

Carmen Ruiz de la Cuesta Martín

Función pulmonar en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacimiento y/o 32 semanas de gestación a los 4-6 años de edad: evaluación de la influencia de las variables perinatales y neonatales en los parámetros de función pulmonar

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

Rite Gracia, Segundo Samper  
Villagrasa, María Pilar García  
Íñiguez, Juan Pablo

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**FUNCIÓN PULMONAR EN RECIÉN  
NACIDOS PREMATUROS MENORES DE  
1500 GRAMOS DE PESO AL  
NACIMIENTO Y/O 32 SEMANAS DE  
GESTACIÓN A LOS 4-6 AÑOS DE EDAD:  
EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE  
LAS VARIABLES PERINATALES Y  
NEONATALES EN LOS PARÁMETROS  
DE FUNCIÓN PULMONAR**

Autor

Carmen Ruiz de la Cuesta Martín

Director/es

Rite Gracia, Segundo Samper  
Villagrasa, María Pilar García  
Íñiguez, Juan Pablo

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2016





Departamento de  
Pediatría, Radiología  
y Medicina Física

**Universidad** Zaragoza

**FUNCIÓN PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS  
PREMATUROS MENORES DE 1500  
GRAMOS DE PESO AL NACIMIENTO Y/O 32  
SEMANAS DE GESTACIÓN A LOS 4-6 AÑOS  
DE EDAD. EVALUACIÓN DE LA  
INFLUENCIA DE LAS VARIABLES  
PERINATALES Y NEONATALES EN LOS  
PARÁMETROS DE FUNCIÓN PULMONAR.**

**TESIS DOCTORAL**

**CARMEN RUIZ DE LA CUESTA MARTÍN**

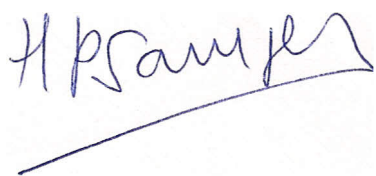
**OCTUBRE 2015**



Los Doctores D<sup>a</sup> Pilar Samper Villagrasa, D. Segundo Rite Gracia y D. Juan Pablo García Iñiguez,

Acreditan: Que D<sup>a</sup> Carmen Ruiz de la Cuesta Martín ha realizado bajo su dirección la memoria de la tesis doctoral titulada “Función pulmonar en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacimiento y/o 32 semanas de gestación a los 4-6 años de edad. Evaluación de la influencia de las variables perinatales y neonatales en los parámetros de función pulmonar”, dando su conformidad para que sea oportunamente defendida y juzgada para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Zaragoza a quince de octubre de 2015.



Pilar Samper Villagrasa



Segundo Rite Gracia



Juan Pablo García Iñiguez





*“A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara esa gota”*

*Madre Teresa de Calcuta*



*A Segundo*

*A Claudia, Javier y Pablo*



## **AGRADECIMIENTOS**

A los Dres. Pilar Samper Villagrasa, Segundo Rite Gracia y Juan Pablo García Iñiguez por su dirección, consejos y ánimo infatigable que han permitido hacer realidad esta tesis.

Al Dr. Carlos Martín Vicente por su inestimable colaboración en el análisis de todos los aspectos relacionados con la función pulmonar.

A los Dres. Carlos Lapresta Moros y Alicia Montaner Ramón por su colaboración en el tratamiento estadístico y gráfico del estudio.

A los recién nacidos prematuros y sus familiares ya que sin su colaboración este trabajo no hubiera sido posible.

A mis padres, Víctor y Adela, por darme la vida y enseñarme a vivirla, por su fe en mí, por su apoyo en cada momento y por ser ejemplo de responsabilidad en el trabajo y esfuerzo diario, sin ellos nada de esto sería posible.

A mis hermanos, Adela, Domingo, Elisa y M<sup>a</sup> Victoria, por apoyarme en todos mis proyectos, compartir la vida conmigo y quererme siempre de una forma incondicional.

A mis suegros, Segundo y M<sup>a</sup> Antonia, por quererme tanto y ser unos abuelos maravillosos.

A mis amigas, Celia, Cristina, Laura y Marta, por los buenos momentos vividos juntas, sus excelentes consejos y formar parte de mi vida.

Y por último, a mi marido, Segundo, por confiar en mí más que yo misma, por su enorme trabajo durante este tiempo y por su amor generoso e incondicional. Es para mí un ejemplo diario de trabajo y superación. Y a mis hijos, Claudia, Javier y Pablo, que me hacen ver la vida desde su maravillosa perspectiva y por ser mi mejor proyecto en la vida.



***INDICE***

---





	Página
<b>ABREVIATURAS</b>	1
<b>INTRODUCCIÓN</b>	5
1. IMPACTO DE LA PREMATURIDAD	7
2. CONSECUENCIAS RESPIRATORIAS DE NACER PREMATURO	12
<i>2.1 Consecuencias respiratorias postnatales del nacimiento prematuro</i>	13
2.1.1 Síndrome de distres respiratorio	13
2.1.2 Prevención del síndrome de distres respiratorio	14
2.1.3 Inducción de la maduración del pulmón prematuro	14
2.1.4 Enfermedad pulmonar crónica del recién nacido prematuro	15
<i>2.2 Preservación del desarrollo pulmonar normal tras el nacimiento prematuro</i>	16
2.2.1 Disfunción del surfactante en la displasia broncopulmonar	17
<i>2.3 Consecuencias respiratorias a largo plazo del nacimiento prematuro</i>	17
3. DISPLASIA BRONCOPULMONAR	18
<i>3.1 Definiciones y clasificación</i>	20
3.1.1 Definiciones de displasia broncopulmonar	20
3.1.2 Escala de gravedad de la displasia broncopulmonar	21
3.1.3 Test de reducción de oxígeno y definición fisiológica	23
3.1.4 Recomendaciones del Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología	26
<i>3.2 Incidencia de la displasia broncopulmonar</i>	26

	Página
<i>3.3 Factores de riesgo de displasia broncopulmonar</i>	28
3.3.1 Factores de riesgo prenatales	28
3.3.1.1 Restricción del crecimiento intrauterino	28
3.3.1.2 Ausencia de esteroides antenatales	28
3.3.1.3 Corioamnionitis	29
3.3.2 Factores de riesgo al nacimiento	33
3.3.2.1 Edad gestacional y peso al nacimiento	33
3.3.2.2 Sexo	34
3.3.2.3 Nivel asistencial del hospital	34
3.3.3 Factores de riesgo postnatales	35
3.3.3.1 Ventilación mecánica y oxígeno suplementario	35
3.3.3.2 Persistencia del conducto arterioso	37
3.3.3.3 Sepsis y respuesta inflamatoria sistémica	43
3.3.3.4 Reflujo gastroesofágico	44
<i>3.4 Displasia broncopulmonar: Resultados a largo plazo</i>	44
3.4.1 Respiratorio	45
3.4.1.1 Re-hospitalización	45
3.4.1.2 Síntomas respiratorios persistentes	45
3.4.1.3 Función pulmonar	46
3.4.2 Hipertensión pulmonar	47
3.4.3 Neurodesarrollo	47
<i>3.5 Prevención de la displasia broncopulmonar</i>	48
3.5.1 Estudios de prevención primaria: pocos éxitos y muchos fracasos	49
3.5.2 Prevención antenatal	50
3.5.2.1 Esteroides prenatales	50
3.5.2.2 Hormona liberadora de tirotrópina	50
3.5.2.3 Antioxidantes	51
3.5.3 Prevención postnatal	51
3.5.3.1 Reanimación	51
3.5.3.2 Surfactante	51
3.5.3.3 Inositol	52

	Página
3.5.3.4 Estrategias ventilatorias	52
3.5.3.5 Agentes anti-inflamatorios	55
3.5.3.6 Restricción hídrica, diuréticos y persistencia del conducto arterioso	58
3.5.3.7 Vitamina A	58
3.5.3.8 Antioxidantes	59
3.5.3.9 Metilxantinas	60
3.5.3.10 Estradiol y progesterona	61
3.5.3.11 Tiroxina	61
3.5.3.12 Óxido nítrico	61
<i>3.6 Seguimiento y manejo de la Displasia broncopulmonar tras el alta hospitalaria</i>	62
3.6.1 Valoración previa al alta hospitalaria	63
3.6.1.1 Oxigenoterapia	63
3.6.1.2 Gasometría	63
3.6.1.3 Pruebas de imagen	63
3.6.1.4 Despistaje de hipertensión pulmonar	64
3.6.1.5 Vía aérea	64
3.6.1.6 Función pulmonar	64
3.6.1.7 Valoración nutricional	65
3.6.1.8 Valoración neurológica	65
3.6.1.9 Inmunoprofilaxis	65
3.6.2 Criterios para el alta	66
3.6.3 Morbilidad asociada tras el alta	67
3.6.3.1 Patología respiratoria	67
3.6.3.2 Trastornos del crecimiento	68
3.6.3.3 Trastornos del neurodesarrollo	69
3.6.3.4 Trastornos cardiovasculares	69
3.6.4 Tratamiento de la Displasia broncopulmonar tras el alta	69
3.6.4.1 Fármacos al alta	69
3.6.4.2 Broncodilatadores inhalados	70
3.6.4.3 Glucocorticoides inhalados	70

	Página
3.6.4.4 Diuréticos	70
3.6.4.5 Tratamiento de la hipertensión pulmonar	71
3.6.4.6 Oxigenoterapia	72
3.6.4.7 Fisioterapia respiratoria	73
3.6.4.8 Soporte nutricional	73
3.6.5 Calendario de visitas, controles clínicos y exploraciones complementarias	74
4. FUNCIÓN PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS	76
4.1 <i>El nacimiento prematuro y función pulmonar</i>	76
4.1.1 Función pulmonar en la primera infancia	77
4.1.2 Función pulmonar en edad escolar	79
4.2 <i>Función pulmonar en recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar</i>	81
4.3 <i>Evolución del volumen espiratorio forzado en un 1 segundo (FEV1) a lo largo de la vida en recién nacidos prematuros</i>	84
4.4 <i>Otros factores ligados con las alteraciones de la función pulmonar en el recién nacido prematuro</i>	85
4.4.1 Influencia de la inflamación e infección en la función pulmonar	85
4.4.2 Influencia del uso de esteroides prenatales en la función pulmonar	86
4.4.3 Influencia de la ventilación en la función pulmonar	87
4.4.4 Influencia de la restricción del crecimiento intrauterino en la función pulmonar	88
4.5 <i>Prematuridad y asma</i>	89
<b>OBJETIVOS</b>	<b>91</b>

	Página
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	95
1. MATERIAL	97
<i>1.1 Diseño del estudio</i>	97
1.1.1 Sujetos. Criterios de inclusión y exclusión	97
1.1.2 Variables antenatales y neonatales	98
1.1.2.1 Variables antenatales	98
1.1.2.2 Variables en el momento del nacimiento y de estabilización en las primeras horas de vida	98
1.1.2.3 Variables de evolución respiratoria	101
1.1.2.4 Otras variables de evolución neonatal	102
1.1.3 Variables de evolución respiratoria hasta la edad de 4 – 6 años	103
1.1.4 Parámetros de función pulmonar a las edad de 4 – 6 años	103
2. MÉTODO	104
<i>2.1 Organización de las consultas para la realización de la espirometría forzada</i>	104
<i>2.2 Cuestionario clínico de patología respiratoria a la edad de 4 – 6 años</i>	105
<i>2.3 Evaluación de la función pulmonar</i>	105
2.3.1 Espirometría forzada	105
2.3.1.1 Material	105
2.3.1.2 Condiciones previas	106
2.3.1.3 Fases en la ejecución de la espirometría	107
2.3.1.4 Realización de la maniobra	107
2.3.1.5 Criterios de calidad de la espirometría	109
2.3.2 Parámetros de función pulmonar obtenidos mediante espirometría forzada. Interpretación	113

	Página
2.3.3 Valores de referencia de la “Global Lung Initiative 2012”	116
<b>3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>118</b>
3.1 <i>Características antenatales y neonatales</i>	118
3.1.1 Análisis descriptivo	118
3.1.2 Análisis univariante en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar	120
3.1.3 Análisis multivariante en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar	121
3.2 <i>Características de evolución respiratoria hasta la edad de 4 – 6 años</i>	122
3.3 <i>Análisis de la función pulmonar. Variables de función pulmonar   incluidas en el análisis estadístico</i>	122
3.3.1 Análisis de los criterios de idoneidad de las espirometrías	123
3.3.2 Función pulmonar en relación a los valores de referencia de la “Global Lung Initiative 2012”	124
3.3.3 Función pulmonar en relación al sexo y edad cronológica	124
3.3.4 Función pulmonar en relación a la edad gestacional y peso al nacimiento	125
3.3.5 Función pulmonar en relación a otras variables antenatales y neonatales	125
3.3.6 Función pulmonar en relación al diagnóstico neonatal de displasia broncopulmonar	128
3.3.7 Función pulmonar en relación a las variables de evolución respiratoria hasta la edad de 4 – 6 años	129
3.3.8 Análisis multivariante. Modelos de regresión lineal múltiple	129
<b>RESULTADOS</b>	<b>133</b>
1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	135

	Página
2. CARACTERÍSTICAS ANTENATALES Y NEONATALES	136
2.1 <i>Características de la muestra total seleccionada</i>	136
2.1.1 Variables antenatales	136
2.1.2 Variables en el momento del nacimiento y de estabilización en las primeras horas de vida	137
2.1.3 Variables de evolución respiratoria neonatal	138
2.1.4 Otras variables de evolución neonatal	140
2.2 <i>Características de subgrupos según edad gestacional y peso</i>	140
2.3 <i>Displasia broncopulmonar: Factores de riesgo en la población de estudio</i>	142
3. CARACTERÍSTICAS DE EVOLUCIÓN RESPIRATORIA HASTA LA EDAD DE 4 – 6 AÑOS	148
4. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN PULMONAR A LA EDAD DE 4 A 6 AÑOS	149
4.1 <i>Criterios de idoneidad de las espirometrías</i>	149
4.2 <i>Función pulmonar en relación a los valores de referencia de la “Global Lung Initiative 2012”</i>	151
4.3 <i>Función pulmonar en relación al sexo y edad cronológica</i>	158
4.4 <i>Función pulmonar en relación a la edad gestacional y peso</i>	159
4.5 <i>Función pulmonar en relación a variables antenatales y de evolución neonatal</i>	162
4.5.1 Variables antenatales	162
4.5.2 Variables en el momento del nacimiento y estabilización en las primeras horas de vida	165

	Página
4.5.3 Variables de evolución respiratoria en el periodo neonatal	168
4.5.4 Otras variables de evolución neonatal	171
<i>4.6 Función pulmonar en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar</i>	173
<i>4.7 Función pulmonar en relación a las variables de evolución respiratoria a la edad de 4 – 6 años</i>	177
<i>4.8 Modelos predictivos de alteración de la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años</i>	179
<b>DISCUSIÓN</b>	183
1. PREMATURIDAD Y FACTORES DE RIESGO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR	185
2. FUNCIÓN PULMONAR A LA EDAD DE 4 – 6 AÑOS EN NIÑOS NACIDOS CON PESO INFERIOR A 1500 GRAMOS Y/O MENOS DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN	190
2.1 <i>Idoneidad de la espirometría en la evaluación de la función pulmonar</i>	190
2.2 <i>Función pulmonar en relación a los valores de referencia de la “Global Lung Initiative 2012”</i>	192
2.3 <i>Factores determinantes de la función pulmonar a la edad de 4 -6 años</i>	195
2.3.1 Factores antenatales	195
2.3.2 Factores en el periodo neonatal	198
2.3.3 Evolución respiratoria hasta la edad de 4 – 6 años	202
2.3.4 Displasia broncopulmonar y función pulmonar a la edad de 4 – 6 años	204
3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	208



	Página
4. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS	209
<b>CONCLUSIONES</b>	211
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	215
<b>TABLAS Y FIGURAS</b>	251
<b>ANEXOS</b>	257



# ABREVIATURAS

ATP: Adenosin trifosfato

BiPAP: Presión positiva de dos niveles en la vía aérea

BSID: Escala de Bayley de desarrollo infantil

COIN: Continuous positive airway pressure or intubation at birth trial

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea

CRIB: Índice de riesgo clínico para recién nacidos

CTARVA: Compresión tóraco-abdominal rápida con volumen pulmonar aumentado

DBP: Displasia broncopulmonar

DE: Desviación estándar

DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono

ECN: Enterocolitis necrosante

EPC: Enfermedad pulmonar crónica

ERS: European Respiratory Society

Exp(B): Estimación de la Odds ratio (en análisis multivariante)

FEF: Flujo espiratorio forzado

FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC

FET: Tiempo de espiración forzada

FEV: Volumen espiratorio forzado

FEV1% pred: Porcentaje del valor predicho de FEV1

FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno

F/V: Curva flujo / volumen

FVC: Capacidad vital forzada

GLI2012: Global Lung Initiative 2012

GTPRP-SENP: Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica.

HP: Hipertensión pulmonar

HIV: Hemorragia intraventricular

IC: Intervalo de confianza

INSURE: Intubación, administración de surfactante y extubación

IL-1: Interleukina 1

INE: Instituto Nacional de Estadística

iNO: Óxido nítrico inhalado

LPS: Lipopolisacáridos

LPM: Litros por minuto

LPV: Leucomalacia periventricular

NICHHD: Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano

NIH: Instituto Nacional de la Salud

NIPPV: Presión positiva intermitente nasal

OMS: Organización mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PCA: Persistencia del conducto arterioso

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PEF: Flujo espiratorio pico

PMA: Presión media en la vía aérea

PPM: Partes por millón

QS: Escala de calidad

R<sup>2</sup> ajustado: Coeficiente de determinación ajustado (Regresión lineal múltiple)

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

RGE: Reflujo gastroesofágico

RIC: Rango intercuartílico

RR: Riesgo relativo

RNEBP: Recién nacido de extremado bajo peso

RNMBP: Recién nacido de muy bajo peso

RNPT: Recién nacido prematuro

ROP: Retinopatía de la prematuridad

RV: Volumen residual

SaO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno

SDR: Síndrome de distres respiratorio

SENeo: Sociedad Española de Neonatología

SNG: Sonda nasogástrica

SNIPPV: Presión positiva intermitente nasal sincronizada

SOD: Superóxido dismutasa

SUPPORT: Surfactant, positive pressure and pulse oximetry randomized trial.

TAC: Tomografía axial computarizada

TLC: Capacidad pulmonar total

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa

TRH: Hormona liberadora de tirotropina

VAFO: Ventilación oscilatoria de alta frecuencia

VS: Versus

Vextr: Volumen extrapolado

VVC: Ventilación con volumen controlado

VRS: Virus respiratorio sincitial

VT: Curva volumen / tiempo

Z-score: Puntuación Z

# *INTRODUCCIÓN*

---





## 1. IMPACTO DE LA PREMATURIDAD

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de noviembre de 2014 se estima que nacen aproximadamente 15 millones de recién nacidos prematuros (nacidos antes de las 37 semanas de gestación) en el mundo, y este número está creciendo a pesar del descenso de la natalidad que ha tenido lugar en los países occidentales (1).

Las complicaciones ligadas al parto prematuro suponen la principal causa de mortalidad en niños por debajo de los 5 años, aproximadamente 1 millón de muertes en 2013 (1).

La tasa de prematuridad oscila entre el 5 y 18% del total de recién nacidos correspondiendo esta última cifra a países en vías de desarrollo. En la mayoría de países desarrollados la prematuridad supone un 8-10% del total de nacimientos (1).

En España la tasa de prematuridad se sitúa entre el 7 y 8%, manteniéndose estable en esas cifras en los últimos años, tras un incremento significativo a finales de los noventa e inicio del presente siglo según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) como podemos apreciar en la figura 1 (2).

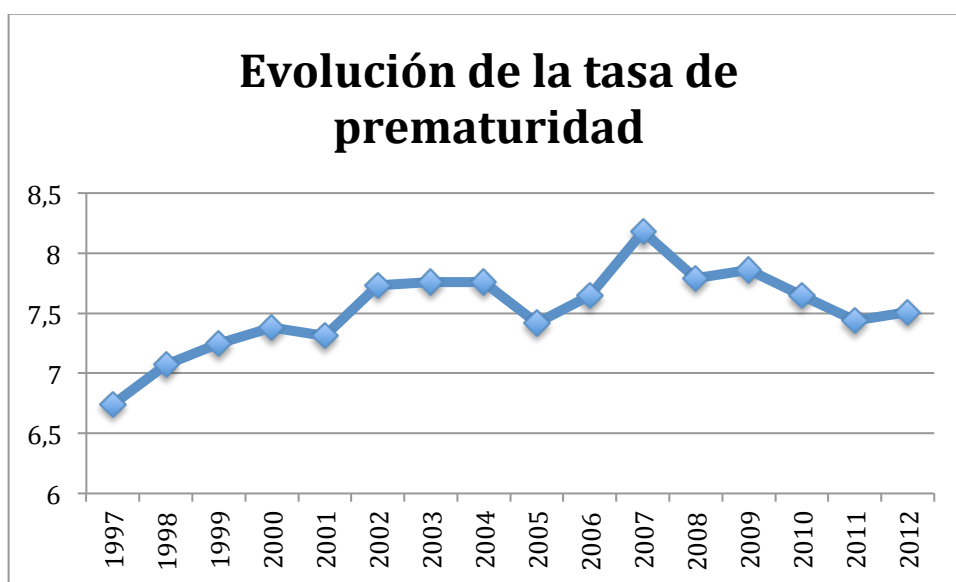
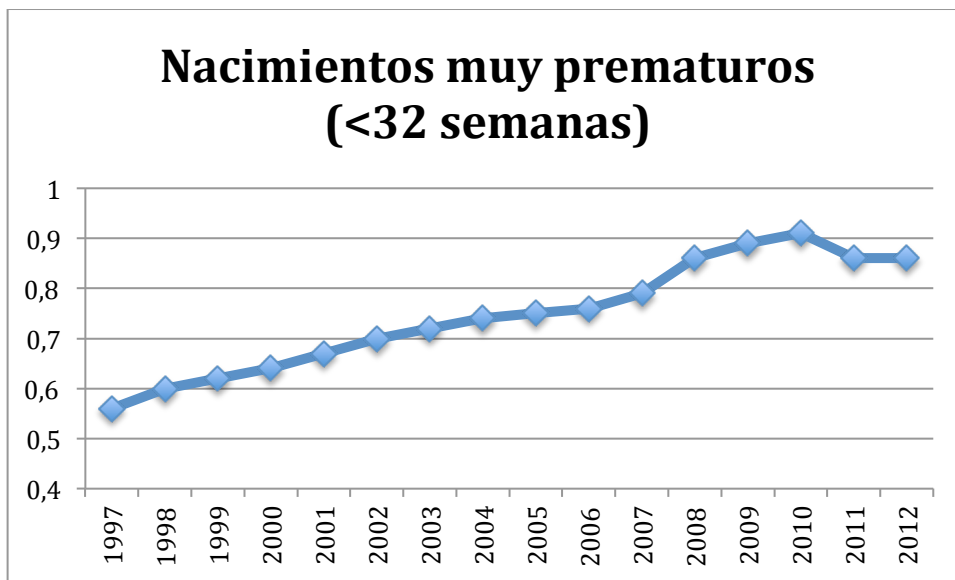
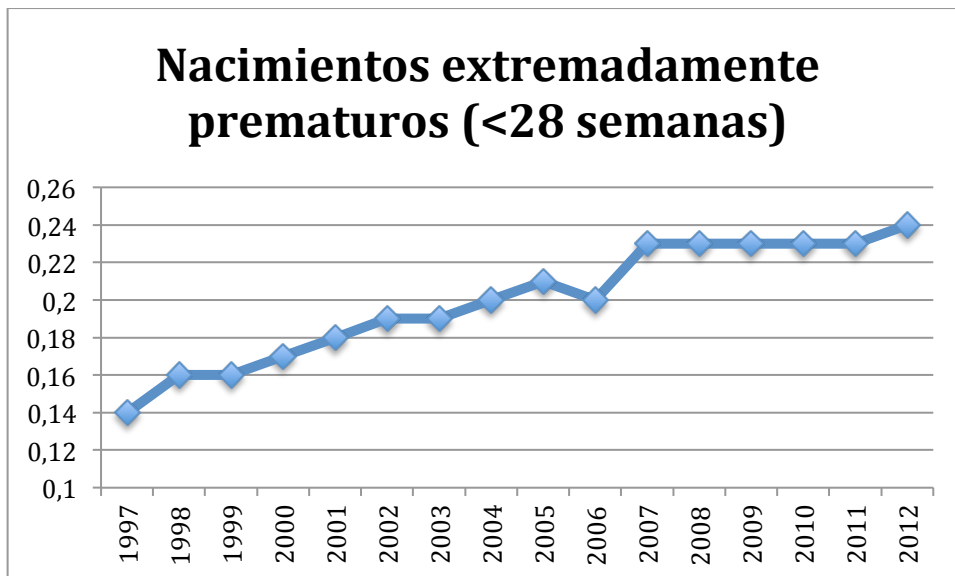


Figura 1. Evolución de la tasa de prematuridad en España (%) (1997-2012). INE.

Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre con la tasa global de prematuridad, en la última década se ha producido un incremento significativo de los nacidos muy prematuros (nacidos antes de las 32 semanas de gestación) y extremadamente prematuros (nacidos antes de las 28 semanas de gestación) como reflejan las figuras 2 y 3 (2).

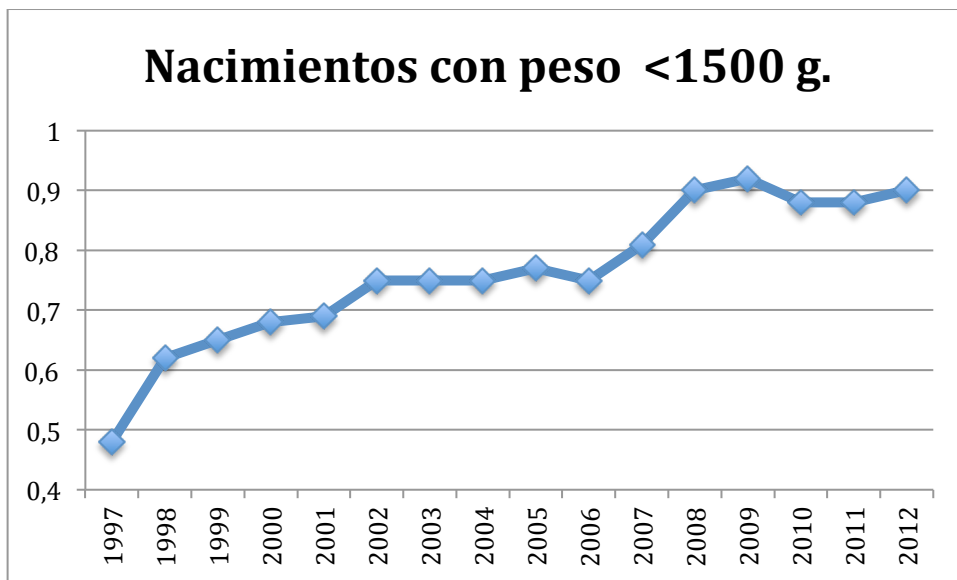


**Figura 2. Tasa de nacimientos muy prematuros (%) (nacidos con menos de 32 semanas de gestación) en España (1997-2012). INE.**

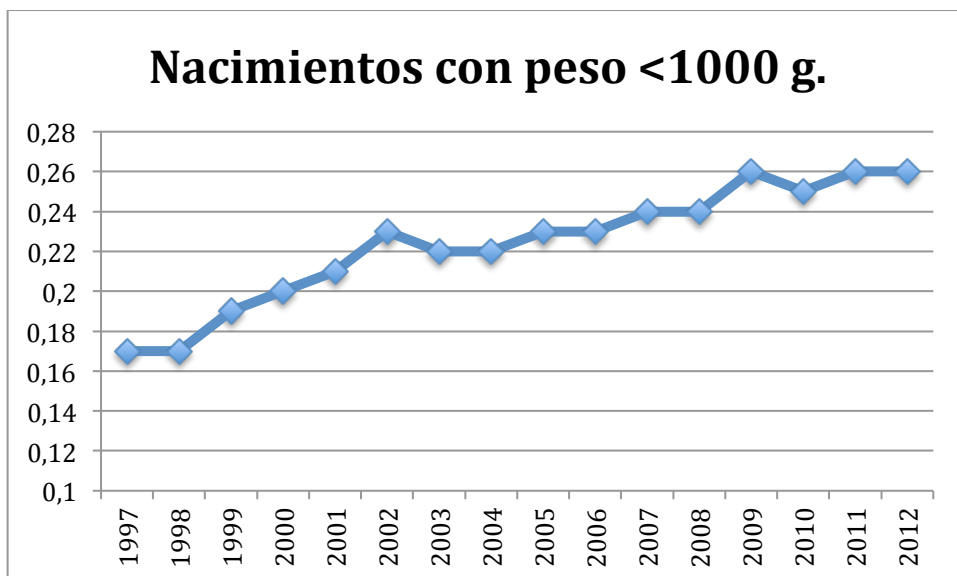


**Figura 3. Tasa de nacimientos extremadamente prematuros (%) (nacidos con menos de 28 semanas de gestación) en España (1997-2012). INE.**

La misma tendencia presentan las gráficas de evolución de las tasas de recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento (RNMBP), es decir los nacidos con un peso inferior a 1500 gramos y con extremado bajo peso al nacimiento (RNEBP), aquellos con un peso inferior a 1000 gramos (figuras 4 y 5) (2).



**Figura 4. Tasa de nacimientos con muy bajo peso (%) (peso al nacimiento inferior a 1500 gramos) en España (1997-2012). INE.**



**Figura 5. Tasa de nacimientos con extremado bajo peso (%) (peso al nacimiento inferior a 1000 gramos) en España (1997-2012). INE.**

Como se ha señalado la prematuridad es la primera causa de muerte en niños por debajo de los 5 años. La OMS estima que aproximadamente un millón de niños fallece cada año por complicaciones relacionadas con la prematuridad. Además muchos supervivientes presentan discapacidad, incluyendo alteraciones en el aprendizaje y problemas visuales y auditivos.

La desigualdad en las tasas de supervivencia son una constante en todo el mundo, así en lugares con escasos recursos, la mitad de los recién nacidos con menos de 32 semanas fallecen por la falta de medios y cuidados coste – efectivos como el calentamiento, apoyo a la lactancia materna, cuidados básicos en las infecciones y problemas respiratorios. En cambio en los países con recursos elevados, la mayoría de estos recién nacidos sobreviven. Si hablamos de recién nacidos prematuros (RNPT) extremos, es decir los nacidos con menos de 28 semanas de gestación, las diferencias son dramáticas con una mortalidad superior al 90% en los países con recursos reducidos mientras que la mortalidad en los países más avanzados se ha reducido por debajo del 10% en esta población (1).

El aumento de los nacimientos prematuros, fundamentalmente aquellos con menor edad gestacional es una constante en la mayoría de países que comunican la evolución de las tasas en los últimos años como es el caso de España. Las posibles causas incluyen el incremento de la edad materna, nivel socioeconómico bajo, la presencia de problemas de salud materna como la diabetes y la hipertensión arterial y un mayor uso de tratamientos por infertilidad que incrementan las tasas de gestaciones múltiples. Sin embargo, el mecanismo que subyace a estas asociaciones perfectamente reconocidas es desconocido. En la actualidad si conocemos al menos alguno de los mecanismos que provocan un parto prematuro, como la infección intrauterina y la inflamación debido a que son comunes en un buen número de partos prematuros (3,4).

El coste de un nacimiento prematuro es muy elevado. En Estados Unidos se estima que el coste total que suponen los nacimientos prematuros supone 5.8 billones de dólares (un 57% del coste total de la asistencia neonatal) (5). Los costes varían en función de la edad gestacional, así el coste estimado de un recién nacido prematuro de 25 semanas de gestación es de unos 250000 dólares (6). Durante la estancia en las unidades de

Neonatología los altos costes de la asistencia de los recién nacidos muy prematuros y prematuros extremos es paralelo a sus requerimientos de soporte ventilatorio (6).

A los costes relacionados con la asistencia neonatal hay que añadir los derivados de aquellas secuelas relacionadas con la prematuridad, fundamentalmente respiratorias y neurológicas. En la tabla 1 se presentan las complicaciones / secuelas más prevalentes pre-alta de la unidad de Neonatología y neurológicas a los 2 años de edad en los estudios de morbilidad del año 2013 (7) y de seguimiento de la cohorte 2002 – 2007 (8) de la red SEN1500 de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo).

**Tabla 1. Complicaciones / Secuelas en RNMBP\* de la red SEN1500**

<u>Estudio morbilidad 2013</u>	
<b>Displasia broncopulmonar (DBP)</b>	<b>34.9%</b>
<i>Moderada – grave</i>	<i>18.7%</i>
<b>Enterocolitis necrosante (ECN)</b>	<b>6.5%</b>
<i>Necesidad de cirugía</i>	<i>4.3%</i>
<b>Retinopatía de la prematuridad (ROP)</b>	<b>20.4%</b>
<i>Necesidad de tratamiento</i>	<i>4.3%</i>
<b>Hemorragia intraventricular (HIV)</b>	<b>24%</b>
<i>Grave (grados III – IV)</i>	<i>8.1%</i>
<b>Leucomalacia periventricular (LPV)</b>	<b>4.4%</b>
<i>Quística</i>	<i>2.4%</i>

\* RNMBP (Recién nacidos de muy bajo peso)

<u>Estudio Seguimiento 2002-2007</u>	
<b>Parálisis cerebral*</b>	<b>4.56%</b>
<b>Dificultad motora</b>	<b>6.96%</b>
<b>Dificultad visual</b>	<b>5.21%</b>
<i>Ceguera</i>	<i>0.5%</i>
<b>Dificultad audición</b>	<b>2.41%</b>
<b>Dificultad comunicación</b>	<b>5.23%</b>
<b>Dificultad expresión</b>	<b>17.34%</b>
<b>Desarrollo patológico</b>	<b>12.37%</b>

\* Se asoció de forma significativa con LPV, ROP grave y DBP.

## 2. CONSECUENCIAS RESPIRATORIAS DE NACER PREMATURO

El desarrollo pulmonar normal requiere de una serie de sucesos orquestados de forma cuidadosa que se pueden ver comprometidos por una gran variedad de factores prenatales y postnatales asociados con el parto prematuro. Debido a ello la enfermedad respiratoria sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los RNPT.

Las consecuencias respiratorias incluyen el reto inmediato de iniciar la respiración con unos pulmones poco desarrollados que generalmente se manifiesta con síndrome de distres respiratorio (SDR), y a largo plazo, con la persistencia de anomalías pulmonares. Los tratamientos para prevenir la enfermedad pulmonar neonatal permiten en la actualidad la supervivencia de RNPT incluso de hasta 22 semanas de gestación, pero no sin consecuencias.

Los RNPT presentan riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica (EPC) / DBP. Los pulmones de aquellos niños que fallecen como consecuencia de DBP presentan inflamación y alveolos más grandes y en menor número que los pulmones normales, así como un desarrollo vascular pulmonar anómalo. En la actualidad se conoce cada vez más sobre la contribución de la inflamación intrauterina a la etiología de la DBP (3,4).

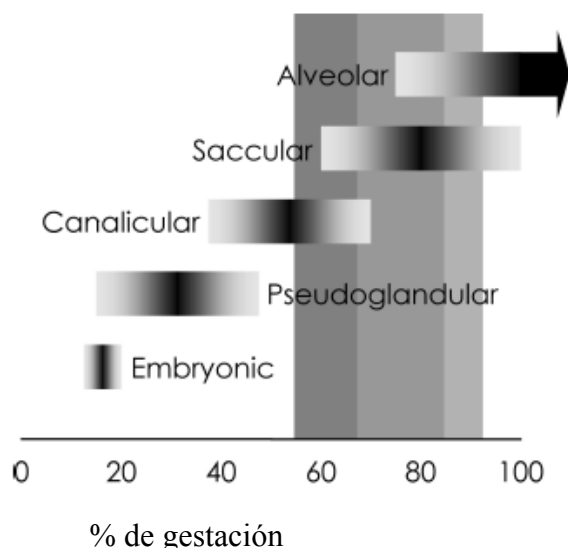
La alteración de la función pulmonar se ha comunicado en estudios de seguimiento de RNPT sobre todo en edad escolar y adolescencia. Un descenso en los flujos espiratorios se ha asociado con la prematuridad (9-11), si bien la función pulmonar parece más afectada en supervivientes de SDR y DBP (12,13), previsiblemente por la persistencia de las anomalías en la estructura del parénquima pulmonar y la vía aérea. Sin embargo estrategias que no lograron mejorar la evolución respiratoria en términos de DBP si parecen mejorar la función pulmonar en edades avanzadas de la infancia (14), de manera que no está suficientemente aclarada la asociación de DBP y función pulmonar. Probablemente conocer la influencia del compromiso respiratorio en la etapa neonatal en la función pulmonar en etapas más precoces (lactante y preescolar) podría ser de utilidad.

## 2.1 Consecuencias respiratorias postnatales del nacimiento prematuro

### 2.1.1 Síndrome de distres respiratorio

La maduración estructural y bioquímica del pulmón fetal no ocurre hasta fases avanzadas de la gestación. La deficiencia de surfactante y la inmadurez estructural del pulmón prematuro contribuyen al SDR neonatal; lo que se ve reflejado en la asociación entre la edad gestacional al nacimiento y la incidencia de SDR (3,6). Los síntomas del SDR incluyen taquipnea, retracción torácica y cianosis y la radiografía de tórax muestra la imagen típica en vidrio esmerilado.

El parto prematuro extremo se corresponde con el estadio canalicular del desarrollo pulmonar (figura 6), donde la vascularización del denso mesénquima se encuentra en su fase inicial y existe una pobre diferenciación entre las células epiteliales de la vía aérea entre tipo I (a través de las cuales tiene lugar el intercambio gaseoso) y las tipo II (células productoras de surfactante). El parto muy prematuro coincide con el estadio sacular del desarrollo pulmonar; la barrera hemato – gaseosa ha iniciado su adelgazamiento en este fase, la vascularización es incompleta y las células epiteliales tipo II son inmaduras (15). En estas etapas la mayoría de los recién nacidos requieren soporte ventilatorio (6).



**Figura 6. Estadios del desarrollo pulmonar. Las columnas verticales representan periodos de gestación (prematuro extremo, muy prematuro, prematuro moderado). Modificado de Pringle et al, 1986 (15).**

### **2.1.2 Prevención del Síndrome de distres respiratorio**

Dos estrategias utilizadas en la medicina perinatal han contribuido a reducir de forma drástica la incidencia e impacto del SDR. La administración de esteroides antenatales a las mujeres con riesgo de un parto prematuro reduce el riesgo de SDR en el recién nacido aproximadamente un 50% (16), y la administración de surfactante a los neonatos prematuros reduce la gravedad del SDR, la progresión de la enfermedad respiratoria y la incidencia de muerte (17-19).

### **2.1.3 Inducción de la maduración del pulmón prematuro**

La evidencia a partir de estudios experimentales en modelos animales indican que la maduración funcional del pulmón prematuro inducida por los corticoides se debe primariamente a cambios estructurales y que los incrementos en la producción de surfactante tras dicho tratamiento son relativamente pequeños y transitorios (20). Así que, la deficiencia de surfactante (el principal responsable del SDR) podría no ser adecuadamente tratado mediante el uso de esteroides antenatales; el hecho de que el SDR se prevenga en sólo un 50% de los casos por los corticoides antenatales lo pone de manifiesto.

Los cambios estructurales inducidos por los esteroides antenatales dan lugar a un adelgazamiento de las paredes alveolares y unos alveolos más grandes y menores en número que los del tejido pulmonar normal (21). Aunque los beneficios en el periodo neonatal inmediato son evidentes, estos efectos estructurales podrían tener consecuencias adversas a largo plazo porque este fenotipo es característico de DBP. De hecho un metaanálisis con tres ensayos randomizados controlados demuestra que los esteroides antenatales no reducen el riesgo de DBP (16). Por ello la estrategia ideal para inducir la maduración del pulmón prematuro está todavía pendiente de ser descubierta.

Hoy en día es un hecho que muchos partos prematuros se asocian a inflamación intrauterina, y que dicha inflamación / infección intrauterina se asocia a una reducción del riesgo de SDR en algunas cohortes de RNPT (22,23). Usando un modelo de corioamnionitis, basado en la administración de lipopolisacáridos (LPS) de E. coli, se pudo comprobar cómo la inflamación del pulmón fetal causaba una mejoría



sorprendente en la función pulmonar (24), debido primariamente al incremento del surfactante pulmonar (25). La maduración pulmonar inducida por la administración de LPS intraamniótica se debe probablemente a la liberación de mediadores locales de la respuesta inflamatoria que actuarían directamente en el tejido pulmonar (26,27), más que de un incremento de esteroides endógenos (28,29). La inyección intraamniótica de la citoquina pro-inflamatoria interleukina – 1 (IL-1) tiene efectos similares inflamatorios y de maduración en el pulmón prematuro que la administración de LPS (30), a diferencia del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) (31). Los esteroides antenatales y la inflamación comparten probablemente la activación de distintas rutas ya que las respuestas se incrementan al combinarse ambas opciones (32), sin embargo, estudios observacionales sugieren que la reducción del riesgo de SDR asociado a la corioamnionitis no se reduce más por la administración de esteroides antenatales (33). La opción de inducir la maduración pulmonar mediante la explotación de las rutas de inflamación en humanos parece lejana; la reducción del riesgo de SDR asociado a la inflamación se acompaña con un incremento del riesgo de DBP (23), y se han observado cambios propios de la DBP en la estructura pulmonar y el sistema surfactante en corderos prematuros tras la exposición intrauterina a la inflamación (34).

#### **2.1.4 Enfermedad pulmonar crónica del recién nacido prematuro**

La DBP fue descrita por primera vez en 1967 por Northway (35) como una forma de enfermedad pulmonar crónica del RNPT, atribuible a los efectos dañinos de las altas concentraciones de oxígeno y presiones en la vía aérea usadas durante la ventilación mecánica. Estudios experimentales demostraron el papel de estos factores en la etiología y patología de la DBP (36). Esta forma clásica de DBP es infrecuente en la actualidad debido al uso de esteroides antenatales, surfactante y estrategias ventilatorias poco agresivas (“gentle ventilation”). En su lugar, una “nueva DBP” (37), ha surgido afectando a los más inmaduros entre los RNPT. Estos recién nacidos podrían padecer inicialmente una forma leve de enfermedad respiratoria o incluso no padecerla, pero desarrollarían posteriormente necesidades crecientes de soporte ventilatorio; los estudios patológicos en casos con un desenlace fatal revelan pulmones con un menor número y mayor tamaño de los alveolos que los controles así como un desarrollo vascular alterado (37). Este fenotipo de “nueva DBP” se observa en modelos experimentales a pesar del uso de surfactante y una ventilación poco agresiva (38).

Desde hace años existe cada vez más evidencia de que la DBP se asocia con inflamación pulmonar originada en la vida fetal (37,39). La colonización traqueal por microorganismos en el momento del nacimiento se asocia con un riesgo aumentado de DBP (22,40). Así por ejemplo en un modelo experimental tras inyección intra-amniótica de ureaplasma urealyticum y ventilación durante 14 días, se observa una función pulmonar más dañada así como una histopatología más alterada que los controles, demostrando que la infección prenatal empeora los resultados respiratorios postnatales (41).

Las características fisiopatológicas de la DBP sugieren que el desarrollo estructural del pulmón se ha detenido en un estadio inmaduro y que la normal formación de septos y alveolarización ha sido inhibida (42). En el pulmón neonatal, la alveolarización puede verse inhibida por la inflamación, esteroides e hiperoxia (43), cada uno de los cuales es una consecuencia del manejo estándar de muchos RNPT. El daño prenatal puede también inhibir la alveolarización; la administración materna de esteroides y la inyección intraamniótica de LPS provocan como resultado un menor número y mayor tamaño de los alveolos en relación al pulmón normal (44). Es interesante comprobar cómo los pulmones fetales son capaces de normalizar su desarrollo tras un periodo de inhibición de la alveolarización si el parto no tiene lugar hasta más tarde en la gestación (21,45). Lamentablemente, la normalización de la estructura pulmonar tras el nacimiento prematuro es más difícil de alcanzar.

## **2.2 Preservación del desarrollo pulmonar normal tras el nacimiento prematuro**

En los últimos años, una gran variedad de estrategias ventilatorias se han desarrollado para el manejo del RNPT, con el objetivo de reducir el daño pulmonar y evitar la DBP.

Los estudios experimentales demostraron que la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) mejoraba la función respiratoria y provocaban menos inflamación que la ventilación con presión positiva cuidadosa (con niveles bajos de oxígeno y volúmenes), aunque la inhibición de la alveolarización ocurría usando ambas estrategias (46). Los hallazgos clínicos son consistentes con estos hallazgos; los metaanálisis de ensayos controlados randomizados han mostrado que la VAFO no reduce el riesgo de DBP (47).

La comparación de las tasas de DBP en diferentes unidades de Estados Unidos en los ochenta mostró que el uso de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en la Universidad de Columbia se asociaba con unos resultados mejores en RNPT y una menor incidencia de DBP (48). Esta observación llevó a la realización de un gran número de investigaciones experimentales y clínicas sobre el uso de CPAP en RNPT. Así, se ha demostrado en estudios experimentales que existe de forma inicial una menor inflamación en los pulmones de corderos bajo CPAP desde el nacimiento frente a los ventilados mecánicamente (49). Estos resultados demuestran que la preservación del desarrollo pulmonar normal en RNPT es una posibilidad y apoya el uso más rutinario de la CPAP nasal como hemos visto en los últimos años y que posteriormente se comentará en otro apartado de esta introducción.

### **2.2.1 Disfunción del surfactante en la displasia broncopulmonar**

Además de la deficiencia e inmadurez estructural pulmonar asociada al nacimiento prematuro, la composición y función del surfactante que está presente en los pulmones de los RNPT puede ser anormal. Los niveles de proteína SP-A, SP-B y SP-C en muestras de aspirado traqueal recogidas en RNPT de dos días de vida son sólo una fracción de las concentraciones en RNPT mayores de una semana, que son comparables a los niveles del adulto (50). En RNPT con un deterioro del estado respiratorio, los niveles de SP-A, SP-B y SP-C están reducidos y la función del surfactante comprometida (51). Mientras que la administración de surfactante exógeno mejora los resultados en RNPT, la función del surfactante no se normaliza con los surfactantes sintéticos (52). El surfactante exógeno extraído de pulmones animales contiene SP-B y SP-C, que son esenciales a la hora de conferir las propiedades tenso activas al surfactante, y estas preparaciones son superiores a las versiones sintéticas que carecen de dichas proteínas (53).

### **2.3 Consecuencias respiratorias a largo plazo del nacimiento prematuro**

Como se ha señalado existen estudios que examinan la función pulmonar en niños con antecedente de prematuridad, si bien es cierto que la mayoría de dichos estudios se realizan en la infancia tardía y adolescencia, existiendo pocos datos en relación a la función pulmonar en etapas más precoces, lactante y etapa pre-escolar y lo mismo

ocurre con la edad adulta. La impresión general de todos estos estudios es que aquellos niños con antecedente de prematuridad presentan tasas mayores de enfermedad respiratoria en relación a recién nacidos a término, alteración de flujos espiratorios, reducción de la capacidad de difusión y mayor reactividad de la vía aérea (9-11). Estos efectos adversos parecen exacerbarse en relación a los antecedentes de SDR o DBP (12,13). La DBP en la infancia, adolescencia y edad adulta se asocia también a obstrucción y mayor reactividad de la vía aérea (54). Estas consecuencias respiratorias adversas probablemente son consecuencia de la persistencia de anomalías estructurales.

### **3. DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable. Esta enfermedad sigue constituyendo una de las secuelas más frecuentes de la prematuridad, aun cuando existe una tendencia disminuir su incidencia, debido a reducirse la exposición a la inflamación del feto y del RNPT, usar concentraciones de oxígeno cada vez menores desde el nacimiento, hacer un manejo menos invasivo de la asistencia respiratoria y mejorar el estado nutricional de los recién nacidos más inmaduros, en especial los que nacen con peso inferior a 1000 gramos. Pero esta tendencia a disminuir su incidencia no se observa en todas las series, siendo una de las posibles explicaciones de este efecto el empleo de diferentes definiciones o la aplicación de distintos criterios de “normalidad” en la oxigenación (55).

En la mayoría de los casos, el diagnóstico clínico es sencillo, manifestándose como un incremento del trabajo respiratorio y la necesidad de administrar suplementos de oxígeno para mantener una adecuada oxigenación. Sin embargo, esta expresión clínica no siempre es interpretada de forma uniforme y plantea dificultades a la hora de definir la presencia o no de alteraciones en la función pulmonar. Por ello, los términos empleados a lo largo de los últimos años han ido cambiando, intentando identificar mejor a los recién nacidos con DBP.

