bronchopulmonary dysplasia]. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:84-90.
783. Kwinta P, Tomasik T, Klimek M *et al.* [Health status at the age of 5-7 years of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia]. *Przegl Lek* 2009;66:21-6.
784. van BA, Ross C, Kewitz G *et al.* [Gaussian distribution of intelligence in VLBW preterm infants at age 5: very low correlation with very low birth weight]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008;212:57-63.
785. Amin SB, Prinzing D, Myers G. Hyperbilirubinemia and language delay in premature infants. *Pediatrics* 2009;123:327-31.
786. Potharst ES, van Wassenaer-Leemhuis AG, Houtzager BA *et al.* Perinatal risk factors for neurocognitive impairments in preschool children born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:178-84.
787. Fernandes LV, Goulart AL, Santos AM *et al.* Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18-24 months by Bayley III scales. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:471-8.
788. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E *et al.* Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr* 2012;12:198.
789. Koo KY, Kim JE, Lee SM *et al.* Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birthweight infants. *Korean J Pediatr* 2010;53:694-700.
790. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B *et al.* Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics* 2009;123:313-8.
791. Trittmann JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2013;172:1173-80.
792. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G *et al.* Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics* 2011;127:e1247-e1257.

793. Bos AF, Van Braeckel KN, Hitzert MM *et al.* Development of fine motor skills in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2013;55 Suppl 4:1-4.
794. Fazilleau L, Parienti JJ, Bellot A *et al.* NIDCAP in preterm infants and the neurodevelopmental effect in the first 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013.
795. Shepherd EG, Knupp AM, Welty SE *et al.* An interdisciplinary bronchopulmonary dysplasia program is associated with improved neurodevelopmental outcomes and fewer rehospitalizations. *J Perinatol* 2012;32:33-8.
796. de Waal CG, Weisglas-Kuperus N, Van Goudoever JB *et al.* Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in The Netherlands in 2007. *PLoS One* 2012;7:e41302.
797. Karagianni P, Tsakalidis C, Kyriakidou M *et al.* Neuromotor outcomes in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Neurol* 2011;44:40-6.
798. 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.
799. Dewey D, Creighton DE, Heath JA *et al.* Assessment of developmental coordination disorder in children born with extremely low birth weights. *Dev Neuropsychol* 2011;36:42-56.
800. 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;86:385-9.
801. Martinez-Cruz CF, Garcia Alonso-Themann P, Poblano A *et al.* Hearing loss, auditory neuropathy, and neurological co-morbidity in children with birthweight <750 g. *Arch Med Res* 2012;43:457-63.
802. Martinez-Cruz CF, Poblano A, Conde-Reyes MP. Cognitive performance of school children with unilateral sensorineural hearing loss. *Arch Med Res* 2009;40:374-9.
803. Lieu JE, Champion G. Prediction of auditory brainstem reflex screening referrals in high-risk infants. *Laryngoscope* 2006;116:261-7.
804. Adams RJ, Hall HL, Courage ML. Long-term visual pathology in children with significant perinatal complications. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:598-602.
805. Moore T, Johnson S, Hennessy E *et al.* Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:514-20.

806. Gray PH, O'Callaghan MJ, Poulsen L. Behaviour and quality of life at school age of children who had bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev* 2008;84:1-8.
807. Spittle AJ, Treyvaud K, Doyle LW *et al.* Early emergence of behavior and social-emotional problems in very preterm infants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:909-18.
808. Koldewijn K, van WA, Wolf MJ *et al.* A neurobehavioral intervention and assessment program in very low birth weight infants: outcome at 24 months. *J Pediatr* 2010;156:359-65.
809. Verkerk G, Jeukens-Visser M, Houtzager B *et al.* The infant behavioral assessment and intervention program in very low birth weight infants; outcome on executive functioning, behaviour and cognition at preschool age. *Early Hum Dev* 2012;88:699-705.
810. Tavošnanska J, Carreras IM, Farina D *et al.* Mortality and morbidity of very low birth weight newborn infants assisted in Buenos Aires public hospitals. *Arch Argent Pediatr* 2012;110:394-403.
811. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE *et al.* Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F56-F61.
812. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A *et al.* évolution de la mortalité, de la morbidité et de la prise en charge des grands prématures dans un centre de niveau III-á: comparaison des années 2000, 2005-áet 2010. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:156-63.
813. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I *et al.* Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:596-603.
814. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P *et al.* Body composition in newborn infants: 5-year experience in an Italian neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 1:S13-S17.
815. Savino F, Lupica MM, Liguori SA *et al.* Ghrelin and feeding behaviour in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 1:S51-S55.
816. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr* 2006;95:904-8.
817. Weaver LT. Rapid growth in infancy: balancing the interests of the child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:428-32.
818. Costa-Orvay JA, Figueras-Aloy J, Romera G *et al.* The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. *Nutr J* 2011;10:140.

819. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr* 2013;162:S7-16.
820. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA *et al.* Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003;27:302-10.
821. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T *et al.* Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011;128:e899-e906.
822. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;317:1481-7.
823. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:536-42.
824. De Curtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Human Development* 2012;88, Supplement 1:S5-S7.
825. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA *et al.* First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1337-43.
826. Oh W. Fluid and Electrolyte Management of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics & Neonatology* 2012;53:329-33.
827. Mataloun MM, Leone CR, Mascaretti RS *et al.* Effect of postnatal malnutrition on hyperoxia-induced newborn lung development. *Braz J Med Biol Res* 2009;42:606-13.
828. Wemhoner A, Ortner D, Tschirch E *et al.* Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 2011;11:7.
829. Khan MA, Kuzma-O'Reilly B, Brodsky NL *et al.* Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology* 2006;26:428-35.
830. Kurzner SI, Garg M, Bautista DB *et al.* Growth Failure in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia - Nutrition and Elevated Resting Metabolic Expenditure. *Pediatrics* 1988;81:379-84.
831. Frank L, Sosenko IRS. Undernutrition As A Major Contributing Factor in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *American Review of Respiratory Disease* 1988;138:725-9.
832. Theile AR, Radmacher PG, Anschutz TW *et al.* Nutritional strategies and growth in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia over the past 10 years. *J Perinatol* 2012;32:117-22.

833. Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:285-92.
834. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L *et al.* Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115:e518-e525.
835. Hoogerwerf A, Schalijs-Delfos NE, van Schooneveld MJ *et al.* Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the Central Netherlands. *Neonatology* 2010;98:137-42.
836. Slidsborg C, Olesen HB, Jensen PK *et al.* Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996-2005): is the incidence increasing? *Pediatrics* 2008;121:97-105.
837. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ *et al.* Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129:1019-26.
838. Hammer ME, Pusateri TJ, Hess JB *et al.* Threshold retinopathy of prematurity. Transition from cryopexy to laser treatment. *Retina* 1995;15:486-9.
839. Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I *et al.* Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity in eyes with tunica vasculosa lentis. *Am J Ophthalmol* 1995;119:748-51.
840. Jalali S, Kesarwani S, Hussain A. Outcomes of a protocol-based management for zone 1 retinopathy of prematurity: the Indian Twin Cities ROP Screening Program report number 2. *Am J Ophthalmol* 2011;151:719-24.
841. Galvan LA, Morales GC, Pastor Ramos MT *et al.* [Diode laser photocoagulation of retinopathy of prematurity]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011;86:368-73.
842. Hepner R, Fletcher MC, Desmond MM *et al.* Retrolental fibroplasia; influence of reduced electrolyte intake on the incidence and severity of the disease. *J Pediatr* 1956;48:34-8.
843. Raghuveer TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2011;100:116-29.
844. Hardy RJ, Good WV, Dobson V *et al.* The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Clinical Trial: presentation by subgroups versus analysis within subgroups. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1341-2.
845. Deuber C, Terhaar M. Hyperoxia in very preterm infants: a systematic review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs* 2011;25:268-74.

846. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE *et al.* A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics* 2011;127:e607-e614.
847. Garcia-Serrano JL, Ramirez-Garcia MC, Pinar-Molina R. [Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84:191-8.
848. dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF *et al.* Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2011;159:371-6.
849. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:239-47.
850. Dutta S. Surfactant treatment for spontaneously breathing preterm infants. *Lancet* 2012;379:1589-90.
851. Abd El-Moneim ES, Fuerste HO, Krueger M *et al.* Pressure support ventilation combined with volume guarantee versus synchronized intermittent mandatory ventilation: a pilot crossover trial in premature infants in their weaning phase. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:286-92.
852. Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I *et al.* New insights into the development of retinopathy of prematurity--importance of early weight gain. *Acta Paediatr* 2010;99:502-8.
853. Sears JE, Pietz J, Sonnie C *et al.* A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:513-8.
854. Tlucek PS, Corff KE, Bright BC *et al.* Effect of decreasing target oxygen saturation on retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:406-11.
855. Zhu L, Shi WJ, Zhang SL *et al.* [Evaluation of risk factors for retinopathy of prematurity]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011;91:1749-52.
856. Aranda JV, Beharry K, Valencia GB *et al.* Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23 Suppl 3:20-3.
857. Eriksson L, Haglund B, Ewald U *et al.* Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7,827 children born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:933-8.
858. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM *et al.* Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009;148:451-8.

859. Dhaliwal C, Fleck B, Wright E *et al.* Incidence of retinopathy of prematurity in Lothian, Scotland, from 1990 to 2004. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F422-F426.
860. Gonzalez V, I, Ferrer NC, Pueyo R, V *et al.* [Is patent ductus arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity?]. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:25-30.
861. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339-45.
862. Wu C, Lofqvist C, Smith LE *et al.* Importance of Early Postnatal Weight Gain for Normal Retinal Angiogenesis in Very Preterm Infants: A Multicenter Study Analyzing Weight Velocity Deviations for the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012.
863. Simpson JL, Melia M, Yang MB *et al.* Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2012;119:873-7.