Como ya se ha señalado en el apartado anterior, su primera descripción fue hecha por Northway (35) en 1967 como la secuela final del distres respiratorio del recién nacido tratado con ventilación mecánica. Esta primera descripción hacía referencia a recién nacidos de 34 semanas de gestación y pesos de 2200 gramos, con una mortalidad del 67%. A la vez que esta primera descripción, aparecieron otras que hacían referencia a la misma forma de evolución de los cuadros de insuficiencia respiratoria en prematuros (56). Las consecuencias de la inmadurez pulmonar se hacían más manifiestas al emplear altas concentraciones de oxígeno (57) y presiones elevadas en los respiradores (58) en una época en la que el uso de esteroides antenatales y de surfactante exógeno postnatal no era todavía posible. Desde aquella época hasta los tiempos actuales, hemos asistido a un incremento impensable en la supervivencia de los recién nacidos más inmaduros, además de a una reducción notable en sus secuelas. Este hecho ha dado lugar a que presenciemos otra forma de enfermedad pulmonar, quizás menos grave y que probablemente tenga una fisiopatología diferente (37, 59); la que antes hemos denominado como “nueva DBP” y que en los modelos experimentales en monos nacidos prematuramente en los que sí se emplearon esteroides antenatales, surfactante postnatal, concentraciones bajas de oxígeno y una ventilación mecánica poco agresiva (38), se ha podido comprobar cómo existe un daño pulmonar caracterizado por la interrupción del crecimiento pulmonar distal que afecta tanto a la vía aérea como a los vasos sanguíneos, y que se manifiesta fisiológicamente como una reducción en la superficie de intercambio gaseoso con limitación funcional al ejercicio, hipertensión pulmonar y pobre tolerancia a las infecciones respiratorias (60).

Esta nueva forma de expresión de esta enfermedad se correlaciona con el hecho de que hasta dos tercios de los recién nacidos que desarrollan DBP no han tenido una enfermedad pulmonar importante al nacer (61).

El cambio de la expresividad clínica a lo largo de los últimos años ha motivado, en gran medida, que el diagnóstico clínico sea a veces complejo y ha contribuido a los cambios en las definiciones de la DBP.

### 3.1 Definiciones y clasificación

#### 3.1.1 Definiciones de displasia broncopulmonar

En 1975, Kraus et al (62) introdujeron el término insuficiencia respiratoria crónica de la prematuridad; esta descripción se usó para un grupo de pacientes en los que, teniendo un cuadro de distres respiratorio, los síntomas persistían durante más de 2-4 semanas y finalmente se recuperaban.

En la década de los años setenta, se sugirió que la definición de DBP tuviera en cuenta un antecedente de enfermedad aguda al nacer, con necesidad de ventilación mecánica durante los primeros días y la necesidad de oxígeno al mes de vida postnatal junto con cambios radiológicos indicativos de esta enfermedad en este momento (63,64).

En 1978 en una conferencia del Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo humano Norteamericano (NICHD) (65) surge la controversia entre EPC y DBP, eligiéndose finalmente este segundo término, ya que hace referencia de forma más precisa a la etiología de la enfermedad en RNPT con insuficiencia respiratoria y que desarrollan la enfermedad crónica, estableciéndose su etiología multifactorial (tabla2).

**Tabla 2. Causas de enfermedad pulmonar crónica en el recién nacido.**

---

<i>Recién nacido prematuros</i>
Displasia broncopulmonar (vieja y nueva)
Prematuridad
Situación tras síndrome de distres respiratorio

---

<i>Recién nacido término o casi término</i>
Neumonía o sepsis
Síndromes de aspiración
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Hipoplasia pulmonar
Hernia diafragmática
Cardiopatía congénita

---

En 1988, Shennan et al (66) sugirieron que la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual definía mejor clínicamente la DBP y era un mejor predictor que la necesidad de oxígeno al mes de vida, de la función pulmonar alterada durante la infancia en aquellos RNMBP y menores de 32 semanas de gestación. Estos autores recomendaron el término EPC para definir esta situación.

La recomendación tras el consenso del NICHD sobre el uso de esteroides prenatales en 1994 ha sido uno de los puntos de inflexión en la reducción de la gravedad de los cuadros de distres respiratorio de los prematuros (67) y junto con la generalización del empleo de surfactante postnatal permitieron cada vez más un manejo menos agresivo de la insuficiencia respiratoria de la prematuridad, no solo en cuanto a usar parámetros menos agresivos en los respiradores, sino concentraciones más bajas de oxígeno al comprobarse que aun pequeñas concentraciones de oxígeno son capaces de producir daño celular por la producción de radicales libres. Todo esto ha dado lugar a un cambio en la expresión de la enfermedad, conocida desde 1999 como la nueva DBP (42), hasta el momento actual, en el que además se ha reducido extraordinariamente el uso de ventilación invasiva en estos pacientes desde los primeros momentos tras el nacimiento (68).

Estos hechos han motivado que actualmente los pacientes que desarrollan DBP en la mayoría de los casos no presentan cambios importantes en la radiología pulmonar y además las pruebas de función pulmonar pueden ser muy variables. Es por ellos que en la conferencia de consenso de junio de 2000 se establecieron nuevas recomendaciones para el diagnóstico de DBP, publicadas en 2001 (37). Igualmente, quedó establecido que se debe de reservar el término DBP para esta condición clínica y evitar el uso de EPC, que refleja otras múltiples causas de enfermedad que pueden ocurrir en la infancia.

### **3.1.2 Escala de gravedad de la displasia broncopulmonar**

Uno de los grandes avances de la definición de consenso del NICHD en el año 2000 (37) fue graduar la gravedad de la enfermedad pulmonar, definiéndose 3 formas, leve, moderada y grave, según la necesidad de oxígeno y/o la asistencia respiratoria en el momento del diagnóstico. Esto es importante, ya que las formas más graves de DBP se

asocian a peor pronóstico y a mayor número de secuelas (69-71). Igualmente, se ha demostrado una clara relación de la gravedad de la enfermedad respiratoria con la edad gestacional, siendo precisamente las formas más graves las que ocurren en los que tienen menor edad gestacional (72).

Se consensuó que aquellos recién nacidos que habían necesitado tratamiento con oxígeno durante más de 28 días, aun cuando no lo necesitaran ya a las 36 semanas postmenstruales, deben de considerarse afectados de DBP, ya que pueden tener una lesión pulmonar residual. Y esto es importante, ya que algunos centros no diagnostican a estos niños de DBP si a las 36 semanas postmenstruales no necesitan oxígeno suplementario, pero en muchos casos tienen radiología pulmonar anómala, han recibido tratamientos con diuréticos o broncodilatadores y son claros candidatos a profilaxis con palivizumab. Además, esta población de niños con formas leves de DBP es una población de riesgo para desarrollar hiperreactividad bronquial y asma, y es importante diagnosticarlos y hacer un seguimiento respiratorio de ellos (73) para identificar precozmente a aquellos con alteración en su capacidad respiratoria (74).

En resumen, la conferencia estableció que la necesidad de oxígeno durante los primeros 28 días de vida representa el mayor valor predictivo de la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual y, por lo tanto, de tener una DBP. Por ello quedó establecido que el diagnóstico debía de basarse en la necesidad de oxígeno durante 28 días y la situación clínica a las 36 semanas de edad postmenstrual o en el momento del alta hospitalaria, lo que tuviera lugar antes.

Se diferenciaron dos grupos para el diagnóstico según la edad gestacional: los nacidos con menos de 32 semanas de gestación y los mayores o iguales a 32 semanas. En todos ellos, el común denominador era la necesidad de  $FiO_2 > 0.21$  durante al menos 28 días, siendo el momento del diagnóstico para los menores de 32 semanas de gestación las 36 postmenstruales, y para los de 32 semanas de gestación o mayores, los 56 días de vida postnatal o el alta, lo que tuviera lugar antes.

Así se definieron, en los menores de 32 semanas de gestación, las formas leves como aquellas que tras 28 días de necesitar oxígeno suplementario este ya no era necesario a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta; las formas moderadas, como aquellas en



las que en este momento el paciente necesita  $FiO_2 < 0.3$ , y las formas graves cuando es necesario una  $FiO_2 > 0.3$  y/o necesitan presión positiva continua (CPAP nasal o ventilación mecánica).

Para aquellos nacidos con 32 semanas de gestación o más, se aplican los mismos criterios de necesidad de oxígeno, pero se establece el momento del diagnóstico a los 56 días de vida postnatal o al alta, lo que tuviera lugar antes. No se consideró necesario, en la conferencia de consenso, incluir la presencia de alteraciones radiológicas para el diagnóstico, ya que estas no aumentan la sensibilidad o la especificidad en el diagnóstico (70).

### **3.1.3 Test de reducción de oxígeno y definición fisiológica**

En algunas situaciones, la definición basada exclusivamente en la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas postmenstruales puede sobreestimar el diagnóstico de DBP, ya que recién nacidos que están con oxígeno suplementario podrían mantener una Saturación de oxígeno ( $SaO_2$ )  $> 90\%$  si respiran aire ambiente. Por ello y con el objetivo de disminuir la variabilidad entre centros en el diagnóstico de DBP se introdujo la definición fisiológica de DBP consistente en la realización de un test de reducción de oxígeno al llegar a las semana 36 postmenstrual para aquellos pacientes que necesitan oxígeno suplementario pero con una  $FiO_2 < 0.3$  para mantener una  $SaO_2 > 90\%$ , y para aquellos otros que, necesitando una  $FiO_2 > 0.3$ , tienen una  $SaO_2 > 96\%$ .

Este test se ha mostrado fiable y seguro (70,75,76). Fue descrito en 2003 y posteriormente validado en 2004 (75,76). Aquellos bebés que entre las 35 y 37 semanas de edad postmenstrual dependen de  $FiO_2 > 0.3$  y/o presión positiva (ventilación mecánica o CPAP) para mantener una  $SaO_2$  entre el 90 y 96% se diagnostican de DBP sin necesidad de realizar ningún test. Para aquellos niños con formas leves, este test lógicamente no es necesario y el diagnóstico queda establecido a los 28 días de tratamiento con oxígeno.

El test de reducción de oxígeno, como originalmente fue descrito, incluye la reducción de la  $FiO_2$  lentamente, hasta llegar a aire ambiente. Si está respirando en cámara abierta, reduciéndose en un 2% cada vez hasta aire ambiente y si está respirando con cánulas

nasales disminuyendo el flujo, lo que condiciona descensos de la  $FiO_2$  del 20% hasta alcanzar el 0.21 y, posteriormente, se retiran las cánulas nasales (75). No se tiene en cuenta la administración de oxígeno durante la alimentación.

La graduación de la DBP queda establecida en una forma moderada si falla el test de reducción de oxígeno al no poder mantener una saturación  $> 90\%$  respirando aire ambiente. Este test se debe realizar con monitorización continua cardiorrespiratoria y de pulsioximetría, y comprende 4 fases: una basal, otra de reducción, otra de aire ambiente y finalmente vuelta a la  $FiO_2$  inicial. Los periodos de descenso de la concentración de oxígeno deben tener una duración de unos 5 minutos, y la duración del tiempo de respirar aire ambiente unos 60 minutos.

Una discusión abierta actualmente es cuál debe ser la  $SaO_2$  objetivo en los RNPT en los que se está administrando oxígeno suplementario, ya que en función de la saturación elegida el diagnóstico de la enfermedad se verá modificado, pero también posiblemente la supervivencia y las secuelas (77-81). Parece razonable que, hasta no disponer de evidencia suficiente, se siga empleando el rango de saturación establecido en la definición fisiológica del 88-92% para suspender la administración de oxígeno suplementario (76).

Aún aplicando un diagnóstico homogéneo de DBP, sigue existiendo una gran variabilidad entre centros (82). Sin embargo, no podemos olvidar que, por el simple hecho de nacer prematuro, el desarrollo pulmonar es diferente, más aun en aquellos nacidos con pesos extremadamente bajos ( $<1000$  g) y que muy probablemente ya solo por esta condición la capacidad respiratoria puede verse afectada, no solo inicialmente, sino en un futuro, más aun si existe un diagnóstico previo de DBP (83,84), por lo que muy probablemente nos enfrentemos a la necesidad de reevaluar las definiciones de la DBP.

**Tabla 3. Clasificación por grados de la displasia broncopulmonar.**

<i>Grado / gravedad</i>	<i>Definición</i>
<b>1 / leve</b>	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días pero respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional.
<b>2 / moderada</b>	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y FiO <sub>2</sub> < 30% a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional.
<b>3 / grave</b>	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y FiO <sub>2</sub> > 30% y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional.
<b>1.F / leve</b>	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y documentar SaO <sub>2</sub> > 90% con aire ambiente a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional.
<b>2.F / moderada</b>	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y necesidad documentada de FiO <sub>2</sub> < 30%, basada en el fallo para mantener una SaO <sub>2</sub> > 90% tras un test de reducción de oxígeno reglado a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional.
<b>3.F / grave</b>	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y FiO <sub>2</sub> > 30% basado en una SaO <sub>2</sub> de oxígeno y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional.

F: Definición fisiológica

De Sánchez-Luna M y Comité de Estándares de la SENEo, 2013 (55).

### **3.1.4 Recomendaciones del Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (55)**

1. Evitar el uso del término genérico de EPC y referirse a DBP para definir esta entidad.
2. Mantener la definición de consenso de DBP (37), como:
  - Necesidad de oxígeno suplementario durante  $\geq 28$  días y situación clínica a las 36 semanas de edad postmenstrual o en el momento del alta en los menores de 32 semanas de gestación, y a los 56 días de edad cronológica para los nacidos con 32 o más semanas de gestación, para definir el estadio o gravedad.
  - Clasificar por grados o definir el estadio de la misma en el momento del diagnóstico (Tabla 3). Aun cuando claramente existe una correlación entre la gravedad de la DBP en el momento del diagnóstico y la evolución posterior (71), el empleo de los términos leve, moderada y grave puede tener implicaciones que generen ansiedad y estrés sobre la calidad de vida futura de los pequeños afectados de DBP, por lo que puede ser más óptimo utilizar grados 1,2 y 3 en lugar de leve, moderada o grave (85,86).
3. Confirmar la dependencia del oxígeno suplementario mediante la aplicación de un test de reducción de oxígeno para el diagnóstico cuando a las 36 (35-37) semanas de edad postmenstrual sea necesario administrar una  $FiO_2 < 0.3$  para mantener una saturación de oxígeno entre el 90 y el 96%, o cuando esta sea superior al 96% con una  $FiO_2 > 0.3$ .
4. Mientras no exista nueva evidencia, mantener el límite inferior de saturación en estos pacientes entre el 88 y el 92% para definir la necesidad de oxígeno suplementario.

### **3.2 Incidencia de la displasia broncopulmonar**

Recientemente la red neonatal israelí comunicó resultados de todos los RNMBP nacidos en Israel entre 2000 y 2010 y que sobrevivieron a las 36 semanas de edad gestacional (n=12139) (87). En base en este caso a la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de gestación (grados moderado y grave de la clasificación de DBP), el 13.7% de los RNMBP y el 31% de los RNEBP cumplían este criterio. En las redes canadienses

y japonesas, las tasas de DBP entre 2006 y 2008 fueron de 12.3% y 14.5%, respectivamente, entre los RNMBP supervivientes (88). En la red Vermont Oxford, las tasas anuales de DBP en RNMBP oscilan entre 26.2% y 30.4% entre 2000 y 2009 (n=305770) (89). La red americana (NICHD) comparó las tasas de DBP en RNP entre 22 y 28 semanas de gestación utilizando 3 diferentes definiciones (72). Las tasas en base a la definición de consenso fueron más altas (68%), debido a la inclusión de aquellos recién nacidos que recibían oxígeno suplementario durante 28 ó más días, pero se encontraban con aire ambiente a las 36 semanas postmenstruales. Un 42% fue diagnosticado de DBP en base al oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual y un 40% en base a la definición fisiológica (72). En el año 2013 en España según datos de la red SEN1500 la tasa de DBP en RNMBP se situaba en 34.9% en base a la necesidad de oxígeno por más de 28 días de vida, mientras que aquellos que cumplían criterios de DBP moderada – grave representaban el 18.7% (7).

La variabilidad entre centros añade una dificultad adicional en la determinación de las verdaderas tasas de BPD. En los 17 centros de la red NICHD, las tasas de DBP en base a la definición fisiológica variaban desde <10% a >50% en RNPT con pesos menores de 1250 g (90). Una variabilidad semejante se puede observar entre los centros de la red Vermont Oxford (91-94). En 10 áreas europeas la tasa de DBP variaron entre 10.5% y 21.5% para recién nacidos de menos de 32 semanas de gestación en 2003 (92). En todas las unidades neonatales de Corea del sur, las tasas de DBP en RNMBP varían entre el 5 y 50% (93).

Mientras algunas revisiones indican que las tasas de DBP están empezando a disminuir, la mayoría de los estudios sugieren que las tasas se mantienen estables o incluso aumentan durante las pasadas dos últimas décadas, posiblemente debido al aumento de la supervivencia de los RNPT más inmaduros (72, 89, 95-98). Los resultados de dos periodos del estudio EPICure indican que no existen cambios de la tasa de DBP entre 1995 y 2006 para recién nacidos entre 22 y 26 semanas de gestación (99). La red neonatal de la NICHD comunicó tasas de DBP semejantes entre 1995 y 1996, 1997 y 2002, así como 2003 y 2007 (72, 97). Entre 2000 y 2009 las tasas de DBP comunicadas por la red Vermont Oxford en aquellos nacidos con peso entre 501 y 1500 g variaba entre 26.2% y 30.4% sin que existiera un descenso relevante durante ese periodo (89).

### 3.3 Factores de riesgo de displasia broncopulmonar

Se han identificado muchos factores de riesgo potenciales de DBP. Sin embargo, los factores de riesgo verdaderos son difíciles de aislar, particularmente cuando proceden de estudios observacionales, debido a la interrelación con múltiples factores perinatales y neonatales. A continuación discutiremos varios de los mejor descritos o también de los más controvertidos. Otros, incluyendo puntuaciones bajas en el test de Apgar (100), asfixia perinatal (101), aporte elevado de líquidos en los primeros días de vida (100, 102,103), dosis adicionales de surfactante (104), hemorragia intraventricular grave (100), enterocolitis necrosante (100), raza blanca (103), tabaquismo materno (105), historia familiar de asma (106) y factores genéticos (107,108) han sido también asociados con DBP.

#### 3.3.1 Factores de riesgo prenatales

##### 3.3.1.1 Restricción del crecimiento intrauterino

La restricción del crecimiento intrauterino y nacer pequeño para la edad gestacional incrementan el riesgo de DBP. Klinger et al (87) comunicaron un riesgo ajustado para DBP de 2.65; 95% intervalo de confianza (IC), 2.24-3.12, en RNMBP con un peso al nacimiento inferior al percentil 10 para la edad gestacional. Aquellos nacidos en las edades gestacionales menores tenían el mayor riesgo. El estudio ELGAN sobre recién nacidos con edad gestacional extrema encontró una fuerte asociación entre la restricción del crecimiento intrauterino y DBP en niños con menos de 29 semanas de gestación (109). La probabilidad de DBP en esta cohorte fue de aproximadamente 3 veces mayor en aquellos niños con un peso al nacimiento por debajo de una desviación estándar de la media.

##### 3.3.1.2 Ausencia de esteroides antenatales

Los esteroides antenatales aceleran la maduración de los pulmones y otros órganos y constituyen en la actualidad el pilar del tratamiento profiláctico en la amenaza del parto prematuro. A pesar de unas tasas menores de mortalidad, SDR, HIV y otras morbilidades neonatales, las tasas de DBP no han mejorado tras el uso rutinario de los esteroides antenatales (110-112). Es incierto si este hallazgo se debe a una verdadera

ausencia de efecto beneficioso de los esteroides antenatales sobre la DBP o una potencia estadística insuficiente para este resultado. Una reciente revisión de la Cochrane comprobó la reducción de la necesidad de soporte respiratorio, ventilación mecánica o CPAP, tiempo bajo ventilación mecánica y requerimiento de oxígeno suplementario tras el uso de esteroides antenatales (111). Sin embargo las tasas de DBP no se redujeron de forma significativa, riesgo relativo (RR) 0.86; 95% IC, 0.61-1.22. En un estudio observacional Carlo et al (112) comunicaron una ausencia de descenso en las tasas de DBP o del resultado combinado de muerte o DBP en 7808 RNEBP nacidos de madres que habían recibido esteroides antenatales en 23 centros de la red neonatal de la NICHD entre 1993 y 2009.

### 3.3.1.3 Corioamnionitis

La corioamnionitis puede diagnosticarse antes del nacimiento mediante hallazgos como la fiebre materna, elevación del recuento leucocitario y análisis del líquido amniótico para bacterias, mediadores inflamatorios o células inflamatorias. La corioamnionitis histológica es un diagnóstico post-parto que se gradúa mediante la cantidad de células inflamatorias y necrosis (113). El diagnóstico de corioamnionitis clínica no predice de forma clara la presencia o gravedad de la corioamnionitis histológica, que es mucho más común tras un parto muy prematuro. Más aún, el diagnóstico de corioamnionitis histológica no es reproducible entre los patólogos (113).

El diagnóstico de corioamnionitis se correlaciona con la presentación clínica de una gestación en riesgo de parto muy prematuro. La rotura prematura de membranas es un subrogado de la corioamnionitis con una alta concordancia. El parto prematuro de causa desconocida o con un cérvix acortado se asocia frecuentemente con corioamnionitis (114). En varias series, un 50-70% de las mujeres con un parto muy prematuro presentaron corioamnionitis con una incidencia que aumentaba a medida que disminuía la edad gestacional en el momento del parto (114-115).

Los organismos asociados con un parto muy prematuro pueden ser una única especie o una flora polimicrobiana aeróbica y anaeróbica que generalmente es de origen vaginal (116). Más de un 50% de las muestras de líquido amniótico recogidas mediante amniocentesis o tras cesárea en mujeres con rotura prematura de membranas fue

positiva a Ureaplasma (117). Estos organismos normalmente no son considerados patógenos. La ruta generalmente aceptada de la corioamnionitis histológica subclínica asociada a un parto muy prematuro es la colonización ascendente del espacio endometrial – coriónico con extensión a las membranas fetales, el líquido amniótico y finalmente el feto (118). Recientemente se ha sugerido que una colonización epitelial del endometrio podría romper el corioamnios, contaminar el líquido amniótico con la consiguiente extensión a las membranas fetales y el feto (119). La identificación de organismos asociados con corioamnionitis mediante cultivo no refleja la población completa de organismos ya que muchos organismos no cultivables pueden ser identificados mediante PCR (120).

Parece lógico que la respuesta fetal a la corioamnionitis dependerá del organismo y de la duración de la exposición. Sin embargo, en las gestaciones con partos muy precoces no suele existir información clínica que correlacione el organismo o la duración de la exposición con la respuesta fetal. Tanto las bacterias como los productos de la inflamación bañan el corioamnios (tejido fetal) y la piel fetal. El intestino fetal se ve expuesto al líquido amniótico deglutido (118). El líquido amniótico también se mezcla con el líquido pulmonar fetal mediante la respiración fetal provocando exposición pulmonar (27). La funisitis es una infiltración de células fetales inflamatorias alrededor de los vasos del cordón umbilical e indican una respuesta sistémica fetal y quizás una duración mayor de exposición fetal o un organismo más patogénico (121).

*Respuesta del pulmón fetal a la corioamnionitis.* Es fácil imaginar que el resultado de una exposición fetal pulmonar a bacterias y productos inflamatorios sería una neumonía aguda, sin embargo de un total de 9595 recién nacidos de 22 – 28 semanas de edad gestacional entre 2003 y 2007 de la red neonatal de la NICHD, sólo un 2% presentaban un diagnóstico de sepsis precoz con cultivo positivo (72). El diagnóstico de neumonía fue tan infrecuente que no fue comunicado. En cambio, el 25% de esta población presentaba antecedente de rotura prematura de membranas > 24 horas antes del parto y un 48% tenía un diagnóstico patológico de corioamnionitis. Aunque muchos de estos recién nacidos podrían haber tenido una exposición fetal pulmonar, no se reconoció ningún síndrome clínico de infección pulmonar. Sin embargo varios estudios muestran como los aspirados traqueales de recién nacidos expuestos a corioamnionitis y recogidos tras intubación de forma precoz tras el nacimiento, contenían un número



elevado de células pro-inflamatorias, citoquinas y prostaglandinas como indicadores de respuesta fetal pulmonar (23). Concretamente el ureaplasma se ha identificado en un 20-45% de estos RNPT (122). Así que, estos recién nacidos muy prematuros presentan exposiciones pulmonares frecuentes aunque generalmente silentes a la infección / inflamación.

*Corioamnionitis y Síndrome de distres respiratorio.* Ya en 1974 un descenso en la incidencia de SDR se asoció con la rotura prolongada de membranas, marcador de corioamnionitis (123). Watterberg et al comunicaron que los RNPT ventilados expuestos a corioamnionitis histológica presentaba una incidencia menor de SDR, pero en cambio mayor de DBP que los no expuestos a corioamnionitis (23). Lahra comunicó una asociación semejante entre el SDR y la corioamnionitis histológica o corioamnionitis con funisitis (124). Sin embargo otros autores, aunque menos frecuentemente, comunicaron asociación de corioamnionitis con un peor resultado pulmonar. Así Hitti et al (125) refirieron que alto niveles de TNF- $\alpha$  en líquido amniótico se correlacionaban con una ventilación postnatal más prolongada, sugiriendo un daño pulmonar precoz y persistente secundario a la corioamnionitis. Ramsey et al (126) también demostraron que la corioamnionitis aumentaba las morbilidades neonatales. Y por último, algunas series como la de la red neonatal canadiense comunicó que la corioamnionitis no era un marcador predictivo para el SDR (127).

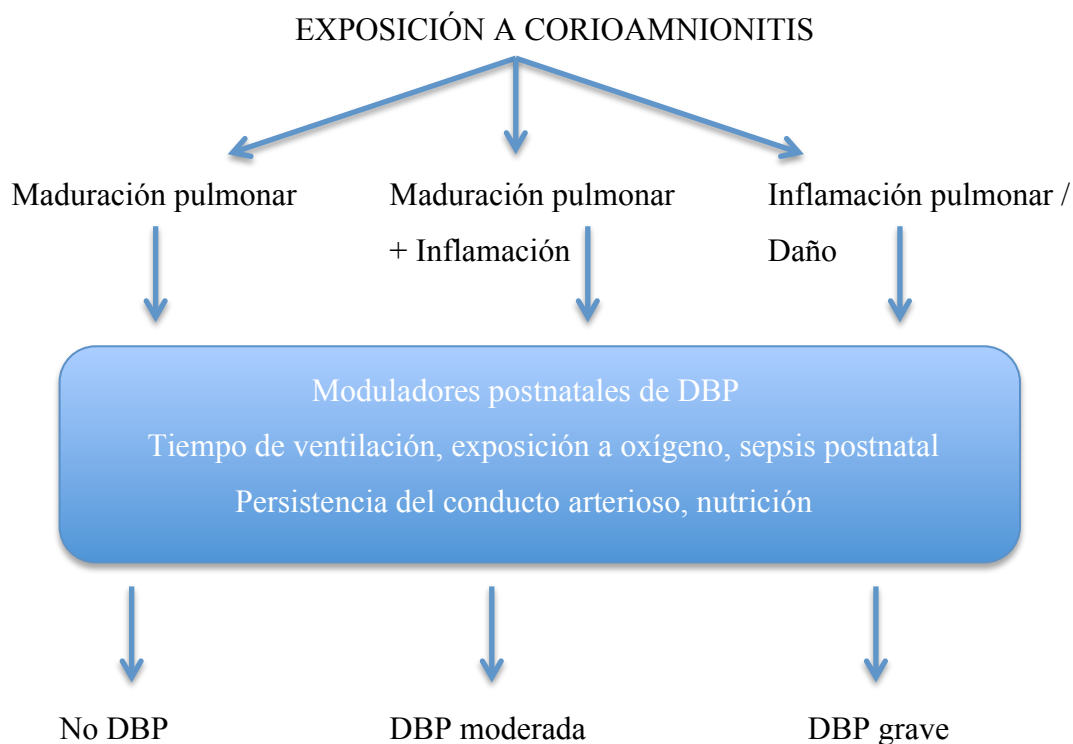
Probablemente estas discrepancias estén relacionadas con varios hechos:

- El diagnóstico de corioamnionitis era impreciso y no incluía información sobre la duración, intensidad, o microorganismos que contribuyeron a la exposición.
- No se hizo ningún intento de establecer un diagnóstico específico de deficiencia de surfactante como causa del distres respiratorio.
- El diagnóstico de SDR fue impreciso y probablemente bastantes RNPT tuvieron simplemente problemas respiratorios adaptativos al nacimiento.
- La gravedad del distres respiratorio no fue calibrado, existiendo diferencias importantes entre el SDR leve y grave.
- El tratamiento con surfactante y la ventilación mecánica en la estabilización inicial interfiere con el diagnóstico de SDR.

Por otro lado, el mayor factor de confusión en la comparación de incidencias de SDR entre grupos de RNMBP es el grupo de confrontación ya que es difícil definir en esta población un grupo estrictamente “normal”.

*Corioamnionitis y displasia broncopulmonar.* La relación entre la corioamnionitis y la DBP es tan confusa como con el SDR, y debido a razones similares. Tras la publicación original de Watterberg et al (23) en 1996 donde asociaban la corioamnionitis a un descenso en la tasa de SDR y un incremento de DBP en RNPT ventilados, múltiples comunicaciones han mostrado la asociación entre corioamnionitis e incremento de las tasas de DBP. Schelonka et al (128) presentaron en 2005 un metaanálisis que mostraba como la presencia de ureaplasma urealyticum en asociación con corioamnionitis incrementaba el riesgo de DBP (OR: 1.6; 95% IC, 1.1 – 2.3), aunque el efecto fue mayor en los pequeños estudios que en los grandes. Una revisión sistemática reciente (129) de 59 estudios que incluía 15000 recién nacidos concluye que la DBP se incrementa tras corioamnionitis (OR: 1.89; 95% IC, 1.56 – 2.24). En cambio otros autores como Laughon et al (130) o la red neonatal canadiense (127) no encontraron asociación ni con la corioamnionitis histológica ni clínica, respectivamente.

La DBP es causada primariamente por la ventilación mecánica y la exposición a oxígeno junto con otros potentes moduladores durante los cuidados postnatales, como la persistencia del conducto arterioso y la sepsis postnatal (131,132). Así Van Marter et al (133) publicaron que la corioamnionitis disminuía la DBP (OR 0.2) en RNPT ventilados, salvo que fueran ventilados por más de 7 días o presentaran sepsis postnatal, lo que incrementaba el riesgo de DBP (OR 3.0). Lahra et al (115) también encontraron que la DBP disminuía en una población de 761 RNPT con corioamnionitis histológica, pero la asociación corioamnionitis y sepsis postnatal incrementaba el riesgo. En definitiva la DBP es un síndrome complejo con alteración del desarrollo / daño pulmonar, donde otros múltiples factores postnatales contribuyen a su progresión. En algunos casos la exposición a corioamnionitis puede proteger frente al desarrollo de DBP mediante disminución de la gravedad del SDR (maduración pulmonar) mientras que en otros tipos de exposición puede promover el desarrollo de DBP iniciando una respuesta inflamatoria progresiva. Algunas de estas posibilidades se ilustran en la figura 7.



\*DBP: Displasia broncopulmonar

**Figura 7. Diagrama de flujo de la relación entre la exposición a corioamnionitis, variables postnatales que modulan el riesgo de displasia broncopulmonar y el resultado displasia broncopulmonar. Jobe et al, 2012 (119).**

### 3.3.2 Factores de riesgo al nacimiento

#### 3.3.2.1 Edad gestacional y peso al nacimiento

La prematuridad y el bajo peso al nacimiento son los predictores más potentes de DBP, con una incidencia y gravedad inversamente proporcional a ambos. La red neonatal canadiense comunicó que el 28.1% de los supervivientes nacidos con menos de 25 semanas de gestación desarrollaban DBP (definida como el requerimiento de oxígeno a las 36 semanas postmenstruales) en comparación con sólo un 4% de los nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación (88). En una cohorte israelí, el 50.1% de los supervivientes de 24 a 25 semanas de gestación desarrollaban DBP bajo el mismo criterio de definición frente a sólo un 4.1% en los nacidos entre 30 y 32 semanas (87). En la misma cohorte, un 29.3% de aquellos que nacieron con un peso entre 1000 y 1500 gramos y un 70% de aquellos con menos de 1000 gramos desarrollaron DBP. En la red neonatal de la NICHD, la incidencia de DBP en recién nacidos de 23 semanas de

gestación fue del 73% y de ellos el 56% desarrolló enfermedad grave (72). A las 28 semanas de gestación un 23% desarrollaba DBP, pero sólo un 8% la forma grave de la enfermedad.

### 3.3.2.2 Sexo

Los recién nacidos varones presentan un riesgo mayor de desarrollar DBP en comparación con las mujeres de la misma edad gestacional y peso al nacimiento (99,103,104). Los varones que sobrevivieron en el estudio EPICure presentaron un riesgo dos veces superior de desarrollar DBP (99). Entre los RNMBP incluidos en el estudio sobre uso de óxido nítrico de la NICHD, la probabilidad ajustada de DBP o muerte fue casi 5 veces mayor en los varones que en las mujeres (104).

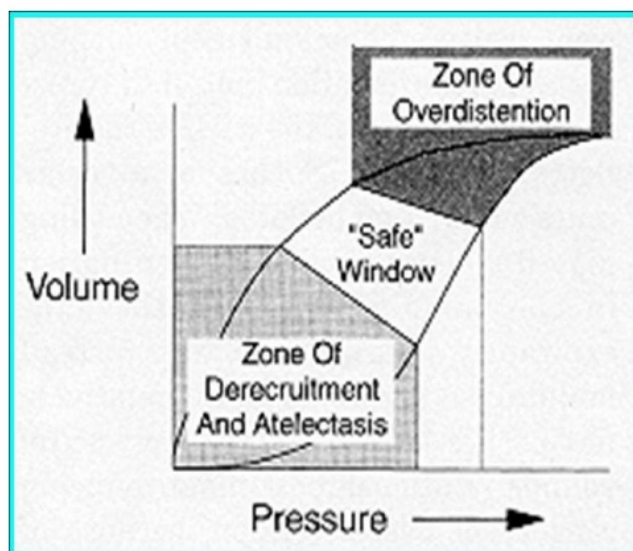
### 3.3.2.3 Nivel asistencial del hospital

Las tasas de mortalidad son menores en los RNPT que nacen en hospitales con unos cuidados correspondientes a un nivel asistencial superior (134-137). Por ello en nuestro país, el Comité de Estándares de la SENEo consideró exigible en 2013 que siempre que sea posible cada recién nacido nazca y sea atendido en el lugar más apropiado a sus necesidades y así facilitar la consecución de los resultados más óptimos en la asistencia perinatal (138,139). Sin embargo aunque la repercusión en términos de mortalidad parece clara, el impacto del lugar de nacimiento en el riesgo de DBP, sin embargo, no está claramente establecido. Diversas comunicaciones demostraban tasas mayores de DBP en RNP que fueron transferidos al centro de mayor nivel asistencial tras el nacimiento frente a aquellos que fueron transferidos intraútero (140-142). Estos estudios no pudieron ajustar el riesgo al existir factores de confusión muy importantes que incluían la edad gestacional o el peso nacimiento (140,141), la restricción de crecimiento intrauterino (140-142) y morbilidad materna (140-142). Un análisis del ensayo NEOPAIN no encontró diferencias en las tasas de DBP entre los nacidos en el propio centro terciario y aquellos que fueron transferidos tras el nacimiento, tras realizar un ajuste adecuado en función de la edad gestacional (143). Warner et al, sin embargo indicaron un riesgo ajustado mayor de muerte o DBP en los no nacidos en el centro terciario en la región de Cincinnati (144).

### 3.3.3 Factores de riesgo postnatales

#### 3.3.3.1 Ventilación mecánica y oxígeno suplementario

La ventilación mecánica y el oxígeno suplementario son evidentemente dos elementos claves a la hora de salvar vidas entre los neonatos prematuros críticamente enfermos. Sin embargo, existe un consenso generalizado, de que estas terapias pueden causar importantes secuelas. La evidencia experimental mostró una relación muy clara entre el barotrauma y sobre todo el volutrauma (figura 8) provocados por la ventilación mecánica y cambios patológicos en la estructura e inflamación en el pulmón animal que claramente se asemejan a la DBP humana (145,146). Además el oxígeno suplementario puede causar toxicidad y efectos adversos en el pulmón en desarrollo y otros órganos. Numerosos estudios observacionales apoyan esta asociación entre dichas exposiciones y el desarrollo de DBP (100,104,147). La evidencia epidemiológica de la relación causal es menos robusta. En particular, si el oxígeno suplementario es responsable del daño pulmonar en RNPT o simplemente refleja la inmadurez pulmonar y la gravedad de la enfermedad, es difícil de discernir a partir de la evidencia conocida.



Froese AB, Crit Care Med 1997; 25:906

**Figura 8. Curva de presión – volumen. Zona de riesgo: zona de sobreinflación y zona de desrecrutamiento y atelectasias. Zona de seguridad con PEEPs (Presión positiva al final de la espiración) y volúmenes corrientes óptimos. Froese, 1997 (148).**

Diversos estudios sobre reanimación en sala de partos y manejo precoz respiratorio evaluaron si aquellas estrategias cuyo objetivo era reducir la ventilación mecánica y la exposición al oxígeno mejoraban los resultados respiratorios. En un pequeño ensayo randomizado controlado en RNPT de 24 a 28 semanas de gestación, Vento et al (149) encontraron una menor incidencia de DBP en aquellos recién nacidos reanimados con  $\text{FiO}_2$  0.3 en comparación con aquellos reanimados con 0.9 (15.4% vs 31.7%;  $p < 0,05$ ). Kapadia et al (150) compararon las tasas de DBP en RNPT de 24 a 34 randomizados a dos estrategias de reanimación en la sala de partos. En un brazo ( $n=44$ ) la reanimación se iniciaba con aire y posteriormente se administraba oxígeno para alcanzar los niveles de  $\text{SaO}_2$  del Programa de Reanimación Neonatal (151). El brazo alternativo ( $n=44$ ) recibía  $\text{FiO}_2$  1.0 para alcanzar una  $\text{SaO}_2$  de 85-94%. La tasa de DBP fue menor en aquellos inicialmente reanimados sin oxígeno suplementario (7% vs 75%,  $p=0.04$ ). Sin embargo el estudio sobre administración de aire versus oxígeno durante la reanimación del RNPT (ROAR), no halló diferencias entre los grupos (152). Laughon et al (130) encontraron que los requerimientos de oxígeno precoces variaban entre los RNPT de 23 a 27 semanas de gestación que desarrollaban DBP. Mientras la DBP fue mucho más frecuente entre los niños con enfermedad grave precoz, casi un 50% con enfermedad moderada y un 20% de los que presentaban mínimos signos iniciales de enfermedad precoz, también desarrollaron DBP.

Se ha evaluado también de forma prospectiva si los distintos objetivos de  $\text{SaO}_2$  más allá de la reanimación influyen en las tasas de DBP. El ensayo BOOST-I evaluó resultados tras randomización de RNPT de menos de 30 semanas de gestación bien a un objetivo de  $\text{SaO}_2$  elevado (95-98%) y a otro bajo (92-94%) (153). Los recién nacidos del grupo de  $\text{SaO}_2$  elevada recibieron con mayor probabilidad oxígeno a las 36 semanas postmenstruales (OR 1.4; 95% IC, 1.15-1.7); sin embargo no se llevó a cabo un test de reducción de oxígeno. Ensayos clínicos posteriores compararon objetivos de  $\text{SaO}_2$  de 85-89% frente a 91-95% en recién nacidos prematuros extremos y no encontraron diferencias en las tasas de DBP grave (154) o DBP diagnosticada mediante la definición fisiológica (80,155).

Como se tratará en el apartado de prevención de la DBP, la ventilación no invasiva ha sido analizada como una alternativa para disminuir las tasas de DBP. En un análisis secundario del ensayo sobre Cafeína para el tratamiento de la apnea de la prematuridad

(CAP), DeMauro et al (156) encontraron una tasa mayor de DBP en los RNPT que habían sido intubados al nacimiento en comparación con aquellos que fueron estabilizados con CPAP. Un reciente meta-análisis (157) con cuatro ensayos y un total de 2782 recién nacidos muy prematuros donde se comparaba el uso de CPAP frente a la intubación y ventilación mecánica (158-161), mostraba una modesta reducción de las tasas de DBP con la CPAP precoz (32.4% vs 34%) y los resultados fracasaron a la hora de encontrar significación estadística (RR 0.91; 95% IC, 0.82-1.01). Sin embargo, se descubrió un beneficio significativo a favor de la CPAP precoz en el resultado combinado de muerte o DBP a las 36 semanas postmenstruales (RR 0.91; 95% IC, 0.84-0.99). Los dos ensayos mayores mostraron una reducción significativa en la duración de la ventilación mecánica y una tendencia no significativa a la hora de acortar la duración de la exposición a oxígeno con la aplicación de CPAP precoz (158,159).

La insuflación pulmonar precoz sostenida parece ser una opción prometedora en los estudios preliminares. Un ensayo randomizado en un único centro (162) mostró una reducción de las tasas de intubación, duración del soporte respiratorio y DBP en recién nacidos muy prematuros que recibieron una insuflación sostenida con CPAP mediante un tubo nasofaríngeo frente al manejo convencional con mascarilla de reanimación. En cualquier caso son necesarios nuevos ensayos randomizados para confirmar estos hallazgos.

### 3.3.3.2 Persistencia del conducto arterioso

La persistencia del conducto arterioso (PCA) está presente en un 70% de los recién nacidos de menos de 28 semanas de gestación. Mientras que hay suficiente consenso de que un conducto arterioso con un cortocircuito izquierda – derecha de tamaño moderado – grande debe cerrarse entre el 1 – 2 año de edad, no está tan claro si es necesario su cierre en el periodo neonatal. Tanto la alta tasa de cierre espontáneo y la ausencia de ensayos clínicos randomizados que analicen los riesgos de la apertura prolongada, han contribuido a esta confusión. Aunque numerosos estudios epidemiológicos muestran un asociación entre la PCA y la DBP, no existe una evidencia clara que demuestre el papel etiológico de la PCA en el desarrollo de DBP.

*PCA, edema pulmonar y mecánica pulmonar.* Las características fisiopatológicas de la PCA dependen de la magnitud del cortocircuito y de la respuesta cardíaca y pulmonar al citado cortocircuito. Los ventrículos inmaduros son menos distensibles que los de un recién nacido término (163). Como consecuencia la distensión del ventrículo izquierdo, produce un aumento de las presiones del ventrículo izquierdo al final de la diástole con volúmenes menores en el RNPT. El aumento de la presión del ventrículo izquierdo provoca un aumento de la presión venosa pulmonar, lo que contribuye a la congestión pulmonar. Cualquier hecho que disminuya el tono precapilar, como puede ser la restricción del crecimiento intrauterino (164) o la administración de surfactante (165,166), puede exacerbar la cantidad de cortocircuito izquierda – derecha, alterar la distribución de presiones hidráulicas pulmonares y todo ello terminar provocando edema pulmonar precoz y hemorragia pulmonar (164,166,167).

En el RNPT con SDR, un incremento en la presión de perfusión microvascular tiene un efecto exagerado en la acumulación de líquido pulmonar a nivel intersticial y alveolar debido a la baja presión oncótica del plasma y el aumento de la permeabilidad capilar (168). La salida de proteínas plasmáticas al espacio alveolar inhibe la función del surfactante e incrementa la tensión superficial en los sacos aéreos inmaduros (169) que ya están comprometidos por la deficiencia de surfactante.

Incluso a pesar de que el RNPT con PCA tiene aumentado el paso de líquido y en menor medida la filtración de proteínas al intersticio pulmonar, el exceso de líquidos y proteínas parece que puede ser eliminado del pulmón, durante los primeros días de vida, mediante un incremento simultáneo del flujo linfático pulmonar (170). Este incremento compensatorio del flujo linfático pulmonar actuaría como un factor seguridad frente al edema, que inhibiría la acumulación de líquido en los pulmones y minimizaría los cambios en la mecánica pulmonar (171,172). El delicado equilibrio entre la capacidad de la PCA, para inducir filtración de líquidos y el aclaramiento linfático probablemente reflejan la observación de que la PCA o el cierre en los primeros días de vida tiene poco efecto sobre la mecánica pulmonar o necesidad de soporte ventilatorio. Sin embargo, si la capacidad de drenaje linfática es superada o está alterada, y más aun en presencia de enfisema intersticial pulmonar o fibrosis, la probabilidad de edema aumenta dramáticamente (168). La exposición a la ventilación mecánica durante varios días disminuye el área de superficie capilar pulmonar y da lugar tanto a un incremento en la



presión microvascular pulmonar y de la filtración de líquido hidráulica (146). Como resultado, no es infrecuente que los RNPT con PCA desarrollen edema pulmonar y alteraciones en la mecánica pulmonar a los 7-10 días de vida con un tamaño de conducto arterioso similar al que inicialmente se había adaptado tras el nacimiento. En estos niños, el cierre del conducto arterioso da lugar a una mejoría en la complianza pulmonar (172-174).

*Persistencia del conducto arterioso y desarrollo de DBP.* El incremento de la  $FiO_2$  y la presión media en la vía aérea (PMA) para superar los cambios en la complianza pulmonar inducidos por la PCA, pueden ser factores importantes en el desarrollo de EPC (172, 175); sin embargo, a este nivel existe poca evidencia a partir de ensayos clínicos controlados para apoyar o refutar esta hipótesis.

Aunque hay numerosos estudios que demuestran los efectos a corto plazo de la PCA en el edema y mecánica pulmonar, existe escasez de datos que analicen su papel potencial en el desarrollo de DBP. Hasta la fecha, sólo existe un pequeño ensayo (realizado hace más de 30 años) que examinó los efectos pulmonares de la exposición prolongada a la PCA en prematuros extremos que requerían ventilación mecánica (176). Los investigadores compararon los efectos de la ligadura del conducto arterioso, cuando los signos de fallo congestivo aparecían, con la alternativa de permitir la PCA de forma indefinida. Demostraron que el cierre quirúrgico disminuía la necesidad de ventilación mecánica prolongada. Desafortunadamente, los investigadores no pudieron analizar el desarrollo de DBP, además de que se realizó mucho antes de la definición actual de DBP fisiológica o funcional (55,70). En la actualidad es un tema de controversia entre los neonatólogos si estos hallazgos son todavía aplicables en un entorno de tratamientos neonatales modernos (177).

Los más recientes ensayos clínicos se han diseñado fundamentalmente para determinar la relación entre el momento de inicio del tratamiento farmacológico y el éxito en el cierre del conducto arterioso. Estos ensayos no nos dan información del papel de la exposición prolongada a la PCA en el desarrollo de DBP. Sin embargo, nos dan suficiente información para permitirnos examinar los efectos de una exposición breve en el desarrollo de DBP. En estos ensayos se demuestra que el uso precoz de indometacina (comparado con la espera de 3-4 días para iniciar tratamiento) disminuía

la incidencia de hemorragia pulmonar precoz grave, hemorragia intraventricular en grados graves y la necesidad de ligadura quirúrgica por PCA. Sin embargo, no hay evidencia de que la exposición breve a la PCA (entre 2-6 días) aumente el riesgo de DBP (178-181).

*Cierre farmacológico del conducto arterioso y displasia broncopulmonar.* Recientemente, se ha desarrollado un modelo animal de PCA para evaluar el papel de la PCA en la evolución de la DBP (182). El mono prematuro (nacido a los 125 días de gestación, término = 185 días) presenta un curso neonatal como un prematuro humano nacido entre las 26 y 27 semanas de gestación (183): ambos desarrollan distres respiratorio y fracasan en el cierre del conducto arterioso tras el nacimiento. A pesar del tratamiento con surfactante, nutrición parenteral total, ventilación con volúmenes tidales bajos y administración de concentraciones bajas de oxígeno durante las primeras dos semanas tras el nacimiento, desarrolla cambios histopatológicos pulmonares similares a los descritos en los RNPT humanos con DBP (38,46). Cuando es tratado con ibuprofeno para cerrar el conducto arterioso, su mecánica pulmonar mejora en comparación con los no tratados. La exposición a PCA durante dos semanas no parece alterar la secreción de surfactante, la permeabilidad a proteínas del epitelio pulmonar o la presencia de proteínas inhibitorias del surfactante (182). Aunque numerosos cambios en la expresión de genes que regulan la inflamación y la remodelación de los tejidos tienen lugar en los pulmones prematuros tras el nacimiento, la presencia de un conducto arterioso abierto no parece alterar la expresión de ninguno de los genes pro-inflamatorios o reguladores de la remodelación de los tejidos estudiados (182).

El aclaramiento de líquidos por parte de los pulmones requiere la presencia de canales de sodio en el epitelio alveolar sensibles a amiloride (184). En contraste con los recién nacidos a término, la expresión de dichos canales está disminuida de manera que el aclaramiento de líquidos está también disminuido (182, 185). El mono prematuro con PCA tiene un incremento discreto pero significativo de agua pulmonar a las dos semanas en comparación con aquellos en los que se cerró el conducto arterioso (182). La mejoría en la mecánica pulmonar que sigue al cierre farmacológico del PCA (con ibuprofeno o indometacina) se asocia a un incremento en la expresión de dichos canales de sodio y del aclaramiento del agua pulmonar. Los efectos del ibuprofeno y la indometacina sobre la expresión de los canales de sodio, parecen deberse a la inhibición

de la actividad ciclooxygenasa, más que por su efecto sobre el cierre del conducto arterioso (182). Este hallazgo puede tener relación con la disminución de la incidencia de edema / hemorragia en RNPT que son tratados profilácticamente con indometacina o ibuprofeno de forma precoz tras el nacimiento (181, 186).

El cierre farmacológico de la PCA está también asociado con una mejoría del desarrollo alveolar en los monos prematuros. En contraste con los animales con el conducto arterioso abierto, donde el desarrollo de daño alveolar (seña de identidad de la nueva DBP), es evidente a las dos semanas de vida, el cierre farmacológico ductal mejora la alveolarización (182). Sin embargo, no está claro si dicha mejoría asociada con el cierre farmacológico, es debido al cierre del PCA o a los agentes farmacológicos utilizados para su cierre. Por ejemplo, la inflamación de la vía aérea y tejido pulmonar se asocia con el desarrollo de DBP (37,187); los RNPT con PCA presentan concentraciones elevadas de neutrófilos activados en secreción traqueal y el cierre por indometacina del PCA se asocia con un descenso de los neutrófilos activados (188). Sin embargo este descenso ocurre tanto en aquellos en los que se cierra el ductus tras indometacina como en aquellos en los que el tratamiento fracasa (189).

No hay evidencia que distinga el uso de indometacina de ibuprofeno en el desarrollo de DBP.

*Cierre quirúrgico del conducto arterioso y displasia broncopulmonar.* Mientras el cierre farmacológico se asocia a la prevención del edema pulmonar, mejoría de la mecánica pulmonar y favorece el desarrollo alveolar (al menos en el modelo animal), hay poca información que permita guiar a los neonatólogos en qué hacer cuando el conducto arterioso no se cierra tras el tratamiento farmacológico. La ligadura del conducto arterioso produce un cierre inmediato y permanente y parece mejorar la mecánica pulmonar y disminuir la necesidad de soporte ventilatorio prolongado en RNPT con PCA prolongado (176). Sin embargo, recientes estudios sugieren, que además de las complicaciones quirúrgicas conocidas (neumotórax, quilotórax, escoliosis, infecciones, parálisis de las cuerdas vocales y deterioro cardiopulmonar post-operatorio) (168), la ligadura por si misma puede contribuir directamente a algunas de las morbilidades neonatales que se trata de prevenir (190-192).

Diversos estudios observacionales han sugerido que una ligadura del conducto arterioso precoz es un factor de riesgo independiente del desarrollo de DBP y otras morbilidades neonatales (191-193). No obstante, se debe tener precaución cuando se pretende ligar *causa* con *asociación* en estos estudios observacionales. Aunque los modelos estadísticos en estos estudios se ajustan a múltiples factores, siempre existen factores de confusión que no han sido incluidos. Esta es una situación frecuente cuando la decisión terapéutica depende de la impresión del facultativo sobre la situación del paciente más que por protocolos específicos mandatorios de tratamiento.

Estudios en monos prematuros apoyan la idea de que la ligadura quirúrgica puede producir efectos perjudiciales en la función pulmonar y crecimiento (194). A diferencia de lo que ocurre tras tratamiento farmacológico en el mismo modelo animal, tras ligadura quirúrgica no se encontró una mejoría de la mecánica pulmonar o aumento del crecimiento alveolar (195). Surge la posibilidad de que la ligadura del conducto arterioso, a pesar de eliminar efectos negativos de la PCA en el desarrollo pulmonar, puede generar sus propios efectos adversos que contrarrestan los beneficios derivados del cierre ductal.

El cierre quirúrgico del conducto arterioso disminuye la expresión de genes responsables de la angiogénesis (angiopoyetina-2 y factor de crecimiento transformador beta 3) (196) y aumenta la expresión de mediadores pro-inflamatorios (ciclooxigenasa 2, TNF- $\alpha$  y células que expresan CD14) (197). Además, también disminuye la expresión de los canales de sodio en el epitelio alveolar sensibles a amiloride; lo que puede contribuir al edema pulmonar, retraso del aclaramiento de líquido y ausencia de mejoría en la mecánica pulmonar tras la ligadura (197). El aumento de la expresión de la ciclooxigenasa 2 que tiene lugar tras la ligadura puede provocar el descenso en la expresión de los canales de sodio en el pulmón de los animales sometidos a dicho tratamiento (182).

En este momento existe poca evidencia que sugiera que el cierre quirúrgico del conducto arterioso prevenga la evolución a DBP (168). De hecho, el único ensayo que examinó los efectos de la ligadura profiláctica (versus retraso de la ligadura) encontró un incremento significativo en la incidencias de DBP en el primer grupo (192). Las alteraciones persistentes de los mediadores inflamatorios y de los canales de sodio

pueden ser el origen de la ausencia de mejoría en la mecánica pulmonar y DBP tras cierre quirúrgico. Por ello, el retraso en la ligadura parece ser beneficioso con la evidencia acumulada que sugiere que diversas morbilidades que se asocian con la ligadura (hipotensión post-ligadura, parálisis de las cuerdas vocales, DBP y alteración en el neurodesarrollo) (168, 191, 192, 198, 199) se reducen con el retraso de la misma. Es necesario más investigación para determinar que niños se beneficiarían más probablemente de la ligadura quirúrgica y cuáles deberían permanecer sin tratamiento cuando el tratamiento farmacológico fracasa.

En resumen, en la actualidad en relación a la asociación PCA y DBP podemos concluir:

- Los ensayos clínicos no se han diseñado para determinar si la exposición prolongada contribuye a DBP.
- La PCA con un cortocircuito de moderado – gran tamaño izquierda – derecha aumenta la necesidad de soporte ventilatorio (y parece inhibir el desarrollo alveolar cuando no se trata en modelos animales).
- Tolerar la presencia de un conducto arterioso sintomático varios días no incrementa la incidencia de DBP.
- No hay evidencia que sugiera que el cierre quirúrgico de la PCA prevenga la evolución a DBP.

### 3.3.3.3 Sepsis y respuesta inflamatoria sistémica

Múltiples estudios observacionales implican a la sepsis postnatal como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP (100,115,200). Van Marter et al en 2002 (133) indican un descenso de la tasa de DBP en RNMBP expuestos a corioamnionitis, excepto en aquellos que posteriormente desarrollaban un cuadro de sepsis. La probabilidad de desarrollar DBP en estos casos fue casi tres veces superior (OR 2.9; 95% IC, 1.1-7.4). Lahra et al (115) publican un descenso semejante en la tasa de DBP entre los RNMBP que presentaban como antecedente corioamnionitis histológica pero un incremento si tras dicho antecedente existía un cuadro de sepsis postnatal. Estos hallazgos sugieren que la infección postnatal puede ser un predictor de DBP incluso más importante que la inflamación antenatal.

Aunque el papel directo que juega la infección es desconocido, la escasa evidencia existente sugiere que los cambios en la permeabilidad vascular provocan un daño alveolar inmediato y una posible alteración de la alveolarización (201-203). Independientemente del mecanismo fisiopatológico que no está suficientemente aclarado, los esteroides postnatales y la vitamina A, potentes agentes antiinflamatorios y antioxidantes, reducen las tasas de DBP en RNPT (204-207).

#### 3.3.3.4 Reflujo gastroesofágico

No existe evidencia suficiente que aclare si el reflujo gastroesofágico (RGE) y las microaspiraciones juegan un papel relevante en el desarrollo de DBP. La alta prevalencia de RGE y la falta de test diagnósticos que permitan diferenciar RGE patológico y benigno dificulta la investigación (208,209). Además, la mayoría de los estudios evalúan el RGE una vez el diagnóstico de DBP ya está establecido (210,211). En un análisis de 249 aspirados traqueales durante los primeros 28 días de vida en 59 RNPT, Farhath et al (212) demostraron altas concentraciones de pepsina, un marcador gástrico, en aquellos que desarrollaron DBP en comparación con controles sanos. Los niveles de pepsina fueron también mayores en los que desarrollaron DBP grave en comparación con DBP moderada (212).

### **3.4 Displasia broncopulmonar: Resultados a largo plazo**

La DBP es un importante predictor de resultados adversos en la salud, incluyendo alteraciones crónicas cardiopulmonares (213-216), fallo del crecimiento (217,218), déficit visuales y auditivos (70), alteración del neurodesarrollo (70,219) y mortalidad postneonatal (219,220). A pesar de que muchos datos de seguimiento proceden de pacientes de la era pre-surfactante, los últimos datos indican que la nueva DBP predispone a los supervivientes a morbilidades crónicas que persisten hasta la edad adulta de igual manera.

### **3.4.1 Respiratorio**

#### **3.4.1.1 Re-hospitalización**

Más de la mitad de los niños con DBP requieren re-hospitalización durante la primera infancia. En un estudio que incluyó a 238 niños con una edad gestacional al nacimiento menor de 33 semanas, el 49% de aquellos con DBP requirieron reingreso durante el primer año de vida, en comparación con el 23% de los que no desarrollaron DBP (221). El número de reingresos y la estancia también fue mayor en aquellos con DBP. En otro estudio Chye et al (222) comunicaron una tasa de re-hospitalización del 58% frente al 35% en los que no tuvieron DBP durante el primer año de vida. Durante los primeros dos años de vida, Greenough et al (223) señalaron en 2001 que el 57% de los niños con DBP requirieron re-hospitalización debido a razones respiratorias. La infección por virus respiratorio sincitial (VRS) se asocia con una alta tasa de re-hospitalización en esta población (223,224) y la profilaxis con el anticuerpo monoclonal, palivizumab, demostró una reducción significativa de la misma (225). En la red neonatal de la NICHD, las tasas de re-hospitalización y uso de medicación pulmonar hasta los 18 – 22 meses se incrementa con la mayor gravedad de la DBP (70). Durante el segundo y tercer año de vida, las tasas de re-hospitalización disminuyen, aunque los supervivientes de DBP siguen presentando un riesgo mayor de hospitalizaciones de origen respiratorio incluso hasta la edad adulta (226,227).

#### **3.4.1.2 Síntomas respiratorios persistentes**

Los síntomas respiratorios persistentes y las anomalías de la función pulmonar son comunes en los RNPT y particularmente prevalentes en aquellos con diagnóstico de DBP. En una cohorte de 308 RNPT extremos seguidos hasta los 6 años de vida, tanto los sibilantes recurrentes, tos y uso de medicación inhalada fue significativamente más frecuente en aquellos con DBP (228). A la edad de 11 años en la misma cohorte, un 28% de los que tenían historia de DBP fueron diagnosticados de asma, un 24% sufrían sibilantes inducidos por el ejercicio y hasta un 22% tos nocturna (229). La tos, sibilantes y la disnea son también frecuentes entre los adultos supervivientes con DBP (230). En una serie de 690 RNMBP en edad adulta con DBP, las supervivientes de sexo femenino presentaban tasas mayores de sibilantes, asma y dificultad respiratoria durante el ejercicio en relación a los controles también con antecedente de prematuridad pero sin

DBP (231). Estos hallazgos no se encontraron en varones con DBP, algo que los autores achacan a diferencias de crecimiento torácico durante la pubertad.

#### 3.4.1.3 Función pulmonar

Aunque la mejoría de la función pulmonar durante la infancia está descrita en RNPT con DBP, existen estudios longitudinales que muestran que los supervivientes a lo largo de la adolescencia y en edad adulta pueden presentar una función pulmonar reducida (215,232,233). Doyle et al (232) en 2006 realizaron estudios de función pulmonar en 147 RNMBP nacidos en la era pre – surfactante con una edad media de 18.9 años. Todos los test reflejaban que la limitación en el flujo aéreo era más significativo en aquellos con una historia de DBP, incluso tras ajustar en función de las variables de confusión. La función pulmonar también estaba reducida en esta población entre los 8 y 18 años (232). Una reciente revisión sistemática en adultos nacidos durante la etapa pre – surfactante muestra tasas mayores de anomalías de la función pulmonar, así como radiográficas con evidencia de cambios estructurales persistentes en los pulmones de aquellos con historia de DBP (230). Sin embargo apenas existen datos en relación a la situación de esta población en la etapa preescolar.

La morbilidad respiratoria a largo plazo no se limita a los supervivientes con DBP nacidos antes del uso rutinario de surfactante. Los supervivientes con DBP en la cohorte EPICure, 89% recibieron surfactante, mostraban igualmente a la edad de 11 años una disminución de la función pulmonar en comparación con controles tanto prematuros extremos como sin antecedente de prematuridad (229). Vollsaetter et al (234) compararon la función pulmonar a los 18 años en dos cohortes de RNMBP, una nacida antes y la otra tras la disponibilidad de surfactante. Encontró una obstrucción del flujo aéreo en las dos cohortes, con limitaciones mayores en aquellos con historia de DBP.

En una sección completa de la Introducción se tratara con más detalle las alteraciones de la función pulmonar en los RNPT y en particular en aquellos con antecedente de DBP en las distintas etapas de la infancia y la edad adulta.



### **3.4.2 Hipertensión pulmonar**

La hipertensión pulmonar (HP) complica frecuentemente el curso clínico de los niños con DBP (235). Mientras la incidencia real de HP en niños con DBP es desconocida, diversos estudios retrospectivos estiman tasas entre un 25-37% (236-238). En todos estos estudios el diagnóstico se realizó mediante ecocardiografía, método que puede no ser suficientemente sensible en niños con DBP (239). Bhat et al (213) en 2012 publican los resultados de una evaluación prospectiva en un único centro donde todos los RNEBP eran sometidos a ecocardiografía a las 4 semanas de edad y posteriormente si clínicamente estaba indicado. Un 45% de los niños que requirieron oxígeno a las 36 semanas postmenstruales fueron diagnosticados de HP. La incidencia de HP aumentó con la gravedad de la DBP. Sólo un 2% de los pacientes con DBP leve tenían evidencia de HP en comparación con el 36% del grupo con DBP moderada y un 50% en el grupo con DBP grave. En una serie de 42 RNMBP con DBP y HP, la mortalidad fue de un 38% durante un seguimiento medio de 10,9 meses y sólo un 25% de aquellos con HP grave y DBP sobrevivió a los 2 – 3 años de edad (240). Entre los supervivientes con DBP y HP en dicho estudio, sin embargo, un 89% demostró una mejoría de la HP durante el periodo de seguimiento.

### **3.4.3 Neurodesarrollo**

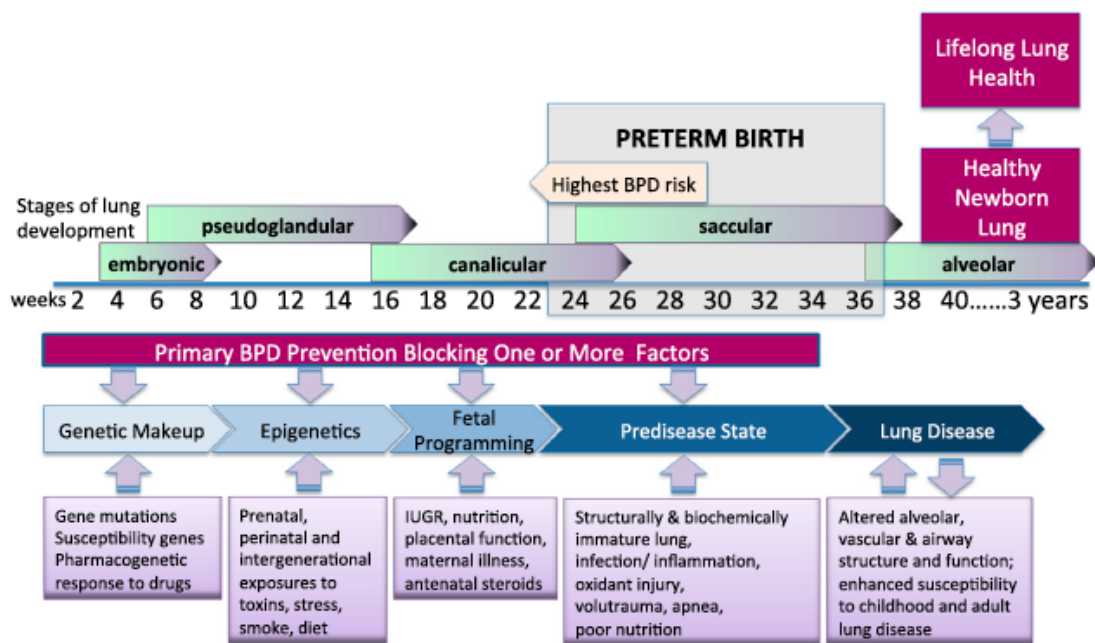
La DBP aumenta de forma significativa el riesgo de presentar alteraciones en el neurodesarrollo en RNPT. La DBP se asocia con puntuaciones bajas en los índices de desarrollo mental y psicomotor de la escala de Bayley de desarrollo infantil (BSID) II (70,241), puntuaciones bajas en el área cognitiva y del lenguaje en la escala BSID III (242), alteraciones de la visión y audición (70) y tasas más elevadas de parálisis cerebral (70,242). En una cohorte nacional suiza de RNEBP, el antecedente de DBP incrementaba la probabilidad ajustada de muerte o alteración en el neurodesarrollo a los 2 años de vida casi 3 veces (OR 2.81; 95% IC, 1.59-4.96) (243). En la red neonatal de la NICHD, las tasas de alteración en el neurodesarrollo aumentan con la gravedad de la DBP, desde un 28.1% en RNEBP sin DBP hasta un 61.9% en aquellos con DBP grave (70). Todos los resultados evaluados en relación al neurodesarrollo incluyendo la parálisis cerebral, retraso mental y psicomotor así como déficit visuales y auditivos fueron mayores en los RNEBP con DBP que en aquellos sin DBP (70). En un análisis

secundario del ensayo TIPP, Schmidt et al (244) comunicaron que la tasa de muerte o alteración en el neurodesarrollo era de un 47% en aquellos RNEBP con necesidad de oxígeno a las 36 semanas postmenstruales en comparación con el 26% si no precisaban oxígeno (OR 2.5; 95% IC, 1.9-3.4). Cuando se combinaba con otros dos resultados adversos, la DBP proporcionaba un riesgo adicional de muerte o alteración en el neurodesarrollo. Así en aquellos con evidencia de daño cerebral en la ecografía o ROP grave, las tasas de muerte o alteración en el neurodesarrollo se doblaban en la misma cohorte. Cuando las tres complicaciones estaban presentes, un 88% de los niños fallecía o sobrevivía con alteración en el neurodesarrollo (244). Walsh et al (219) en 2005 refieren que la ventilación mecánica prolongada a los 60, 90 y 120 días de vida se asociaba con aumentos de la tasa de alteración en el neurodesarrollo o muerte en RNEBP. Los déficit cognitivos, motores y de comportamiento son también más frecuentes en la edad escolar en niños con historia de DBP en comparación con controles de similar edad gestacional (245,246).

### **3.5 Prevención de la Displasia broncopulmonar**

El nacimiento prematuro parece interrumpir el rápido incremento de la septación de la vía aérea y del crecimiento vascular que tienen lugar durante la etapa sacular y menos frecuentemente canalicular y alveolar del desarrollo pulmonar normal. Los factores implicados en este desarrollo pulmonar aberrante asociado a la DBP, la mayor parte ya comentados, incluyen un pulmón estructural y bioquímicamente inmaduro, la infección e inflamación, la hiperoxia y el daño oxidativo, el daño mecánico asociado al soporte respiratorio con presión positiva, la existencia de un impulso respiratorio pobre y las apneas de la prematuridad, así como una pobre nutrición entre otros. Es probable que la respuesta de cada individuo a estas agresiones sea modulada por la genética, epigenética, factores antenatales y que en cada paciente dominan distintos factores causales (247). Mientras como hemos podido comprobar se han descrito muchos factores de riesgo, los factores protectores y la capacidad de recuperación ha recibido menos atención.

En la figura 9 se presenta de forma gráfica las opciones teóricas de prevención primaria de la DBP; “la ventana de oportunidad”, atendiendo a las distintas etapas del desarrollo pulmonar hasta la formación del pulmón sano del recién nacido. Una serie de factores antenatales y postnatales predisponen al pulmón inmaduro estructural y bioquímicamente al desarrollo de DBP. La DBP ocurre comúnmente en prematuros extremos nacidos durante las fases canalicular, sobre todo sacular y en menor medida alveolar del desarrollo pulmonar. Sin embargo, no todos los prematuros extremos desarrollan DBP, lo que sugiere que la DBP puede prevenirse.



**Figura 9. Prevención primaria de la displasia broncopulmonar. Ventana de oportunidad. McEvoy (247).**

### 3.5.1 Estudios de prevención primaria: Pocos éxitos y muchos fracasos

A pesar de los numerosos ensayos controlados randomizados sobre tratamientos farmacológicos, prácticas en cuidados respiratorios y terapias nutricionales, pocos han demostrado eficacia. Sólo dos fármacos han demostrado de forma convincente y segura su capacidad de prevenir DBP: la cafeína y vitamina A. Los esteroides antenatales y el surfactante postnatal disminuyen el SDR y la mortalidad, pero no se ha probado que disminuyan la tasa de DBP en los supervivientes. Entre las intervenciones farmacológicas inefectivas o poco aclaradas se incluyen algunas prometedoras en su día

como la administración de óxido nítrico inhalado (iNO), superóxido dismutasa, precursores del glutatión entre otros. Múltiples ensayos clínicos en relación al soporte respiratorio han fracasado en su intento de reducir DBP y sólo alguna estrategia pero de manera discreta, como la estabilización inicial con soporte no invasivo parece mejorar los resultados.

A continuación se comentaran todas aquellas estrategias tanto antenatales como postnatales que han sido analizadas en un intento de prevenir el desarrollo de DBP.

### **3.5.2 Prevención antenatal**

#### **3.5.2.1 Esteroides antenatales**

Como se ha señalado, desde hace años los esteroides se administran a las mujeres en riesgo de un parto prematuro con el objetivo de conseguir la maduración pulmonar y reducir la probabilidad de SDR y complicaciones asociadas. De hecho un metaanálisis de 21 ensayos y 4629 niños, demostraba beneficios en la reducción del SDR, ECN, HIV, mortalidad neonatal pero no de DBP (111). No hubo más efectos adversos en la madre en relación a sepsis o corioamnionitis y los esteroides antenatales fueron igualmente efectivos en mujeres con rotura prolongada de membranas o con hipertensión asociada al embarazo. Existe la preocupación en relación al efecto de los esteroides antenatales en el cerebro y desarrollo pulmonar, en base a modelos animales que muestran que aquellos tratados con esteroides antenatales presentan un menor número de alveolos y de mayor tamaño (44). Como consecuencia de ello, no se recomiendan ciclos repetidos. Además, existen diferencias en los efectos de los diferentes esteroides; así un metaanálisis de 10 ensayos clínicos mostraba que la dexametasona comparada con betametasona se asociaba con menos HIV (248).

#### **3.5.2.2 Hormona liberadora de tirotrópina**

La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) administrada antenatalmente no ha demostrado reducción de DBP en ensayos randomizados (249).

### 3.5.2.3 Antioxidantes

El stress oxidativo ha sido implicado en el desarrollo de DBP y las defensas antioxidantes de los RNPT están alteradas. Sin embargo, la suplementación antenatal con altas dosis de vitamina C y E en mujeres con riesgo de preeclampsia no mejoró los resultados respiratorios y realmente se asoció con un aumento de los costes de la atención sanitaria (250).

## **3.5.3 Prevención postnatal**

### 3.5.3.1 Reanimación

En la actualidad en la mayoría de hospitales con unidades de cuidados intensivos neonatales, los RNPT son inicialmente reanimados usando bajas concentraciones de oxígeno o incluso aire de forma exclusiva, el objetivo de esta estrategia es reducir la más que probable toxicidad del oxígeno. De hecho en un ensayo clínico llevado a cabo en nuestro país en RNPT nacidos entre las 24 y 28 semanas de gestación, Vento et al (149) demostraron que la reanimación con  $FiO_2$  al 0.3 frente al 0.9 se asociaba con una menor incidencia de DBP al alta hospitalaria y menor número de días tanto de oxígeno suplementario como de ventilación mecánica.

### 3.5.3.2 Surfactante

El origen fundamental del SDR está en la deficiencia de surfactante como señalamos en el segundo apartado de la Introducción, y está suficientemente probado que la administración de surfactante reduce el SDR. La administración de surfactantes de origen animal o sintéticos han demostrado, en ensayos controlados con placebo tener muchos beneficios, pero entre ellos no se encuentra la reducción de las tasas de DBP, posiblemente debido al aumento de la supervivencia de recién nacidos muy prematuros gracias a la administración de surfactante. Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos comprobó una mayor eficacia de los surfactantes de origen animal en relación a surfactantes de origen sintético, con una mayor reducción de la mortalidad y de la aparición de neumotórax (251). La más que probable explicación de esta superioridad de los surfactantes de origen animal estriba en que contienen proteínas del surfactante. Como consecuencia, se han desarrollado surfactantes sintéticos que contienen proteínas

que imitan las funciones de las proteínas del surfactante, así Lucinactant® contiene un péptido sintético de 21 aminoácidos que imita las funciones de la proteína B, y en dos ensayos se comportaba de forma similar a los surfactantes derivados de animales (252). Sin embargo tampoco ha sido capaz de reducir de forma significativa la incidencia de DBP (253).

Entre los niños con SDR establecido, las dosis múltiples, en comparación a una única dosis, de un surfactante de origen animal da lugar a una mejoría superior en la oxigenación y en los requerimientos ventilatorios así como un descenso del riesgo de neumotórax (254). Los primeros estudios sugirieron la idea de que los recién nacidos que recibían surfactante de forma profiláctica en lugar de selectiva tenían resultados clínicos mejores, sin embargo un metaanálisis de 11 estudios, incluyendo aquellos con uso rutinario de CPAP y administración materna de corticoides, fracasó a la hora de demostrar dicha ventaja (255).

#### 3.5.3.3 Inositol

El inositol favorece la maduración de los fosfolípidos del surfactante y la síntesis de fosfatidilinositol, sin embargo la suplementación de inositol no ha conseguido demostrar una reducción de la incidencia de DBP (256).

#### 3.5.3.4 Estrategias ventilatorias

El barotrauma y volutrauma se han implicado con el desarrollo de DBP, y debido a ello una gran variedad de estrategias han sido investigadas con el objetivo de reducir las tasas de DBP. Estas incluyen, a) evitar la intubación y la ventilación asistida con el uso de la CPAP y la ventilación no invasiva, b) ventilación mecánica sincronizada con insuflaciones con presión positiva que coinciden con la inspiración espontánea, y el intercambio gaseoso adecuado se logra con presiones pico menores reduciendo la probabilidad de barotrauma, y c) reducir el volumen excesivo entregado, reduciendo la probabilidad de volutrauma, usando bien la ventilación con volumen controlado (VVC) o la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO).

*Ventilación no invasiva vs intubación y ventilación asistida.* Diversos estudios observacionales reflejan que el uso de la CPAP de forma precoz frente a la intubación y

ventilación se asociaba con una menor incidencia de DBP (48,257), sin embargo este hallazgo no se confirmó en un primer metaanálisis realizado en 2005 (258). Este primer metaanálisis incluyó ensayos clínicos bastante heterogéneos en su diseño que no analizaban el uso del soporte no invasivo mediante CPAP nasal ya de forma inmediata en la sala de parto frente a la intubación y ventilación asistida. En 2007 un metaanálisis demostraba que la estrategia de intubación y administración precoz de surfactante seguido de extubación a CPAP (INSURE) frente a la administración selectiva tardía de surfactante se asociaba a una menor incidencia de ventilación mecánica, escape aéreo y DBP (259). Sin embargo, la administración precoz de surfactante podría ser responsable de al menos una parte de los efectos beneficiosos y no deberse exclusivamente al hecho de haber evitado la ventilación más prolongada. Además los recién nacidos incluidos en la mayoría de los ensayos clínicos de este último metaanálisis tenían una edad gestacional mayor de 28 semanas, de manera que las conclusiones no pueden ser extrapolables a los recién nacidos más inmaduros.

En los últimos años, los ensayos más significativos se han dirigido a analizar el efecto del uso de CPAP nasal frente a intubación y ventilación en la misma sala de parto en el resultado combinado de muerte o DBP o DBP en supervivientes entre los RNPT más inmaduros. Tradicionalmente los RNPT extremos han sido manejados con intubación y ventilación desde el nacimiento (260,261). Sin embargo estas intervenciones suponen un paso brusco desde un ambiente de hipoxia intraútero a otro de hiperoxia neonatal, lo que unido a la mayor inmadurez anatómica y funcional de la vía aérea, disminuye la capacidad de respuesta al stress (262). A esa predisposición a daño pulmonar, el neonatólogo añade la agresión que supone la ventilación asistida que incluye los daños relacionados con el traumatismo que ocasiona el tubo endotraqueal, el incremento de infección nosocomial y lo que posiblemente es más importante, y así tratan de prevenir las estrategias de ventilación no invasiva, el daño pulmonar inducido por la ventilación (263,264). Es evidente, que cuando un recién nacido no es ventilado es más difícil que presente DBP, lo que sugiere un papel importante de la ventilación con presión positiva en la patogénesis del daño pulmonar. Además, diversos estudios experimentales como el de Björklund et al (145) ponen de manifiesto como la ventilación, aun cuando es breve tras el nacimiento, es capaz de inducir la cascada inflamatoria que provoca daño pulmonar. Desde un punto de vista teórico el soporte no invasivo aportaría una doble ventaja, en primer lugar, evitar los problemas mecánicos locales generados por el tubo

endotraqueal y en segundo lugar, la prevención del volutrauma debido a sobredistensión y atelectasia. Sin embargo y a pesar de que múltiples estudios avalan el uso de la CPAP nasal, fundamentalmente como estrategia para prevenir el fracaso post-extubación en esta población (265,266), y la consiguiente generalización en el uso de este soporte, en la práctica la incidencia de DBP no se ha modificado de forma sustancial (72).

Sin embargo estudios observacionales como el de Ammari et al (267) muestran como la inmensa mayoría de los recién nacidos más inmaduros pueden ser estabilizados con CPAP nasal; incluso a las 72 horas, un 78% de los mayores de 26 semanas mantiene el éxito en la estabilización con CPAP nasal y sólo los más extremos (23-25 semanas) ven reducido dicho éxito al 31%. Estos hechos han provocado que desde el año 2008 hayan surgido varios ensayos clínicos que tratan de analizar esta alternativa, de ellos cabe destacar el trabajo del grupo australiano de Morley (159) (Ensayo COIN) y el de la red neonatal de la NICHD (158) (Ensayo SUPPORT); en estos estudios, si bien los resultados a nivel respiratorio durante el primer mes de vida eran favorables a los recién nacidos que habían recibido CPAP nasal al nacimiento, cuando se analizó el resultado primario muerte o DBP moderada – grave existía una tendencia también favorable pero en este caso no significativa. En 2010 Carlo (268) presenta un metaanálisis preliminar que incluye a éstos y otros ensayos de características similares que pone de manifiesto que si bien la reducción absoluta del riesgo de DBP es discreta, sin embargo se puede considerar significativa. En los últimos 2 años se han añadido otros dos metaanálisis que revisan este tema y las conclusiones son semejantes (269,270). El último de estos estudios señala que un recién nacido puede sobrevivir a las 36 semanas libre de DBP por cada 25 recién nacidos que hayan sido estabilizados con CPAP nasal en la sala de partos, en lugar de haber sido intubados.

*Ventilación nasal versus CPAP nasal.* Otro campo con bastante investigación en los últimos años ha sido la ventilación con presión positiva intermitente nasal (SNIPPV). Un estudio (271) utilizando el equipo Infant Star® con la cápsula Graesby® se asoció a una reducción significativa en el resultado combinado de DBP o muerte y DBP aislada en recién nacidos con pesos al nacimiento entre 500 y 750 gramos. No se observó dicho efecto en otros grupos y además se trataba de un estudio retrospectivo no randomizado. Recientemente, un ensayo clínico de mayor magnitud concluía que las tasas de DBP no diferían de forma significativa tras el uso de NIPPV en comparación con el uso de



CPAP nasal (272). Probablemente el uso de dispositivos muy diversos y que la sincronización no fuera obligatoria pudo influir en los resultados.

*Estrategias en ventilación invasiva.* Determinados estudios fisiológicos han destacado las posibles ventajas de la ventilación sincronizada; un metaanálisis con 14 ensayos, sin embargo, no demostró beneficios en relación a la DBP, pero si reducción en la tasa de neumotórax y duración de la ventilación (273). Durante la VVC, un volumen constante es entregado de forma independiente a los cambios en el volumen pulmonar del niño. Un metaanálisis con 12 ensayos clínicos señalaba que la VVC en comparación con la ventilación con presión limitada daba lugar a una reducción en el resultado combinado de muerte o DBP, neumotórax, hipocarbica, LPV, HIV grados 3 y 4 y duración de la ventilación (274). Sin embargo, en algunos ensayos, se utilizaron diferentes respiradores en las dos ramas así como un amplio rango de niveles de volumen controlado, lo que afecta al trabajo respiratorio. Durante la VAFO, se entrega un volumen tidal más pequeño pero a una mayor frecuencia. Un meta-análisis de 17 ensayos clínicos se asociaba a una reducción de la tasa de DBP, pero este resultado se encontraba en el límite de significación y se utilizó una gran variedad de equipos y diferentes diseños en los estudios (47). En el ensayo más amplio (n=797, estudio UKOS) (275), recién nacidos menores de 29 semanas fueron randomizados en la primera hora de vida, no encontrándose beneficios. Incluso los estudios de función pulmonar efectuados al año de edad fueron similares en los dos grupos (276). Sin embargo los estudios de función pulmonar efectuados entre los 11 y 14 años a los niños del estudio UKOS demostraron que aquellos que recibieron HFOV presentaban mejores resultados (14), lo que pone en incluso en cuestión si el diagnóstico de DBP es un marcador adecuado del pronóstico respiratorio a largo plazo en RNPT.

#### 3.5.3.5 Agentes anti-inflamatorios

*Corticosteroides postnatales.* Los corticosteroides son potentes agentes anti-inflamatorios. Existen numerosos ensayos clínicos sobre la administración sistémica de corticosteroides (205,277,278). La eficacia de la administración en las primeras 96 horas de vida se ha examinado en 21 ensayos; un metaanálisis demostró una reducción significativa en la tasas de DBP (277).

Un total de 28 ensayos de administración sistémica (dexametasona, n=20, o hidrocortisona, n=8) con inicio en la primera semana de vida fue analizado en una revisión de la Cochrane (206). Los beneficios demostrados incluyen una extubación más precoz y una reducción significativa de la tasa de DBP tanto a los 28 días como a las 36 semanas postmenstruales, el resultado combinado de muerte o DBP tanto a los 28 días como a las 36 semanas postmenstruales e incluso de las tasas de PCA y ROP. Los efectos adversos incluían el sangrado gastrointestinal, la perforación intestinal, hiperglucemia, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica y menor crecimiento. No hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad, infección, HIV grave, LPV, NEC o hemorragia pulmonar. En un total de 12 ensayos del citado metaanálisis se comunicaron resultados tardíos y estos incluían un incremento de alteraciones en el neurodesarrollo como por ejemplo una mayor tasa de parálisis cerebral. El análisis de subgrupos demostró que los beneficios y efectos adversos estaban relacionados con la administración de dexametasona; la hidrocortisona tenía un efecto pequeño sobre los resultados, excepto en el incremento de perforación intestinal. Los autores de la revisión de la Cochrane concluyen que los beneficios de la administración de corticosteroides no superan los efectos adversos (206).

Un total de 7 ensayos han investigado la administración sistémica entre los 7 y 14 días y resaltan igualmente la reducción significativa de la tasa de DBP y una mayor facilidad para extubar (278). Un total de 9 ensayos investigaron la administración después de las tres primeras semanas y demostraron menor necesidad de oxígeno domiciliario y terapia de rescate con corticoides (205). Un metaanálisis de 20 ensayos clínicos (independientemente del momento de administración) demostró que la administración sistémica de corticosteroides se asociaba con un mayor RR de parálisis cerebral, (RR 1.45; 95% IC, 1.13-1.87) (281). Un análisis posterior demostró que sólo el tratamiento precoz (RR 1.70; 95% IC, 1.2-2.42) y no el tratamiento tardío (RR 1.20; 95% IC 0.83-1.74) se asociaba con una mayor tasa de parálisis cerebral (279).

Para evitar los efectos adversos en el neurodesarrollo se ha explorado la eficacia de dosis bajas. En un estudio de recién nacidos con una edad gestacional menor de 28 semanas y peso menor de 1000 gramos, que recibieron dexametasona a una dosis de 0,89 mg/kg durante 10 días, se comprobó que fueron más fácilmente extubados que con placebo (RR 11.2; 95% IC 3.2-39), pero no hubo efectos significativo sobre DBP (280).

El seguimiento de los niños no demostró diferencias significativas en los resultados funcionales, aunque el número de niños estudiados fue relativamente bajo. Una ruta alternativa ha sido el uso de la vía inhalatoria, pero un metaanálisis de 11 ensayos clínicos donde los esteroides inhalados fueron administrados antes de las dos semanas de vida, no demostró reducción de las tasas de DBP (281). Además, un metaanálisis de ensayos randomizados o cuasi-randomizados de esteroides inhalados frente a sistémicos, demostró que los primeros se asociaban a una mayor duración del oxígeno suplementario y la dependencia del respirador (282). En un ensayo piloto, la instilación directa de budesonida en la tráquea usando surfactante como vehículo provocó una reducción significativa en el resultado combinado de muerte o DBP sin efectos adversos en el crecimiento físico o neurodesarrollo (283). Sin embargo, el número de recién nacidos incluidos en el estudio fue demasiado pequeño como para arrojar conclusiones definitivas que influyan en la práctica rutinaria.

*Cromoglicato sódico.* Se trata de un estabilizador de los mastocitos que previene la degranulación y liberación de histamina y al mismo tiempo disminuye la migración y activación de los neutrófilos; sin embargo en dos ensayos clínicos pequeños no se pudo demostrar un efecto en la reducción de DBP (284).

*Macrólidos.* Los antibióticos macrólidos tienen acciones anti-inflamatorias que incluyen la inhibición de citoquinas pro-inflamatorias, inhibición de factores de transcripción inflamatorios y actuando como depuradores de radicales libres. También inhiben de forma directa la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de superóxido por los neutrófilos activados. Una revisión de 17 estudios demostró que el RR de desarrollar DBP en aquellos recién nacidos colonizados por *Ureaplasma urealyticum* era 1.7 (285), sin embargo la administración de un macrólido como la eritromicina no reducía la incidencia de DBP (286). La azitromicina, macrólido de nueva generación que tiene menos efectos adversos y que incrementa las propiedades anti-inflamatorias en relación a la eritromicina, a pesar de los resultados prometedores en ensayos animales y la reducción significativa de la producción de IL-6 y IL-8 por las células traqueales (287), tampoco reducía la incidencia de DBP (288). En un ensayo, la incidencia de DBP fue menor en aquellos tratados con claritromicina frente a placebo (2.9% vs 36.4%) (289), pero la proporción de niños que recibieron esteroides antenatales y surfactante postnatal fue relativamente baja, haciendo difícil generalizar los resultados.

### 3.5.3.6 Restricción hídrica, diuréticos y persistencia del conducto arterioso

El exceso de aporte de líquidos puede afectar a la función pulmonar e incrementar el riesgo de PCA y DBP. Sin embargo, la restricción hídrica, el cierre terapéutico del conducto arterioso o los diuréticos no han reducido la tasa de DBP. Un metaanálisis de 5 ensayos clínicos demostraron que una restricción hídrica se asociaba de forma significativa a un incremento de la pérdida de peso y reducción del riesgo de PCA y NEC pero no de DBP (290). En el estudio más amplio (291), sin embargo, sólo unos pocos en el grupo con restricción hídrica requirieron esteroides postnatales (19% vs 43%) lo que hacía suponer que tenían menos riesgo de desarrollar DBP. El ensayo sobre uso de indometacina profiláctica demostró una reducción significativa de la incidencia de PCA pero no de DBP (179). De igual manera, los ensayos han fracasado en su intento de demostrar que el ibuprofeno pueda reducir DBP (292), incluso como se ha comentado la ligadura profiláctica de la PCA puede asociarse a un mayor riesgo de DBP(192). Los ensayos clínicos que incluyen niños con DBP establecida o riesgo de desarrollarla, independientemente del tipo de diurético o el modo de administración, han demostrado únicamente efectos breves de mejoría de la función pulmonar y/o oxigenación y no un efecto significativo sobre la incidencia de DBP (293-295).

### 3.5.3.7 Vitamina A

El pulmón fetal necesita vitamina A tanto para la diferenciación celular como para la síntesis de surfactante. Los RNPT son generalmente deficientes en vitamina A debido a la deprivación de la adquisición transplacentaria que acontece fundamentalmente en el último trimestre. Un metaanálisis que incluyó 8 ensayos randomizados demostró que la suplementación con vitamina A se asociaba con una reducción significativa en los requerimientos de oxígeno a las 36 semanas postmenstruales, pero el efecto fue modesto y limitado a los recién nacidos con un peso al nacimiento menor de 1000 gramos (296). No hubo beneficios adicionales al asociar nuevas dosis intramusculares y los niveles tóxicos de vitamina A pueden causar signos neurológicos no específicos y vómitos debido al incremento de la presión intracraneal aunque esto no ha sido descrito en ningún ensayo clínico en esta población. Por lo tanto la dosis óptima y la vía de administración requieren más estudios.

### 3.5.3.8 Antioxidantes

Diversos estudios animales y humanos han demostrado que el daño pulmonar agudo y crónico secundario a la hiperoxia puede ser reducido mediante la administración de *superóxido dismutasa* (SOD) (297,298). En un ensayo, la suplementación profiláctica con CuZnSOD provocaba una reducción de episodios de enfermedad respiratoria (sibilantes, asma, infecciones pulmonares) lo suficientemente importantes como para requerir tratamiento con broncodilatadores y corticosteroides a la edad de un año, sin embargo no provocó una reducción paralela de la tasa de DBP (299).

El *glutathione* es un depurador endógeno de radicales libres, siendo el pulmón inmaduro deficitario en su síntesis (300). La síntesis está limitada por la disponibilidad de cisteína. Sin embargo y a pesar de esta conexión fisiopatológica, un ensayo multicéntrico que incluyó a 391 recién nacidos con un peso inferior a 1000 gramos, no logró mostrar diferencias significativas ni en la incidencia como en la gravedad de la DBP tras la administración de N-acetilcisteína durante 6 días frente a placebo (301). Probablemente el inicio de la administración más allá de las 36 horas de vida no frenaría el efecto inmediato postnatal de los radicales libres de oxígeno.

El *allopurinol* es un depurador de radicales libres y un inhibidor sintético de la xantina oxidasa, la cual genera radicales superóxido tras la hipoxia. Sin embargo, en un ensayo que incluyó a 400 recién nacidos con edades gestacionales entre 24 y 32 semanas, la administración enteral de allopurinol no redujo de forma significativa la incidencia de DBP (302).

Otro depurador de radicales libres es la *melatonina* y en un ensayo clínico la administración de melatonina se asoció con unos niveles significativamente menores de citoquinas pro-inflamatorias y una reducción de los requerimientos ventilatorios durante el periodo perinatal (303), sin embargo no se ha analizado si reduce la incidencia de DBP hasta la fecha.

A pesar de que la *vitamina E* es otro depurador de radicales libres, un metaanálisis de 4 ensayos clínicos demostró que la suplementación de vitamina E no afecta de forma significativa al riesgo de DBP (304), e incluso una revisión de 26 ensayos resaltaba que

la administración de altas dosis endovenosas de vitamina E aumentaba el riesgo de sepsis (304).

La *cimetidina* es un inhibidor de la citocromo P450 y ha demostrado en ensayos animales su capacidad de mejorar el intercambio gaseoso pulmonar (305). Sin embargo, en un ensayo con 84 recién nacidos con un peso inferior a 1251 gramos, la cimetidina en comparación con el placebo no tenía efectos significativos sobre la gravedad de la insuficiencia respiratoria determinada a los 10 días de vida (306).

Los recién nacidos que desarrollan DBP presentan un incremento de hasta 20 veces en la afluencia de neutrófilos (307) y un desbalance entre proteasas y antiproteasas (308). Unos niveles funcionalmente bajos del *inhibidor de la  $\alpha$ 1-proteasa* al nacimiento pueden predecir el desarrollo de DBP (309), sin embargo una vez más, un ensayo clínico que incluía a neonatos de menos de 24 horas de vida con pesos entre 600 y 1000 gramos que requerían soporte respiratorio no logró demostrar un beneficio sobre la tasa de DBP con su administración, aunque sí disminuyó la incidencia de hemorragia pulmonar (308).

#### 3.5.3.9 Metilxantinas

Las metilxantinas son inhibidores de la fosfodiesterasa. Facilitan la extubación y disminuyen los episodios de apnea, pero ha habido preocupación por sus potenciales efectos nocivos debido a la inhibición de los receptores de adenosina. La adenosina mantiene los niveles de ATP cerebral y protege a las células del cerebro durante la hipoxia e isquemia. Afortunadamente, un ensayo en 2006 con recién nacidos con pesos al nacimiento entre 500 y 1250 gramos que requerían el tratamiento, bien para facilitar la extubación o por episodios de apnea durante los primeros 10 días tras el nacimiento, demostró que no existía un incremento en la incidencia de parálisis cerebral, es más la administración de cafeína se asoció a una reducción en la incidencia de parálisis cerebral a la edad corregida de 18 y 21 meses (OR 0.58; 95% IC, 0.39-0.87) (310). Además la administración de cafeína se asoció a una reducción de la incidencia de DBP (OR 0.63; 95% IC, 0.52-0.78) (311); probablemente el efecto protector pulmonar de la cafeína era consecuencia de una disminución de la necesidad de cierre de la PCA.

La pentoxifilina es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa y tiene efectos anti-inflamatorios que disminuyen el secuestro de neutrófilos. En un ensayo clínico (312) que incluía a 150 RNMBP que necesitaban oxígeno en el cuarto día de vida, la administración de pentoxifilina se asoció a una reducción significativa en el desarrollo de DBP (OR 0.32; 95% IC, 0.11-0.94). Sin embargo, sólo 97 de los 150 niños fue incluido en el análisis, por lo que se requieren más estudios para demostrar dicha estrategia preventiva.

#### 3.5.3.10 Estradiol y progesterona

El estradiol y la progesterona son importantes en el crecimiento pulmonar. La ovariectomía en un modelo de rata reduce el área de intercambio gaseoso alterando la formación de alveolos (313), y el tratamiento de fetos de cerdo con antagonistas de los receptores de estrógenos y progesterona altera la formación alveolar (314). En un ensayo clínico con 83 recién nacidos de menos de 29 semanas de gestación, el tratamiento hormonal administrado al menos durante 2 semanas no redujo el resultado combinado de muerte o DBP (48% vs 44%), pero el riesgo de DBP fue inversamente proporcional a la duración de la administración (314). Debido a ello, esta estrategia merece ser analizada en estudios de mayor entidad.

#### 3.5.3.11 Tiroxina

En dos ensayos clínicos, la administración postnatal de tiroxina fracasó a la hora de reducir la gravedad del SDR, la morbilidad y mortalidad neonatal (315).

#### 3.5.3.12 Óxido Nítrico

El óxido nítrico es un potente vasodilatador pulmonar, y cuando es administrado inhalado (iNO), disminuye de forma selectiva la resistencia vascular pulmonar mejorando de esta manera la oxigenación. Por este motivo, se propuso que el iNO podría prevenir el desarrollo de DBP mediante la reducción de las concentraciones altas de oxígeno así como el nivel de soporte ventilatorio. Sin embargo, un metaanálisis de los resultados de 6 ensayos clínicos, demostró que la administración de iNO como terapia de rescate precoz en los primeros 3 días de vida no tenía efecto significativo ni

en la DBP ni en la mortalidad (316). Sólo en un ensayo multicéntrico (317) incluido en el citado metaanálisis, en el que los recién nacidos recibían 5 partes por millón (ppm) de iNO o placebo durante 21 días o hasta la extubación, mostró una reducción en DBP, concretamente en el grupo de recién nacidos con peso al nacimiento entre 1000 – 1250 gramos. En otro ensayo clínico que incluyó 207 recién nacidos de menos de 72 horas de vida que requerían ventilación, el uso rutinario de iNO con una dosis de inicio de 10 ppm se asoció con una reducción significativa en el resultado combinado de muerte o DBP y también de HIV o LPV (318). Sin embargo, un metaanálisis de los dos estudios donde el iNO fue usado de forma rutinaria en RNPT intubados, apenas demostró una reducción significativa en la incidencia del resultado combinado muerte o DBP (RR 0.91; 95% IC, 0.84-0.99) (316). En dos estudios, el iNO se administró de forma más tardía, más allá de los 3 días de vida en RNPT considerados de riesgo para desarrollar DBP (319,320); ninguno mostró una reducción significativa en la incidencia de DBP, pero sí un efecto modesto en uno de ellos en el subanálisis (319).

El óxido nítrico también promueve el crecimiento celular y vascular en el pulmón inmaduro (321) y tiene efectos anti-inflamatorios; así bajas dosis de iNO disminuye el acúmulo de neutrófilos a nivel pulmonar (322). Sin embargo, en un ensayo multicéntrico, el uso profiláctico con bajas dosis de iNO incluso tras la extubación, no redujo la incidencia de DBP ni ningún otro resultado adverso (323). La Conferencia de consenso de la NIH sobre el tratamiento con iNO en RNPT (324) consideró hasta 14 ensayos clínicos en RNPT  $\leq$  34 semanas de gestación y destacó efectos ambiguos en los resultados de supervivencia, pulmonares y neurodesarrollo. Se concluyó que la evidencia disponible no apoyaba el uso de iNO ni de forma precoz (tanto rutinaria como de rescate) ni de forma tardía de rescate en aquellos casos de RNP menores de 34 semanas de gestación que requirieran soporte respiratorio.

### **3.6 Seguimiento y manejo de la Displasia broncopulmonar tras el alta hospitalaria**

La DBP se asocia a una estancia hospitalaria más prolongada, mayor incidencia de problemas respiratorios y cardiovasculares en los 2 primeros años, y retraso del neurodesarrollo y del crecimiento (325). Los niños con antecedentes de DBP, además,



pueden mantener alteraciones en la función pulmonar durante la adolescencia y al alcanzar la edad adulta (326).

Estos pacientes requieren un seguimiento muy exhaustivo, que incluye una adecuada valoración previa al alta de Neonatología, la programación de visitas y exploraciones complementarias pertinentes, y recomendaciones en materia de prevención y tratamiento. En nuestro país el Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (GTPRP-SENP) acaba de elaborar un protocolo que pretende servir como referencia para los especialistas encargados del control de los niños con DBP (327), el cual a continuación vamos a analizar.

### **3.6.1 Valoración previa al alta hospitalaria**

#### **3.6.1.1 Oxigenoterapia**

En la fase previa al alta hospitalaria y una vez sobrepasada la etapa de riesgo de retinopatía, la indicación de oxigenoterapia que recomienda el GTPRP-SENP (327) se establece cuando la  $SaO_2$  es  $\leq 92\%$ . Recomienda igualmente que debe considerarse en pacientes con  $SaO_2$  entre 93 y 96%, ante signos de compromiso pulmonar crónico y retraso del crecimiento pese a un aporte nutricional adecuado, y en pacientes con HP.

#### **3.6.1.2 Gasometría**

En los casos graves, puede ser necesaria una gasometría arterial previa al alta para evaluar la ventilación, aunque por su invasividad la práctica habitual es realizar gasometrías capilares. Es frecuente cierto grado de hipercapnia.

#### **3.6.1.3 Prueba de imagen**

La tomografía axial computarizada (TAC) torácica es la prueba más sensible para mostrar lesiones secundarias a DBP. Es característico encontrar áreas hiperlucentes multifocales, opacidades lineales y subpleurales, engrosamiento peribronquial, ampollas y enfisema, aunque ningún patrón radiológico puede utilizarse como factor pronóstico (328). Se recomienda realizar 4-6 cortes mediante TAC de alta resolución para minimizar la exposición a la radiación. Debido a dicha exposición y a que muchos

centros utilizan sedación, se aconseja reservarla para los casos en que pueda aportar una información relevante para el manejo del paciente.

#### 3.6.1.4 Despistaje de hipertensión pulmonar

La prevalencia de HP en niños con DBP se estima entre 25 – 37% (236-238), e incluso en una revisión reciente Berkelhamer et al la elevaba hasta un 43% (214). La prueba recomendada para su despistaje es la ecocardiografía. El GTPRP-SENP aconseja su realización en pacientes con dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual o a los 2 meses de vida (o si aparece empeoramiento clínico, con mayores necesidades de oxígeno o soporte respiratorio) y en pacientes con antecedente de retraso de crecimiento intrauterino y ganancia ponderal insuficiente (327).

En algunos centros los pacientes que requieren vasodilatadores pulmonares son tratados mediante cateterismo cardiaco para confirmar la HP. El GTPRP-SENP, sin embargo, recomienda reservar dicha prueba invasiva para los casos graves sin respuesta a vasodilatadores, o ante sospecha de anomalías cardiovasculares (327, 329).

#### 3.6.1.5 Vías aérea

En los pacientes tratados mediante ventilación mecánica prolongada o traqueostomizados, el GTPRP-SENP recomienda descartar mediante fibrobroncoscopia granulomas o estenosis traqueal o subglótica, secundarios a intubación prolongada o a la cánula de traqueostomía. También se recomienda fibrobroncoscopia cuando se sospeche laringomalacia o traqueobroncomalacia (327).

#### 3.6.1.6 Función pulmonar

Su evaluación se restringe a centros especializados y aún no forma parte de los estudios de rutina, por su complejidad, ausencia de valores de referencia y necesidad de sedación. La técnica que aporta más información es la compresión torácica forzada a volumen corriente (flujo espiratorio máximo a capacidad residual funcional) y con preinsuflación (capacidad vital forzada y flujos espiratorios forzados). La pletismografía analiza la capacidad funcional residual, la capacidad pulmonar total y el volumen

residual. El estudio de la respiración a volumen corriente y de la mecánica pulmonar también puede mostrar alteraciones, aunque son menos sensibles (327).

En general, los resultados muestran un patrón obstructivo con atrapamiento aéreo, que tiende a persistir en el tiempo (330).

#### 3.6.1.7 Valoración nutricional

El gasto energético de los pacientes con DBP es al menos una tercera parte mayor que el del resto de prematuros, por ello es necesario incrementar su aporte calórico. Se debe evitar la sobrecarga hídrica, con aportes necesarios para una diuresis suficiente (331). Si existe elevado trabajo respiratorio con las tomas, o estancamiento ponderal, debe valorarse la alimentación mediante sonda nasogástrica (SNG). Si se prevé alimentación SNG prolongada o existen alteraciones en la deglución que favorezcan la broncoaspiración, se considerará realizar una gasometría.

#### 3.6.1.8 Valoración neurológica

Previamente al alta es necesario una adecuada evaluación por el equipo de seguimiento neurológico y determinar la necesidad de rehabilitación y atención temprana.

#### 3.6.1.9 Inmunoprofilaxis

*Pasiva.* Se recomienda el uso de palivizumab en niños menores de un año de edad con DBP. Durante el segundo año de vida se podría considerar la profilaxis sólo para los niños que han necesitado tratamiento (oxigenoterapia, broncodilatadores, corticoides o diuréticos) en los 6 meses anteriores al inicio de la temporada del VRS (332). Se administra vía intramuscular a 15 mg/kg de peso, mensualmente durante la temporada del VRS.

*Activa.* La vacunación del RNPT debe ir suplementada con la vacunación frente a la gripe y tosferina de las personas de su entorno cercano (incluyendo hermanos no completamente vacunados frente a DTPa), al menos 2 semanas antes del contacto

directo. Se recomienda la vacunación antigripal de la familia durante los dos primeros años de la vida del RNPT (333).

A partir de los 6 meses de edad se recomienda la vacunación antigripal con la vacuna inactivada trivalente autorizada para el año en curso: 2 dosis de 0,25 ml separadas con un intervalo de un mes la primera vez que se vacunen, y una sola dosis los años sucesivos.

Las infecciones invasivas por neumococo son especialmente frecuentes en los RNPT menores de 32 semanas de gestación. Por ello es importante la administración de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente. Aunque los niveles de anticuerpos son menores que en los niños nacidos a término, la mayoría alcanza tasas superiores a las consideradas protectoras para la enfermedad neumocócica invasiva (327).

### **3.6.2 Criterios para el alta**

El momento del alta debe individualizarse y coordinarse con todo el equipo multidisciplinar. Existe una serie de criterios que se deben cumplir en el momento del alta (327):

1. Ganancia ponderal satisfactoria. Las gráficas de crecimiento deben mostrar una tendencia ascendente en las últimas semanas.
2. Estabilidad cardiorrespiratoria. En ausencia de cambios recientes de medicación o en los aportes de oxígeno, debe comprobarse una estabilidad en la oxigenación, ausencia de exacerbaciones respiratorias, apneas o episodios de bradicardia.
3. Capacidad de coordinar succión – deglución – respiración. Es un requisito que la alimentación por succión no se acompañe de desaturaciones significativas o crisis de atragantamiento. En caso contrario se valorará el empleo de SNG.
4. Comprobar administración de Inmunoprofilaxis.
5. Información a los familiares. Deben aprender las maniobras de RCP básica, y en los casos más graves se les tiene que proporcionar bolsa autoinflable, mascarilla facial y alargadera conectada a fuente con oxígeno. Han de recibir información verbal y escrita de la enfermedad y sus implicaciones, evolución, signos de descompensación y medidas para prevención de infecciones, sobre todo por el VRS.

6. Aspectos sociales. Los servicios sociales deben valorar la situación familiar. Deben proporcionarse los medios suficientes para garantizar los cuidados del paciente en domicilio, así como sus desplazamientos a las consultas hospitalarias.

7. Informe de alta. En relación a la DBP debe constar: Exploración física, constantes vitales, SaO<sub>2</sub>, ambiente y con FiO<sub>2</sub>, informe del último control radiológico y gasometría capilar, medicación pautaada, dosis, posología y vías de administración, oxigenoterapia: dispositivo pautaado y flujo, teléfono de la empresa suministradora y constatar fecha de administración de palivizumab y de vacunas.

Además es indispensable que el personal sanitario instruya a los cuidadores y que estos participen progresivamente en los cuidados:

1. Aspiración de secreciones, colocación de gafas nasales y manejo de traqueostomía en caso de ser portador, incluyendo desobstrucción y recambio de cánulas.

2. Administración de alimentación (succión, sonda o gastrostomía). Posibilidad de aumentar el aporte de oxígeno durante las tomas en caso de fatiga.

3. Administración de la medicación (diluciones vía oral, inhaladores), dosis y posología.

4. Manejo de oxigenoterapia, nebulizadores y pulsioxímetro con sus parámetros de alarma. En caso de precisar soporte ventilatorio, deben estar perfectamente adiestrados en su manejo antes del alta, y es necesario el seguimiento posterior por un equipo de atención domiciliaria.

### **3.6.3 Morbilidad asociada tras el alta**

Se debe principalmente a la enfermedad respiratoria, pero también existen alteraciones a nivel nutricional, neurológico y cardiovascular (334). El seguimiento debe involucrar a múltiples especialistas, para un adecuado desarrollo orgánico y funcional.

#### **3.6.3.1 Patología respiratoria**

La morbilidad respiratoria es común en los primeros 2 años de la vida. El espectro puede ser muy heterogéneo: desde casos graves con tratamiento médico intenso y oxigenoterapia, hasta casos totalmente asintomáticos. Los pacientes pueden requerir oxigenoterapia durante meses y precisar asistencia hospitalaria frecuente (334). Pueden

sufrir un deterioro lento y progresivo de su estado respiratorio, o presentar exacerbaciones agudas, casi siempre relacionadas con infecciones virales o hiperreactividad bronquial. Es muy importante prevenir e identificar precozmente dicho deterioro. El rechazo del alimento, el cansancio con las tomas y el aumento de la frecuencia respiratoria y del tiraje son signos de alarma. Pueden contribuir al deterioro la sobrecarga de líquidos y la descompensación cardiaca (cor pulmonale), propia de los casos graves de DBP. Se deben tomar medidas para controlar la transmisión del VRS en la comunidad (335) y evitar ambientes contagiosos como guarderías, o ingresos reglados para cirugía en épocas de epidemia.

Si la clínica respiratoria no mejora a pesar de las medidas habituales, conviene descartar RGE, más frecuente que en otros RNPT, probablemente agravado por el atrapamiento aéreo. El riesgo aumenta por el empleo de teofilinas, SNG y realización de gastrostomía sin corrección quirúrgica previa del RGE (327).

#### 3.6.3.2 Trastornos del crecimiento

El cuidado nutricional es un factor clave en la prevención y manejo posterior de la DBP (336). Estos niños suelen tener un crecimiento inadecuado, cuyas posibles causas son un aporte nutricional deficiente, una oxigenación subóptima y un gasto energético aumentado. Durante al menos el primer año, es primordial una estricta monitorización de los parámetros de crecimiento.

Los niños con DBP suelen ser malos comedores, por anorexia o cansancio con las tomas debido al trabajo respiratorio. Si el niño no experimenta una adecuada ganancia ponderal, deberán revisarse los aportes, alteraciones de la ingesta o descartar RGE. Por el contrario, el crecimiento rápido aumenta el riesgo de obesidad e insulinoresistencia; por ello no se trata de ganar peso rápidamente, sino que este incremento sea de masa magra.

El enlentecimiento de la curva ponderal va íntimamente ligado al deterioro respiratorio. Una hipoxemia marginal es causa demostrada de retraso en el crecimiento, por lo que debe asegurarse una adecuada oxigenación.

### 3.6.3.3 Trastornos en el neurodesarrollo

Las alteraciones del neurodesarrollo son más frecuentes en los niños con antecedente de DBP que en el resto de RNPT. El riesgo aumenta con la ventilación mecánica prolongada, la presencia de hemorragia intraventricular grado III-IV (337). Estos trastornos pueden afectar a la percepción visual y auditiva, el lenguaje, memoria, capacidad de aprendizaje y función motora. La prevalencia del trastorno por déficit de atención es mayor en los niños con DBP (338). Además, existe una relación entre la administración precoz de corticoides sistémicos para el tratamiento de la DBP y las alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo, como ya se ha comentado en un apartado previo (337).

### 3.6.3.4 Trastornos cardiovasculares

La hipoplasia y el daño de la microvascularización pulmonar asociados a la DBP pueden dar como resultado HP. El diagnóstico suele establecerse después de los 2 meses de vida y tras el alta hospitalaria. Por ello, los programas de detección de HP deben incluir 2 ó 3 ecocardiografías durante el primer año, y siempre antes y después de la retirada de los suplementos de oxígeno (339).

Los niños con DBP pueden presentar hipertensión arterial de causa no aclarada (340). Suele iniciarse entre el 2º y 4º mes tras el alta; generalmente es leve y responde bien al tratamiento. Deberá tomarse la tensión arterial periódicamente durante el seguimiento. En algunos niños se ha descrito hipertrofia ventricular izquierda, en ocasiones relacionada con el uso de dexametasona.

## **3.6.4 Tratamiento de la Displasia broncopulmonar tras el alta**

### 3.6.4.1 Fármacos al alta

Suelen emplearse para el control de los síntomas respiratorios, aunque no existe consenso generalizado sobre los fármacos a utilizar una vez pasada la fase crítica de la enfermedad (341). El tratamiento debe individualizarse según la sintomatología respiratoria, el requerimiento de oxigenoterapia y la evolución del crecimiento. Es muy

importante el seguimiento para valorar el tiempo que debe mantenerse, y vigilar sus posibles efectos adversos.

#### 3.6.4.2 Broncodilatadores inhalados

Se usarán solo cuando se sospeche un episodio agudo de obstrucción bronquial, siempre que la respuesta sea favorable (342). Los más empleados son los beta-2-agonistas de acción corta, a la misma dosis y forma de administración que en el paciente con síntomas de broncoespasmo. Estos fármacos pueden causar una respuesta paradójica en niños que asocian traqueobroncomalacia.

Los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) tienen menor efecto broncodilatador y, aunque no están recomendados en niños con DBP, pueden utilizarse siguiendo los mismos criterios que en las crisis asmáticas (342).

#### 3.6.4.3 Glucocorticoides inhalados

No hay suficiente evidencia de su efecto sobre el crecimiento pulmonar o en el control de la obstrucción bronquial, por lo que su indicación debe ser cuidadosa (341). Pueden ser útiles para prevenir episodios recurrentes de sibilancias, con los mismos criterios que en el asma.

#### 3.6.4.4 Diuréticos

Están indicados en pacientes hipoxémicos con edema pulmonar, o ante compromiso pulmonar grave con mala regulación del agua corporal (327). El más utilizado es la furosemida, pero no hay evidencias suficientes para recomendar su uso prolongado (294, 343). Por sus riesgos potenciales (alcalosis, hiponatremia e hipopotasemia, ototoxicidad, nefrocalcinosis, colelitiasis y osteopenia), se recomienda emplearla a días alternos durante periodos cortos. Si se precisa tratamiento prolongado con diuréticos, la asociación tiacida – espironolactona es una alternativa razonable para minimizar los efectos secundarios, con controles y monitorización electrolítica estrictos. Su retirada se valorará ante mejoría clínica, ausencia de HP y bajas necesidades de oxígeno.



### 3.6.4.5 Tratamiento de la hipertensión pulmonar

*Medidas generales.* Incluyen la optimización de la situación respiratoria y nutricional. La hipoxemia crónica o intermitente puede exacerbar la HP. Por lo tanto, se debe mantener una  $\text{SaO}_2 > 94-95\%$ . Se deben descartar otras enfermedades asociadas (RGE, aspiración pulmonar y anomalías estructurales de la vía aérea) (214,327).

*Vasodilatadores pulmonares.* No existen ensayos clínicos controlados y los datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo son escasos. Se recomiendan en HP moderada – grave, cuando las medidas anteriores han sido ineficaces (327).

Se deben descartar enfermedades en las que su utilización puede ser perjudicial (colaterales vasculares, disfunción ventricular izquierda, enfermedad venooclusiva o cortocircuitos intracardiacos) (327). Para ello, algunos autores recomiendan un cateterismo antes de iniciar el tratamiento. Otros proponen realizar ecocardiografía o angio-TAC y reservar el cateterismo para casos con mala evolución o intervenciones terapéuticas (214).

El óxido nítrico inhalado se utiliza en los pacientes que precisan soporte ventilatorio invasivo. No obstante, las dificultades para su uso prolongado y su elevado coste hacen recomendable sustituirlo por otros vasodilatadores cuando la situación lo permita (214).

El sildenafil oral es el fármaco más utilizado en la HP asociada a DBP (344). La dosis inicial es de 0,5 mg/kg cada 8 horas. Si no aparece hipotensión sistémica, puede aumentarse hasta un máximo de 2 mg/kg cada 6 horas. En los casos sin respuesta al sildenafil, la utilización de iloprost nebulizado puede ayudar a mejorar la HP y la oxigenación (345).

El epoprotenol por vía intravenosa continua es el fármaco con acción más potente sobre la HP, pero puede producir hipotensión y empeorar la hipoxemia, al aumentar la vasodilatación pulmonar en zonas no ventiladas. En casos graves se puede asociar al tratamiento bosentán oral o treprostinil subcutáneo (214,327).

#### 3.6.4.6 Oxigenoterapia

El objetivo fundamental de la oxigenoterapia domiciliaria en el niño con DBP es tratar la hipoxemia crónica o intermitente derivada de la enfermedad. Aportes suplementarios de oxígeno mejoran la ganancia de peso (346), reducen la resistencia en la vía aérea, aumentan la distensibilidad pulmonar (347) y reducen la HP (348). La incidencia de muerte súbita del lactante y de episodios de apnea obstructiva del sueño disminuyen en los niños que mantienen  $SaO_2 > 93\%$  (341).

*Indicaciones de oxigenoterapia domiciliaria.* El empleo de oxígeno suplementario exige evitar tanto la hipoxia como la exposición excesiva al oxígeno. No se disponen de ensayos clínicos para determinar los criterios de  $SaO_2$  con los que iniciar o mantener la oxigenoterapia. Las recomendaciones actuales se basan en valores de referencia en niños sanos y en estudios observacionales sobre los efectos de la hipoxia (349). La recomendación del Comité de Estándares de la SENEo en base a la definición fisiológica establece un rango de 88-92% para suspender la administración de oxígeno suplementario en los RNPT (55). Una vez el niño alcanza una edad gestacional a término y adquiere una vascularización retiniana madura, los suplementos serán los necesarios para obtener  $SaO_2 \geq 93\%$ , y especialmente  $\geq 95\%$  en aquellos casos con HP documentada o retraso del crecimiento (350).

Las fuentes más recomendadas son los tanques de oxígeno líquido junto con una mochila para los desplazamientos. Los concentradores de oxígeno son una opción en pacientes con necesidades mínimas de oxígeno, cuando se prolongan en el tiempo. Estos dispositivos pueden aportar flujos entre 0,1 y 4 lpm. El flujo de oxígeno habitualmente necesario suele ser bajo (0,5-1 lpm), por lo que se suele administrar con gafas nasales. Con estos flujos, la humidificación de los aportes de oxígeno no es necesaria, excepto en portadores de traqueostomía.

*Controles.* Habitualmente suele proporcionarse un pulsioxímetro para controlar las necesidades de oxígeno. Este dispositivo ofrece a la familia un sistema de alarma precoz, aunque los artefactos producidos por el movimiento constituyen un problema (351). Sin embargo permite disponer de información permanente y disminuye las llamadas o vistas médicas. Si la evolución es favorable se puede ir reduciendo los

aportes bajo control estricto, permitiendo disminuir el tiempo de oxigenoterapia domiciliaria.

*Retirada.* Deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

- Situación respiratoria estable
- Curva de peso ascendente
- SaO<sub>2</sub> mantenidas con aire ambiente entre 93-95% (día y noche)
- Resolución de la hipertensión pulmonar (documentada con ecocardiografía)
- La retirada debe ser gradual
- Realizar pequeños descensos en el flujo de oxígeno a lo largo de varios meses
- No disminuir ni retirar durante procesos infecciosos intercurrentes
- Observar el paciente durante 2-4 semanas antes del próximo descenso
- Considerar continuar con los aportes de oxígeno e incluso aumentarlos si la ganancia de peso no es la adecuada o hay signos evidentes de hipoxia

#### 3.6.4.7 Fisioterapia respiratoria

Junto con los cambios posturales, facilita la movilización de secreciones y el drenaje bronquial en niños con atelectasias persistentes o secreciones espesas, o cuando se prolonga la ventilación mecánica. Se emplean diferentes técnicas, como vibraciones, presiones toracoabdominales, ejercicios de reexpansión pulmonar, drenaje postural, tos provocada y percusión suave entre otros (327).

En domicilio se recomienda continuar con estas técnicas en los pacientes especialmente graves, pues los efectos de la fisioterapia respiratoria parecen ser beneficiosos (352).

#### 3.6.4.8 Soporte nutricional

El objetivo principal del soporte nutricional es optimizar el crecimiento y desarrollo. Las técnicas de alimentación y la composición de las fórmulas enterales son motivo de discusión (327). Para administrar las calorías adecuadas, se debe recurrir a fórmulas especiales para prematuros, sobre todo durante los primeros meses, y en ocasiones será

necesario suplementar con hidratos de carbono o grasas. Habrá que prestar atención a los suplementos minerales y vitamínicos, necesarios en todos los prematuros (341).

### **3.6.5 Calendario de visitas, controles clínicos y pruebas complementarias**

El GTPRP-SENP establece una serie de recomendaciones en relación a las visitas, controles clínicos y pruebas complementarias (327) que se presentan en las tablas 4,5 y 6. Son aplicables a todos los niños con diagnóstico de DBP, incluidos los grados más leves.

#### **Tabla 4. Cronograma de visitas durante el seguimiento de niños con displasia broncopulmonar**

---

*1ª visita:*

2 semanas tras el alta o a las 40 semanas de edad gestacional corregida

*2ª visita y sucesivas durante el primero año de vida:*

Cada 1-3 meses según las necesidades del paciente (oxigenoterapia, traqueostomía, diuréticos...)

*Visitas entre el primer y segundo año de vida:*

Cada 3-6 meses

*Visitas a partir de los 2 años:*

Si evolución favorable: Anual hasta los 14 años

Si evolución no favorable: Según necesidades

*A partir de los 14 años:*

Transición a Neumología de adultos, especialmente los casos con DBP grave

---

De Pérez Tarazona S, 2015 (327).

## **Tabla 5. Controles clínicos durante el seguimiento de niños con displasia broncopulmonar**

---

### *1ª visita:*

- Informar a los padres de forma breve y sencilla sobre la DBP y su pronóstico
- Antecedentes familiares: número hermanos, antecedentes de asma, alergia o enfermedad pulmonar
- Factores ambientales: Tabaquismo materno durante la gestación, fumadores en domicilio, animales

### *Somatometría con percentiles*

*Alimentación:* volumen, diversidad, forma de administración (succión – cuchara, SNG, gastrostomía)

*Constatar profilaxis con palivizumab\**

*Calendario de vacunaciones:* vacunas recibidas, especialmente gripe / neumococo\*

### *Registro:*

- Visitas a urgencias e ingresos hospitalarios por problemas respiratorios
- Episodios de broncoespasmo u otra enfermedad respiratoria controlada ambulatoriamente

*Supervisión de tratamiento de base* (broncodilatadores, corticoides, diuréticos, fármacos HP)

*Controles especiales* en los tratados con oxígeno / traqueostomía (flujo oxígeno, SaO<sub>2</sub> alcanzada)

### *Anamnesis por aparatos:*

- Respiratorio: Tos, sensación de disnea (reposo, con las tomas, con la actividad)
- ORL: Ronquido, estridor, pausas de apnea
- Aparato digestivo: Regurgitación / vómitos, ganancia ponderal, episodios de atragantamiento

*Exploración física:* Aspecto general, situación respiratoria en reposo, auscultación cardiopulmonar

*Recomendaciones* sobre prevención de infecciones respiratorias y medidas frente al tabaquismo pasivo.

---

\* Si procede por la edad.

De Pérez Tarazona S, 2015 (327).

## **Tabla 6. Pruebas complementarias durante el seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar**

---

*Individualizar en cada paciente la indicación de:*

- Pruebas de imagen: Radiografía de tórax, TAC pulmonar, Gammagrafía
- Gasometría (DBP moderada – grave con oxígeno domiciliario)
- Control de electrolitos (tratados con diuréticos)
- Polisomnografía / poligrafía respiratoria nocturna
- Fibrobroncoscopia (sospecha anomalías estructurales vía aérea)
- pHmetría / Impedanciometría
- Pulsioximetría nocturna (sobre todo si oxigenoterapia domiciliaria, previamente a retirada)

*Ecocardiografía:*

- Despistaje de HP en DBP moderada – grave (2-3, 4-6 y 10-12 meses)
- Controles periódicos en pacientes con HP, a criterio de Cardiología

*Función pulmonar:*

- Menores de 2 años: Fines de investigación
- A partir 3-4 años: Espirometría forzada

*Estudio alérgico:* Niños mayores de 3 años si persisten episodios de broncoespasmo

---

De Pérez Tarazona S, 2015 (327).

## **4. FUNCIÓN PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

### **4.1 El nacimiento prematuro y función pulmonar**

La consecuencia respiratoria del nacimiento prematuro es un incremento de la morbilidad. Los estudios clínicos han demostrado un incremento en la incidencia de neumonía, bronquiolitis y rehospitalizaciones frecuentes por enfermedad respiratoria en más allá del 50% en el primer año de vida. Estos niños tienen un mayor riesgo de hiperreactividad bronquial y sibilantes recurrentes. El riesgo se mantiene al menos hasta

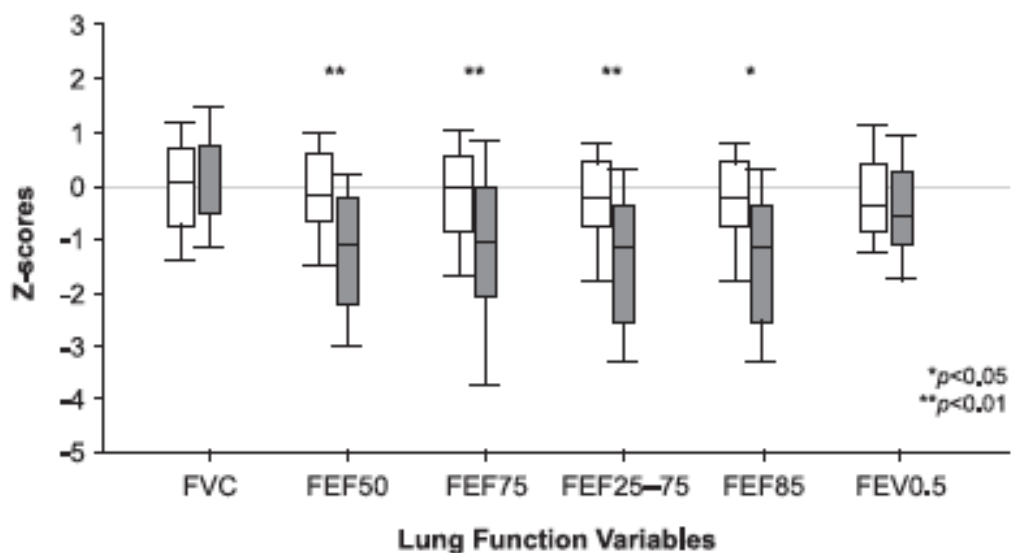
los 5 años de edad. Curiosamente, los estudios muestran que una vez ajustado por la edad gestacional, el uso de ventilación mecánica y oxígeno no incrementa de forma significativa el riesgo de rehospitalización (353).

Esta morbilidad respiratoria asociada al nacimiento prematuro persiste en edades más avanzadas como a continuación se mostrará, sin embargo en la primera infancia la repercusión es mayor. Los estudios de cohortes muestran un incremento notable de los sibilantes recurrentes y la necesidad de broncodilatadores y corticoides, existiendo una clara mejoría de los síntomas respiratorios y de la función pulmonar en la infancia tardía y adolescencia. Sin embargo, determinados estudios como el de Baraldi et al (354) muestran que los síntomas y las alteraciones de la función pulmonar siguen presentes incluso a la edad de 18-20 años.

#### **4.1.1 Función pulmonar en la primera infancia**

La función pulmonar de los RNPT que son considerados sanos (sin DBP) en la primera infancia ha sido también evaluada. Diversos estudios han demostrado una reducción de la función pulmonar así como cambios en la capacidad residual funcional. En 2002, dos estudios independientes mostraron que los RNPT experimentan un empeoramiento de la función pulmonar en los dos primeros años de vida (355,356). Hoo et al (356) observaron una reducción significativa de la función pulmonar en RNPT sanos en comparación con controles término. Además, en este último estudio se pudo comprobar un empeoramiento del flujo espiratorio a lo largo del primer año de vida. Friedrich et al (357) en 2007 para analizar este hecho incluyeron un total de 62 RNPT sanos y 27 controles términos igualmente sanos que fueron estudiados durante los primeros meses de vida. La función pulmonar fue analizada mediante la técnica de la compresión toracoabdominal rápida con volumen pulmonar aumentado (CTARVA). En esta técnica se aplica una presión positiva predeterminada a la vía aérea en el momento en que se inicia la inspiración, con el fin de elevar el volumen pulmonar inspirado por encima del rango de volumen corriente, hasta valores cercanos a la capacidad pulmonar total, e inmediatamente se realiza la compresión torácica, con la que se genera una curva de flujo-volumen completa (358). En el estudio de Friedrich et al (357) comprobaron mediante la citada técnica una reducción significativa del flujo espiratorio forzado en los RNPT, en comparación con los controles término en el primer año de vida como se

puede apreciar en la mayoría de parámetros analizados en la figura 10. Estos hallazgos confirman que la prematuridad se asocia de forma independiente con una reducción de la función pulmonar y que esta reducción es detectable durante los primeros meses de vida. El sexo varón, la menor edad gestacional y la ganancia de peso se asocian con una reducción de los flujos espiratorios en este grupo (357). Un estudio posterior del mismo grupo (359) demostró en RNPT sanos de 30-34 semanas de gestación que la reducción se mantenía durante el segundo año de vida utilizando la misma técnica de medición. La persistencia de flujos reducidos en presencia de una Capacidad Vital Forzada (FVC) normal sugiere que el nacimiento prematuro se asocia a una alteración del desarrollo pulmonar independientemente de que exista desarrollo de DBP.



**Figura 10. Función pulmonar en recién nacidos prematuros sanos en el primer año de vida. De Friedrich L, 2007 (357).** FVC: Capacidad vital forzada, FEV0.5: Volumen espiratorio forzado a los 0,5 segundos, FEF: Flujo espiratorio forzado al 50%, 75%, 85% o entre el 25 y 75% de la FVC).

Después de los primeros años de vida donde los estudios de función pulmonar en esta población se realizan mediante técnicas como la CTARVA que precisan sedación durante la exploración, nos encontramos con un periodo de la vida, la edad preescolar, donde existe una ausencia de estudios que analicen cómo evolucionan las alteraciones de función pulmonar en el RNPT; si estas disminuyen de forma paralela a la disminución de sintomatología clínica o por el contrario persisten como en edades posteriores diversos estudios así lo avalan. En la actualidad diversos grupos han demostrado que es factible la realización de espirometrías forzadas para evaluar la



función respiratoria en esta población, concretamente la “Global Lung Initiative 2012” (360) proporcionó valores de referencia de función pulmonar mediante espirometría en el rango de edad de 3-95 años, hecho que nos ha permitido analizar los parámetros de función pulmonar en nuestra población preescolar.

#### **4.1.2 Función pulmonar en edad escolar**

En los últimos años se han sucedido múltiples estudios que han analizado la función pulmonar de los RNPT en etapas más avanzadas de la infancia. Los estudios de cohorte han mostrado que el nacimiento prematuro puede asociarse con un resultado respiratorio peor durante la infancia (361). Los datos obtenidos del estudio EPICure (229) indican que tras un nacimiento extremadamente prematuro (menor de 28 semanas de gestación), las alteraciones en la función pulmonar y la mayor morbilidad respiratoria persiste hasta etapas avanzadas de la infancia, especialmente entre aquellos con el diagnóstico de DBP. A la edad de 11 años se han descrito un patrón obstructivo típico y una reducción de la capacidad para el ejercicio (362,363).

Un reciente estudio de Choukroun et al (11) muestra como los RNPT de menos de 32 semanas de gestación independientemente del desarrollo de DBP, siguen presentando en edad escolar una alta prevalencia de alteraciones de la función pulmonar, en este caso, fuertemente asociado al hecho de no haber recibido surfactante en el periodo neonatal. Del total de niños incluidos en el estudio, sólo un 42% presentaban una función pulmonar normal, mientras que un 47% presentaban un patrón obstructivo y un 11% restrictivo / mixto. Este es el primer estudio que encuentra un papel protector sobre la función pulmonar en edad escolar de la administración de surfactante exógeno al nacimiento. Contrariamente a lo que podría esperarse el diagnóstico de DBP no se asociaba a un mayor incremento de las alteraciones de la función pulmonar en edad escolar, pero incrementaba el riesgo de presentar un patrón restrictivo o mixto. En cualquier caso el número de niños con antecedente de DBP moderada o grave era reducido siendo por ello este resultado controvertido. Dentro de las alteraciones encontradas la mayor tasa de patrón obstructivo es una constante en éste y otros estudios, al igual que el porcentaje que presentan patrón restrictivo que coincide con el comunicado en el estudio EPICure (362).

La limitación en la espiración puede deberse no sólo a una obstrucción de la vía aérea, sino también a una disminución de los volúmenes pulmonares con vías aéreas de reducido tamaño. Realmente la nueva DBP se corresponde a una detención del crecimiento alveolar, por lo que es lógico encontrar defectos restrictivos o mixtos de la función pulmonar. Los pequeños volúmenes detectados en esta población sugieren que el crecimiento alveolar no ha completado el crecimiento recuperador en la edad escolar.

Otro reciente estudio en edad escolar mostró como entre aquellos con antecedente de un peso menor de 1500 gramos al nacimiento, incluso en ausencia de DBP, era frecuente encontrar alteraciones de la función pulmonar, independientemente también del soporte respiratorio inicial, incluso aunque al nacimiento se hubiera elegido una estrategia ventilatoria protectora como la VAFO o VVC (10). Sin embargo frente a este resultado de un estudio observacional, en el 2014 se presenta los datos de seguimiento entre los 11 y 14 años del estudio UKOS (14), que probablemente constituyen uno de los hechos más interesantes en este campo en los últimos años y al mismo tiempo desconcertante ya que cuestiona si la definición actualmente aceptada de DBP es un predictor adecuado de peor pronóstico respiratorio entre los RNPT. El estudio UKOS en 2002 (275) llega a la conclusión que el modo inicial ventilatorio con VAFO en recién nacidos muy prematuros con SDR no mejora los resultados en términos de DBP. Sin embargo el seguimiento a los 11 – 14 años muestra que aquellos que recibieron VAFO frente a los que recibieron ventilación convencional, presentaban una función pulmonar superior. Hubo diferencias significativas a favor del grupo que recibió VAFO en relación a los parámetros FEF25, FE50, FEV1 y relación FEV1/FVC, DLCO, capacidad vital y resistencia respiratoria a 5 Hz. No obstant, estas diferencias encontradas en los test de función pulmonar no se acompañaban de síntomas respiratorios y mayor necesidad de medicación. A pesar de ello, los autores de este ensayo especulan con la posibilidad de que la mayor alteración de la función pulmonar en el grupo que recibió ventilación convencional podría acarrear consecuencias en el tiempo como una mayor vulnerabilidad pulmonar a agentes como el tabaco.

En edades superiores (adolescencia y edad adulta) la mayoría de los estudios analizan directamente las consecuencia de la DBP y no tanto de la prematuridad per se.

## 4.2 Función pulmonar en recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar

El resultado clínico de la DBP durante la infancia se caracteriza por un patrón complejo de problemas respiratorios. Durante los primeros dos años de vida, el principal problema son las exacerbaciones respiratorias, causadas principalmente por las infecciones víricas (364). Los lactantes con DBP que requieren oxigenoterapia al alta hospitalaria pueden presentar una evolución inicial particularmente complicada, con re-hospitalizaciones más frecuentes que aquellos en los que se pudo retirar el oxígeno (334).

En ocasiones se presentan problemas de la vía aérea superior en relación con la intubación prolongada (estenosis laringo-traqueal, laringomalacia, traqueomalacia, parálisis unilateral de cuerdas vocales) que pueden complicar el curso respiratorio de los niños con DBP, aunque la incidencia de las formas más graves que requieren traqueostomía ha disminuido sustancialmente en la última década.

La situación respiratoria de los niños con DBP puede también complicarse de forma concomitante con HP, que tiene una prevalencia de hasta un 43% en algunas series (329). La HP se asocia con una mayor mortalidad en los lactantes con DBP (240).

Más allá de la primera infancia, la situación clínica de los supervivientes de DBP generalmente mejora y sus síntomas se vuelven menos graves, aunque los síntomas respiratorios (tos, sibilantes) suelen ser frecuentes durante la edad preescolar. En la edad escolar, los niños con DBP siguen presentando con frecuencia tos crónica y síntomas sugestivos de asma y de hecho precisan más frecuentemente medicación para el asma que los controles a término al nacimiento (229). La mayor frecuencia de clínica asmática está también descrita en adolescentes (231). Estos síntomas pasan a ser cada vez menos importantes a lo largo de la adolescencia (354) y durante la edad adulta existen datos muy limitados sobre la salud respiratoria y se refieren generalmente a casos con la “vieja” DBP pero que sugieren que incluso los adultos supervivientes de DBP tienen con mayor frecuencia síntomas respiratorios (365). De hecho se ha

comunicado hiperreactividad bronquial y una mala tolerancia al ejercicio en adultos con antecedente de DBP (230).

En cuanto a la función pulmonar, los niños con antecedente de prematuridad y DBP presentan una limitación al flujo aéreo durante los primeros años de vida, con disminución de los flujos espiratorios (366) e incluso se ha comunicado un deterioro de la función pulmonar durante el primer año de vida (367). Un estudio reciente de vom Hove et al (368) muestra como los RNPT con historia de DBP presentan con mucha más frecuencia anomalías de la función pulmonar y síntomas respiratorios que los correspondientes controles de la misma edad gestacional, pero sin historia de DBP en edad escolar (edad media de 9,5 años). Tanto los parámetros sugestivos de patrón obstructivo (FEV1, FEF50) como la FVC están significativamente disminuidos en relación a los controles sin historia de DBP.

Aunque algunos autores han comunicado una mejoría en la obstrucción de la vía aérea durante la infancia (369), la función pulmonar de los sujetos con DBP parece presentar durante su seguimiento en el tiempo un insignificante aumento de los parámetros espirométricos. Los estudios longitudinales de sujetos nacidos prematuros hasta la adolescencia e incluso edad adulta demuestran que aquellos con criterios de DBP presentan una reducción persistente de la función pulmonar (232, 233, 370), sin cambios significativos en los parámetros lo que refleja una clara limitación del flujo aéreo, e incluso con una tendencia a un deterioro progresivo en la función pulmonar de aquellos que presentan una obstrucción del flujo aéreo más grave durante la infancia (233). En una cohorte australiana se ha descrito un descenso progresivo del cociente FEV1/FVC durante la adolescencia, lo que puede reflejar un deterioro precoz en su salud respiratoria (232).

Un estudio reciente en Belfast (371) demuestra como en adultos supervivientes de DBP con una edad media de 24 años existía un riesgo dos veces superior de presentar sibilantes y hasta tres veces más necesidad de usar tratamientos relacionados con el asma que los controles (RNPT sin antecedente de DBP). Además presentaban un FEV1 y FEF25-75 significativamente menor que los controles. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de seguimiento de los supervivientes con DBP hasta la edad adulta y de

minimizar su exposición a factores de riesgo asociado con un deterioro más rápido en la función pulmonar, como puede ser el caso del tabaco.

Otras anomalías funcionales comunicadas en sujetos con DBP durante la infancia y adolescencia incluyen un incremento del volumen residual y de la relación entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total, probablemente debido al atrapamiento aéreo (363). Además también se ha comunicado una alteración de la capacidad de difusión gaseosa y una mayor hiperreactividad bronquial (354,372). Como se ha señalado también parece verse afectada la tolerancia al ejercicio si bien algunos autores han comunicado una capacidad aeróbica normal o discretamente reducida (373,374).

Constituye un tema de debate en la actualidad si estas anomalías en la función pulmonar son la expresión de un daño estabilizado que ocurre de forma precoz o subyace un proceso patogénico activo. Hasta la fecha no disponemos de suficiente información para comprender los mecanismos patológicos que acontecen en el pulmón de los supervivientes con DBP. El posible papel de una inflamación semejante al asma ha sido investigada debido a que los sujetos con DBP frecuentemente presentan sibilantes recurrentes y otros síntomas que se asemejan al asma durante la infancia y la adolescencia. Sin embargo a diferencia de los pacientes asmáticos presentan niveles normales o bajos de óxido nítrico exhalado (375). Por otro lado, recientes comunicaciones sugieren que la prematuridad podría estar asociada con una inflamación neutrofílica de la vía aérea y estrés oxidativo en fases avanzadas de la vida (376,377).

Algunos autores han especulado con la posible vinculación entre la DBP y el inicio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica del adulto, sugiriendo que la DBP podría tener a largo plazo los mismos mecanismos patogénicos inflamatorios (378). Sin embargo, la realidad es que conocemos cual es el patrón de anomalías histológicas encontradas en los pulmones de sujetos con DBP en etapas precoces de la enfermedad (los primeros meses de vida), pero sin embargo no conocemos como evolucionan estas alteraciones en el tiempo (379).

### 4.3 Evolución del FEV1 a lo largo de la vida en recién nacidos prematuros

En 2013 se publica en la revista Thorax la primera revisión sistemática y metaanálisis que incluía toda la evidencia disponible en relación al comportamiento en edades tardías del porcentaje de valor predicho del FEV1 (FEV1% pred) en sujetos con antecedente de prematuridad con y sin DBP (380). El estudio muestra como los sujetos con antecedente de prematuridad sin DBP presentan déficits moderados en sus FEV1% pred, aproximadamente -7.2%, mientras que los sujetos con antecedente de DBP a los 28 días y aquellos con DBP a las 36 semanas postconcepcionales, presentaban déficits mayores en su FEV1% pred, de hasta un -16.2% y -18.9%, respectivamente. Además es de destacar que existió una mejoría notable en el FEV1% pred del grupo con DBP a los 28 días a lo largo de las tres décadas que abarcaban todos los estudios incluidos. Debido al escaso número de estudios no se pudo demostrar esta tendencia en el caso de DBP a las 36 semanas. Probablemente un factor clave en dicha mejoría fuera la introducción del surfactante que mejora la complianza pulmonar en el periodo neonatal; sin embargo la información disponible era insuficiente para determinar su papel en la función pulmonar futura. Por otro lado, estos datos sobre la mejoría en el FEV1% pred en las últimas tres décadas podría también obedecer a los cambios patológicos de la enfermedad multifactorial subyacente; parece lógico pensar que las consecuencias de la “vieja” DBP no vayan a ser las mismas que la “nueva” DBP.

La identificación de las alteraciones de la función pulmonar es importante ya que los niños nacidos prematuramente pueden presentar consecuencias a largo plazo incluyendo posiblemente que sean candidatos para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica del adulto, especialmente si se ven expuestos a sustancias como el tabaco o un incremento de la polución ambiental. Más aún, no está claro que los déficits en el FEV1% pred tengan como consecuencia un incremento de los síntomas respiratorios, o si realmente son reversibles, mediante broncodilatadores. Sin embargo sí que parece claro que son necesarios más estudios que clarifiquen si estos niños y adultos jóvenes podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho.

## 4.4 Otros factores ligados con las alteraciones de la función pulmonar en el recién nacido prematuro

### 4.4.1 Influencia de la inflamación e infección en la función pulmonar

La exposición prenatal a la inflamación se ha considerado un hecho relevante en el pronóstico respiratorio de los RNPT (43). Provoca por un lado una aceleración de la maduración y por otro, de forma simultánea, el desarrollo de DBP (187, 381,382). Múltiples estudios han demostrado un incremento de la incidencia de DBP cuando existen hallazgos de corioamnionitis histológica (23) o signos de respuesta inflamatoria sistémica (383,384). Sin embargo algún estudio no ha logrado encontrar dicha asociación (121). Probablemente el uso de una definición basada en un punto de corte como es actualmente la DBP no sea la mejor opción para describir los efectos continuos de la prematuridad e inflamación en la estructura pulmonar y su función (385).

Además, en muchos estudios la inflamación no ha sido evaluada controlando otros factores de riesgo como el sexo y la edad gestacional. Un estudio reciente, encuentra una asociación independiente entre la corioamnionitis materna y la alteración de la función pulmonar en RNPT de sexo femenino menores de un año medida mediante CTARVA (386). Este hallazgo no se observó en la población de varones. Se observó una reducción entre un 15-20% en el FEF50, FEF75 y FEF25-75 en la población femenina expuesta a inflamación intrauterina. Esta observación apoya el papel de la inflamación en el desarrollo de DBP. Las razones para este efecto negativo selectivo en el sexo femenino y porque los varones podrían verse protegidos frente a la inflamación es todavía desconocido. Los resultados de este estudio sugieren un “efecto masculinizador” de la corioamnionitis histológica ya que tras ajustar los resultados en función de la edad gestacional, las niñas no expuestas a corioamnionitis histológica presentan flujos espiratorios de hasta un 71% mayores que los niños no expuestos en el FEF25-75; y esto se reduce sólo a un 18% entre los expuestos a corioamnionitis histológica. La corioamnionitis parece estrechar esta ventaja ligada al sexo existente en el desarrollo pulmonar de los RNPT.

De igual manera que la exposición a corioamnionitis histológica disminuye la función pulmonar en niñas prematuras, la exposición prenatal al tabaco también se ha asociado

con una peor función pulmonar, efecto que también se detecta de forma más clara en niñas. Tager et al (387) describieron como los recién nacidos de sexo femenino expuestos al tabaco intraútero tenían flujos menores en comparación con las no expuestas, sin embargo este efecto no se observaba en niños. En la misma línea, niñas alimentadas al pecho están más protegidas frente al riesgo de padecer episodios de bronquiolitis (388), y este hallazgo una vez más es especialmente relevante para los RNPT de sexo femenino (389). En relación a estos efectos respiratorios ligados al sexo en estas exposiciones (corioamnionitis, tabaco y ausencia de lactancia materna) se puede especular que la ventaja ventilatoria de los recién nacidos de sexo femenino es dependiente de condiciones óptimas, tanto durante la gestación como en el periodo postnatal inmediato.

En base a la evidencia, se puede concluir que la corioamnionitis parece ser un determinante significativo en la función pulmonar en edades tempranas de la vida especialmente en RNPT de sexo femenino, sin embargo la persistencia de esta relación en etapas posteriores de la vida no ha sido comunicada hasta la fecha.

#### **4.4.2 Influencia del uso de esteroides prenatales en la función pulmonar**

Los estudios que analizan los efectos a largo plazo de los esteroides antenatales en la función pulmonar son limitados y los resultados contradictorios. Cuatro estudios de seguimiento mostraban la no existencia de diferencias entre expuestos y no expuestos a esteroides antenatales en cuanto a volúmenes pulmonares, flujos y/o mecánica pulmonar, así como prevalencia de asma y/o sibilantes (390-393). Estos primeros estudios se realizaron en los años 70-80s, antes de la disponibilidad de surfactante exógeno, terapia que incrementó la supervivencia de los RNMBP, en particular de aquellos nacidos con un mayor grado de inmadurez (394). Dos estudios de niños en la era del tratamiento con surfactante mostraron un menor riesgo de asma en aquellos expuestos a esteroides antenatales (395,396). Sin embargo, un pequeño porcentaje recibió surfactante (11 vs 30%) y la exposición a esteroides presentaba mucha variabilidad; además no se realizó función pulmonar.

Recientemente Nixon et al (397) en vista a todas estas limitaciones realizaron un estudio en una cohorte de adolescentes con antecedente de nacimiento con un peso inferior a



1500 gramos, nacidos en la era del surfactante (66% recibieron surfactante; porcentaje próximo a las tasas de administración de surfactante en RNMBP), evaluando los efectos en la función pulmonar de la exposición a esteroides antenatales. Desafortunadamente en este estudio se evidenció que la exposición antenatal a esteroides no proporcionaba beneficios a largo plazo en los resultados pulmonares, es más el grupo que recibió esteroides antenatales presentaba una prevalencia mayor de obstrucción de la vía aérea en base al cociente FEV1/FVC por debajo del percentil 5 (35 vs 21%). Además en el grupo de adolescentes con peso extremo al nacimiento (<1000 gramos) existía una probabilidad de hasta 4 veces superior de presentar un cociente FEV1/FVC por debajo del percentil 5 en aquellos expuestos a esteroides antenatales. En cualquier caso, el resultado negativo probablemente representa el efecto positivo de su administración en la supervivencia de los RNEBP. Además, es también posible que la reducción del FEV1/FVC pueda reflejar un desarrollo anómalo de la vía aérea asociado tanto a factores prenatales como postnatales (esteroides antenatales, ventilación mecánica, alteración del crecimiento).

Hasta la fecha a pesar de los beneficios innegables de los esteroides antenatales a la hora de mejorar la supervivencia y la morbilidad a corto plazo, sigue existiendo poca evidencia sobre las consecuencias a largo plazo.

#### **4.4.3 Influencia de la ventilación en la función pulmonar**

Determinadas estrategias ventilatorias como el uso precoz de CPAP nasal (268-270) y la VVC (274) han demostrado su beneficio a la hora de reducir aunque en algunos casos de forma discreta, las tasas de DBP. Sin embargo no existen datos suficientes sobre las consecuencias a largo plazo en la función pulmonar del uso de las distintas estrategias ventilatorias en el periodo neonatal. Las alteraciones de la función pulmonar encontradas en RNMBP en un estudio, parecen independientes del soporte respiratorio inicial, incluso aunque al nacimiento se hubiera elegido una estrategia ventilatoria protectora como la VAFO o VVC (10).

Frente a este resultado de un estudio observacional como se ha señalado previamente, en el 2014 se presenta los datos de seguimiento entre los 11 y 14 años del estudio UKOS (14). A pesar de que el estudio inicial no demostró un beneficio claro en

términos de reducción de incidencia de DBP (275,276), el seguimiento a los 11 – 14 años muestra que aquellos que recibieron VAFO frente a los que recibieron ventilación convencional, presentaban una función pulmonar superior. Hubo diferencias significativas a favor del grupo que recibió VAFO en relación a los parámetros FEF25, FEF50, FEV1 y relación FEV1/FVC, DLCO, capacidad vital y resistencia respiratoria a 5 Hz. Sin embargo estas diferencias encontradas en los test de función pulmonar no se acompañaban de síntomas respiratorios y mayor necesidad de medicación.

Probablemente en los próximos años conozcamos los resultados de seguimiento de estudios que han analizado durante la pasada década las consecuencias a corto plazo (DBP) de distintas estrategias ventilatorias.

#### **4.4.4 Influencia de la restricción del crecimiento intrauterino en la función pulmonar**

La influencia de la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) sobre la función pulmonar a largo plazo ha sido escasamente analizada. En 2010 Kotecha et al (398) analizan en niños de 8-9 años con antecedente de RCIU no prematuros (edad gestacional igual o mayor a 37 semanas) la función pulmonar mediante espirometría. En relación al grupo control la RCIU se asoció con una peor función pulmonar tras ajustar para la edad, sexo, edad gestacional al nacimiento, tabaquismo materno durante la gestación y clase social. Concretamente los niños con antecedente de RCIU presentaban menor FEV1, y FEF25-75 que los controles. Además aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, los parámetros espirométricos mostraban una tendencia a ser superiores en aquellos que habían presentado un crecimiento recuperador durante la infancia.

En otro estudio Morsing et al (399) comparan parámetros de función pulmonar en RNPT (24-29 semanas) con RCIU frente a RNPT sin RCIU y una edad gestacional comparable, así como con un grupo control de recién nacidos a término. Como era esperable presentaron una mayor alteración de la función pulmonar (FEV1, FEF25-75 y FEV1/FVC) que el grupo control de nacidos a término. Sin embargo no hubo diferencias entre los dos grupos de RNPT. Sólo cuando se estratificó por edad

gestacional se encontró una disminución significativa en el FEF25-75 en los RNPT con RCIU y edad gestacional igual o superior a 26 semanas.

Los estudios animales sugieren diversos mecanismos que pueden estar implicados en el efecto negativo del RCIU sobre el desarrollo pulmonar. La hipoxia crónica interfiere con el normal desarrollo alveolar y vascular (400). En un modelo de corderos con RCIU (401) se demostró una disminución de la capacidad pulmonar, así como de la complianza en relación con los controles. En dichos modelos, las alteraciones estructurales en el interior de los pulmones tras RCIU tiene un mayor impacto funcional que la simple reducción del tamaño pulmonar.

#### 4.5 Prematuridad y asma

La mayoría de los estudios de función pulmonar realizados en RNPT muestran la existencia de un patrón obstructivo, este hecho refuerza la posible asociación entre el nacimiento pretérmino y el posterior desarrollo de asma. El asma es una de las más frecuentes enfermedades crónicas durante la infancia y su asociación con el nacimiento prematuro tiene una relevancia significativa desde el punto de vista de salud pública teniendo en cuenta el incremento de la incidencia de ambas entidades (402,403).

Un reciente metaanálisis de un total de 30 estudios epidemiológicos (entre 1995 y 2013) (404) analizó la asociación entre el nacimiento prematuro y el desarrollo de asma / sibilantes. El nacimiento prematuro se asoció con una mayor probabilidad de asociar asma / sibilantes (OR: 1.46; IC 95%, 1.29-1.65), además el riesgo fue particularmente alto entre aquellos nacidos muy prematuros (<32 semanas de gestación), donde la probabilidad ajustada se incrementaba hasta 3 veces más que en la población general (OR: 2.81; IC 95%, 2.55-3.12). El riesgo atribuible en la población por nacer prematuro de presentar asma / sibilantes fue >3.1%. A diferencia de lo comunicado en estudios previos de menor entidad (405), este estudio no confirma que la asociación entre el nacimiento prematuro y el desarrollo de asma / sibilantes se haga menos significativa con el incremento de la edad. De hecho, la fuerza de la asociación fue semejante entre los distintos grupos de edad, lo que sugiere que las consecuencias a nivel pulmonar de nacer prematuro tienden a persistir a lo largo de la vida. Recientemente se ha asociado el nacimiento prematuro incluso con la enfermedad obstructiva crónica del adulto (406).

Muchos de los factores ambientales asociados con una mayor incidencia de parto prematuro (tabaco, polución, higiene) están también ligados al desarrollo de asma / sibilantes. Además antecedentes frecuentes al parto prematuro como la inflamación, el tabaquismo materno, hipoxia y RCIU, tienen efectos adversos bien conocidos sobre la maduración pulmonar y su estructura así como la reactividad bronquial (404). Es conocido que estas circunstancias pueden afectar la susceptibilidad de los pulmones a exposiciones dañinas frecuentes tras el parto prematuro como la sepsis, infecciones respiratorias, ventilación mecánica e hiperoxia. Para cualquiera de estos factores, la probabilidad de exposición aumenta con el descenso de la edad gestacional. Los efectos adversos inmediatos se presentan en RNPT que desarrollan DBP, que es un factor de riesgo independiente de enfermedad reactiva de la vía aérea (229,407,408). Además el nacimiento prematuro aumenta la asociación de diversos de estos factores de riesgo, como la inflamación antenatal y la exposición al tabaco, con el desarrollo de sibilantes en la infancia (409,410). Todos estos mecanismos pueden contribuir en la observada relación entre la edad gestacional y los resultados respiratorios adversos, incluyendo asma / sibilantes (409, 411).

## ***OBJETIVOS***

---



OBJETIVOS:

1. Analizar la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años en niños con peso al nacimiento menor de 1500 gramos y/o nacidos antes de las 32 semanas de gestación, determinando la idoneidad de la espirometría forzada en esta población en edad pre-escolar.
2. Determinar si la definición de DBP (necesidad de oxígeno y/o soporte respiratorio de más de 28 días) y su graduación a las 36 semanas de edad postmenstrual (leve, moderada – grave) son un predictor adecuado de la función pulmonar en edad pre-escolar.
3. Analizar la influencia de la administración de esteroides antenatales, presencia de corioamnionitis clínica y restricción del crecimiento intrauterino en la función pulmonar en edad pre-escolar en niños con peso al nacimiento menor de 1500 gramos y/o nacidos antes de las 32 semanas de gestación.
4. Evaluar la influencia de las distintas variables perinatales y de evolución neonatal en la función pulmonar en edad pre-escolar en niños con peso al nacimiento menor de 1500 gramos y/o nacidos antes de las 32 semanas de gestación.





## ***MATERIAL Y MÉTODO***

---



## 1. MATERIAL

### 1.1 Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo – prospectivo de una cohorte de RNPT menores de 1500 gramos de peso al nacimiento y/o 32 semanas de edad gestacional con control clínico a la edad de 4 a 6 años mediante encuesta y determinación de parámetros de función pulmonar mediante espirometría forzada.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Aragón (Anexo I, II y III), siendo conforme a la revisión de 2013 de la Declaración de Helsinki de 1964.

#### 1.1.1 Sujetos. Criterios de inclusión y exclusión

La población del estudio fue una cohorte retrospectiva que incluyó a todos los RNPT menores de 1500 gramos de peso al nacimiento y/o 32 semanas de edad gestacional nacidos entre los años 2008 – 2011, residentes en el núcleo urbano de la ciudad de Zaragoza y que en el momento de realización de la espirometría tuvieran una edad de al menos 4 años e inferior a 7 años.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Neurológicos:
  - Limitación cognitiva grave o parálisis cerebral
  - Hidrocefalia post-hemorrágica
  - Leucomalacia periventricular
- Cirugía mayor durante la primera infancia
- Comorbilidad adicional que pudiera contribuir a una mayor morbilidad respiratoria, como por ejemplo:
  - RGE grave
  - Trastornos de la deglución
  - Malformación cardiovascular

No fueron considerados excluyentes el antecedente de sibilantes recurrentes, bronquiolitis de origen vírico y asma durante la primera infancia.

### **1.1.2 Variables antenatales y neonatales**

Se obtuvieron a partir de la base de datos informática Neosoft® que se utiliza en la Unidad de Neonatología del Hospital Miguel Servet desde el año 2006 así como las correspondientes historias clínicas de los pacientes y sus madres.

#### 1.1.2.1 Variables antenatales

Entre las variables antenatales se incluyeron:

- Gestación simple o múltiple.
- Antecedente de rotura prematura de membranas mayor de 18 horas.
- Corioamnionitis materna. El diagnóstico de esta condición cumplía los criterios de corioamnionitis clínica descritos en la literatura (126); dinámica uterina (descartada otra posible causa) y/o líquido amniótico maloliente o purulento con al menos dos de los siguientes criterios:
  - o Temperatura anteparto igual o mayor a 38°C
  - o Taquicardia materna (mayor de 120 latidos por minuto)
  - o Leucocitosis materna (mayor de 18000 células /mm<sup>3</sup>)
  - o Taquicardia fetal (mayor de 160 latidos por minuto)
- Antecedente de enfermedad hipertensiva materna (hipertensión previa al embarazo, preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP).
- Administración de esteroides antenatales; se recoge tanto la administración de al menos una dosis como la administración de ciclo completo.

#### 1.1.2.2 Variables en el momento del nacimiento y de estabilización en las primeras horas de vida

Se incluyeron:

- Edad gestacional (semanas), peso al nacimiento (gramos), sexo.

- Restricción del crecimiento intraútero (RCIU); se utilizaron las tablas publicadas por Carrascosa et al que incluían recién nacidos de los hospitales Vall d'Hebron de Barcelona y Miguel Servet de Zaragoza (412).
- Tipo de parto (vaginal o cesárea).
- Intubación en sala de partos, necesidad de reanimación agresiva (masaje cardiaco, adrenalina...), administración de surfactante en sala de partos, test de Apgar al minuto y a los 5 minutos.
- Índice de riesgo clínico (CRIB) al ingreso en la unidad de Neonatología (tabla 7). Este índice basado en parámetros de fácil recogida, es mucho más preciso que el peso y la edad gestacional a la hora de predecir mortalidad; además puede permitir realizar comparaciones durante un periodo determinado para una misma unidad de Neonatología y entre unidades de distintos hospitales. El índice CRIB incluye las 5 variables con mayor valor predictivo de fallecimiento (413): peso al nacimiento, edad gestacional, presencia o ausencia de malformaciones congénitas, FiO<sub>2</sub> máxima y mínima así como el máximo déficit de bases (en ambos casos, analizados dentro de las primeras 12 horas de vida).

Cada uno de los parámetros que forman parte del índice CRIB fueron analizados de forma independiente e incluidos en la evaluación de la influencia de las variables perinatales en la función pulmonar de los RNPT a la edad de 4 – 6 años de edad.

- Hematocrito al ingreso.
- Necesidad de inotropos en la primera semana de vida.
- Sepsis precoz (tanto clínica como tras confirmación por hemocultivo). Se consideró sepsis clínica cuando se cumplían los siguientes criterios:
  - o Edad inicio < 72 horas
  - o Factores de riesgo de transmisión vertical
  - o Clínica y biología de sepsis
  - o Hemocultivo negativo
  - o Tratamiento antibiótico ( $\geq$  5 días)

**Tabla 7. Índice de riesgo clínico (CRIB).**

<i>Factor</i>	<i>Puntuación</i>
<b>Peso al nacer (g)</b>	
> 1350	0
851 – 1350	1
701 – 850	4
< 700	7
<b>Edad gestacional (sem)</b>	
> 24	0
< 24	1
<b>Malformaciones congénitas</b>	
Ninguna	0
Sin riesgo para la vida	1
Con riesgo para la vida*	3
<b>Máximo exceso de bases**</b>	
> -7	0
- 7 a -9.9	1
- 10 a -14,9	2
< -15	3
<b>FiO<sub>2</sub> mínima 1<sup>as</sup> 12 horas</b>	
< 0.40	0
0.41 – 0.6	2
0.61 – 0.90	3
0.91 – 1.0	4
<b>FiO<sub>2</sub> máxima 1<sup>as</sup> 12 horas</b>	
< 0.40	0
0.41 – 0.6	1
0.61 – 0.90	3
0.91 – 1.0	5

\* excluidas las malformaciones inevitables letales. \*\* en las primeras 12 horas.  
The International Neonatal Network. Lancet, 1993 (413).

### 1.1.2.3 Variables de evolución respiratoria

Se incluyeron:

- Administración de surfactante exógeno y necesidad de 2 ó más dosis.
- Necesidad de soporte respiratorio invasivo (cualquier modalidad ventilatoria).
- Necesidad de soporte respiratorio invasivo a los 7 días de vida.
- Duración de la ventilación invasiva (expresada en días).
- Necesidad de ventilación de alta frecuencia oscilatoria; esta modalidad ventilatoria únicamente fue considerada en su aplicación como terapia de rescate y no de forma profiláctica.
- Necesidad de soporte respiratorio no invasivo (se incluyó tanto el uso de CPAP nasal, presión positiva de dos niveles en la vía aérea (BiPAP) y SNIPPV).
- Duración de la ventilación no invasiva (expresada en días).
- Duración del soporte respiratorio; tanto invasivo como no invasivo (expresada en días).
- Duración de la terapia respiratoria; ventilación invasiva y no invasiva así como oxigenoterapia (expresada en días).
- Diagnóstico de DBP y su graduación en grado 1 (leve), 2-3 (moderada – grave). Si bien se clasificaron los grado 2 y 3 de forma independiente, en el análisis estadístico se presentan de forma conjunta, al existir únicamente 5 pacientes en el grado 3 o grave. Igualmente se presenta el número de casos que precisaron oxígeno domiciliario al alta de la unidad de Neonatología, aunque lo reducido de la muestra (n=4) impidió realizar un análisis más exhaustivo de este grupo. Siguiendo los criterios de la definición de consenso de la NICHD (37) y del Comité de Estándares de la SENEo (55) se consideró un caso de DBP la necesidad de oxígeno igual o mayor a 28 días y la graduación en función de la situación clínica a las 36 semanas de edad postmenstrual o en el momento del alta hospitalaria, lo que tuviera lugar antes. Así:

**1 / leve:** Necesidad de O<sub>2</sub> durante  $\geq$  28 días, pero respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional.

**2 / moderada:** Necesidad de O<sub>2</sub> durante  $\geq 28$  días y FiO<sub>2</sub> < 30% a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional.

**3 / grave:** Necesidad de O<sub>2</sub> durante  $\geq 28$  días y FiO<sub>2</sub> > 30% y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional.

En el momento en el que se estableció el diagnóstico de DBP (años 2008 – 2011) no se tuvo en cuenta la definición fisiológica, al no practicarse de forma rutinaria en la unidad de Neonatología del Hospital Miguel Servet el test de reducción de oxígeno como en la actualidad recomienda el Comité de Estándares de la SENEo (55).

#### 1.1.2.4 Otras variables de evolución neonatal

Se incluyeron:

- Número de transfusiones de concentrado de hematíes.
- Desarrollo de enterocolitis necrosante; estadio II o superior de la clasificación de Bell (414), por ello al menos:
  - o Signos sistémicos: Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia.
  - o Signos intestinales: Distensión abdominal con ausencia de peristaltismo  $\pm$  dolor abdominal.
  - o Signos radiológicos: Dilatación intestinal, íleo, neumatosis intestinal.
- PCA hemodinámicamente significativo (415), para ello en su diagnóstico era preciso demostrar mediante ecocardiografía alguno de los siguientes hallazgos:
  - o Diámetro ductal > 1,5 mm en las primeras 30 horas tras el nacimiento.
  - o Relación aurícula izquierda / raíz aórtica > 1,5.
  - o Flujo pulsátil transductal < 1,8 m/segundo.
  - o Flujo reverso al final de la diástole en la aorta descendente / arteria mesentérica.



Así mismo se recogió la necesidad de cirugía por esta patología.

- Sepsis tardía; no se tuvo en cuenta el número de episodios. Para su diagnóstico se consideró un caso positivo cuando la edad al inicio era mayor de 72 horas, existía clínica y biología de sepsis y hemocultivo positivo.
- ROP con necesidad de tratamiento (fotocoagulación láser).
- Estancia hospitalaria (expresada en días) y edad postconcepcional al alta hospitalaria (expresada en semanas).

### **1.1.3 Variables de evolución respiratoria hasta la edad de 4 – 6 años**

Se obtuvieron a partir de un cuestionario clínico de patología respiratoria (Anexo IV) que se completó en la visita a la edad de 4 – 6 años, previo a la realización de la espirometría forzada. Del citado cuestionario se incluyeron en la base de datos las siguientes variables:

- Antecedente de asma / alergia en los padres.
- Padres fumadores.
- Antecedentes de dermatitis atópica en la primera infancia.
- Antecedente de bronquitis de repetición (3 ó más episodios de obstrucción bronquial en 6 meses). En aquellos con este antecedente se recogió si en la actualidad se consideraba curado de dicho proceso.

### **1.1.4 Parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 años**

En la visita clínica efectuada a la edad de 4 – 6 años se evaluó la función pulmonar mediante la realización de espirometría forzada como a continuación se detallará en la siguiente sección.

Las variables de función pulmonar obtenidas a partir de la espirometría forzada fueron:

- Capacidad vital forzada (FVC); expresado en litros.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1); expresado en litros.
- Volumen espiratorio forzado a los 0,75 segundos (FEV0.75); expresado en litros.
- Volumen espiratorio forzado a los 0,5 segundos (FEV0.5); expresado en litros.

- Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC (FEF25-75), expresado en litros / segundo.
- Flujo espiratorio forzado al 25% de la FVC (FEF25); expresado en litros / segundo.
- Flujo espiratorio forzado al 50% de la FVC (FEF50); expresado en litros / segundo.
- Flujo espiratorio forzado al 75% de la FVC (FEF75); expresado en litros / segundo.
- Cocientes FEV1/FVC y FEV0,75/FVC.
- Tiempo de espiración forzada (FET); expresado en segundos.
- Flujo espiratorio pico (PEF); expresado en litros / segundo.

De todos ellos como se explicará más adelante sólo se han incluido aquellos parámetros que las ecuaciones del GLI2012 permiten calcular su correspondiente Z-score: FVC, FEV1, FEV0.75, FEF25-75, FEF75, FEV1/FVC y FEV0.75/FVC.

## **2. MÉTODO**

### **2.1 Organización de las consultas para la realización de la espirometría forzada**

Durante el año 2014 se realizó a partir de la base de datos Neosoft® de la Unidad de Neonatología del Hospital Miguel Servet la selección de los pacientes, habiéndose programado la realización de las espirometrías forzadas durante la primera mitad del año 2015, una vez obtenida la correspondiente aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica de Aragón.

En la selección entre los supervivientes menores de 1500 gramos de peso al nacimiento y/o 32 semanas de gestación, que durante el periodo de estudio tuvieran la edad de 4 – 6 años, fueron en un primer paso excluidos aquellos que residían fuera del núcleo urbano de Zaragoza. Posteriormente mediante revisión de las historias clínicas se descartó a aquellos que cumplieran criterios de exclusión.

Tras los primeros pasos de selección se obtuvo una muestra de 176 casos. Se contactó mediante llamada telefónica con los padres / tutores legales de los niños incluidos en la muestra; un facultativo de la Unidad de Neonatología explicó el motivo e implicaciones del estudio. En 40 casos no fue posible contactar con los padres / tutores legales o rehusaron participar en el estudio (6 de ellos por no residir en la actualidad en Zaragoza). Los 136 niños cuyos padres / tutores legales aceptaron participar en el estudio fueron citados durante la primera mitad del año 2015 en sucesivas consultas organizadas con la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Miguel Servet. 4 niños no acudieron a la consulta de manera que la muestra definitiva estuvo constituida por 132 niños.

## **2.2 Cuestionario clínico de patología respiratoria a la edad de 4 – 6 años**

En la consulta se procedía, una vez leída la hoja de información para padres y dado el consentimiento informado (Anexos II-III), a realizar el cuestionario clínico de patología respiratoria (Anexo IV). Posteriormente se procedía a pesar y tallar al niño mediante báscula SECA® y tallímetro SANIMOBEL® correctamente calibrados. La medición se hacía sin calzado y con ropa ligera.

## **2.3 Evaluación de la función pulmonar**

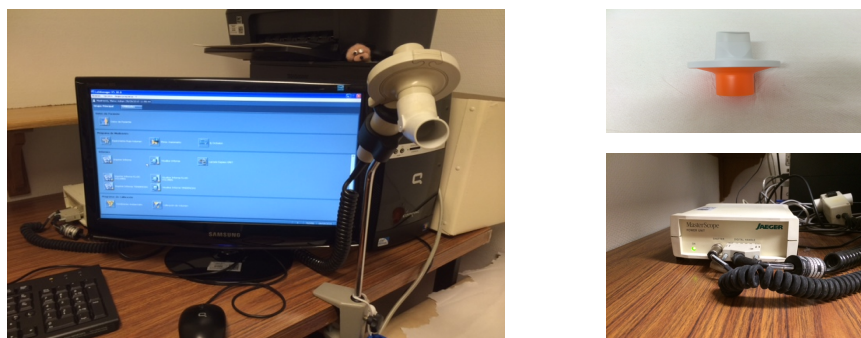
En base a estudios recientes que avalan el uso de la espirometría forzada como método adecuado para evaluar la función pulmonar en niños preescolares (416-418) así como los resultados de un trabajo no publicado de la Unidad de Neumología pediátrica del Hospital Miguel Servet de Zaragoza en colaboración con la unidad de Neumología Pediátrica del Hospital de la Vall d'Hebron de Barcelona, escogimos esta técnica para evaluar a la cohorte seleccionada. Con los nuevos programas de incentivación, se consiguen estudios espirométricos válidos en la mayoría de niños preescolares.

### **2.3.1 Espirometría forzada**

#### **2.3.1.1 Material**

El material utilizado para la correcta realización del procedimiento fue:

- Ordenador de sobremesa con el programa instalado de espirometría forzada Jaeger®, modelo MasterScreen®, versión 5.0. Este programa dispone de animaciones infantiles que incentivan al niño a esforzarse en cada maniobra.
- Transductor y neumotacógrafo tipo Fleisch de Jaeger®. Se conecta al ordenador para recoger la señal de la espirometría forzada (figura 11).
- Jeringa de calibración de 1 litro de Jaeger® (Viasys Healthcare, Hochberg, Alemania).
- Boquillas estériles desechables e indeformables de un solo uso con filtro antibacteriano. Cada niño debía de realizar la espirometría forzada con su propia boquilla para evitar posibles contagios.



**Figura 11. Material de la espirometría forzada.**

### 2.3.1.2 Condiciones previas

La espirometría exige una serie de condiciones mínimas para garantizar la fiabilidad de los parámetros obtenidos del paciente. Por ello, antes de realizar la espirometría, coincidiendo con la citación, se daba a los padres / tutores legales unas recomendaciones con el fin de evitar durante las horas previas: fármacos broncodilatadores, comidas copiosas y ejercicio físico.

Además las personas que realizaron las espirometrías recibieron formación y entrenamiento previo suficiente en la ejecución de la técnica, conocimiento de las medidas de función pulmonar, criterios de aceptabilidad y repetibilidad, errores que pueden presentarse al realizar la maniobra, el funcionamiento incorrecto del aparato y las técnicas de limpieza y mantenimiento del sistema. Antes del inicio de la espirometría se preguntaba a los padres / tutores legales por el estado actual del niño y sobre el

consumo de medicamentos u otras circunstancias que pudieran interferir o contraindicar la prueba en ese momento.

### 2.3.1.3 Fases en la ejecución de la espirometría

- Calibración (recomendable realizar de forma diaria)



**Figura 12. Equipo de calibración.**

- Introducción de los datos del paciente: peso, talla, edad, etnia (para obtener los valores de referencia)
- Explicación del procedimiento al niño
- Demostración del procedimiento
- Realización de la maniobra

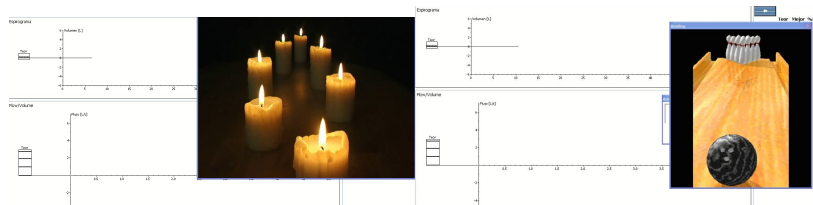
### 2.3.1.4 Realización de la maniobra

- Uno de los objetivos previos a la realización de la maniobra era crear un ambiente agradable y atractivo para los niños.



**Figura 13. Sala de espirometrías.**

- Explicar y demostrar al niño con palabras, gestos y el software MasterScreen® como realizar la maniobra de la mejor manera posible.
- Aunque en los niños se ha demostrado que puede ser correcto realizar la maniobra de pie, se eligió la forma clásica, sentado con la espalda recta.
- Colocación de la pinza de oclusión nasal.
- Maniobra propiamente dicha: Se sujeta la boquilla entre los dientes, se sella con los labios, se respira a volumen corriente durante 2 – 3 ciclos, a continuación se realiza una inspiración rápida hasta alcanzar la capacidad pulmonar total (TLC). Seguidamente se efectuaba una espiración forzada, con el máximo esfuerzo y rapidez, de todo el aire contenido en los pulmones intentando que se alcance el volumen residual (RV); para ello era esencial la ayuda proporcionada por el software MasterScreen® (figura 14).



**Figura 14. Software MasterScreen®.**

- Durante la maniobra se estimulaba al niño con palabras y, sobre todo, con lenguaje gestual y corporal para incitarle a realizar una inspiración máxima, a iniciar la espiración de maniobra brusca a través de una orden tajante, y a prolongar el esfuerzo espiratorio todo lo posible (figura 15).



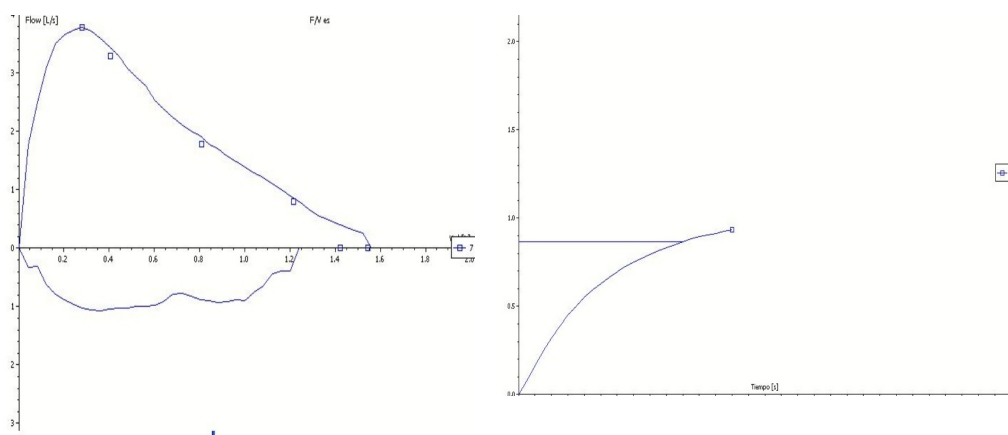
**Figura 15. Espirometría incentivada.**

- Se realizaron un total de ocho maniobras, teniendo en cuenta la necesidad de un mayor tiempo de descanso entre las maniobras, así como una mayor estimulación para mantener la colaboración y atención de los niños.

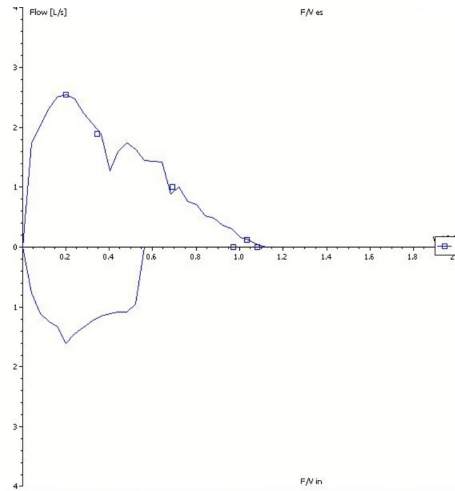
### 2.3.1.5 Criterios de calidad de la espirometría

A la hora de valorar una espirometría hay que tener en cuenta que:

- El control de calidad de cada maniobra es importante para aceptar o no la espirometría.
- Los criterios de calidad en preescolares son diferentes a los de los niños más mayores y adultos, debido a sus características fisiológicas pulmonares.
- Existen en los últimos años distintas publicaciones que tratan estos aspectos (420-423). Los cambios adaptados a la edad preescolar se publicaron en la normativa de estandarización de la función pulmonar de 2007 en esta edad de la ATS/ERS (420), aceptando lo siguiente:
  - o La inspección visual de las curvas de flujo / volumen (F/V) y volumen / tiempo (V/T) es imprescindible para la aceptabilidad de las mismas (figura 16). Aquellas que visualmente sean incorrectas o inadecuadas deberían rechazarse (figura 17). Si el inicio de la espiración no tiene una “subida” rápida hasta el PEF o no existe un trazado suave descendente (con interrupciones o cierres de glotis), no debe aceptarse.

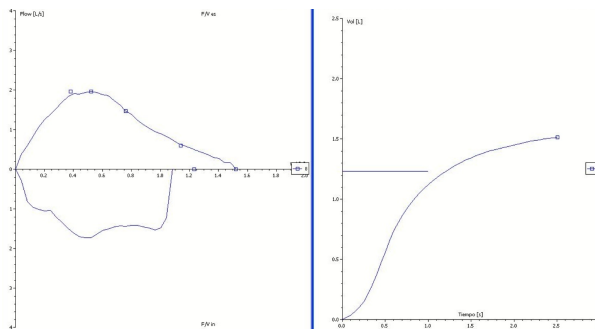


**Figura 16. Curvas Flujo/Volumen (F/V) y Volumen/Tiempo (VT) visualmente correctas.**



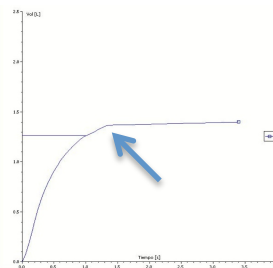
**Figura 17. Curva artefactada no válida.**

- Inicio del test: Se basa en el cálculo del Volumen extrapolado (Vextr) que representa el volumen exhalado antes de que se haya empezado a medir el tiempo de la maniobra y el Vextr/FVC, que deben ser  $< 80$  ml o  $< 12,5\%$  respectivamente (figura 18). Si no se cumple cualquiera de los dos, se pasará a inspeccionar la curva visualmente antes de excluirla por completo. La forma triangular del FEF también es un dato relativo al inicio rápido de la maniobra.



**Figura 18. Volumen extrapolado (Vextr) no adecuado. Inicio lento.**

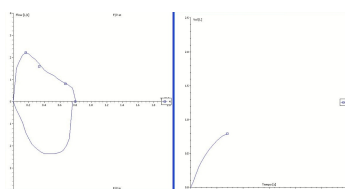
- El FET debe anotarse siempre pero no será un motivo para la exclusión del mismo (figura 19).



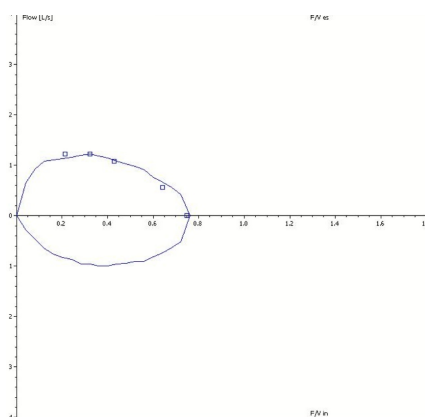
**Figura 19. Tiempo de espiración forzada (FET) corregido.**



- Final del test: Se valorará según el punto donde cesa el flujo. Si éste es mayor al 10% en relación al FEF o PEF, debe anotarse como cese prematuro de la curva (figuras 20 y 21). Podría anotarse los FEV0.5, FEV0.75 y FEV1, pero se infravalorarán la FVC y los FEF.

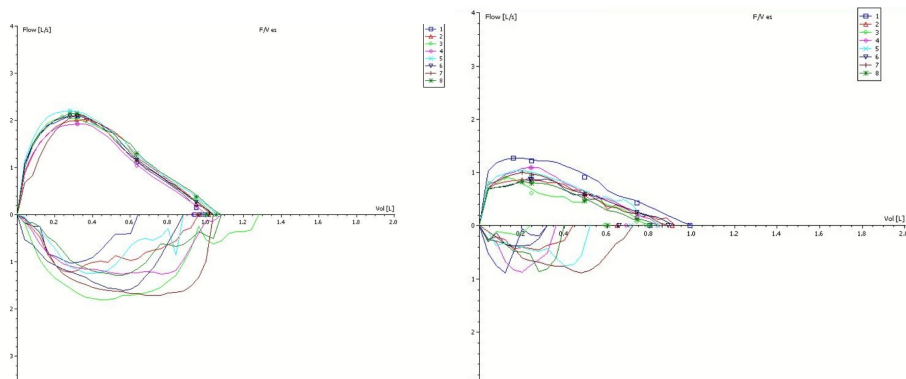


**Figura 20. Final prematuro sin meseta.**

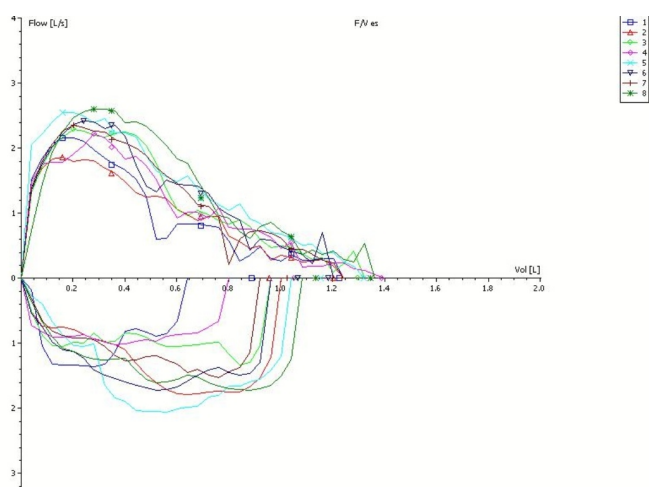


**Figura 21. Flujo espiratorio pico (PEF) mal definido.**

- Se anotarán el mayor FEVt y el mayor FVC, aunque provengan de diferentes curvas, siempre que éstas hayan sido visualmente correctas y reproducibles. Los flujos se anotarán de la mejor curva con mayor suma de sus FEVt y FVC.
- Repetibilidad: Lo ideal es conseguir 3 maniobras válidas, aunque se acepta repetibilidad con únicamente 2. Se deberá anotar siempre el número de maniobras correctas. La mejor curva será aquella en que la suma de sus FEVt con la FVC sea mayor. Si los segundos mejores valores no difieren más de 100 ml o un 10% con respecto a los mejores valores, se considera una espirometría repetible o reproducible (figuras 22 y 23). En el caso de que el niño preescolar solo haya sido capaz de hacer una sola maniobra técnicamente aceptable, será opción del técnico o investigador anotar los valores de esa maniobra. Eso significa que una mala repetibilidad no es condición para rechazar una espirometría.



**Figura 22. Espirometrías con repetibilidad adecuada y con ausencia de la misma.**



**Figura 23. Espirometría con ninguna curva adecuada.**

- En 2009 Stanojevic et al (424) publicaron una puntuación o escala de calidad (QS) con los criterios para aceptar una espirometría forzada en un niño preescolar, que es la que hemos utilizado para el trabajo. La escala incluye los siguientes ítems:
  - 1)  $V_{extr} < 80 \text{ ml}$  o  $V_{extr}/FVC < 12,5\%$ .
  - 2) PEF bien definido.
  - 3) Curva espiratoria visualmente correcta, sin artefactos, tos, cierre de glotis o fugas de aire.
  - 4) Meseta o plateau final bien definida en la curva V/T.
  - 5) Los 2 mejores valores de FEVt y FVC no han de diferenciarse más de 100 ml o de un 10%. Necesarias 2 maniobras válidas.

Los ítems 1 y 2 se refieren al inicio de la espirometría, el 3 a la curva espiratoria en sí, el 4 al final de la curva y el 5 a la repetibilidad.

- Hemos utilizado esta escala de tal manera que cada ítem, si se realiza correctamente, valía 1 punto, por lo que la escala se puntuó del 0 al 5, siendo 0 la puntuación mínima y 5 la máxima.
- En la mejor maniobra de cada participante calculamos el QS.
- El apartado 5 de repetibilidad se consideró de las 2 mejores maniobras.
- Lo ideal sería evaluar a los niños que obtuvieron la puntuación máxima de 5, pero en esta población se puede evaluar también a aquellos que cumplieran como mínimo los criterios QS1 (Vextr correcto), el QS3 (curva espiratoria correcta) y el QS5 (2 maniobras repetibles o buena repetibilidad). El QS2 del PEF definido puede estar sujeto a interpretaciones subjetivas, al igual que realizar o no un final de la curva con meseta en la gráfica V/T.
- También se puede en los resultados desechar a los que no hayan cumplido el criterio QS4 y valorar el FEV1, FEV0.75 y FEV0.5. No anotar el FVC o los FEF porque pueden estar infravalorados.

La forma en que se evaluó el QS en el presente estudio fue la siguiente:

- Se imprimió un documento en el que aparecía en la primera hoja los datos del participante, la gráfica de F/V y la de V/T y con los valores espirométricos de cada maniobra; y en las hojas 2 y 3 las gráficas F/V y V/T por separado de cada una de las maniobras.
- Se descartaron las curvas visualmente malas según el QS y se eligieron las 2 mejores.
- La mejor curva era aquella con una suma de FVC y FEVt mejor.
- Los valores de FVC y FEVt han de ser los mejores de todas las maniobras correctas, aunque fueran de diferentes curvas. Generalmente eran de la misma curva.
- El resto de valores: FEF25-75%,... son de la 1ª mejor curva.

### **2.3.2 Parámetros de función pulmonar obtenidos mediante espirometría forzada. Interpretación.**

Los parámetros que aportan la información esencial se extraen de las dos curvas básicas que se han obtenido de la maniobra: la curva volumen-tiempo y la curva flujo-volumen (425). La curva V-T representa el volumen en litros en el eje de las ordenadas y el

tiempo transcurrido en segundos en el eje de abscisas. Tiene un inicio con un rápido ascenso, que al final se suaviza hasta alcanzar una fase de meseta, en la que aunque el niño siga soplando, apenas aumenta el volumen registrado. La curva F-V representa el flujo de aire en el eje de las ordenadas y el volumen de aire en las abscisas. La curva tiene un ascenso, con una pendiente muy pronunciada, hasta que alcanza un pico (pico de flujo espiratorio = PEF) y luego una caída suave, prácticamente lineal sin irregularidades, hasta cortar el eje del volumen.

Dentro de estas curvas, utilizando la nomenclatura de la ERS (European Respiratory Society), los parámetros más importantes son los ya señalados en el apartado sobre “Material”: FVC (capacidad vital forzada), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), FEV1/FVC, FEF25-75 (flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la FVC), PEF (flujo espiratorio pico) y el FET (tiempo de espiración forzada) (426).

Los niños menores de 6 años son capaces de vaciar en una espiración forzada, su volumen pulmonar total en menos tiempo que los más mayores. En ellos se ha propuesto la inclusión del FEV0,5 (volumen espiratorio forzado a los 0,5 segundos) o el FEV0,75 (volumen espiratorio forzado a los 0,75 segundos) como valores más útiles que el FEV1 (420,421), ya que en ocasiones el FET de estos niños puede ser tan corto como de un segundo, hecho que como posteriormente analizaremos se constató en algunos de los niños del presente estudio.

Además la espirometría ofrece otros flujos espiratorios que en la práctica tienen una menor utilidad al presentar mayor variabilidad como el FEF25 (flujo espiratorio forzado al 25% de la FVC), FEF50 (flujo espiratorio forzado al 50% de la FVC) y FEF75 (flujo espiratorio forzado al 75% de la FVC).

Una vez analizada la validez de las curvas y tras comprobar que las maniobras cumplen los criterios de aceptabilidad y repetibilidad se pueden valorar los parámetros espirométricos. Tradicionalmente se han expresado porcentualmente respecto a valores de población sana de referencia (porcentaje del valor teórico o predicho), a excepción del cociente FEV1/FVC que se tiene en cuenta el propio valor obtenido por el paciente (425). Así:

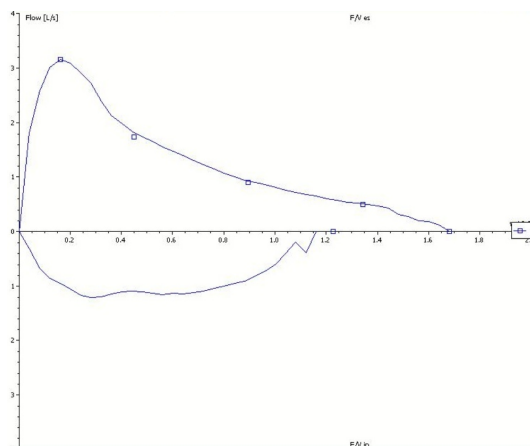
- $FEV1/FVC > 0,90$  (para niños preescolares, en niños mayores y adultos 0,7-0,8);
- $FEV1$  y  $FVC > 80\%$  de los valores teóricos;
- $FEF25-75 > 65\%$  del valor teórico.

Estos valores porcentuales son sólo una aproximación del LIN (límite inferior de la normalidad) que corresponde aproximadamente con el percentil 5 de los valores teóricos o de referencia. El LIN está alrededor del 80% del valor teórico del FEV1, FVC, de 0,90 de la relación FEV1/FVC en preescolares y aproximadamente el 60-65% para el FEF25-75.

En la actualidad, sin embargo se recomienda utilizar valores de referencia de función pulmonar como es el caso de los valores de referencia multiétnicos (rango 3-95 años) de la ERS Task Force descritos por Quanjer et al en 2012 (360). En el presente estudio para evitar la influencia de la edad, sexo, parámetros antropométricos hemos utilizado dichos valores de referencia.

*Interpretación. Patrones de alteración espirométrica.* La espirometría forzada permite clasificar las alteraciones ventilatorias en (425,426):

- Tipo obstructivo: Se caracteriza por la disminución de la relación FEV1/FVC y del FEV1, con una FVC normal (o ligeramente disminuida) y un FEF25-75 también disminuido. En las formas graves se puede producir un descenso mayor de la FVC. En la curva flujo / volumen se aprecia una excavación o concavidad en su asa descendente (figura 24).

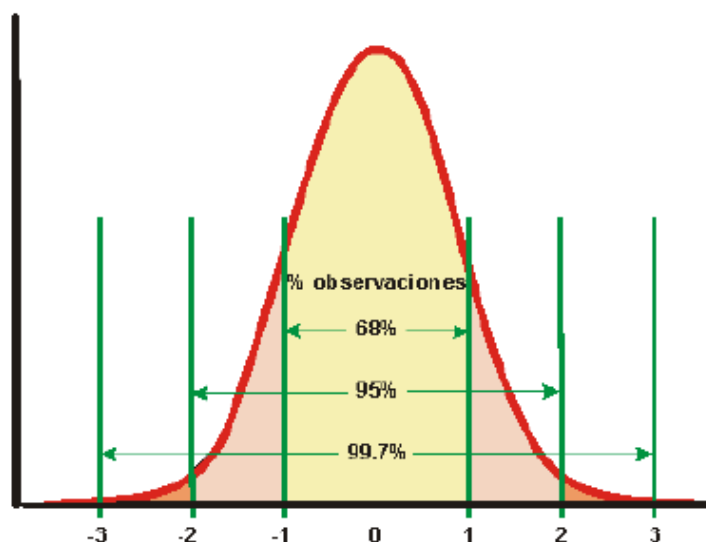


**Figura 24. Patrón obstructivo en curva flujo/volumen.**

- Tipo restrictivo: Se caracteriza por una relación FEV1/FVC normal o aumentada, con una disminución de la FVC. La curva flujo / volumen tiene una morfología normal pero a escala reducida.
- Tipo mixto: Coexisten ambos tipos de alteraciones ventilatorias y precisan de técnicas sofisticadas para completar su evaluación funcional.

### **2.3.3 Valores de referencia de la “Global Lung Initiative 2012”**

Como se ha señalado el uso de un porcentaje del valor teórico o predicho era la norma en la práctica clínica, así una regla general útil era que un desvío del 20% respecto del valor normal predicho era probablemente significativo. Esto llevó a considerar el 80% del valor predicho como el LIN. La regla es válida sólo si la dispersión alrededor del valor predicho es proporcional a ese valor; pero como se ha podido comprobar no existe tal proporcionalidad, de modo que el uso del porcentaje del predicho lleva inevitablemente a una interpretación errónea de los resultados como se ha documentado por diversos autores (427,428). Y de hecho Miller et al (428) comprobaron que expresar el LIN para FEV1 y FVC como porcentaje de los valores predichos por el GLI2012, lleva a lo largo de un amplio rango de edad a que el LIN se encuentre muy por debajo de la línea del 80% del valor predicho y se clasifique erróneamente hasta un 20% de sujetos. Por otro lado en medicina respiratoria hemos señalado que se ha definido el LIN como el valor que identifica el percentil 5, de manera que para una “distribución normal” el 90% de las observaciones se sitúa entre 1,64 y -1,64 desviaciones estándar (DE). La diferencia entre el valor medido y el valor predicho nos ofrece el residuo, si el residuo se halla normalmente distribuido, el promedio de los residuos es 0. Dividir los residuos por la DE de la distribución (medido – predicho / DE) arroja un número adimensional, el z-score. En el caso de una distribución normal, el promedio de todos los z-scores es 0, y el DE es 1 (figura 25).



**Figura 25. Relación entre la desviación estándar y el porcentaje de datos bajo la curva en una muestra con distribución normal.**

Los z-scores ofrecen la oportunidad de interpretar los resultados de las pruebas independientemente de la edad, talla, sexo y grupo étnico. Además dado el sesgo claramente dependiente de la edad existente con el uso del porcentaje del valor predicho, la recomendación actual es su reemplazo por el uso de los z-scores. Los valores de referencia de la GLI2012 han sido respaldados por un gran número de sociedades respiratorias internacionales entre las que destaca la ERS.

GLI2012 provee ecuaciones de regresión para el rango de edad de 3-95 años, y para un cierto número de grupos étnicos. En la actualidad existe un software disponible gratuito de la GLI 2012 (<http://www.lungfunction.org/tools.html>) que permite calcular el z-score y percentil para cada individuo en función de la edad cronológica, sexo, talla y etnia como se puede apreciar en la figura 26 para los parámetros FEV1, FEV0,75, FVC, FEV1/FVC, FEV0,75/FVC, FEF75 y FEF25-75.

Por ello, como comentaremos en la siguiente sección, para el tratamiento estadístico se incluyeron finalmente, sólo aquellos parámetros de los que se pudo calcular el correspondiente Z-score a partir del software de la GLI2012.

Figura 26. Software de la GLI2012 para calcular z-score / percentiles según edad, sexo, talla y etnia.

### 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos se elaboró en el programa Excel 2010 para Mac y el tratamiento estadístico en SPSS 21.0 para Mac. En todos los test estadísticos se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95%.

#### 3.1 Características antenatales y neonatales

##### 3.1.1 Análisis descriptivo

Se han presentado los resultados como media + DE para aquellas variables cuantitativas que seguían una distribución normal (test de Kolmogorov – Smirnov):

- Edad gestacional
- Peso al nacimiento
- Hematocrito al ingreso en la Unidad de Neonatología.



Para aquellas variables cuantitativas que no seguían una distribución normal (test de Kolmogorov – Smirnov), se presentan los resultados con la mediana + rango intercuartílico (RIC):

- Test de Apgar al minuto
- Test de Apgar a los 5 minutos
- Índice CRIB
- Menor exceso de bases en las primeras 12 horas de vida
- FiO<sub>2</sub> mínima en las primeras 12 horas de vida
- FiO<sub>2</sub> máxima en las primeras 12 horas de vida
- Número de transfusiones de concentrado de hematíes
- Duración de la ventilación invasiva (expresada en días)
- Duración de la ventilación no invasiva (expresada en días)
- Duración del soporte respiratorio; tanto invasivo como no invasivo (expresada en días)
- Duración de la terapia respiratoria; ventilación invasiva y no invasiva así como oxigenoterapia (expresada en días)
- Estancia total en la unidad de Neonatología
- Edad postconcepcional al alta de la unidad de Neonatología

Para las variables cualitativas categóricas se elaboraron las correspondientes tablas de frecuencias, presentando los resultados en porcentaje:

- Variables cualitativas antenatales: Tipo de gestación (simple o múltiple), rotura prematura de membranas > 18 horas, corioamnionitis clínica, enfermedad hipertensiva materna, uso de esteroides antenatales (se presentó el porcentaje de los que habían recibido al menos una dosis y el porcentaje de los que recibieron un ciclo completo).
- Variables en el momento del nacimiento y estabilización en las primeras horas de vida: Tipo de parto (vaginal o cesárea), RCIU, sexo, intubación en sala de partos, necesidad de reanimación agresiva (masaje cardiaco, adrenalina...), administración de surfactante en sala de partos, necesidad de inotropos en la primera semana de vida y sepsis precoz.
- Variables de evolución respiratoria: Administración de surfactante exógeno y necesidad de 2 ó más dosis, necesidad de soporte respiratorio invasivo (cualquier modalidad ventilatoria), necesidad de soporte respiratorio invasivo a

los 7 días de vida, necesidad de ventilación de alta frecuencia oscilatoria, necesidad de soporte respiratorio no invasivo y diagnóstico de DBP. En relación a esta última variable se presentó el porcentaje de DBP así como los porcentajes de sus subgrupos: DBP leve y moderada – grave.

- Otras variables de evolución neonatal: Desarrollo de enterocolitis necrosante en estadio II o superior de la clasificación de Bell, PCA hemodinámicamente significativo, así mismo se calculó la frecuencia de cirugía por esta patología, sepsis tardía y ROP con necesidad de tratamiento (fotocoagulación láser).

A su vez se calcularon los correspondientes estadísticos para el total de la muestra y los distintos subgrupos estudiados (en función de la edad gestacional, peso al nacimiento y diagnóstico de DBP y DBP moderada / grave):

- Total de la muestra (< 1500 gramos y/o 32 semanas de gestación al nacimiento).
- Según el peso: grupo con peso <1000 gramos al nacimiento y grupo con peso 1000 – 1500 gramos al nacimiento.
- Según la edad gestacional: grupos menor a 28 semanas y grupo 28 – 32 semanas de gestación al nacimiento.
- Grupos con y sin DBP (necesidad oxígeno mayor de 28 días).
- Grupo con y sin DBP moderada – grave (necesidad oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual).
- Grupo con DBP leve (necesidad oxígeno mayor de 28 días pero no a las 36 semanas de edad postmenstrual).

### **3.1.2 Análisis univariante en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar**

Como se ha señalado la DBP a pesar de toda la controversia y cambios existente en su definición a lo largo de las últimas décadas, es el principal marcador utilizado en Neonatología para predecir la futura evolución respiratoria en los RNPT. Sin embargo esta variable se ve influenciada por múltiples factores antenatales y postnatales como se ha descrito en la “Introducción”. Por este motivo, antes de analizar la función pulmonar de esta cohorte de RNPT a la edad de 4 – 6 años y la posible influencia del diagnóstico de DBP en el futuro respiratorio de estos niños, es necesario analizar la influencia de las variables antenatales y de evolución neonatal en el desarrollo de DBP.

Para ello, en un primer paso se realizó análisis univariante para comparar las distintas variables antenatales y de evolución neonatal entre los grupos con y sin DBP (necesidad de oxígeno mayor de 28 días). Dado que clásicamente cuando se habla de DBP se hace fundamentalmente referencia a DBP moderada – grave (necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual) se utilizó también este criterio de comparación.

El test estadístico utilizado para contrastar variables cuantitativas que seguían una distribución normal (edad gestacional, peso y hematocrito al ingreso en la unidad de Neonatología) fue el test de la t de Student para muestras independientes. Para el resto de variables cuantitativas, dado que el test de Kolmogorov – Smirnov demostró que no seguían una distribución normal, se utilizó el test de la U de Mann – Whitney para muestras independientes.

Para las variables cualitativas categóricas al tratarse en todos los casos de variables dicotómicas se codificaron utilizando el “0” para la categoría que no cumplía la condición que representaba la variable y el “1” para la categoría que cumplía dicha condición (por ej. “intubación en la sala de partos”; No = 0 y Si=1). Para contrastar estas variables en los dos grupos se utilizó el test de  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher si el valor esperado en alguna celda de la tabla de contingencia no era mayor de 5. El resultado se expresó tanto con el nivel de significación como por la razón de ventaja (OR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

### **3.1.3 Análisis multivariante en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar**

Aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante (seleccionando la más representativa en el caso de que varias variables representaran un mismo hecho) fueron incluidas en un modelo de regresión logística, utilizando inicialmente los procedimientos automáticos “hacia adelante” y “hacia atrás”, y finalmente el procedimiento “Introducir” para seleccionar el mejor modelo predictivo. Se presenta para cada variable significativa en el modelo multivariante el nivel de significación, la estimación de la OR, Exp(B), con el correspondiente intervalo de confianza al 95%. Igualmente se presenta el coeficiente de determinación de Nagelkerke que se utiliza para estimar la proporción de la varianza de la variable dependiente (en este caso DBP)

explicada por las variables predictoras (independientes) y cuyo valor tiene por rango de 0 a 1. En definitiva nos ofrece información sobre lo adecuado que es el modelo a la hora de predecir DBP.

De igual manera que en el análisis univariante, el modelo de regresión logística se realizó tanto para el resultado DBP (necesidad de oxígeno mayor de 28 días) como de DBP moderada – grave (necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual).

### **3.2 Características de evolución respiratoria hasta la edad de 4 – 6 años**

Como se ha señalado se obtuvieron las variables de evolución respiratoria a partir de un cuestionario clínico de patología respiratoria (Figura 11) que se completó previo a la realización de la espirometría forzada. Del citado cuestionario se incluyeron en la base de datos las siguientes variables cualitativas dicotómicas:

- Antecedente de asma / alergia en los padres.
- Padres fumadores.
- Antecedentes de dermatitis atópica en la primera infancia.
- Antecedente de bronquitis de repetición (3 ó más episodios de obstrucción bronquial en 6 meses). En aquellos con este antecedente se recogió si en la actualidad se consideraba curado de dicho proceso.

Los resultados se presentan en porcentaje para cada variable. Dada la asociación entre DBP y clínica respiratoria en los primeros años de la vida se analizó la influencia de la DBP en el desarrollo de bronquitis de repetición mediante test de  $\chi^2$ . El resultado se expresó tanto con el nivel de significación como por la razón de ventaja (OR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

### **3.3 Análisis de la función pulmonar. Variables de función pulmonar incluidas en el análisis estadístico**

De todas las variables de función pulmonar proporcionadas por la espirometría forzada sólo se han incluido en el análisis aquellos parámetros que las ecuaciones del GLI2012

permiten calcular su correspondiente Z-score: FVC, FEV1, FEV0.75, FEF25-75, FEF75, FEV1/FVC y FEV0.75/FVC.

El Z-score de todos los parámetros de función pulmonar incluidos en el análisis, seguía una distribución normal (test de Kolmogorov – Smirnov), de manera que los resultados se presentan como media + DS. Igualmente se presenta la distribución de percentiles de cada parámetro para el grupo total y los subgrupos establecidos.

Se establecieron como subgrupos de estudio los descritos en función de edad gestacional, peso al nacimiento y diagnóstico de DBP y DBP moderada – grave.

### **3.3.1 Análisis de los criterios de idoneidad de las espirometrías**

En relación a la calidad de la espirometría de cara a su posterior inclusión en el análisis se tuvieron en cuenta los criterios de calidad de Stanojevic et al (424). Para cada uno de los 5 criterios se calculó el porcentaje de cumplimiento del criterio tanto en el grupo total como estratificado por edades y sexos.

Igualmente se presentó el porcentaje de pacientes que cumplía un número determinado de criterios (0 a 5).

Dado que el número de curvas aceptables es un criterio básico para la aceptación de la espirometría se presentó el porcentaje de niños con 2 ó más curvas aceptables, analizando las posibles diferencias en función del sexo y edad. Para contrastar estas variables en función del sexo y la edad se utilizó el test de  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher si el valor esperado en alguna celda de la tabla de contingencia no era mayor de 5.

Por último se analizó el valor del FET, aunque este parámetro es tenido en cuenta a la hora de considerar aceptable una espirometría en adultos, en población preescolar, la ERS recomienda que el FET debe de anotarse siempre pero no debe ser un motivo para la exclusión. Se presentó su valor mediante la media + DS así como la mediana y el RIC tanto en el grupo total como por edades y sexo. Finalmente se presentó el número y porcentaje de niños con FET mayor o igual a un segundo. Dado que este parámetro no seguía una distribución normal, su comparación entre los subgrupos de sexo y edad

cronológica se efectuó mediante test no paramétricos, U de Mann-Whitney para dos muestras en el caso del sexo y test de Kruskal-Wallis para la comparación de los subgrupos de edad cronológica.

### **3.3.2 Función pulmonar en relación a los valores de referencia de la “Global Lung Initiative 2012”**

El primer paso del análisis fue contrastar los parámetros de función pulmonar de nuestra población en relación a la población de referencia de la GLI2012. Dado que todos los parámetros de función pulmonar seguían una distribución normal se utilizó el test de la t para una muestra. El valor de prueba se consideró 0 ya que por definición expresados los parámetros de función pulmonar mediante Z-score, para la población de referencia se asume una media de 0.

Este contraste de los parámetros de función pulmonar con los valores de referencia del GLI2012 se estableció para la muestra total y los subgrupos mencionados en el análisis descriptivo.

### **3.3.3 Función pulmonar en relación al sexo y edad cronológica**

Los parámetros de función pulmonar determinados mediante espirometría están fuertemente ligados al sexo, edad cronológica, talla y etnia. Sin embargo a la hora de obtener el correspondiente Z-score para cada parámetro, se incluyen en el sistema todos estos factores, de manera que el valor obtenido que expresa una desviación respecto a la media poblacional no se ve influenciado por los mismos. Sin embargo nuestro objetivo en este punto fue analizar si dicha desviación frente a la media poblacional podía estar modificada por el sexo y la edad cronológica. En relación al sexo dado que se han descrito alteraciones de la función pulmonar en RNPT ligadas al sexo frente a determinadas condiciones antenatales como la corioamnionitis materna y en relación a la edad cronológica porque a priori podríamos suponer que a menor edad mayor dificultad para realizar la espirometría y que ello diera lugar a presentar un mayor grado de alteración de los parámetros analizados.

Dado que todos los parámetros de función pulmonar seguían una distribución normal se utilizó para el análisis de la posible influencia del sexo la prueba t de Student para muestras independientes y para el análisis de la influencia de la edad cronológica test de ANOVA al incluir tres subgrupos de edad (4, 5 y 6 años).

### **3.3.4 Función pulmonar en relación a la edad gestacional y peso al nacimiento**

Dado que la edad gestacional y el peso al nacimiento son dos de los factores de riesgo más reconocidos para desarrollar DBP, en el presente estudio analizamos su influencia en los parámetros de función pulmonar.

En primer lugar mediante test de la t de Student (todas las variables seguían una distribución normal según test de Kolmogorov – Smirnov) para muestras independientes se analizaron las diferencias entre los subgrupos:

- Grupo menor a 28 semanas y grupo 28 – 32 semanas de gestación al nacimiento.
- Grupo EBPN (<1000 gramos al nacimiento) y grupo con peso 1000 – 1500 gramos al nacimiento.

En segundo lugar se realizó para la muestra total un estudio de correlación simple entre las dos variables y los parámetros de función pulmonar. Se utilizó test de Pearson al tratarse de variables con distribución normal. Los resultados se expresaron mediante el coeficiente de correlación y el nivel de significación. Además en los casos donde existía una correlación significativa se representó la correspondiente recta de regresión.

### **3.3.5 Función pulmonar en relación a otras variables antenatales y neonatales**

Se realizó un análisis de las diferencias en los distintos parámetros de función pulmonar en función de las distintas variables cualitativas dicotómicas antenatales y de evolución neonatal. Dado que los parámetros de función pulmonar seguían una distribución normal el test estadístico utilizado fue la t de Student para muestras independientes. Las variables antenatales y neonatales que entraron en el análisis fueron:

- Variables antenatales: Tipo de gestación (simple o múltiple), rotura prematura de membranas > 18 horas, corioamnionitis clínica, enfermedad hipertensiva

materna, uso de esteroides antenatales. Dentro de este grupo uno de los objetivos más significativo del estudio fue analizar la influencia de dos variables antenatales que se han relacionado tanto con la evolución respiratoria a corto plazo (en términos de DBP) como a largo plazo mediante análisis de la función pulmonar, como es el caso de la administración de esteroides antenatales y la corioamnionitis materna.

- *Esteroides antenatales.* Hasta la fecha a pesar de los beneficios innegables de los esteroides antenatales a la hora de mejorar la supervivencia y la morbilidad a corto plazo, sigue existiendo poca evidencia sobre las consecuencias a largo plazo. Recientemente Nixon et al (397) evidenciaron que la exposición antenatal a esteroides no proporcionaba beneficios a largo plazo en los resultados pulmonares, es más el grupo que recibió esteroides antenatales presentaba una prevalencia mayor de obstrucción de la vía aérea en base al cociente FEV1/FVC por debajo del percentil 5 (35 vs 21%). En el presente estudio analizamos la influencia de la exposición antenatal en primer término mediante test de la t de Student para muestras independientes, para cada parámetro de función pulmonar. Posteriormente en el estudio de regresión múltiple, los esteroides antenatales fueron una de las variables incluidas en el modelo. La presentación de los resultados en relación a esta cuestión se realizó como se describe en el apartado correspondiente (Análisis multivariante. Modelos de regresión lineal múltiple).
- *Corioamnionitis.* En relación al sexo se encontró una tendencia a mayor alteración de los parámetros de función pulmonar en las RNPT mujeres, siendo las diferencias estadísticamente significativas en el caso del FEF25-75. Por otro lado, la corioamnionitis es una condición prenatal frecuentemente asociada a DBP y sin embargo en el presente estudio si bien en el análisis univariante los RNPT presentaban alteraciones de la función pulmonar en mayor grado en relación con dicha condición antenatal, el análisis multivariante descartó la asociación. Recientemente un estudio encuentra una asociación independiente entre la corioamnionitis materna y la alteración de la función pulmonar en RNPT de sexo femenino menores de un año medida mediante CTARVA



(386). Este hallazgo no se observó en la población de varones. Debido a todo ello se analizó la influencia de la corioamnionitis en los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 -6 años en función del sexo. Para ello se realizó por separado análisis univariante mediante test de la t de Student para muestras independientes para comparar los parámetros de función pulmonar en función de la exposición antenatal a este factor en cada sexo. Posteriormente en el subgrupo de sexo femenino se realizó un modelo de regresión múltiple con las variables dependientes (FVC, FEV1, FEV0,75 y FEF25-75) siguiendo el mismo procedimiento que se señala en la sección sobre “análisis multivariante”. Previamente se realizó un modelo de regresión logística en el subgrupo de sexo femenino con DBP como variable dependiente, para comprobar si está asociación con los parámetros de función pulmonar existía ya con el diagnóstico de DBP.

- Variables en el momento del nacimiento y estabilización en las primeras horas de vida: Tipo de parto (vaginal o cesárea), RCIU, intubación en sala de partos, necesidad de reanimación agresiva (masaje cardiaco, adrenalina...), administración de surfactante en sala de partos, necesidad de inotropos en la primera semana de vida y sepsis precoz. En este apartado se prestó especial atención al posible efecto del *RCIU* sobre la función pulmonar. Como se señaló en la “Introducción” se ha especulado sobre la posible influencia de la *RCIU* en el crecimiento pulmonar, sin embargo hasta la fecha existen pocos datos al respecto. Un estudio de Morsing et al (399) mostraba que al estratificar por grupos de edad gestacional, en el subgrupo con edad gestacional mayor de 26 semanas, existía una mayor alteración en algún parámetro de función pulmonar en aquellos con *RCIU*. Por dicho motivo al no encontrar diferencias en relación al *RCIU* en nuestra cohorte, realizamos el análisis en los subgrupos de más de 28 y 30 semanas de gestación. Para ello se utilizó test de la t de Student para muestras independientes en cada subgrupo.
- Variables de evolución respiratoria: Administración de surfactante exógeno y necesidad de 2 ó más dosis, necesidad de soporte respiratorio invasivo (cualquier modalidad ventilatoria), necesidad de soporte respiratorio invasivo a

los 7 días de vida, necesidad de ventilación de alta frecuencia oscilatoria, necesidad de soporte respiratorio no invasivo.

- Otras variables de evolución neonatal: Desarrollo de enterocolitis necrosante en estadio II o superior de la clasificación de Bell, PCA hemodinámicamente significativo y sepsis tardía.

En relación a la duración de la ventilación asistida en el periodo neonatal se realizó estudio de correlación mediante test de Spearman (la duración de la ventilación asistida no seguía una distribución normal) y los resultados se expresaron mediante el coeficiente de correlación y el nivel de significación; así como las correspondientes rectas de regresión.

### **3.3.6 Función pulmonar en relación al diagnóstico neonatal de displasia broncopulmonar**

Como se ha señalado uno de los objetivos esenciales del estudio fue determinar si la definición de DBP (necesidad de oxígeno y/o soporte respiratorio de más de 28 días) y su graduación a las 36 semanas de edad postmenstrual (leve, moderada – grave) son un predictor adecuado de la función pulmonar en edad pre-escolar.

Para ello y antes de realizar un estudio de regresión múltiple que incluyera a todos los posibles factores que pueden influir en la función pulmonar de esta población de RNPT se analizó mediante análisis univariante las diferencias en la función pulmonar en RNPT ligadas a la condición de DBP mediante un test estadístico de t de Student para muestras independientes (RNPT con y sin DBP). De forma semejante se analizaron las diferencias para el diagnóstico de DBP moderada – grave.

Al grupo de RNPT con DBP leve tradicionalmente se les ha supuesto un pronóstico respiratorio equivalente a los RNPT sin DBP, de manera que no existe evidencia científica sobre si la función pulmonar de esta población es como se cree semejante a la de los demás RNPT sin DBP o por el contrario comparten cierta afectación como la descrita en aquellos con DBP moderada – grave. Para ellos se realizó un análisis mediante t de Student para muestras independientes comparando al grupo con DBP leve

frente al grupo sin DBP y a su vez se analizaron las diferencias en los parámetros de función pulmonar entre DBP leve y DBP moderada – grave.

Desafortunadamente no se pudo analizar diferencias entre DBP moderada y grave al existir sólo 5 pacientes con diagnóstico de DBP grave e igualmente con la necesidad de oxígeno domiciliario, sólo 4 pacientes de la muestra total.

### **3.3.7 Función pulmonar en relación a las variables de evolución respiratoria hasta la edad de 4-6 años**

Si bien el propósito del presente estudio fue analizar la influencia de variables antenatales y de evolución neonatal con la función pulmonar a la edad de 4-6 años; no es menos cierto que otras circunstancias, antecedentes familiares y patología respiratoria en la primera infancia pueden influir en la condición respiratoria de esta población a dicha edad. Como se ha señalado a partir de la encuesta realizada en la consulta (Figura 11) se extrajeron las siguientes variables:

- Antecedente de asma / alergia en los padres.
- Padres fumadores.
- Antecedentes de dermatitis atópica en la primera infancia.
- Antecedente de bronquitis de repetición (3 ó más episodios de obstrucción bronquial en 6 meses). En aquellos con este antecedente se recogió si en la actualidad se consideraba curado de dicho proceso.

A partir de dichas variables se analizaron los parámetros de función pulmonar mediante test de T de Student para muestras independientes (las muestras presentaban una distribución normal según test de Kolmogorov – Smirnov).

### **3.3.8 Análisis multivariante. Modelos de regresión lineal múltiple**

Debido a que un número elevado de variables antenatales y postnatales se asociaban de forma significativa con los parámetros de función pulmonar en la cohorte de RNPT a la edad de 4 – 6 años, el siguiente paso fue construir un modelo de regresión lineal múltiple para cada parámetro de función pulmonar (variable dependiente) con las correspondientes variables explicativas (dependientes).

En un primer paso fueron incluidas en el modelo todas aquellas variables con relación significativa en el análisis univariante, sin embargo esto provocaba multicolinealidad en los modelos ya que algunas de las variables independientes mostraban una correlación importante, por ello en un siguiente paso se eliminaron variables que valoran una misma circunstancia desde distintas perspectivas (por ej. ventilación invasiva a los 7 días de vida y duración de la ventilación asistida o duración de terapia respiratoria (soporte invasivo, no invasivo y oxigenoterapia) y DBP); manteniendo en el modelo aquellas con una correlación más significativa.

Si bien se realizó el análisis multivariante con DBP como variable independiente, el coeficiente de determinación ajustado ( $R^2$  ajustado) fue significativamente mayor cuando la variable incluida fue DBP moderada – grave, de manera que los resultados presentados corresponden con la inclusión de esta última en el modelo, en lugar de DBP global.

De igual manera que en el estudio de regresión logística con DBP como variable dependiente, se utilizó inicialmente los procedimientos automáticos “hacia adelante” y “hacia atrás”, y finalmente el procedimiento “Introducir” para seleccionar el mejor modelo predictivo. Se presenta para cada variable significativa en el modelo multivariante el nivel de significación, B (coeficiente de regresión o pendiente de la recta) y el correspondiente intervalo de confianza al 95% para B. Igualmente se presenta el  $R^2$  ajustado que se utiliza para estimar la proporción de la varianza de la variable dependiente (parámetro de función pulmonar) explicada por las variables predictoras (independientes) y cuyo valor tiene por rango de 0 a 1.

Se realizó modelo regresión múltiple para cada parámetro de función pulmonar, sin embargo los resultados para FEF75 y los cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC no se presentan ya que los modelos presentaban un  $R^2$  ajustado muy bajo de manera que se podía concluir que las variables explicativas incluidas en dichos modelos no explicaban las correspondientes variables dependientes. Para FVC, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75 se obtuvo un  $R^2$  ajustado adecuado en los modelos establecidos.

Como se ha señalado previamente en el estudio multivariante se prestó especial atención a la relación de la administración antenatal de esteroides y la corioamnionitis con los parámetros de función pulmonar, concretamente en el caso de la corioamnionitis analizando su posible influencia de forma independiente sobre la función pulmonar ligada al sexo. Los resultados se presentan del mismo modo que se ha descrito para el modelo multivariante global.



## ***RESULTADOS***

---





## 1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

En base a los criterios de inclusión un total de 197 niños fueron incluidos en una primera fase. Tras la revisión de posibles criterios de exclusión la muestra quedó reducida a 176 casos. No fue posible localizar a 28 niños, 6 habían modificado su residencia y 6 padres rechazaron participar en el estudio. Finalmente de los 136 niños citados a la consulta de seguimiento y control de función pulmonar mediante espirometría forzada, 4 no acudieron, quedando la muestra definitiva en 132 pacientes (figura 27).

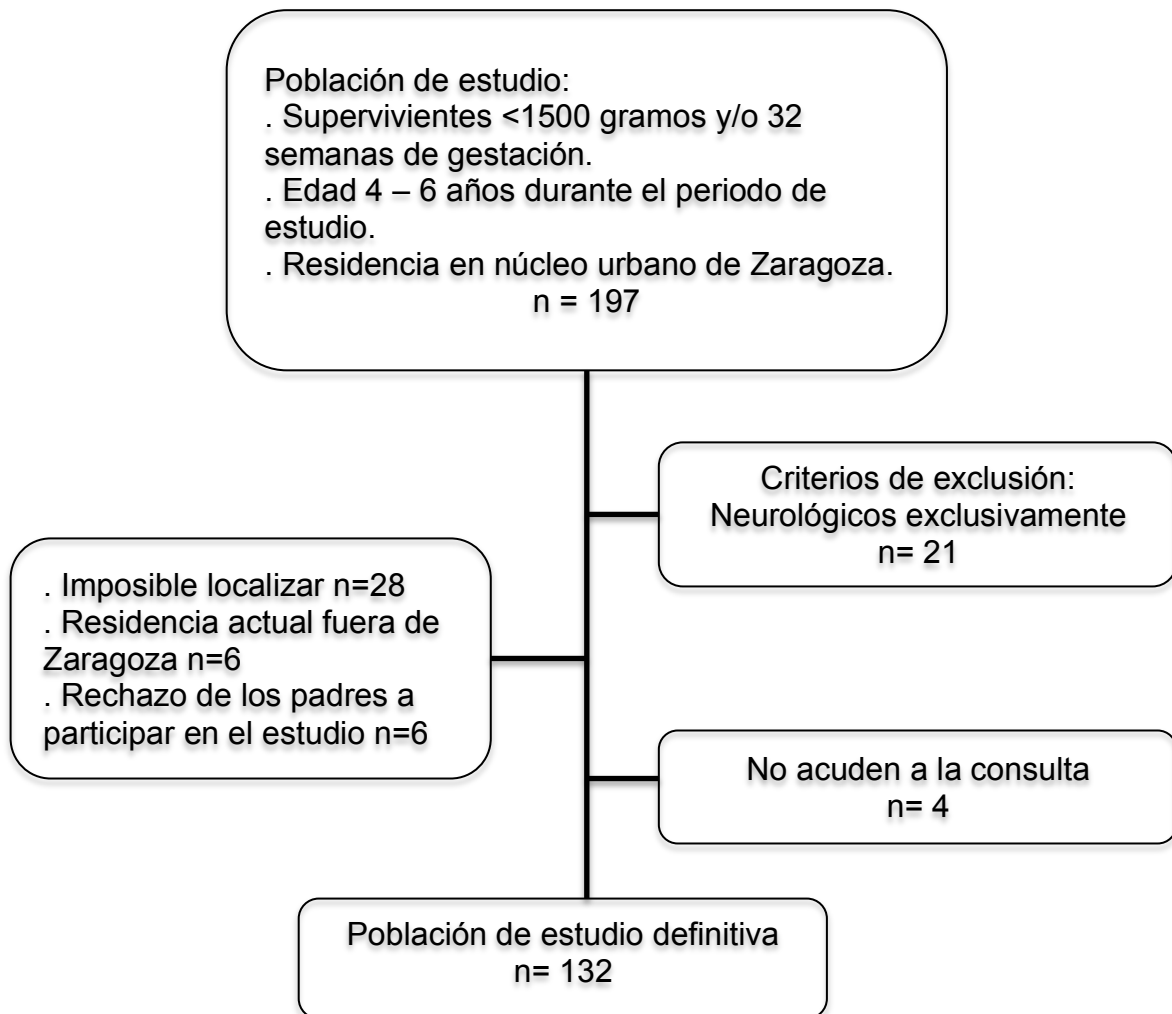


Figura 27. Población de estudio.

## 2. CARACTERÍSTICAS ANTENATALES Y NEONATALES

### 2.1 Características de la muestra total seleccionada

#### 2.1.1 Variables antenatales

Entre las condiciones antenatales más frecuentemente asociadas a la prematuridad de la cohorte estudiada, destaca la gestación múltiple, prácticamente la mitad de los casos incluidos proceden de embarazos múltiples. En nuestra cohorte la enfermedad hipertensiva materna estuvo presente en los antecedentes de un 12% de los RNPT. La rotura prematura de membranas fue una condición prenatal frecuente, hasta en un 40% se constató este antecedente. Finalmente la corioamnionitis materna, en base a criterios clínicos, estuvo presente en un 21% (figura 28).

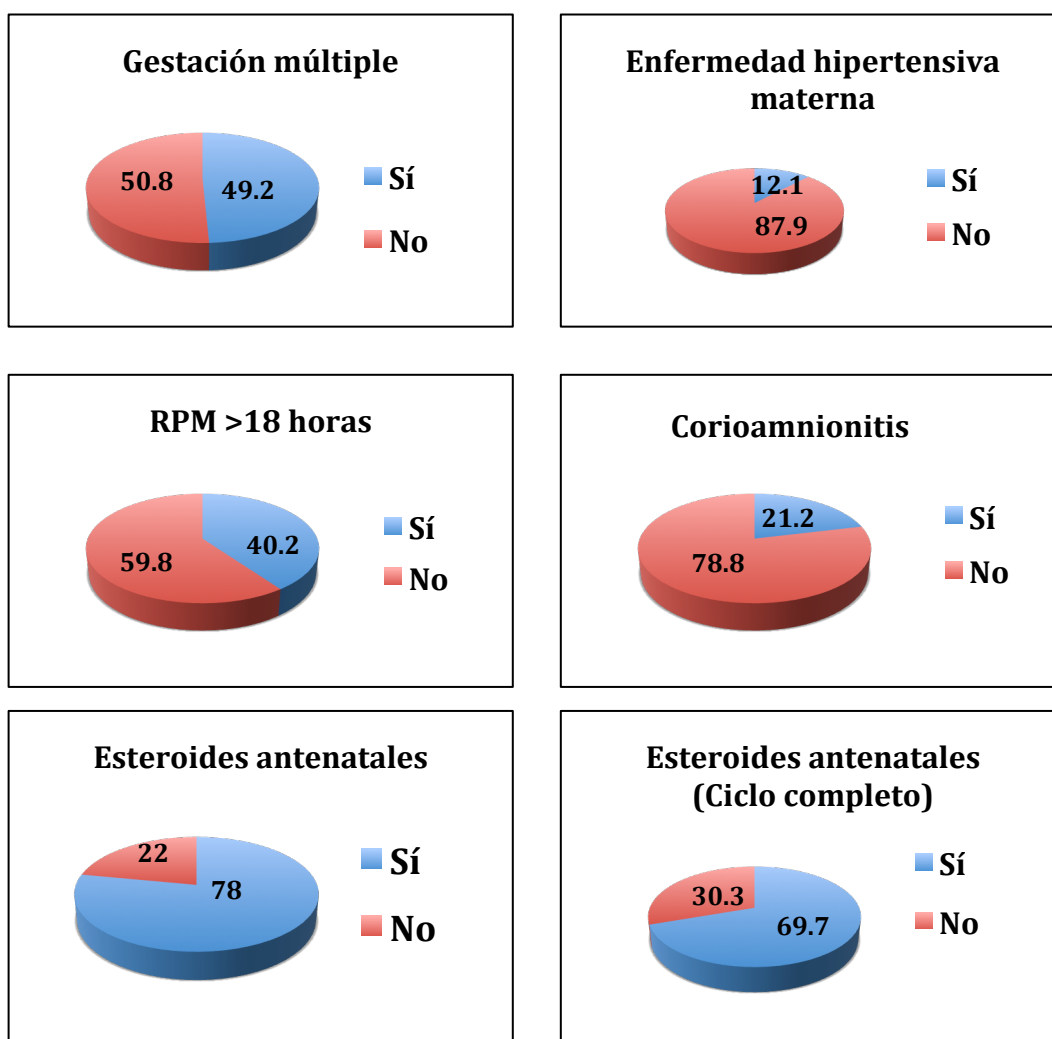


Figura 28. Variables antenatales en el conjunto de la muestra (%) (n=132).

### 2.1.2 Variables en el momento del nacimiento y de estabilización en las primeras horas de vida

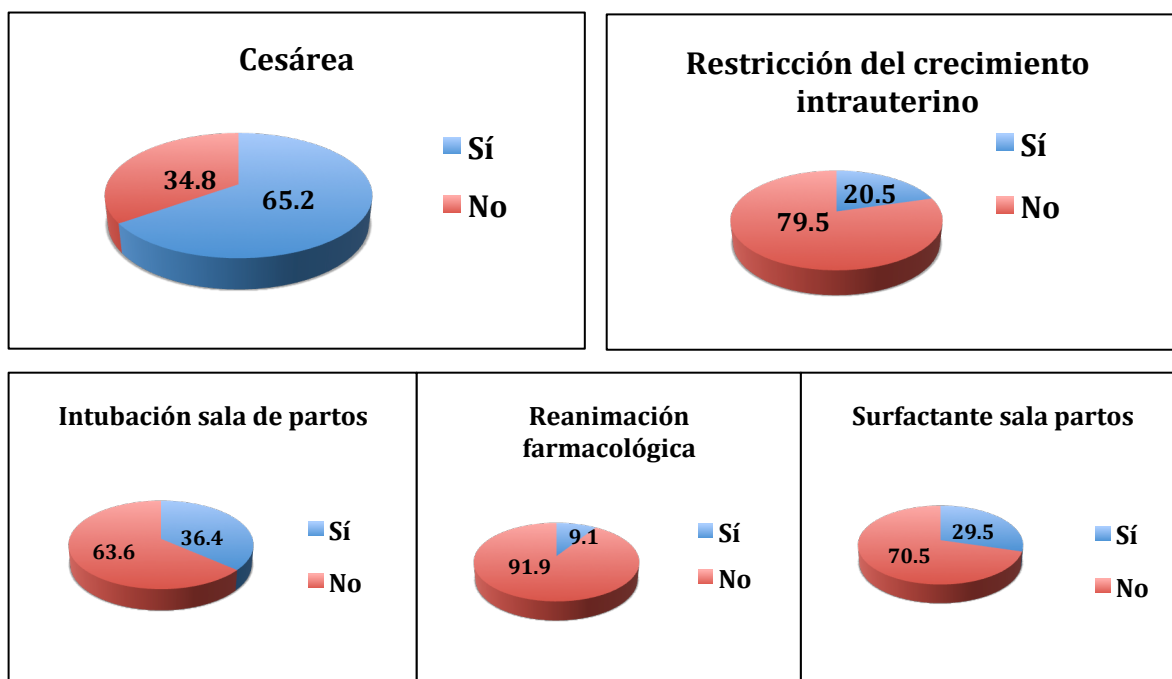
En la tabla 8 se presentan la edad gestacional y peso expresados en media y desviación estándar y el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos con la mediana y el rango intercuartílico (distribución no normal). La vía de parto más habitual fue la cesárea con un 65.2%, un 20.5% de los RNPT de la cohorte cumplían criterios de RCIU. Un 36.4% precisó intubación orotraqueal y hasta un 9.1% necesidad de reanimación agresiva (masaje cardiaco y adrenalina). Un 29.5% de los RNPT de la cohorte recibieron una primera dosis de surfactante en la estabilización inicial en la sala de partos (figura 29).

**Tabla 8. Edad gestacional, peso y test de Apgar en el grupo total.**

	Grupo total*
Edad gestacional (semanas)	29.73 ± 2.27
Peso (gramos)	1199.36 ± 271.05
Test de Apgar** 1'	7 (5 – 9)
Test de Apgar** 5'	9 (8 – 10)

\* Media + Desviación estándar.

\*\* Mediana + Rango intercuartílico.



**Figura 29. Variables al nacimiento y de estabilización en la sala de partos (%) (n=132).**

La valoración clínica al ingreso en la Unidad de Neonatología se presenta en la tabla 9 mediante el índice de CRIB, a su vez se muestran los marcadores de oxigenación y metabólico incluidos en el citado índice. De forma global, la cohorte a estudio presenta un índice de CRIB sugestivo de estabilidad clínica y una  $FiO_2$  mediana de 0.21 y 0.35 en sus valores mínimo y máximo en las primeras 12 horas de vida, que reflejan la estabilidad respiratoria y/o adecuada respuesta a la administración de surfactante, en un porcentaje significativo en la misma sala de partos. Además en el momento del ingreso la cohorte estudiada tenía un hematocrito de  $47.6 \pm 6.1\%$ .

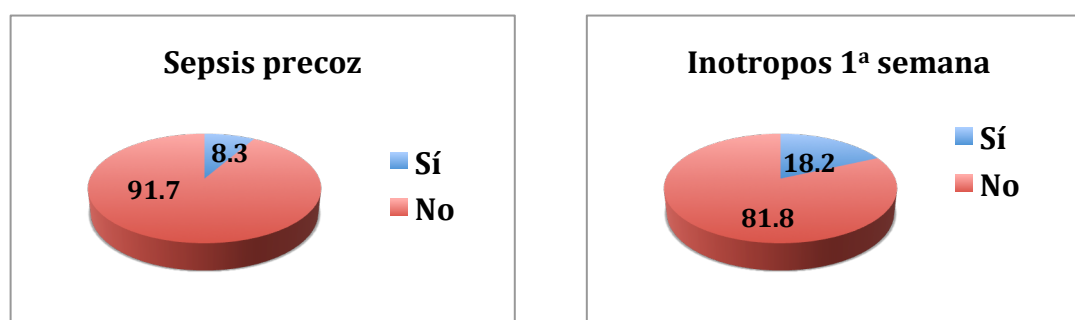
Un 8.3% de la muestra cumplió criterios clínicos de sepsis precoz. La necesidad de soporte inotrópico estuvo presente en un 18.2% de los RNPT de la cohorte a estudio (figura 30).

**Tabla 9. Índice de riesgo clínico al ingreso.**

	Grupo total***
Índice CRIB*	1 (0 – 2)
$FiO_2$ ** menor 1 <sup>as</sup> 12 horas	0.21 (0.21 – 0.21)
$FiO_2$ ** mayor 1 <sup>as</sup> 12 horas	0.35 (0.21 – 0.50)
Menor EB** 1 <sup>as</sup> 12 horas	- 2 (-4 – 0)

\* Índice CRIB: Índice de riesgo clínico al ingreso.

\*\*  $FiO_2$ : Fracción inspirada de oxígeno. EB: Exceso de bases. \*\*\*Resultados expresados en mediana / rango intercuartílico.

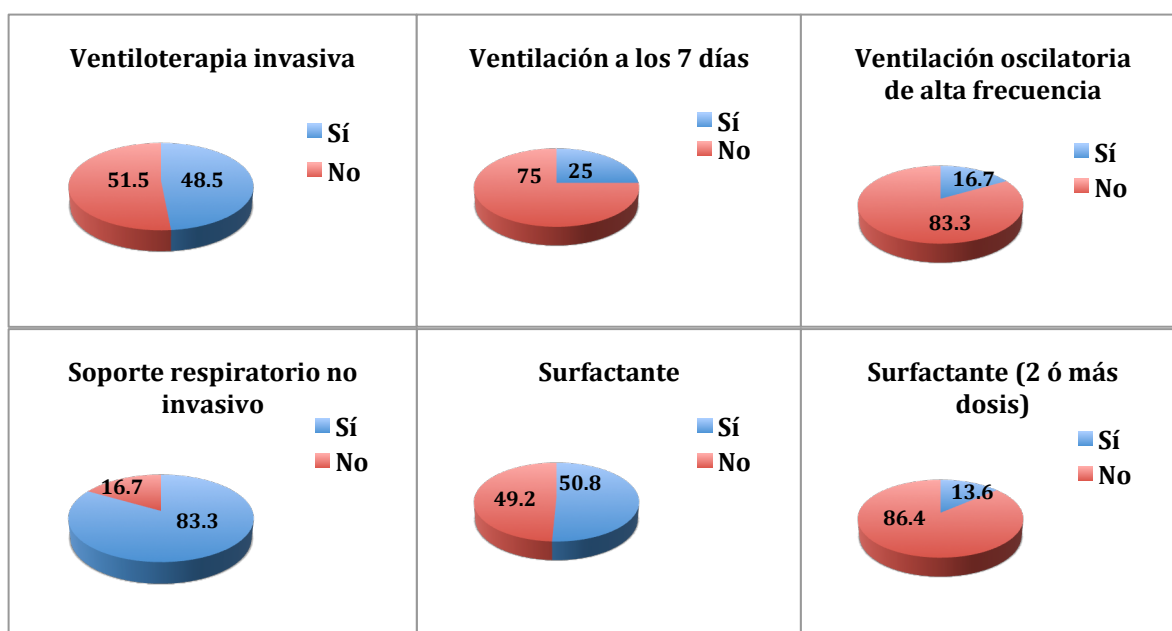


**Figura 30. Sepsis precoz y necesidad de soporte inotrópico en la primera semana de vida (%) (n=132).**

### 2.1.3 Variables de evolución respiratoria neonatal

Un 48.5% de la población a estudio precisó soporte respiratorio invasivo en algún momento durante la evolución en la unidad de Neonatología, con una mediana de

duración de 0,5 días (RIC 0 – 6,75 días), a los 7 días de vida el porcentaje de aquellos que recibe dicho tipo de soporte desciende al 25%. Un 50.8% recibió al menos una dosis de surfactante; dicho porcentaje es mayor al de RNPT que recibieron soporte ventilatorio ya que durante los años de nacimiento de la población a estudio se realizaba ya la técnica INSURE (intubación, administración de surfactante y extubación). Un 13.6% precisó 2 ó más dosis de surfactante. La VAFO fue utilizada como terapia respiratoria de rescate en un 16.7%, no se consideró su uso profiláctico. Finalmente un 83.3% precisó soporte respiratorio no invasivo, bien como terapia respiratoria inicial o tras extubación (figura 31). La mediana de duración del soporte respiratorio tanto invasivo como no invasivo fue de 7 días (RIC 1 – 27.7 días) y del conjunto de terapia respiratoria hasta la retirada completa de la oxigenoterapia de 9 días (RIC 1 – 37.7 días).



**Figura 31. Variables de evolución respiratoria neonatal (%) (n=132).**

En la figura 32 se observa el porcentaje de RNPT de la cohorte que cumplían criterios de DBP. Así un 38.6% (n=51) presentan diagnóstico de DBP (necesidad de oxígeno con una duración mayor de 28 días), un 22% (n=29) corresponden a casos de DBP leve (necesidad de oxígeno con una duración mayor de 28 días pero no precisan a las 36 semanas de edad postmenstrual) y el 16.6% (n=22) desarrollaron un cuadro de DBP moderada – grave (necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual). De este último grupo, solamente 5 casos corresponden a DBP grave (necesidad de oxígeno

mayor del 0.3 y/o soporte respiratorio a las 36 semanas de edad postmenstrual). Finalmente sólo 4 pacientes precisaron oxigenoterapia al alta hospitalaria.

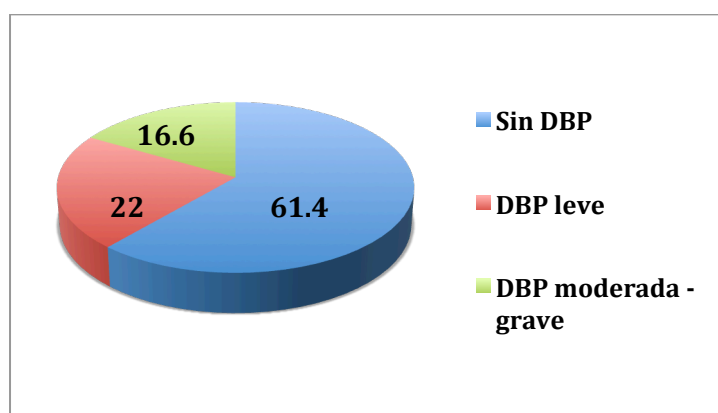


Figura 32. Displasia broncopulmonar y su graduación (%) (n=132).

#### 2.1.4 Otras variables de evolución neonatal

Otros resultados en el periodo neonatal:

- Número de transfusiones (mediana – RIC): 1 (0 – 2 ).
- ECN en estadio II o superior de la clasificación de Bell: 4.5% (n=6).
- PCA hemodinámicamente significativo: 27.3% (n=36).
- PCA quirúrgico: 9.8% (n=13).
- Sepsis tardía (tanto clínica como con hemocultivo positivo): 21.2% (n=28).
- ROP con necesidad de tratamiento: 10.7% (n=14).
- Estancia hospitalaria (mediana – RIC): 45 (32.2 – 66.7) días y edad postmenstrual al alta hospitalaria (mediana – RIC): 36.4 (35.3 – 38) semanas.

#### 2.2 Características de subgrupos según edad gestacional y peso

En las tablas 10 y 11 se presentan las variables antenatales y de evolución neonatal más representativas en función de la edad gestacional y peso al nacimiento. Entre las variables antenatales encontramos como de forma significativa la corioamnionitis es una condición ligada a una menor edad gestacional y peso. Como se puede apreciar en a tabla 10 la necesidad de intubación en la sala de partos, necesidad de surfactante y soporte respiratorio, tanto invasivo como no invasivo se asocian a la edad gestacional y peso. Otras condiciones neonatales que se han relacionado con evolución desfavorable son igualmente más frecuentes en los subgrupos de menor edad gestacional y peso:

sepsis precoz, sepsis tardía, enterocolitis necrosante, PCA y PCA quirúrgico. Finalmente los RNPT con menor edad gestacional y peso presentan mayor incidencia de ROP y DBP así como del grado moderado – grave. Todos estos hallazgos, lógicamente esperables, nos obligaran posteriormente a realizar análisis multivariante tanto a la hora de determinar los factores de riesgo independientes para desarrollar DBP así como aquellos ligados a la función pulmonar determinada a las edad de 4 – 6 años. En cambio el sexo, que posteriormente será un determinante clave en la función pulmonar en edad preescolar ligado a la inflamación antenatal, no presentaba diferencias significativas en función de la edad gestacional y peso. Lo mismo se puede señalar en relación a la administración antenatal de esteroides, posteriormente se verá su relación con la función pulmonar en la edad preescolar, sin embargo en este primer análisis podemos comprobar que no existían diferencias significativas en la tasa de administración en función de la edad gestacional y peso.

**Tabla 10. Variables antenatales y de evolución neonatal en función de la edad gestacional.**

	< 28 semanas (n=30)		28 – 31 semanas (n=81)		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
<b>Sexo (Varón)</b>	12	40%	43	53.1%	0.221
<b>Rotura prematura de membranas</b>	16	53,3%	34	42%	0.285
<b>Corioamnionitis</b>	15	50%	12	14.8%	0.000
<b>Administración de esteroides antenatales</b>	24	80%	57	70.3%	0.310
<b>Intubación en la sala de partos</b>	23	76.7%	23	28.4%	0.000
<b>Administración de surfactante</b>	27	90%	37	45,7%	0.000
<b>Sepsis precoz</b>	7	23.3%	4	4.9%	0.008
<b>Necesidad de soporte respiratorio invasivo</b>	26	86.6%	36	44.4%	0.000
<b>Soporte respiratorio invasivo a los 7 días</b>	15	50%	18	22.2%	0.004
<b>Ventilación oscilatoria de alta frecuencia</b>	8	26.6%	14	17.3%	0.271
<b>Soporte respiratorio no invasivo</b>	30	100%	70	86.4%	0.033
<b>Displasia broncopulmonar</b>	27	90%	23	28.4%	0.000
<b>Displasia broncopulmonar moderada - grave</b>	14	46.6%	7	8.6%	0.000
<b>Enterocolitis necrosante</b>	1	3.3%	4	4.9%	0.717
<b>PCA* hemodinámicamente significativo</b>	20	66.6%	16	19.7%	0.000
<b>PCA* quirúrgico</b>	7	23.3%	6	7.4%	0.020
<b>Sepsis tardía</b>	12	40%	15	18.5%	0.019
<b>Retinopatía del prematuro con tratamiento</b>	8	26.7%	6	7.4%	0,007

\*PCA = Persistencia del conducto arterioso.

**Tabla 11. Variables antenatales y de evolución neonatal en función del peso al nacimiento.**

	< 1000 gramos (n=33)		1000–1499 gramos (n=84)		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
<b>Sexo (Varón)</b>	<i>10</i>	<i>30.3%</i>	<i>42</i>	<i>50%</i>	<i>0.054</i>
<b>Rotura prematura de membranas</b>	<i>13</i>	<i>39.4%</i>	<i>29</i>	<i>34.5%</i>	<i>0.621</i>
<b>Corioamnionitis</b>	<i>12</i>	<i>36.4%</i>	<i>13</i>	<i>15.5%</i>	<i>0.013</i>
<b>Administración de esteroides antenatales</b>	<i>27</i>	<i>81.8%</i>	<i>66</i>	<i>78.6%</i>	<i>0.696</i>
<b>Intubación en la sala de partos</b>	<i>25</i>	<i>75.7%</i>	<i>20</i>	<i>23.8%</i>	<i>0.000</i>
<b>Administración de surfactante</b>	<i>29</i>	<i>87.9%</i>	<i>34</i>	<i>40.5%</i>	<i>0.000</i>
<b>Sepsis precoz</b>	<i>7</i>	<i>21.2%</i>	<i>4</i>	<i>4.8%</i>	<i>0.006</i>
<b>Necesidad de soporte respiratorio invasivo</b>	<i>28</i>	<i>84.8%</i>	<i>31</i>	<i>36.9%</i>	<i>0.000</i>
<b>Soporte respiratorio invasivo a los 7 días</b>	<i>19</i>	<i>57.6%</i>	<i>13</i>	<i>15.5%</i>	<i>0.000</i>
<b>Ventilación oscilatoria de alta frecuencia</b>	<i>11</i>	<i>33.3%</i>	<i>10</i>	<i>11.9%</i>	<i>0.007</i>
<b>Soporte respiratorio no invasivo</b>	<i>32</i>	<i>96.7%</i>	<i>69</i>	<i>82.1%</i>	<i>0.036</i>
<b>Displasia broncopulmonar</b>	<i>28</i>	<i>84.8%</i>	<i>23</i>	<i>27.4%</i>	<i>0.000</i>
<b>Displasia broncopulmonar moderada - grave</b>	<i>17</i>	<i>51,5%</i>	<i>5</i>	<i>5.9%</i>	<i>0.000</i>
<b>Enterocolitis necrosante</b>	<i>4</i>	<i>12.1%</i>	<i>2</i>	<i>2.4%</i>	<i>0.032</i>
<b>PCA* hemodinámicamente significativo</b>	<i>19</i>	<i>57.6%</i>	<i>17</i>	<i>20.2%</i>	<i>0.000</i>
<b>PCA* quirúrgico</b>	<i>10</i>	<i>30.3%</i>	<i>3</i>	<i>3.6%</i>	<i>0.000</i>
<b>Sepsis tardía</b>	<i>16</i>	<i>48.4%</i>	<i>12</i>	<i>14.3%</i>	<i>0.000</i>
<b>Retinopatía del prematuro con tratamiento</b>	<i>10</i>	<i>30.3%</i>	<i>4</i>	<i>4.8%</i>	<i>0,000</i>

\*PCA = Persistencia del conducto arterioso.

En esta evaluación se excluyó por edad gestacional a los RNPT de 32 ó más semanas de edad gestacional (incluidos en el estudio por peso menor a 1500 gramos) y por peso a los RNPT con peso igual o mayor a 1500 gramos (incluidos en el estudio por edad gestacional menor de 32 semanas). Los dos subgrupos excluidos en el análisis no mostraban diferencias significativas en relación con el subgrupo adyacente tanto por edad gestacional como por peso.

### 2.3 Displasia broncopulmonar: Factores de riesgo en la población de estudio

Dado que la DBP es la condición más aceptada por los neonatólogos a la hora de establecer un pronóstico desde el punto de vista respiratorio, previamente al análisis de la función pulmonar en la edad preescolar, analizamos la relación de las distintas variables antenatales y de evolución neonatal con el desarrollo de DBP (tabla 12), tanto en su definición como en su graduación, moderada – grave (tabla 13) y leve (tabla 14).



**Tabla 12. Variables antenatales y de evolución neonatal en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.**

	Sin DBP* (n=81)	Con DBP* (n=51)	p	OR (IC)****
Sexo (Varón)	41 (50.6)	23 (45.1)	0.537	
Rotura prematura de membranas	32 (39.5)	21 (41.2)	0.849	
Gestación múltiple	37 (45.7)	28 (54.9)	0.302	
Preeclampsia materna	12 (14.8)	4 (7.8)	0.283	
Corioamnionitis	13 (16)	15 (29.4)	0.067	
Administración de esteroides antenatales	63 (77.8)	40 (78.4)	0.930	
Tipo de parto (cesárea)	55 (67.9)	31 (60.8)	0.400	
Edad gestacional (semanas)	30.9±1.7	27.8±1.7	0.000	
Peso (gramos)	1327.7±222.5	995.5±210.2	0.000	
Restricción del crecimiento intrauterino	22 (27.2)	5 (9.8)	0.025	0.29 (0.1-0.8)
Test de Apgar 1 minuto	8 (6 – 9)	5 (3 – 8)	0.000	
Test de Apgar 5 minutos	9 (9 – 10)	9 (7 – 9)	0.000	
Intubación en la sala de partos	12 (14.8)	36 (70.6)	0.000	13.8 (5.8 – 32.5)
Índice CRIB**	1 (0 – 1)	2 (1 – 6)	0.000	
FiO <sub>2</sub> mínima en las 1 <sup>as</sup> 12 horas	0.21 (0.21 – 0.21)	0.21 (0.21 – 0.25)	0.098	
FiO <sub>2</sub> máxima en las 1 <sup>as</sup> 12 horas	0.29 (0.21 – 0.40)	0.40 (0.35 – 0.60)	0.000	
Mínimo exceso de bases en las 1 <sup>as</sup> 12 h	-1 (-3 – 0)	-3 (-5 – -1)	0.003	
Hematocrito al ingreso	48.9±6.5	45.6±4.8	0.002	
Número de transfusiones	0 (0 – 0.5)	2 (1 – 4)	0.000	
Administración de surfactante	21 (25.9)	46 (90.2)	0.000	26.3 (9.2 – 74)
2 ó más dosis surfactante	3 (3.7)	15 (29.4)	0.000	10.8 (2.9 – 39.8)
Sepsis precoz	2 (2.5)	9 (17.6)	0.003	8.4 (1.7 – 41)
Administración de inotropos 1 <sup>a</sup> semana	7 (8.6)	17 (33.3)	0.000	5.3 (2 – 13.9)
Necesidad de soporte invasivo	19 (23.5)	45 (88.2)	0.000	24.4 (9 – 66.2)
Soporte respiratorio invasivo a los 7 días	7 (8.6)	26 (51)	0.000	10 (4.2 – 28.4)
Ventilación oscilatoria de alta frecuencia	3 (3.7)	19 (37.3)	0.000	15.4 (4.3 – 55.8)
Soporte respiratorio no invasivo	59 (72.8)	51 (100)	0.000	
Enterocolitis necrosante	0 (0)	6 (11.8)	0.003	
PCA*** hemodinámico significativo	4 (4.9)	32 (62.7)	0.000	32.4 (10.2 – 102)
PCA*** quirúrgico	0 (0)	13 (25.5)	0.000	20 (6.9 – 57.9)
Sepsis tardía	5 (6.2)	23 (45.1)	0.000	12.5 (4.3 – 36)
Estancia hospitalaria (días)	35 (28.5 – 45)	71 (54 – 87)	0.000	
Edad postmenstrual al alta (días)	36 (35 – 37.4)	37,9 (35,7 – 40)	0.000	

Resultados expresados en frecuencia (porcentaje) para variables categóricas, media ±desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal y mediana (rango intercuartílico) para aquellas que no seguían una distribución normal. \* DBP: Displasia broncopulmonar. \*\*CRIB: Índice de riesgo clínico al ingreso. \*\*\*PCA HS = Persistencia del conducto arterioso. \*\*\*\* OR (IC): Odds ratio (Intervalo de confianza al 95%) en variables categóricas con p<0.05.

**Tabla 13. Variables antenatales y de evolución neonatal en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada - grave.**

	Sin DBP* (n=110)	Con DBP* (n=22)	p	OR (IC)****
Sexo (Varón)	53 (48.2)	11 (50)	0.876	
Rotura prematura de membranas	43 (39.1)	10 (45.5)	0.578	
Gestación múltiple	50 (45.5)	15 (68.2)	0.052	
Preeclampsia materna	15 (13.6)	1 (4.5)	0.471	
Corioamnionitis	18 (16.4)	10 (45.5)	<b>0.002</b>	4.25 (1.6 – 11.3)
Administración de esteroides antenatales	86 (78.2)	17 (77.3)	0.925	
Tipo de parto (cesárea)	75 (68.2)	11 (50)	0.102	
Edad gestacional (semanas)	30.2±2	27.4±2	<b>0.000</b>	
Peso (gramos)	1262.8±241.9	882.1±167.3	<b>0.000</b>	
Restricción del crecimiento intrauterino	24 (21.8)	3 (13.6)	0.564	
Test de Apgar 1 minuto	8 (6 – 9)	5 (2 – 7)	<b>0.000</b>	
Test de Apgar 5 minutos	9 (8 – 10)	8 (5 – 9)	<b>0.000</b>	
Intubación en la sala de partos	32 (29.1)	16 (72.7)	<b>0.000</b>	6.5 (2.3 – 18.1)
Índice CRIB**	1 (0 – 2)	5 (1 – 8)	<b>0.000</b>	
FiO <sub>2</sub> mínima en las 1 <sup>as</sup> 12 horas	0.21 (0.21 – 0.21)	0.21 (0.21 – 0.25)	0.363	
FiO <sub>2</sub> máxima en las 1 <sup>as</sup> 12 horas	0.30 (0.21 – 0.45)	0.40 (0.39 – 0.55)	<b>0.003</b>	
Mínimo exceso de bases en las 1 <sup>as</sup> 12 h	-2 (-3 – 0)	-4 (-6 – -2)	<b>0.000</b>	
Hematocrito al ingreso	47.9±6.3	46.1±4.7	0.203	
Número de transfusiones	0 (0 – 1)	3 (2 – 5)	<b>0.000</b>	
Administración de surfactante	47 (42.7)	20 (90.9)	<b>0.000</b>	13.4 (3 – 60.2)
2 ó más dosis surfactante	10 (9.1)	8 (36.4)	<b>0.001</b>	5.7 (1.9 – 16.9)
Sepsis precoz	6 (5.5)	5 (22.7)	<b>0.019</b>	5.1 (1.4 – 18.6)
Administración de inotropos 1 <sup>a</sup> semana	16 (14.5)	8 (36.4)	<b>0.015</b>	3.4 (1.2 – 9.3)
Necesidad de soporte invasivo	44 (40)	20 (90.9)	<b>0.000</b>	15 (3.3 – 67.4)
Soporte respiratorio invasivo a los 7 días	16 (14.5)	17 (77.3)	<b>0.000</b>	20 (6.4 – 61.8)
Ventilación oscilatoria de alta frecuencia	9 (8.2)	13 (59.1)	<b>0.000</b>	16.2 (5.4 – 48.2)
Soporte respiratorio no invasivo	88 (80)	22 (100)	<b>0.000</b>	
Enterocolitis necrosante	2 (1.8)	4 (18.2)	<b>0.007</b>	12 (2 – 70.4)
PCA*** hemodinámico significativo	18 (16.4)	18 (81.8)	<b>0.000</b>	23 (7 – 76)
PCA*** quirúrgico	4 (3.6)	9 (40.9)	<b>0.000</b>	18.3 (4.9 – 68.1)
Sepsis tardía	13 (11.8)	15 (68.2)	<b>0.000</b>	16 (5.5 – 46.5)
Estancia hospitalaria (días)	41 (31 – 52.2)	87.5 (77 – 104.7)	<b>0.000</b>	
Edad postmenstrual al alta (días)	35.9 (35.1 – 37.4)	39.9 (38.7 – 43.7)	<b>0.000</b>	

Resultados expresados en frecuencia (porcentaje) para variables categóricas, media ±desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal y mediana (rango intercuartílico) para aquellas que no seguían una distribución normal. \*DBP: Displasia broncopulmonar moderada - grave.

\*\*CRIB: Índice de riesgo clínico al ingreso. \*\*\*PCA = Persistencia del conducto arterioso. \*\*\*\* OR (IC): Odds ratio (Intervalo de confianza al 95%) en variables categóricas con p<0.05.

**Tabla 14. Variables antenatales y de evolución neonatal en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar leve.**

	Sin DBP* (n=81)	Con DBP* leve (n=29)	p	OR (IC)****
Sexo (Varón)	41 (50.6)	12 (41.4)	0.393	
Rotura prematura de membranas	32 (39.5)	11 (37.9)	0.881	
Gestación múltiple	37 (45.7)	13 (44.8)	0.937	
Preeclampsia materna	12 (14.8)	3 (10.3)	0.755	
Corioamnionitis	13 (16)	5 (17.2)	0.882	
Administración de esteroides antenatales	63 (77.8)	23 (79.3)	0.864	
Tipo de parto (cesárea)	55 (67.9)	20 (69)	0.916	
Edad gestacional (semanas)	30.9±1.7	28.2±1.5	0.000	
Peso (gramos)	1327.7±222.5	1081.5±200.4	0.000	
Restricción del crecimiento intrauterino	22 (27.2)	2 (6.9)	0.034	0.19 (0.04-0.9)
Test de Apgar 1 minuto	8 (6 – 9)	6 (4 – 8)	0.002	
Test de Apgar 5 minutos	9 (9 – 10)	9 (7 – 9)	0.001	
Intubación en la sala de partos	12 (14.8)	20 (69)	0.000	12.8 (4.7 – 34.6)
Índice CRIB**	1 (0 – 1)	2 (1 – 3)	0.000	
FiO <sub>2</sub> mínima en las 1 <sup>as</sup> 12 horas	0.21 (0.21 – 0.21)	0.21 (0.21 – 0.24)	0.157	
FiO <sub>2</sub> máxima en las 1 <sup>as</sup> 12 horas	0.29 (0.21 – 0.40)	0.45 (0.34 – 0.60)	0.000	
Mínimo exceso de bases en las 1 <sup>as</sup> 12 h	-1 (-3 – 0)	-2 (-4 – 0)	0.318	
Hematocrito al ingreso	48.9±6.5	45.2±5	0.005	
Número de transfusiones	0 (0 – 0.5)	2 (1 – 2)	0.000	
Administración de surfactante	21 (25.9)	26 (89.7)	0.000	24.8 (6.8 – 90.3)
2 ó más dosis surfactante	3 (3.7)	7 (24.1)	0.003	8.3 (2 – 34.7)
Sepsis precoz	2 (2.5)	4 (13.8)	0.041	6.3 (1.1 – 36.5)
Administración de inotropos 1 <sup>a</sup> semana	7 (8.6)	9 (31)	0.003	4.7 (1.6 – 14.3)
Necesidad de soporte invasivo	19 (23.5)	25 (86.2)	0.000	20.4 (6.3 – 66)
Soporte respiratorio invasivo a los 7 días	7 (8.6)	9 (31)	0.010	4.7 (1.6 – 14.3)
Ventilación oscilatoria de alta frecuencia	3 (3.7)	6 (20.7)	0.000	6.8 (1.6 – 29.3)
Soporte respiratorio no invasivo	59 (72.8)	29 (100)	0.001	
Enterocolitis necrosante	0 (0)	2 (6.9)	0.068	
PCA*** hemodinámico significativo	4 (4.9)	14 (48.3)	0.000	18 (5.2 – 62.2)
PCA*** quirúrgico	0 (0)	4 (13.8)	0.004	
Sepsis tardía	5 (6.2)	8 (27.6)	0.005	5.8 (1.7 – 19.6)
Estancia hospitalaria (días)	35 (28.5 – 45)	56 (52 – 69)	0.000	
Edad postmenstrual al alta (días)	36 (35 – 37.4)	35.7 (35,3 – 37.8)	0.770	

Resultados expresados en frecuencia (porcentaje) para variables categóricas, media ±desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal y mediana (rango intercuartílico) para aquellas que no seguían una distribución normal. \* DBP: Displasia broncopulmonar. \*\*CRIB: Índice de riesgo clínico al ingreso. \*\*\*PCA = Persistencia del conducto arterioso. \*\*\*\* OR (IC): Odds ratio (Intervalo de confianza al 95%) en variables categóricas con p<0.05.

Como se puede apreciar en las tabla 12 y 13, dentro de los factores antenatales cabe destacar la corioamnionitis materna. El grupo con DBP presenta con mayor frecuencia dicho antecedente, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas. En cambio para el grupo con DBP moderada – grave la corioamnionitis si constituye un factor de riesgo significativo en el análisis univariante con una OR: 4.25; 95% IC, 1.6 – 11.3. La administración de esteroides antenatales no modificó el desarrollo de DBP, no existiendo diferencias entre los subgrupos.

La edad gestacional y peso son dos factores ya descritos, claramente asociados al riesgo de desarrollar DBP y así podemos comprobar en nuestra cohorte tanto para el diagnóstico de DBP como para su graduación en DBP moderada – grave. El supuesto efecto protector del RCIU sobre el desarrollo de DBP (tabla 12) puede reflejar exclusivamente la mayor edad gestacional que presenta este subgrupo. Otro factor significativamente asociado con el desarrollo de DBP es la necesidad de intubación en la sala de partos, así para el grupo con DBP moderada – grave presenta una OR: 6.5; 95% IC, 2.3 – 18.1. Al ingreso en la unidad de Neonatología destaca un riesgo clínico, expresado mediante índice CRIB, más elevado entre los que desarrollan DBP y sus grados (especialmente ligado al efecto de la edad gestacional, peso al nacimiento, FiO<sub>2</sub> máxima en las primeras 12 horas y la situación metabólica evaluada por el exceso de bases). Igualmente al ingreso aquellos niños que desarrollaran DBP presentan de forma constante un nivel de hematocrito significativamente inferior. Posteriormente la evolución más tórpida condiciona un mayor número de transfusiones de concentrado de hemáties. Durante los primeros días de vida el desarrollo de un proceso de sepsis se relaciona igualmente con un mayor riesgo de DBP, así para el grupo con DBP moderada – grave con una OR: 5.1; 95% IC, 1.4 – 18.6.

Desde el punto de vista respiratorio, dado que la DBP identifica a aquellos RNPT con peor evolución respiratoria, era lógico esperar que tanto el subgrupo con DBP como los subgrupos tras la graduación de la DBP, hubieran recibido más frecuentemente surfactante, ventilación asistida incluidas terapias de rescate como la ventilación oscilatoria de alta frecuencia y típicamente fueran tributarios de presentar mayor número de complicaciones durante su evolución neonatal como ECN (OR: 12; 95% IC, 2 – 70.4), PCA (OR: 23; 95% IC, 7 – 76) y episodios de sepsis (OR: 16; 95% IC, 5.5 – 46.5), especialmente en el subgrupo con DBP moderada – grave. En relación a la PCA,

el riesgo de DBP moderada - grave aumenta con la ligadura quirúrgica (OR: 18.3; 95% IC, 4.9 – 68.1).

Finalmente hemos realizado dentro del análisis univariante en relación a la DBP, una evaluación de aquellos con diagnóstico de DBP leve (necesidad de oxígeno mayor de 28 días pero sin necesidad a las 36 semanas de edad postmenstrual). En este subgrupo las diferencias encontradas se mantienen en relación a aquellos RNPT sin DBP aunque algo menos acentuadas. El dato más significativo en contraste con el subgrupo con DBP moderada - grave es la ausencia de influencia de la corioamnionitis materna con el resultado DBP leve.

Desde un punto de vista estadístico el gran número de factores ligados con la DBP y la posible asociación entre los distintos factores entre si nos obliga a explorar que variables se asocian de manera independiente con la variable dependiente, es decir la DBP. Para ello se llevó a cabo un modelo multivariante de regresión logística teniendo como variables dependientes tanto la DBP como la DBP moderada – grave. Aquellas variables que valoraban un mismo hecho desde distintas perspectivas fueran seleccionadas en función de su peso dentro del modelo. En las tablas 15 y 16 se presentan los resultados de ambos modelos.

**Tabla 15. Modelo de regresión logística para DBP.**

R <sup>2</sup> de Nagelkerke: 0.75	p	Exp (B)	IC 95%
<b>Edad gestacional</b>	<i>0.000</i>	<i>0.456</i>	<i>0.3 – 0.695</i>
<b>PCA hemodinámico significativo</b>	<i>0.000</i>	<i>19.491</i>	<i>3.765 – 100.91</i>
<b>Sepsis tardía</b>	<i>0.006</i>	<i>9.906</i>	<i>1.947 – 50.392</i>
<b>Intubación en sala de partos</b>	<i>0.052</i>	<i>3.886</i>	<i>0.99 – 15.253</i>

\* PCA = Persistencia del conducto arterioso.

**Tabla 16. Modelo de regresión logística para DBP moderada - grave.**

R <sup>2</sup> de Nagelkerke: 0.64	p	Exp (B)	IC 95%
<b>Peso</b>	<i>0.002</i>	<i>0.994</i>	<i>0.991 – 0.998</i>
<b>PCA hemodinámico significativo</b>	<i>0.001</i>	<i>10.721</i>	<i>2.532 – 45.399</i>
<b>Sepsis tardía</b>	<i>0.012</i>	<i>5.871</i>	<i>1.480 – 23.289</i>

\*PCA = Persistencia del conducto arterioso.

En los dos modelos el coeficiente de determinación  $R^2$  de Nagelkerke presenta un valor óptimo (0.64 – 0.75), lo que refleja que dichos modelos explican de forma adecuada la variable DBP. En los dos modelos las dos variables que se unen a la edad gestacional y peso como factores de riesgo independientes para desarrollar DBP son la PCA hemodinámicamente significativa así como el antecedente de episodios de sepsis. En relación al primer modelo (DBP) la intubación en sala de partos muestra una tendencia de forma independiente como factor de riesgo de desarrollar DBP.

### 3. CARACTERÍSTICAS DE EVOLUCIÓN RESPIRATORIA HASTA LA EDAD DE 4 – 6 AÑOS

A partir del cuestionario clínico de patología respiratoria se analizaron una serie de variables que posteriormente se incluirán en el análisis de los factores que determinan la función pulmonar en esta población a la edad de 4 – 6 años. En la tabla 17 se presenta la frecuencia y porcentaje de dichas variables en la muestra completa.

**Tabla 17. Antecedentes y variables de evolución respiratoria hasta la edad de 4 – 6 años.**

	Frecuencia (%)
Antecedente de asma / alergia en los padres	42 (33.6)
Padres fumadores	57 (44.2)
Antecedente de dermatitis atópica en la primera infancia	40 (31)
Antecedente de bronquitis de repetición	63 (48.1)
Persistencia de los episodios de bronquitis*	22 (34.9)

\*Sobre el total de niños que presentaron antecedente de bronquitis de repetición.

Dada la asociación entre DBP y clínica respiratoria en los primeros años de la vida se analizó la influencia de la DBP en el desarrollo de bronquitis de repetición. Para el grupo con diagnóstico de DBP el análisis arrojó el siguiente resultado: OR 1.91; IC 95% 0.93 – 3.9,  $p=0.075$ . En el subgrupo con DBP moderada – grave se obtuvo un resultado semejante: OR 2,49; IC 95% 0.83 – 6.65,  $p=0.063$ . Como se puede apreciar existe una tendencia a incrementarse el riesgo de presentar episodios de bronquitis de repetición entre aquellos RNPT con antecedente de DBP, sin embargo los resultados no fueron estadísticamente significativos.

## 4. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN PULMONAR A LA EDAD DE 4 – 6 AÑOS

### 4.1 Criterios de idoneidad de las espirometrías

El primer paso a la hora de analizar la función pulmonar fue comprobar la idoneidad de los estudios espirométricos realizados. Como hemos señalado cada vez existe más evidencia que pone de manifiesto que los estudios espirométricos son factibles en esta población preescolar, sin embargo el hecho de que se tratase de una cohorte de niños con antecedente de prematuridad nos obligaba a comprobar antes del análisis de los resultados, si las espirometrías habían sido satisfactorias. En primer lugar se analizaron los criterios de calidad (QS) de Stanojevic. En la tabla 18 se presentan los criterios de calidad para la muestra completa y por sexo.

**Tabla 18. Evaluación de los criterios de calidad espirométricos en la muestra completa y por sexo.**

	Grupo total	Varones	Mujeres	P
1. ¿Inicio visualmente rápido de la mejor maniobra? ¿Sus valores de Vextr y/o Vextr/FVC son aceptables?	123/132 93.18%	62/64 96.87%	61/68 89.7%	0.12
2. ¿PEF de la mejor maniobra visualmente bien definido, con ascenso rápido y con forma picuda?	106/132 80.3%	51/64 79.69%	55/68 80.89%	0.86
3. ¿Curva espiratoria de la mejor curva visualmente correcta?	123/132 93.18%	62/64 96.87%	61/68 94.11%	0.21
4. ¿Fin de la curva de la mejor maniobra con plateau en gráfica VT o sin cortes o interrupciones prematuras?	107/132 81.06%	52/64 81.25%	55/68 80.89%	0.95
5. Repetibilidad ¿FVC y FEVt de los dos mejores maniobras aceptables <10% o <0,1L entre ellas?	119/132 90.15%	58/64 90.62%	61/68 89.70%	0.86

Resultados expresado en frecuencia (porcentaje). Vextr: Volumen extrapolado. FVC: Capacidad vital forzada. PEF: Flujo espiratorio pico. VT: Gráfica volumen – tiempo. FEVt: Volumen espiratorio forzado.

A partir de los criterios de calidad se establecía una puntuación de 0 a 5. La situación ideal sería evaluar a los niños que obtuvieran una puntuación máxima de 5, en nuestra muestra esta puntuación la alcanzó un 71.21% (varones 67.19% versus mujeres 75%;  $p=0.322$ ). Sin embargo en población preescolar se consideran exigibles como mínimo los criterios QS1 (Vextr correcto), QS3 (curva espiratoria correcta) y QS5 (2 maniobras repetibles). El QS2 con un PEF definido puede estar sujeto a interpretaciones subjetivas, al igual que realizar o no un final de curva con meseta en la gráfica V/T.

Como se señaló en el Material y Método, para cada niño se realizaron 8 maniobras de espirometría. Un 90.15% (119/132) presentaban al menos dos curvas aceptables (varones: 92.19% (59/64) versus mujeres: 88.23% (60/68);  $p=0.79$ ).

Finalmente se analizó el tiempo de espiración forzada (FET), este parámetro en adultos es limitante para aceptar un estudio espirométrico, sin embargo en población preescolar aunque es interesante su valoración, no se considera motivo de exclusión. El FET de la muestra total fue de  $1.66\pm 0.79$  segundos (mediana 1.45; RIC: 1 – 2.01). Por sexo, varones  $1.61\pm 1.35$  segundos (mediana 1.32; RIC: 1.05 – 1.97) y mujeres:  $1.72\pm 1.5$  segundos (mediana 1.5; RIC: 1.2 – 2.02); no existiendo diferencias significativas ( $p=0.25$ ). El 78.79% de la muestra presentó un FET > 1 segundo. Este dato, esperable en población preescolar, suponía que en un importante número de niños, a pesar de tener una espirometría válida, no se podía valorar el FEV1 al no alcanzar el FET al menos 1 segundo. Así frente a un total de 104 niños en los que fue evaluable el FEV1, disponemos de hasta 118 en lo que si se pudo analizar el FEV0.75. Por ello, en esta población será este último parámetro el de referencia para analizar la función pulmonar.

Otro hecho que se analizó en relación a la idoneidad de las espirometrías fue si podían existir diferencias en relación a la edad de los pacientes, que pudiera poner de manifiesto una mayor dificultad para realizar de forma correcta la prueba en función de la edad. En la tabla 19 se presenta el grado de cumplimiento de los QS. Si bien el porcentaje de niños con 2 ó más curvas aceptables disminuía con la edad (96.08% vs 87.8% vs 85% a los 6, 5, 4 años respectivamente), estas diferencias no fueron significativas. Si que hubo diferencias en relación al FET. Lo niños de 6 años presentaban un FET más prolongado,  $2.01\pm 0.94$  (mediana 1.84; RIC: 1.23 – 2.45)



frente a los de 5 años,  $1.46 \pm 0.69$  (mediana 1.31; RIC: 1.04 – 1.69) y 4 años,  $1.41 \pm 0.47$  (mediana 1.36; RIC: 1.05 – 1.63) con un nivel de significación de  $p=0.002$ .

**Tabla 19. Evaluación de los criterios de calidad espirométricos en función de la edad cronológica.**

	6 años	5 años	4 años	P
1. ¿Inicio visualmente rápido de la mejor maniobra? ¿Sus valores de Vextr y/o Vextr/FVC son aceptables?	49/51 96.08%	37/41 90.24%	37/40 92.50%	0.27
2. ¿PEF de la mejor maniobra visualmente bien definido, con ascenso rápido y con forma picuda?	45/51 88.23%	30/41 73.17%	31/40 77.50%	0.11
3. ¿Curva espiratoria de la mejor curva visualmente correcta?	49/51 96.08%	37/41 90.24%	37/40 92.50%	0.17
4. ¿Fin de la curva de la mejor maniobra con plateau en gráfica VT o sin cortes o interrupciones prematuras?	44/51 86.27%	30/41 73.17%	33/40 82.50%	0.17
5. Repetibilidad ¿FVC y FEVt de las dos mejores maniobras aceptables <10% o <0,1L entre ellas?	48/51 94.12%	36/41 87.80%	33/40 82.50%	0.18

Resultados expresado en frecuencia (porcentaje). Vextr: Volumen extrapolado. FVC: Capacidad vital forzada. PEF: Flujo espiratorio pico. VT: Gráfica volumen – tiempo. FEVt: Volumen espiratorio forzado.

## 4.2 Función pulmonar en relación a los valores de referencia de la “Global Lung Initiative 2012”

Una vez concluido el análisis de idoneidad y con una muestra de 119 niños con espirometría analizable, aunque en algunos no fuera valorable algún parámetro como ocurre fundamentalmente con el FEV1, se procedió a calcular los correspondientes z-score para los parámetros FVC, FEV1, FEV0.75, FEF75, FEF25-75, FEV1/FVC y FEV0.75/FVC. En la tabla 20 se presentan los resultados para la muestra total y para los

subgrupos de edad gestacional y peso y en la tabla 21 en relación al diagnóstico de DBP.

**Tabla 20. Parámetros de función pulmonar en la muestra completa y según edad gestacional y peso (en relación al GLI2012).**

	Grupo total	Menores de 28 semanas	28 - 31 semanas	Menores de 1000 gramos	1000 – 1499 gramos
FVC	(n=119) -0.50±1.17 (-0.71 – -0.29) p=0.000	(n=28) -1.15±1.39 (-1.69 – -0.61) p=0.000	(n=70) -0.31±1.06 (-0.56 – -0.05) p=0.018	(n=29) -1.17±1.31 (-1.67 – -0.68) p=0.000	(n=76) -0.28±1.05 (-0.53 – -0.46) p=0.020
FEV1	(n=104) -0.66±1.15 (-0.88 – -0.43) p=0.000	(n=24) -1.32±1.06 (-1.77 – -0.87) p=0.000	(n=62) -0.47±1.18 (-0.77 – -0.17) p=0.002	(n=27) -1.43±1.03 (-1.84 – -1.02) p=0.000	(n=64) -0.33±1.09 (-0.60 – -0.05) p=0.020
FEV0.75	(n=118) -1.06±1.32 (-1.30 – -0.81) p=0.000	(n=28) -1.91±1.41 (-2.46 – -1.36) p=0.000	(n=69) -0.81±1.26 (-1.11 – -0.51) p=0.000	(n=29) -2.03±1.40 (-2.56 – -1.50) p=0.000	(n=76) -0.67±1.14 (-0.93 – -0.41) p=0.000
FEF75	(n=119) -0.6±1.06 (-0.79 – -0.41) p=0.000	(n=28) -0.93±1.10 (-1.35 – -0.51) p=0.000	(n=70) -0.52±1.11 (-0.79 – -0.26) p=0.000	(n=29) -1.22±0.90 (-1.56 – -0.87) p=0.000	(n=76) -0.31±1.00 (-0.55 – -0.09) p=0.007
FEF25-75	(n=119) -1.22±1.02 (-1.41 – -1.04) p=0.000	(n=28) -1.75±1.02 (-2.14 – -1.35) p=0.000	(n=70) -1.09±1.05 (-1.34 – -0.84) p=0.000	(n=29) -1.92±0.95 (-2.28 – -1.55) p=0.000	(n=76) -0.95±0.96 (-1.16 – -0.73) p=0.000
FEV1/FVC	(n=104) -0.60±1.04 (-0.81 – -0.40) p=0.000	(n=24) -0.70±1.19 (-1.20 – -0.20) p=0.008	(n=62) -0.61±1.04 (-0.88 – -0.35) p=0.000	(n=27) -0.77±1.15 (-1.23 – -0.31) p=0.002	(n=64) -0.48±1.00 (-0.73 – -0.23) p=0.000
FEV0.75/FVC	(n=118) -0.62±1.02 (-0.81 – -0.44) p=0.000	(n=28) -0.82±0.95 (-1.19 – -0.45) p=0.000	(n=69) -0.59±1.08 (-0.85 – -0.32) p=0.000	(n=29) -0.97±0.90 (-1.32 – -0.63) p=0.000	(n=76) -0.41±1.04 (-0.65 – -0.18) p=0.001

Resultados expresados en media ± desviación estándar (al tratarse de z-score, respecto al valor 0). Se presenta el intervalo de confianza al 95% y el nivel de significación en relación a la población de referencia. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

**Tabla 21. Parámetros de función pulmonar y diagnóstico de displasia broncopulmonar y su graduación (en relación al GLI2012).**

	Sin DBP	DBP	DBP leve	DBP moderada - grave
FVC	(n=72) -0.18±1.00 (-0.42 – 0.05) p=0.128	(n=47) -0.99±1.24 (-1.36 – -0.63) p=0.000	(n=26) -0.32±0.90 (-0.69 – 0.04) p=0.081	(n=21) -1.82±1.12 (-2.33 – -1.31) p=0.020
FEV1	(n=64) -0.24±1.03 (-0.50 – 0.02) p=0.068	(n=40) -1.32±1.02 (-1.65 – -0.99) p=0.000	(n=24) -0.83±0.82 (-1.18 – -0.48) p=0.000	(n=16) -2.06±0.84 (-2.51 – -1.61) p=0.000
FEV0.75	(n=71) -0.55±1.12 (-0.82 – -0.28) p=0.000	(n=47) -1.83±1.22 (-2.19 – -1.47) p=0.000	(n=26) -1.18±0.80 (-1.50 – -0.86) p=0.000	(n=21) -2.63±1.18 (-3.16 – -2.09) p=0.000
FEF75	(n=72) -0.33±1.01 (-0.57 – -0.10) p=0.007	(n=47) -1.00±1.01 (-1.30 – -0.71) p=0.000	(n=26) -0.95±0.85 (-1.29 – -0.61) p=0.000	(n=21) -1.08±1.19 (-1.63 – -0.54) p=0.001
FEF25-75	(n=72) -0.91±0.99 (-1.14 – -0.68) p=0.000	(n=47) -1.71±0.89 (-1.97 – -1.45) p=0.000	(n=26) -1.42±0.75 (-1.72 – -1.12) p=0.000	(n=21) -2.06±0.94 (-2.49 – -1.63) p=0.000
FEV1/FVC	(n=64) -0.44±1.03 (-0.70 – -0.18) p=0.001	(n=40) -0.86±1.02 (-1.19 – -0.53) p=0.000	(n=24) -0.92±0.93 (-1.31 – -0.52) p=0.000	(n=16) -0.78±1.17 (-1.40 – -0.15) p=0.018
FEV0.75/FVC	(n=71) -0.45±1.05 (-0.70 – -0.20) p=0.001	(n=47) -0.88±0.91 (-1.15 – -0.62) p=0.000	(n=26) -0.92±0.81 (-1.25 – -0.60) p=0.000	(n=21) -0.83±1.04 (-1.31 – -0.36) p=0.002

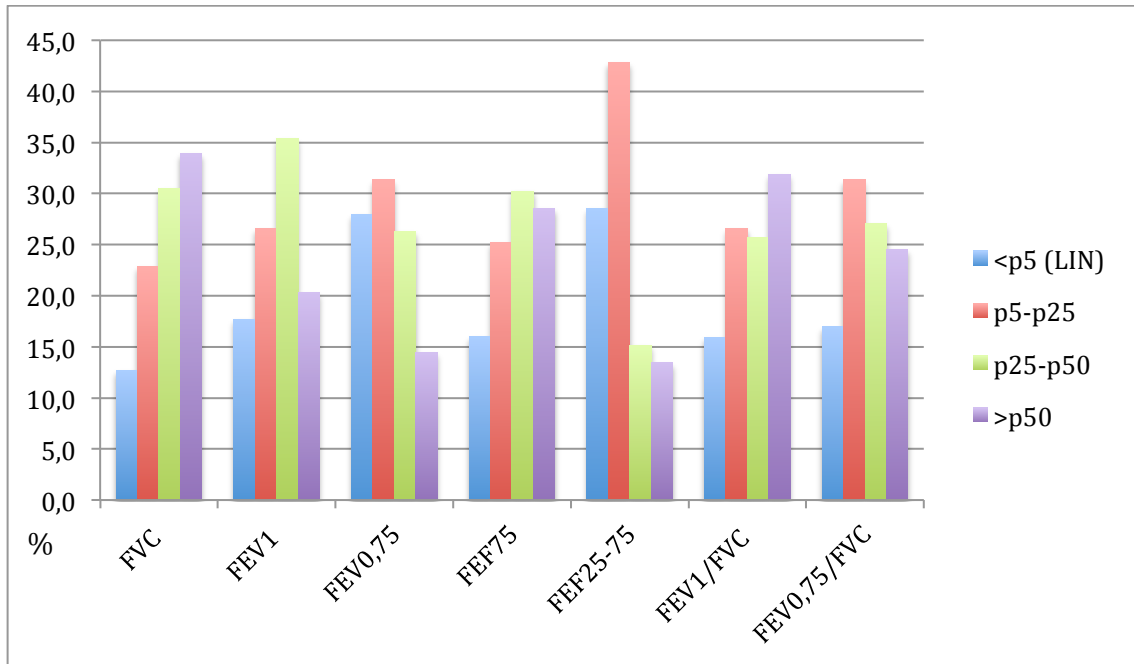
Resultados expresados en media ± desviación estándar (al tratarse de z-score, respecto al valor 0). Se presenta el intervalo de confianza al 95% y el nivel de significación en relación a la población de referencia. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

Todos los parámetros de función pulmonar obtenidos mediante espirometría están significativamente disminuidos en la población a estudio y en los dos subgrupos tanto por edad gestacional como por peso al nacimiento. Como podemos apreciar en la tabla

20, aquellos parámetros que mejor definen el patrón obstructivo (FEV0.75 y FEF25-75) son los que presentan un mayor grado de alteración en relación a la población normal. En cambio la FVC, si bien está alterada de forma significativa en todos los subgrupos, en aquellos con mayor edad gestacional y peso presenta una disminución menor de su z-score que los parámetros de patrón obstructivo. Los cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC frecuentemente utilizados como parámetros para valorar el grado de obstrucción, presentan una disminución significativa en todos los subgrupos, pero más amortiguada que FEV1 y FEV0.75 debido a la reducción aunque menor de la FVC.

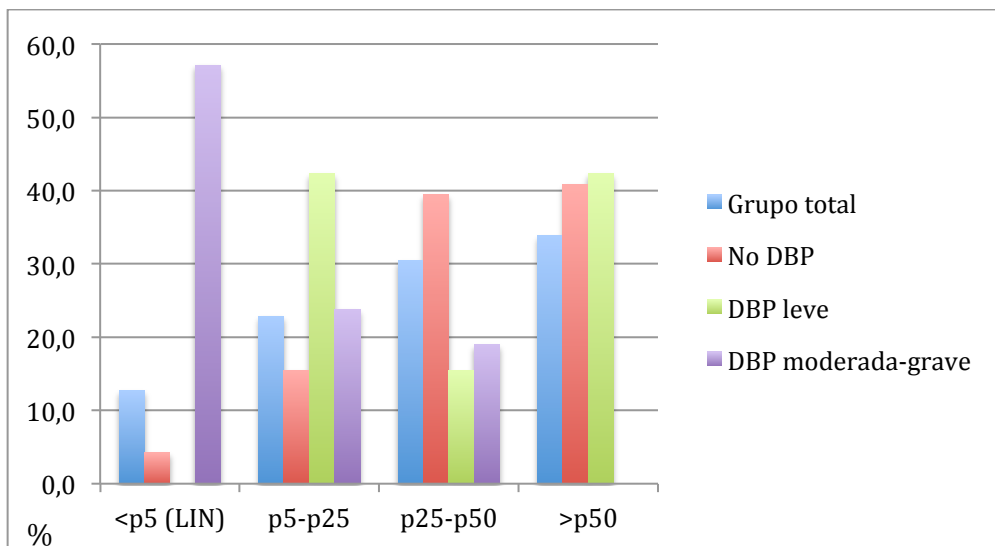
En la tabla 21 se analiza los parámetros de función pulmonar en relación a la población de referencia por subgrupos en función del diagnóstico de DBP. Todos los subgrupos presentan alteraciones de dichos parámetros en relación a la población de referencia, sin embargo, dicha alteración es más significativa en los subgrupos con DBP. El caso extremo es el del grupo con DBP moderada – grave donde el z-score medio para FEV1, FEV0.75 y FEF25-75 se sitúa más allá de 2 DS, además en este subgrupo a pesar de la fuerte afectación de los parámetros que valoran el grado de obstrucción, existe una reducción muy significativa igualmente de la FVC, que se sitúa a -1.82 DS respecto a la población de referencia. Este hallazgo es especialmente significativo cuando comprobamos que tanto la población sin DBP como aquellos con DBP leve no presentan diferencias significativas en el FVC en relación a la población de referencia. Una vez más el grado de desviación de los cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC es mucho menor que el de los parámetros que miden de forma individual el grado de obstrucción por la disminución concomitante de FVC, pero igualmente significativa respecto a la población de referencia.

El software de la GLI2012 nos permite obtener los percentiles de los parámetros de función pulmonar de cada niño en relación a la población de referencia. En la figura 33 se presenta la distribución de percentiles (<p5 o LIN, p5-p25, p25-50 y >p50) para cada parámetro de función pulmonar del conjunto de la cohorte. Como se puede comprobar para todos los parámetros el porcentaje de niños por debajo del LIN es mayor al esperado en la población de referencia (5%), siendo especialmente significativo en el caso del FEV0.75 y FEF25-75, ya que más del 25% de la cohorte se sitúa por debajo del p5 o LIN.

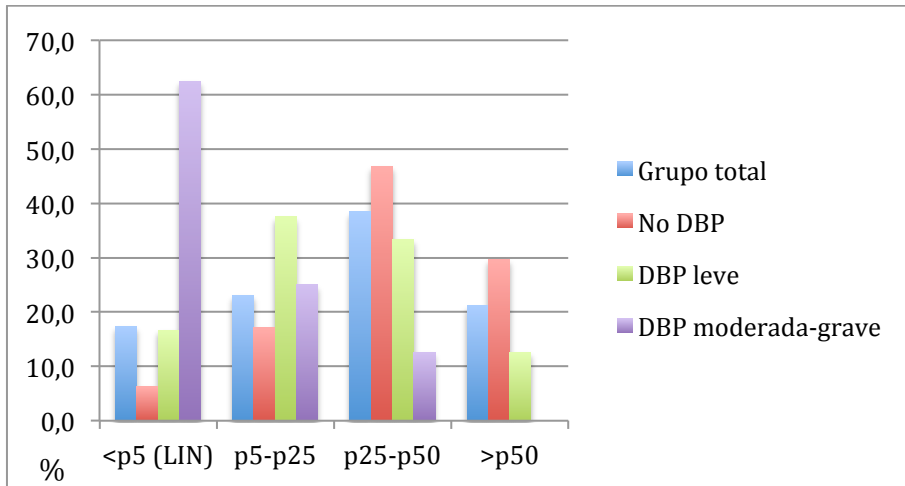


**Figura 33. Distribución de percentiles de los parámetros de función pulmonar en la población total.** LIN: Límite inferior de la normalidad.

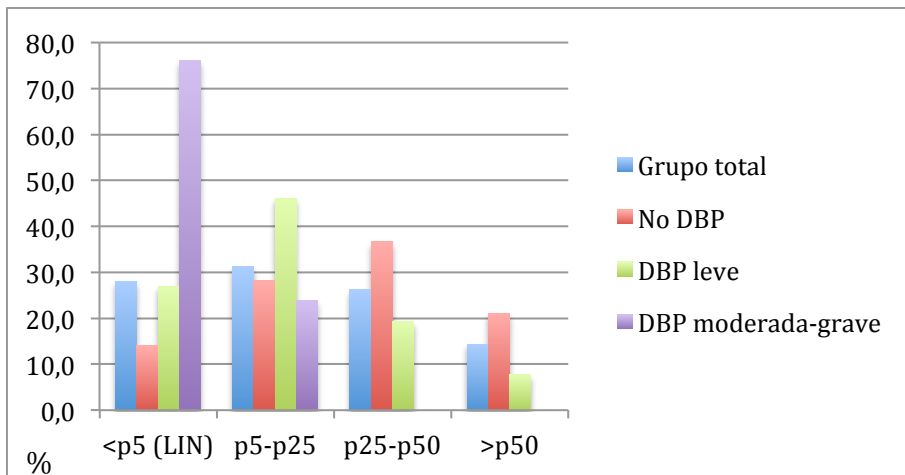
En las figuras 34-40 se presenta la distribución de percentiles de cada parámetro de función pulmonar para los subgrupos relacionados con el diagnóstico de DBP.



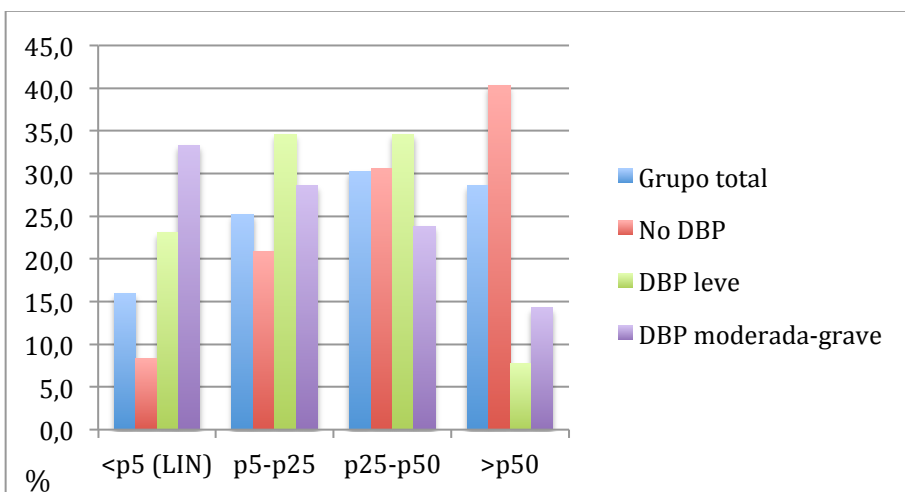
**Figura 34. Distribución de percentiles de la FVC en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.** LIN: Límite inferior de la normalidad.



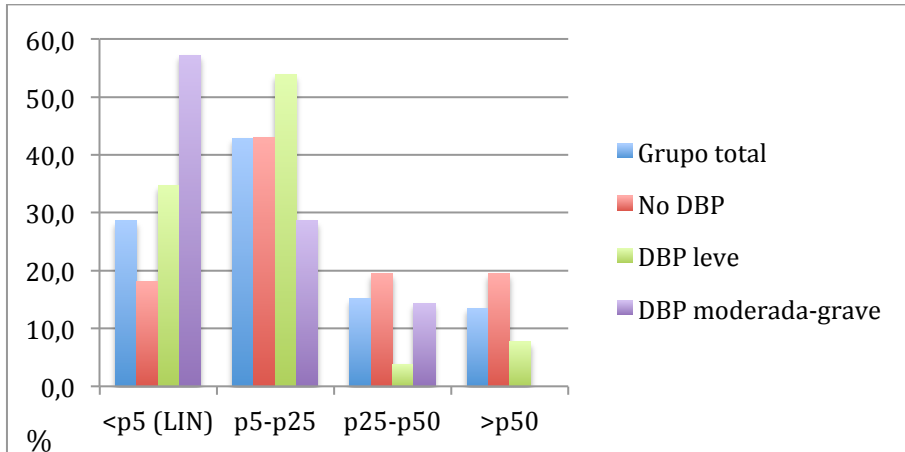
**Figura 35. Distribución de percentiles de la FEV1 en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.** LIN: Límite inferior de la normalidad.



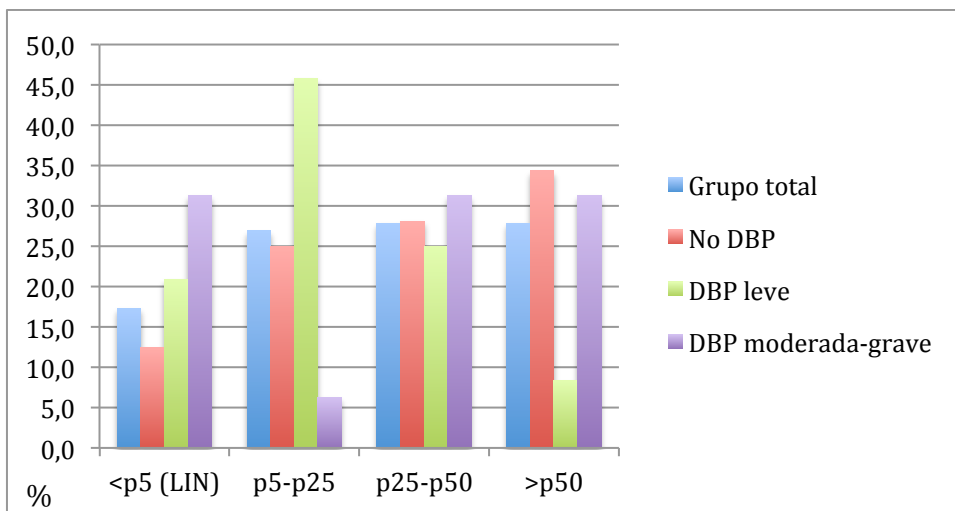
**Figura 36. Distribución de percentiles de la FEV0.75 en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.** LIN: Límite inferior de la normalidad.



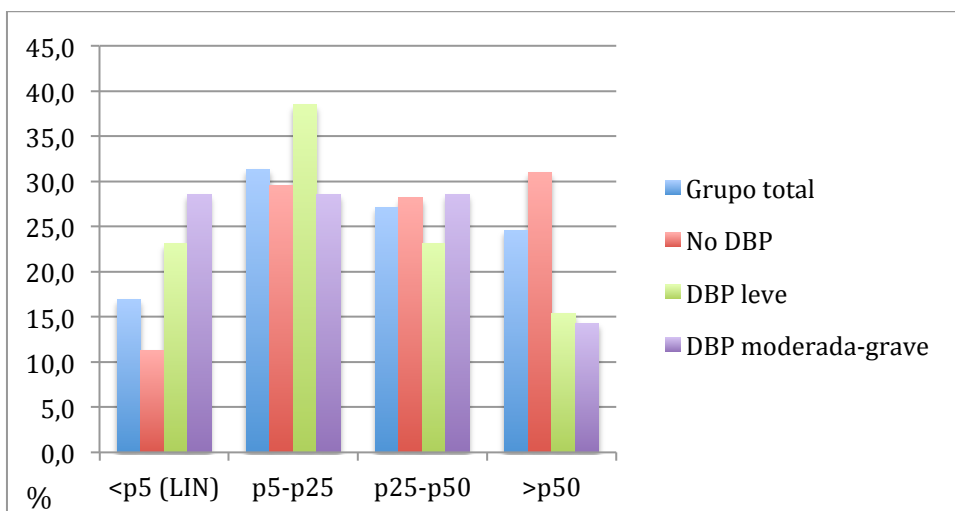
**Figura 37. Distribución de percentiles del FEF75 en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.** LIN: Límite inferior de la normalidad.



**Figura 38. Distribución de percentiles del FEV25-75 en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.** LIN: Límite inferior de la normalidad.



**Figura 39. Distribución de percentiles del FEV1/FVC en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.** LIN: Límite inferior de la normalidad.



**Figura 40. Distribución de percentiles del FEV0.75/FVC en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.** LIN: Límite inferior de la normalidad.

Como se puede apreciar en la distribución de percentiles a medida que avanza el grado de afectación respiratoria en el periodo neonatal (sin DBP, DBP leve, DBP moderada – grave) se incrementa notablemente el porcentaje de niños cuyos parámetros de función pulmonar se sitúan por debajo del LIN. Este hecho es mucho más acusado en el caso del FEF25-75, FEV1 y especialmente FEV0.75 (57.1, 62.5 y 76.2%, respectivamente). En la FVC, en el grupo con DBP moderada – grave nos encontramos hasta un 57.1% de niños por debajo del LIN, sin embargo acorde a la ausencia de diferencias significativas respecto a la población normal que habíamos encontrado previamente, los grupos sin DBP y DBP leve apenas presentan casos por debajo del LIN para la FVC.

### 4.3 Función pulmonar en relación al sexo y edad cronológica

En la tabla 22 se presentan los parámetros de función pulmonar en función del sexo. Al tratarse de valores estandarizados entre otras variables en función del sexo, no sería esperable encontrar diferencias, por ello las diferencias encontradas podrían deberse a alguna condición ligada al sexo que pudiera afectar a la función pulmonar.

**Tabla 22. Parámetros de función pulmonar en función del sexo.**

	Varones	Mujeres	p
FVC	$-0.46 \pm 1.18$ <i>n</i> =58	$-0.54 \pm 1.17$ <i>n</i> =61	0.737
FEV1	$-0.56 \pm 1.32$ <i>n</i> =47	$-0.73 \pm 1.00$ <i>n</i> =57	0.455
FEV0.75	$-0.98 \pm 1.40$ <i>n</i> =57	$-1.14 \pm 1.25$ <i>n</i> =61	0.512
FEF75	$-0.40 \pm 1.11$ <i>n</i> =58	$-0.78 \pm 0.98$ <i>n</i> =61	<b>0.046</b>
FEF25-75	$-1.02 \pm 1.01$ <i>n</i> =58	$-1.42 \pm 1.01$ <i>n</i> =61	<b>0.030</b>
FEV1/FVC	$-0.50 \pm 0.98$ <i>n</i> =47	$-0.68 \pm 1.10$ <i>n</i> =57	0.377
FEV0.75/FVC	$-0.44 \pm 1.03$ <i>n</i> =57	$-0.79 \pm 0.99$ <i>n</i> =61	0.059

Resultados expresados en media  $\pm$  desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.



En la tabla 23 se presentan los parámetros de función pulmonar en función de la edad cronológica. Una vez más, debido al uso de z-scores para los que se ha tenido en cuenta la edad de los niños, no deberíamos encontrar diferencias entre los subgrupos de 4, 5 y 6 años. En este caso la ausencia de diferencias una vez estandarizados los parámetros nos confirma, en línea con los datos del estudio de idoneidad, que los niños más pequeños son capaces de realizar espirometrías de forma adecuada.

**Tabla 23. Parámetros de función pulmonar en función de la edad cronológica.**

	4 años	5 años	6 años	p
FVC	$-0.46 \pm 1.01$ n=34	$-0.60 \pm 1.09$ n=36	$-0.46 \pm 1.33$ n=49	0.847
FEV1	$-0.50 \pm 0.79$ n=30	$-0.70 \pm 1.25$ n=28	$-0.73 \pm 1.29$ n=46	0.675
FEV0.75	$-0.88 \pm 0.84$ n=33	$-0.94 \pm 1.24$ n=36	$-1.26 \pm 1.60$ n=49	0.352
FEF75	$-0.61 \pm 0.90$ n=34	$-0.41 \pm 1.03$ n=36	$-0.73 \pm 1.17$ n=49	0.366
FEF25-75	$-1.31 \pm 0.77$ n=34	$-1.06 \pm 0.93$ n=36	$-1.28 \pm 1.23$ n=49	0.532
FEV1/FVC	$-0.69 \pm 0.95$ n=30	$-0.38 \pm 0.94$ n=28	$-0.68 \pm 1.16$ n=46	0.409
FEV0.75/FVC	$-0.74 \pm 1.03$ n=33	$-0.36 \pm 0.90$ n=36	$-0.74 \pm 1.07$ n=49	0.170

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

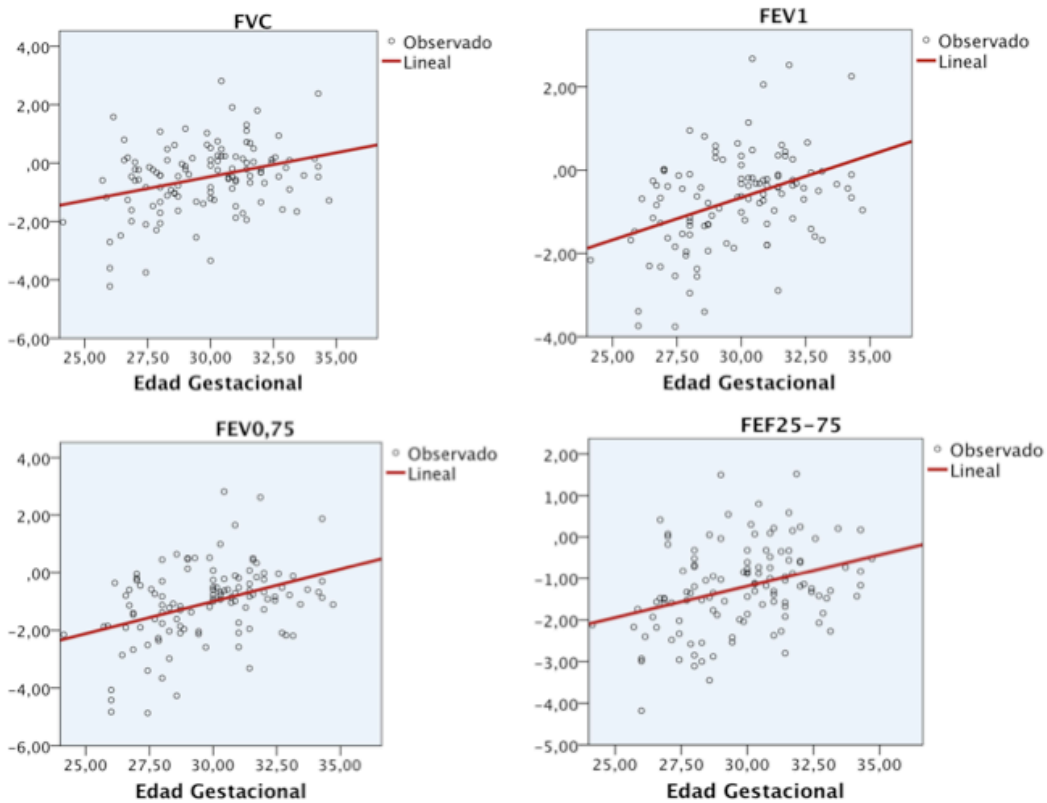
#### 4.4 Función pulmonar en relación a la edad gestacional y peso

En la tabla 24 se presentan los parámetros de función pulmonar en relación con la edad gestacional, se comparan los grupos con menos de 28 semanas de edad gestacional y con edad gestacional igual o mayor a 28 y menor de 32 semanas. Como podemos apreciar existe una reducción significativa de FVC, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75 en el grupo con menor edad gestacional. En la figura 41 se observa la recta de regresión de estos cuatro parámetros de función pulmonar en relación con la edad gestacional, para la muestra completa.

**Tabla 24. Parámetros de función pulmonar en función de la edad gestacional.**

	Menores de 28 semanas	28 – 31 semanas	p
FVC	$-1.15 \pm 1.39$ (n=28)	$-0.31 \pm 1.06$ (n=70)	0.002
FEV1	$-1.32 \pm 1.06$ (n=24)	$-0.47 \pm 1.18$ (n=62)	0.003
FEV0.75	$-1.91 \pm 1.41$ (n=28)	$-0.81 \pm 1.26$ (n=69)	0.000
FEF75	$-0.93 \pm 1.10$ (n=28)	$-0.52 \pm 1.11$ (n=70)	0.105
FEF25-75	$-1.75 \pm 1.02$ (n=28)	$-1.09 \pm 1.05$ (n=70)	0.005
FEV1/FVC	$-0.70 \pm 1.19$ (n=24)	$-0.61 \pm 1.04$ (n=62)	0.734
FEV0.75/FVC	$-0.82 \pm 0.95$ (n=28)	$-0.59 \pm 1.08$ (n=69)	0.314

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.



**Figura 41. Rectas de regresión de FVC, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75 en función de la edad gestacional.** Coeficientes de correlación: FVC – 0.32 (p=0.000), FEV1 – 0.36 (p=0.000), FEV0.75 – 0.39 (p=0.000) y FEF25-75 – 0.34 (p=0.000).

En la tabla 25 se presentan los parámetros de función pulmonar en función del peso al nacimiento, se comparan los grupos con menos de 1000 gramos y aquellos con peso igual o mayor a 1000 gramos y menor de 1500 gramos al nacimiento. Como podemos apreciar existe una reducción significativa de FVC, FEV1, FEV0.75, FEF75, FEF25-75 y FEV0.75/FVC en el grupo con menor peso al nacimiento. En la figura 42 se presenta la recta de regresión de FVC, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75 en función del peso, para la muestra completa.

En definitiva existe un comportamiento semejante de los parámetros de función pulmonar en función de edad gestacional y peso, con mayor grado de alteración en aquellos con menor edad gestacional y peso. Además como podemos ver en ambos casos se afectan tanto los parámetros de patrón obstructivo (FEV1, FEV0.75 y FEF25-75) como restrictivo (FVC).

**Tabla 25. Parámetros de función pulmonar en función del peso al nacimiento.**

	Menores de 1000 gramos	1000 – 1499 gramos	p
FVC	$-1.17 \pm 1.31$ (n=29)	$-0.28 \pm 1.05$ (n=76)	0.000
FEV1	$-1.43 \pm 1.03$ (n=27)	$-0.33 \pm 1.09$ (n=64)	0.000
FEV0.75	$-2.03 \pm 1.40$ (n=29)	$-0.67 \pm 1.14$ (n=76)	0.000
FEF75	$-1.22 \pm 0.90$ (n=29)	$-0.31 \pm 1.00$ (n=76)	0.000
FEF25-75	$-1.92 \pm 0.95$ (n=29)	$-0.95 \pm 0.96$ (n=76)	0.000
FEV1/FVC	$-0.77 \pm 1.15$ (n=27)	$-0.48 \pm 1.00$ (n=64)	0.222
FEV0.75/FVC	$-0.97 \pm 0.90$ (n=29)	$-0.41 \pm 1.04$ (n=76)	0.011

Resultados expresados en media  $\pm$  desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

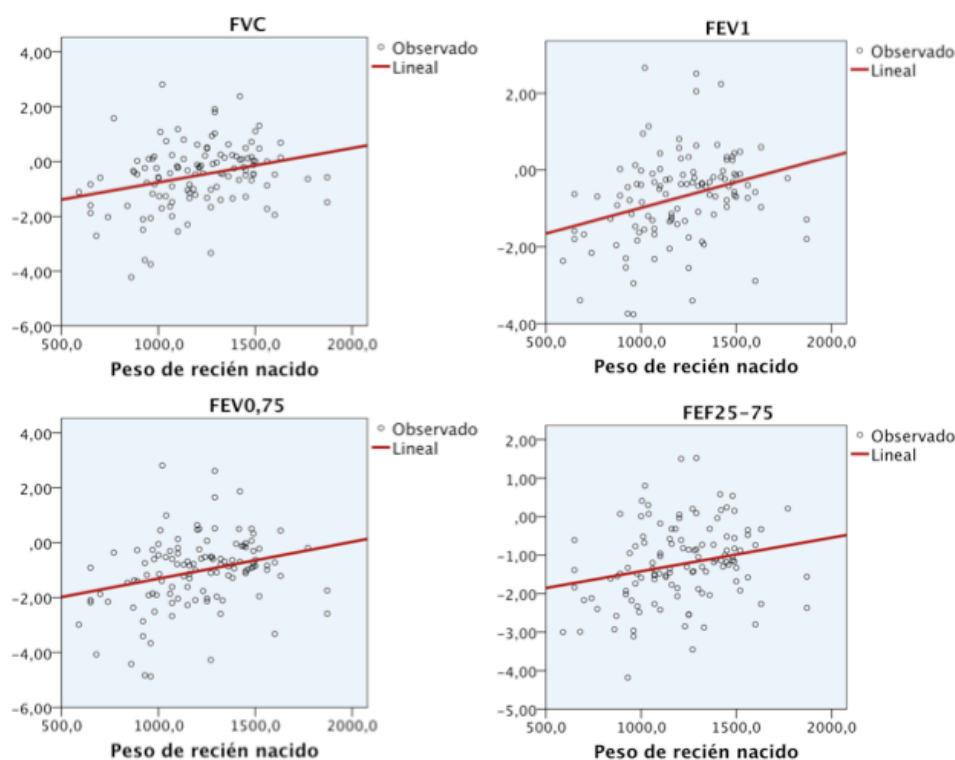


Figura 42. Rectas de regresión de FVC, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75 en función del peso al nacimiento. Coeficientes de correlación: FVC – 0.28 (p=0.002), FEV1 – 0.28 (p=0.004), FEV0.75 – 0.30 (p=0.001) y FEF25-75 – 0.26 (p=0.004).

## 4.5 Función pulmonar en relación a variables antenatales y de evolución neonatal

### 4.5.1 Variables antenatales

*Tipo de gestación.* Se analizaron los parámetros de función pulmonar en relación a si la gestación era simple o múltiple (tabla 26), encontrándose diferencias significativas exclusivamente en relación a la FVC que fue menor tras gestación múltiple.

Tabla 26. Parámetros de función pulmonar y tipo de gestación.

	Gestación simple	Gestación múltiple	p
FVC	-0.26±1.08 (n=61)	-0.75±1.22 (n=58)	0.021
FEV1	-0.52±1.18 (n=57)	-0.82±1.10 (n=47)	0.184
FEV0.75	-0.88±1.29 (n=61)	-1.25±1.34 (n=57)	0.130
FEF75	-0.60±1.05 (n=61)	-0.60±1.08 (n=58)	0.995
FEF25-75	-1.16±0.99 (n=61)	-1.28±1.07 (n=58)	0.539
FEV1/FVC	-0.62±1.08 (n=57)	-0.58±1.01 (n=47)	0.846
FEV0.75/FVC	-0.65±1.05 (n=61)	-0.59±0.99 (n=57)	0.783

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

*Enfermedad hipertensiva materna.* En relación al antecedente de enfermedad hipertensiva materna no se encontraron diferencias significativas entre los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 años (tabla 27).

**Tabla 27. Parámetros de función pulmonar y enfermedad hipertensiva materna.**

	Sin hipertensión materna	Hipertensión materna	p
FVC	-0.49±1.20 (n=105)	-0.61±0.88 (n=14)	0.703
FEV1	-0.64±1.16 (n=92)	-0.78±1.11 (n=12)	0.694
FEV0.75	-1.06±1.35 (n=104)	-1.03±1.11 (n=14)	0.940
FEF75	-0.62±1.05 (n=105)	-0.46±1.14 (n=14)	0.607
FEF25-75	-1.24±1.03 (n=105)	-1.13±1.03 (n=14)	0.719
FEV1/FVC	-0.61±1.02 (n=92)	-0.52±1.22 (n=12)	0.771
FEV0.75/FVC	-0.67±0.98 (n=104)	-0.31±1.25 (n=14)	0.217

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

*Rotura prematura de membranas.* No existieron diferencias significativas en relación a esta condición antenatal para ningún parámetro de función pulmonar analizado (tabla 28).

**Tabla 28. Parámetros de función pulmonar y rotura prematura de membranas.**

	Sin rotura prematura de membranas	Rotura prematura de membranas	p
FVC	-0.46±1.07 (n=71)	-0.57±1.31 (n=48)	0.628
FEV1	-0.69±1.17 (n=65)	-0.60±1.14 (n=39)	0.702
FEV0.75	-0.99±1.26 (n=71)	-1.16±1.41 (n=47)	0.495
FEF75	-0.62±1.07 (n=71)	-0.57±1.05 (n=48)	0.801
FEF25-75	-1.13±1.03 (n=71)	-1.36±1.00 (n=48)	0.233
FEV1/FVC	-0.62±1.03 (n=65)	-0.58±1.08 (n=39)	0.863
FEV0.75/FVC	-0.56±1.07 (n=71)	-0.71±0.93 (n=47)	0.448

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

*Corioamnionitis materna*. La presencia de esta condición antenatal se relacionó con una reducción significativa de los parámetros de función pulmonar, FVC, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75 (tabla 29). En un segundo paso se analizó la asociación de esta variable con la función pulmonar ligada al sexo. Las diferencias previas desaparecieron para el sexo masculino, constatándose su asociación con el sexo femenino.

**Tabla 29. Parámetros de función pulmonar y corioamnionitis.**

	Sin corioamnionitis	Corioamnionitis	p
FVC	-0.34±1.11 (n=94)	-1.11±1.36 (n=25)	<b>0.003</b>
FEV1	-0.55±1.09 (n=85)	-1.13±1.31 (n=19)	<b>0.045</b>
FEV0.75	-0.85±1.20 (n=93)	-1.81±1.48 (n=25)	<b>0.001</b>
FEF75	-0.54±1.03 (n=94)	-0.84±1.15 (n=25)	0.201
FEF25-75	-1.07±0.98 (n=94)	-1.79±0.99 (n=25)	<b>0.001</b>
FEV1/FVC	-0.58±1.02 (n=85)	-0.71±1.17 (n=39)	0.619
FEV0.75/FVC	-0.57±1.02 (n=93)	-0.83±0.99 (n=25)	0.265

Varones	Sin corioamnionitis	Corioamnionitis	p
FVC	-0.42±1.19 (n=47)	-0.66±1.18 (n=11)	0.548
FEV1	-0.54±1.35 (n=39)	-0.67±1.25 (n=8)	0.804
FEV0.75	-0.90±1.45 (n=46)	-1.29±1.15 (n=11)	0.414
FEF75	-0.39±1.12 (n=47)	-0.44±1.11 (n=11)	0.900
FEF25-75	-0.96±1.06 (n=47)	-1.27±0.74 (n=11)	0.357
FEV1/FVC	-0.50±0.98 (n=39)	-0.49±1.02 (n=8)	0.850
FEV0.75/FVC	-0.37±1.05 (n=46)	-0.72±0.88 (n=11)	0.325

Mujeres	Sin corioamnionitis	Corioamnionitis	p
FVC	-0.26±0.93 (n=47)	-1.47±1.43 (n=14)	<b>0.009</b>
FEV1	-0.56±0.84 (n=46)	-1.47±1.31 (n=11)	<b>0.005</b>
FEV0.75	-0.81±0.90 (n=47)	-2.22±1.61 (n=14)	<b>0.007</b>
FEF75	-0.68±0.92 (n=47)	-1.16±1.12 (n=14)	0.109
FEF25-75	-1.19±0.90 (n=47)	-2.21±0.99 (n=14)	<b>0.001</b>
FEV1/FVC	-0.64±1.06 (n=46)	-0.87±1.29 (n=11)	0.542
FEV0.75/FVC	-0.76±0.96 (n=47)	-0.91±1.09 (n=14)	0.618

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

El hallazgo de estas diferencias ligadas al sexo, obligó a realizar un análisis multivariante para el subgrupo de sexo femenino que se presentará más adelante.

*Administración de esteroides antenatales.* Otra de las variables antenatales interesantes a analizar cómo se ha señalado es la administración de esteroides antenatales y su relación con los parámetros de función pulmonar. Como se puede apreciar en la tabla 30 la administración de esteroides antenatales no sólo no mejoró los resultados de función respiratoria a la edad de 4 – 6 años sino que además, en nuestra cohorte, mostró un efecto negativo con una disminución significativa de FEV0.75, FEF75, FEF25-75 y FEV0.75/FVC. Además FEV1 y el cociente FEV1/FVC mostraron la misma tendencia aunque no significativa. En cambio no hubo diferencias en relación a la FVC.

**Tabla 30. Parámetros de función pulmonar y administración antenatal de esteroides.**

	No esteroides antenatales	Esteroides antenatales	p
FVC	-0.35±1.16 (n=24)	-0.54±1.18 (n=95)	0.466
FEV1	-0.22±1.27 (n=20)	-0.76±1.10 (n=84)	0.059
FEV0.75	-0.57±1.30 (n=23)	-1.18±1.30 (n=95)	<b>0.045</b>
FEF75	-0.13±1.08 (n=24)	-0.72±1.03 (n=95)	<b>0.015</b>
FEF25-75	-0.74±0.94 (n=24)	-1.35±1.01 (n=95)	<b>0.009</b>
FEV1/FVC	-0.23±1.03 (n=20)	-0.69±1.03 (n=84)	0.073
FEV0.75/FVC	-0.22±1.08 (n=23)	-0.72±0.98 (n=95)	<b>0.035</b>

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

#### 4.5.2 Variables en el momento del nacimiento y estabilización en las primeras horas de vida

*Tipo de parto.* Los parámetros de función pulmonar en relación al tipo de parto (vaginal o cesárea) no mostraron diferencias significativas (tabla 31).

**Tabla 31. Parámetros de función pulmonar y tipo de parto.**

	Parto vaginal	Cesárea	p
FVC	-0.32±1.17 (n=44)	-0.61±1.17 (n=75)	0.204
FEV1	-0.56±1.19 (n=42)	-0.72±1.13 (n=62)	0.493
FEV0.75	-0.95±1.28 (n=44)	-1.12±1.34 (n=74)	0.498
FEF75	-0.72±0.94 (n=44)	-0.53±1.12 (n=75)	0.347
FEF25-75	-1.23±0.89 (n=44)	-1.22±1.10 (n=75)	0.939
FEV1/FVC	-0.54±1.06 (n=27)	-0.64±1.04 (n=62)	0.623
FEV0.75/FVC	-0.72±0.88 (n=44)	-0.57±1.09 (n=75)	0.424

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

*Restricción del crecimiento intrauterino.* Otras de las condiciones que se han asociado con alteración de la función pulmonar ha sido la RCIU. Sin embargo, en nuestra cohorte no encontramos diferencias significativas en relación a esta condición (tabla 32).

**Tabla 32. Parámetros de función pulmonar y restricción del crecimiento intrauterino**

	No RCIU*	RCIU*	p
FVC	-0.52±1.23 (n=95)	-0.44±0.92 (n=24)	0.786
FEV1	-0.67±1.21 (n=83)	-0.59±0.93 (n=21)	0.783
FEV0.75	-1.10±1.40 (n=94)	-0.91±0.96 (n=24)	0.550
FEF75	-0.63±1.12 (n=95)	-0.50±0.79 (n=24)	0.599
FEF25-75	-1.25±1.08 (n=95)	-1.11±0.78 (n=24)	0.548
FEV1/FVC	-0.61±1.10 (n=83)	-0.57±0.78 (n=21)	0.888
FEV0.75/FVC	-0.66±1.03 (n=94)	-0.49±0.97 (n=24)	0.489

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC. \*RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.

Debido a que el mayor efecto de la edad gestacional y la patología respiratoria asociada a la prematuridad extrema podría enmascarar un posible efecto de la RCIU sobre la función pulmonar, se realizó el mismo análisis en subgrupos con mayor edad gestacional. Sin embargo, tampoco se encontraron diferencias debidas a la RCIU, si bien en aquellos con antecedente de más de 30 semanas de gestación al nacimiento, existía tendencia a presentar una reducción de la FVC en relación al RCIU (0.06±0.97 versus (vs) -0.42±0.99; p=0.084).



*Intubación en sala de partos.* Esta variable próxima a la significación en el análisis de los factores implicados en el desarrollo de DBP, por ello, era interesante ver su posible influencia en la situación respiratoria a más largo plazo. Como podemos ver en la tabla 33, aquellos niños con antecedente de haber precisado intubación en sala de partos presentaban una disminución significativa de todos los parámetros de función pulmonar a excepción de los cocientes, no solamente de aquellos relativos a patrón obstructivo sino también se veía afectado la FVC. En el posterior modelo de regresión múltiple se analizará si de forma independiente a otros factores, la intubación en sala de partos es factor de riesgo de deterioro de la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años.

**Tabla 33. Parámetros de función pulmonar e intubación en sala de partos.**

	No intubación	Intubación	p
FVC	-0.29±1.02 (n=75)	-0.86±1.33 (n=44)	0.016
FEV1	-0.39±0.98 (n=67)	-1.13±1.30 (n=37)	0.004
FEV0.75	-0.70±1.06 (n=74)	-1.66±1.50 (n=44)	0.000
FEF75	-0.40±0.97 (n=75)	-0.95±1.12 (n=44)	0.006
FEF25-75	-1.02±0.92 (n=75)	-1.57±1.11 (n=44)	0.004
FEV1/FVC	-0.47±1.00 (n=67)	-0.85±1.09 (n=37)	0.072
FEV0.75/FVC	-0.54±0.99 (n=74)	-0.77±1.06 (n=44)	0.225

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

*Necesidad de reanimación farmacológica (adrenalina).* Está variable en el momento del nacimiento fue sometida al mismo análisis en relación a los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 años, sin embargo lo reducido de la muestra en el subgrupo con necesidad de reanimación farmacológica (n=7-11), no permitió encontrar diferencias significativas.

*Administración de surfactante en la sala de parto.* Esta variable estaba en gran medida ligada a la intubación previa, de manera que los resultados son superponibles y no guardan una relación directa con la administración precoz de surfactante en la sala de partos.

*Sepsis precoz.* Dado que se ha postulado que la inflamación antenatal se relaciona con un mayor riesgo de DBP, especialmente cuando se acompaña de infección tras el nacimiento, se analizó la influencia de los episodios de sepsis de origen vertical en la función pulmonar en edad preescolar. La principal limitación de este análisis fue el número reducido de niños que cumplían criterios de sepsis precoz, por ello sólo se pudo detectar una tendencia a mayor disminución de FEV0.75 ( $-1.00 \pm 1.31$  vs  $-1.68 \pm 1.36$ ;  $p=0.118$ ) y FEF25-75 ( $-1.18 \pm 1.04$  vs  $-1.69 \pm 0.80$ ;  $p=0.086$ ) pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

*Necesidad de inotropos en la primera semana de vida.* Se analizó igualmente la relación entre el compromiso hemodinámico en los primeros días de vida y los parámetros de función pulmonar en edad preescolar. A pesar de lo esperado, ya que la población con mayor compromiso hemodinámico generalmente asocia también un mayor compromiso respiratorio, no se encontraron diferencia significativas en los parámetros de función pulmonar analizados mediante espirometría en edad preescolar (tabla 34).

**Tabla 34. Parámetros de función pulmonar y necesidad de inotropos.**

	No inotropos	Inotropos	p
FVC	$-0.47 \pm 1.18$ (n=98)	$-0.66 \pm 1.16$ (n=21)	0.505
FEV1	$-0.63 \pm 1.07$ (n=87)	$-0.81 \pm 1.54$ (n=17)	0.647
FEV0.75	$-1.01 \pm 1.24$ (n=98)	$-1.29 \pm 1.66$ (n=20)	0.389
FEF75	$-0.61 \pm 0.98$ (n=98)	$-0.55 \pm 1.39$ (n=21)	0.800
FEF25-75	$-1.23 \pm 1.01$ (n=98)	$-1.18 \pm 1.11$ (n=21)	0.829
FEV1/FVC	$-0.59 \pm 1.03$ (n=87)	$-0.65 \pm 1.16$ (n=17)	0.837
FEV0.75/FVC	$-0.64 \pm 1.00$ (n=98)	$-0.55 \pm 1.14$ (n=20)	0.739

Resultados expresados en media  $\pm$  desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

#### 4.5.3 Variables de evolución respiratoria en el periodo neonatal

Dentro de las variables respiratorias de evolución neonatal se analizó la asociación entre aquellas que hacían referencia al tipo de soporte utilizado (no invasivo, invasivo, necesidad de ventilación a los 7 días de vida, ventilación oscilatoria de alta frecuencia) así como la necesidad de administración de surfactante y como parámetro de mayor gravedad del SDR, necesidad de 2 ó más dosis de surfactante. Finalmente se efectuó un

análisis de correlación de la duración de la ventilación invasiva y los parámetros de función pulmonar.

*Soporte respiratorio.* En relación al tipo de soporte respiratorio, podemos comprobar que tanto la necesidad de soporte no invasivo (en menor medida) como invasivo así como la necesidad de ventilación de alta frecuencia se asociaban claramente a una reducción de los parámetros de función pulmonar (tabla 35).

**Tabla 35. Parámetros de función pulmonar y soporte respiratorio neonatal.**

	Sin soporte no invasivo	Con soporte no invasivo	p
FVC	-0.24±1.08 (n=22)	-0.56±1.19 (n=97)	0.251
FEV1	-0.26±0.86 (n=22)	-0.76±1.20 (n=82)	0.072
FEV0.75	-0.56±0.94 (n=22)	-1.17±1.37 (n=96)	<b>0.049</b>
FEF75	-0.48±0.78 (n=22)	-0.63±1.11 (n=97)	0.575
FEF25-75	-0.99±0.76 (n=22)	-1.28±1.07 (n=97)	0.238
FEV1/FVC	-0.35±0.96 (n=22)	-0.67±1.06 (n=82)	0.336
FEV0.75/FVC	-0.57±0.83 (n=22)	-0.63±1.05 (n=96)	0.807

	Sin soporte invasivo	Con soporte invasivo	p
FVC	-0.20±0.98 (n=61)	-0.82±1.28 (n=58)	<b>0.004</b>
FEV1	-0.38±0.99 (n=56)	-0.98±1.25 (n=48)	<b>0.010</b>
FEV0.75	-0.65±1.05 (n=61)	-1.50±1.44 (n=57)	<b>0.000</b>
FEF75	-0.48±0.97 (n=61)	-0.73±1.14 (n=58)	0.204
FEF25-75	-1.05±0.98 (n=61)	-1.40±1.05 (n=58)	0.061
FEV1/FVC	-0.55±0.99 (n=56)	-0.66±1.10 (n=48)	0.620
FEV0.75/FVC	-0.58±1.02 (n=61)	-0.66±1.02 (n=57)	0.669

	Sin VAFO*	Con VAFO*	p
FVC	-0.35±1.09 (n=100)	-1.32±1.29 (n=19)	<b>0.001</b>
FEV1	-0.56±1.05 (n=90)	-1.28±1.57 (n=14)	<b>0.030</b>
FEV0.75	-0.91±1.19 (n=100)	-1.87±1.71 (n=18)	<b>0.004</b>
FEF75	-0.62±1.00 (n=100)	-0.49±1.34 (n=19)	0.627
FEF25-75	-1.18±0.98 (n=100)	-1.46±1.23 (n=19)	0.266
FEV1/FVC	-0.63±1.04 (n=90)	-0.39±1.06 (n=14)	0.437
FEV0.75/FVC	-0.66±1.00 (n=100)	-0.44±1.09 (n=18)	0.398

	Sin soporte invasivo a los 7 días de vida	Con soporte invasivo a los 7 días de vida	p
FVC	$-0.27 \pm 1.05$ (n=91)	$-1.25 \pm 1.24$ (n=28)	<b>0.000</b>
FEV1	$-0.44 \pm 1.02$ (n=81)	$-1.42 \pm 1.29$ (n=23)	<b>0.002</b>
FEV0.75	$-0.79 \pm 1.14$ (n=91)	$-1.97 \pm 1.48$ (n=27)	<b>0.000</b>
FEF75	$-0.54 \pm 1.02$ (n=91)	$-0.79 \pm 1.19$ (n=28)	0.271
FEF25-75	$-1.09 \pm 0.99$ (n=91)	$-1.66 \pm 1.02$ (n=28)	<b>0.009</b>
FEV1/FVC	$-0.62 \pm 1.01$ (n=81)	$-0.53 \pm 1.19$ (n=23)	0.697
FEV0.75/FVC	$-0.60 \pm 1.02$ (n=91)	$-0.71 \pm 1.01$ (n=27)	0.610

Resultados expresados en media  $\pm$  desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC. VAFO: Ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

De las 4 variables anteriores, en el modelo de regresión múltiple, la única variable que resultó adecuada al tener una menor colinealidad, fue la necesidad de ventilación invasiva a los 7 días de vida.

Para los niños con antecedente de ventilación asistida se realizó análisis de correlación entre la duración de la misma y los parámetros de función pulmonar, encontrándose una correlación significativa para FVC (-0.36; p=0.006), FEV1 (-0.33; p=0.024) y FEV0.75 (-0.32; p=0.016).

*Administración de surfactante.* Otra variable neonatal analizada fue la administración de surfactante y como signo de mayor gravedad del SDR, la administración de 2 ó más dosis de surfactante. En el primer caso la mayor gravedad respiratoria de los RNPT se asoció a una mayor alteración de los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 años, sin embargo, la segunda variable no se relacionó con una peor evolución respiratoria como se podía haber esperado (tabla 36).

**Tabla 36. Parámetros de función pulmonar y administración de surfactante.**

Administración de surfactante	No	Si	p
FVC	-0.27±0.94 (n=58)	-0.72±1.32 (n=61)	<b>0.035</b>
FEV1	-0.37±0.91 (n=54)	-0.97±1.31 (n=50)	<b>0.009</b>
FEV0.75	-0.66±0.98 (n=58)	-1.44±1.49 (n=60)	<b>0.001</b>
FEF75	-0.42±0.92 (n=58)	-0.77±1.16 (n=61)	0.069
FEF25-75	-1.01±0.93 (n=58)	-1.42±1.08 (n=61)	<b>0.031</b>
FEV1/FVC	-0.48±0.96 (n=54)	-0.74±1.12 (n=50)	0.202
FEV0.75/FVC	-0.52±0.72 (n=58)	-0.72±1.03 (n=60)	0.281

Administración de 2 ó más dosis de surfactante	No	Si	p
FVC	-0.47±1.10 (n=103)	-0.73±1.59 (n=16)	0.530
FEV1	-0.64±1.12 (n=91)	-0.74±1.42 (n=13)	0.788
FEV0.75	-1.01±1.25 (n=102)	-1.38±1.72 (n=16)	0.291
FEF75	-0.61±1.06 (n=103)	-0.53±1.06 (n=16)	0.778
FEF25-75	-1.20±1.00 (n=103)	-1.36±1.20 (n=16)	0.575
FEV1/FVC	-0.63±1.02 (n=91)	-0.42±1.25 (n=13)	0.514
FEV0.75/FVC	-0.65±0.99 (n=102)	-0.48±1.19 (n=16)	0.555

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

#### 4.5.4 Otras variables de evolución neonatal

*Enterocolitis necrosante.* Se analizó la posible asociación entre ECN es estadio II de Bell o superior, entidad asociada con mayor morbimortalidad en el periodo neonatal, y la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años. Si bien las diferencias de las medias de Z-score, especialmente para FVC y FEV0.75 eran importantes, el tamaño reducido de la muestra de casos con ECN (n=6) impedía extraer conclusiones ya que las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

*Persistencia del conducto arterioso.* La PCA es una de las condiciones neonatales más frecuentemente asociadas a peor evolución, aunque como hemos señalado todavía se discute su asociación directa con DBP. En nuestra cohorte comprobamos en el análisis multivariante que la PCA era un factor de riesgo independiente en el desarrollo de DBP.

Por ello fue también motivo de análisis su posible asociación con la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años. Como podemos ver en la tabla 37, la PCA hemodinámicamente significativa se asoció a un pronóstico más sombrío de la función pulmonar, tanto para parámetros de patrón obstructivo como FEV1, FEV0.75, FEF25-75 como para FVC.

**Tabla 37. Parámetros de función pulmonar y persistencia del conducto arterioso.**

	No PCA*	PCA*	p
FVC	$-0.23 \pm 0.98$ (n=88)	$-1.27 \pm 1.32$ (n=31)	<b>0.000</b>
FEV1	$-0.43 \pm 1.07$ (n=79)	$-1.38 \pm 1.12$ (n=25)	<b>0.000</b>
FEV0.75	$-0.44 \pm 1.06$ (n=87)	$-1.94 \pm 1.35$ (n=31)	<b>0.000</b>
FEF75	$-0.53 \pm 1.05$ (n=88)	$-0.80 \pm 1.07$ (n=31)	0.227
FEF25-75	$-1.07 \pm 1.00$ (n=88)	$-1.67 \pm 0.98$ (n=31)	<b>0.005</b>
FEV1/FVC	$-0.59 \pm 1.07$ (n=79)	$-0.65 \pm 0.97$ (n=25)	0.812
FEV0.75/FVC	$-0.59 \pm 1.06$ (n=87)	$-0.70 \pm 0.90$ (n=31)	0.607

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC. PCA: Persistencia del conducto arterioso.

Como se ha señalado en la “Introducción” otro tema controvertido es la repercusión de la ligadura del conducto arterioso en la evolución respiratoria. Por ello se analizó los parámetros de función pulmonar en los niños con antecedente de PCA hemodinámicamente significativa en función de si habían sido sometidos a cirugía (tabla 38).

**Tabla 38. Parámetros de función pulmonar y persistencia del conducto arterioso quirúrgico.**

	PCA no qx*	PCA qx*	p
FVC	$-1.03 \pm 0.99$ (n=19)	$-1.65 \pm 1.71$ (n=12)	0.272
FEV1	$-1.22 \pm 0.85$ (n=15)	$-1.60 \pm 1.46$ (n=10)	0.414
FEV0.75	$-1.54 \pm 0.86$ (n=19)	$-2.57 \pm 1.75$ (n=12)	0.078
FEF75	$-0.49 \pm 1.06$ (n=19)	$-1.28 \pm 0.93$ (n=12)	<b>0.044</b>
FEF25-75	$-1.38 \pm 0.75$ (n=19)	$-2.12 \pm 1.14$ (n=12)	<b>0.038</b>
FEV1/FVC	$-0.56 \pm 0.98$ (n=15)	$-0.78 \pm 0.99$ (n=10)	0.578
FEV0.75/FVC	$-0.48 \pm 0.97$ (n=87)	$-1.06 \pm 0.65$ (n=31)	0.079

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC. PCA qx: Persistencia del conducto arterioso quirúrgico.

A pesar de las diferencias notables en el valor medio del z-score de la mayoría de parámetros de función pulmonar, lo reducido de la muestra sólo permitió demostrar una reducción significativa en los intervenidos quirúrgicamente a nivel del FEF75 y FEF25-75.

*Sepsis tardía.* Finalmente la última variable neonatal analizada fue el antecedente de episodios de sepsis tardía o nosocomial. Como se puede comprobar en la tabla 39 existe una reducción significativa de los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 años en relación a esta condición, tanto para parámetros de patrón obstructivo, FEV1, FEV0.75, FEF25-75 como para la FVC.

**Tabla 39. Parámetros de función pulmonar y sepsis tardía.**

	No sepsis tardía	Sepsis tardía	p
FVC	$-0.33 \pm 1.07$ (n=93)	$-1.11 \pm 1.31$ (n=26)	<b>0.002</b>
FEV1	$-0.50 \pm 1.09$ (n=82)	$-1.25 \pm 1.20$ (n=22)	<b>0.006</b>
FEV0.75	$-0.86 \pm 1.22$ (n=92)	$-1.76 \pm 1.44$ (n=26)	<b>0.002</b>
FEF75	$-0.55 \pm 1.06$ (n=93)	$-0.78 \pm 1.05$ (n=26)	0.322
FEF25-75	$-1.09 \pm 1.01$ (n=93)	$-1.69 \pm 0.96$ (n=26)	<b>0.008</b>
FEV1/FVC	$-0.64 \pm 1.02$ (n=82)	$-0.46 \pm 1.15$ (n=22)	0.480
FEV0.75/FVC	$-0.61 \pm 1.06$ (n=92)	$-0.66 \pm 0.86$ (n=26)	0.853

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

#### 4.6 Función pulmonar en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar

Uno de los objetivos primarios del estudio fue determinar si la definición de DBP en base a la necesidad de oxígeno mayor a 28 días y su graduación a la 36 semanas de edad postmenstrual eran predictores adecuados de la función pulmonar en edad preescolar. Para ello y antes de realizar un análisis de regresión múltiple que incluyera otros posibles factores que pudieran influir en la función pulmonar de esta población, se analizaron las diferencias en los parámetros obtenidos a partir de la espirometría entre los niños con antecedente de DBP y sin él. De forma semejante se analizaron las diferencias para el diagnóstico del DBP moderada – grave. Los resultados se presenta en

la tabla 40 y al final del presente apartado gráficamente mediante gráficos de “cajas y bigotes” en las figura 43, 44 y 45.

**Tabla 40. Parámetros de función pulmonar y DBP.**

DBP 28 días	No DBP	DBP	p
FVC	$-0.18 \pm 1.00$ (n=72)	$-0.99 \pm 1.25$ (n=47)	<b>0.000</b>
FEV1	$-0.24 \pm 1.03$ (n=64)	$-1.32 \pm 1.02$ (n=40)	<b>0.000</b>
FEV0.75	$-0.55 \pm 1.13$ (n=71)	$-1.83 \pm 1.22$ (n=47)	<b>0.000</b>
FEF75	$-0.33 \pm 1.01$ (n=72)	$-1.00 \pm 1.01$ (n=47)	<b>0.001</b>
FEF25-75	$-0.91 \pm 0.99$ (n=72)	$-1.71 \pm 0.89$ (n=47)	<b>0.008</b>
FEV1/FVC	$-0.44 \pm 1.03$ (n=64)	$-0.86 \pm 1.02$ (n=40)	<b>0.045</b>
FEV0.75/FVC	$-0.45 \pm 1.05$ (n=71)	$-0.88 \pm 0.91$ (n=47)	<b>0.023</b>

DBP 36 semanas	No DBP moderada - grave	DBP moderada - grave	p
FVC	$-0.22 \pm 0.97$ (n=98)	$-1.82 \pm 1.12$ (n=21)	<b>0.000</b>
FEV1	$-0.40 \pm 1.01$ (n=88)	$-2.06 \pm 0.84$ (n=16)	<b>0.000</b>
FEV0.75	$-0.72 \pm 1.08$ (n=97)	$-2.63 \pm 1.18$ (n=21)	<b>0.000</b>
FEF75	$-0.50 \pm 1.00$ (n=98)	$-1.08 \pm 1.20$ (n=21)	<b>0.021</b>
FEF25-75	$-1.04 \pm 0.95$ (n=98)	$-2.06 \pm 0.94$ (n=21)	<b>0.000</b>
FEV1/FVC	$-0.57 \pm 1.02$ (n=88)	$-0.78 \pm 1.17$ (n=16)	0.467
FEV0.75/FVC	$-0.58 \pm 1.01$ (n=97)	$-0.83 \pm 1.04$ (n=21)	0.301

Resultados expresados en media  $\pm$  desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC. DBP: Displasia broncopulmonar.

Como se puede apreciar en la Tabla 40, la DBP como necesidad de oxígeno más allá de 28 días, es la única variable neonatal que provoca un descenso significativo de todos los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 años, tanto a nivel de parámetros de patrón obstructivo (FEV1, FEV0.75, FEF75, FEF25-75) como restrictivo (FVC). Además dado que el patrón obstructivo es el dominante, presenta también un descenso significativo en los cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC. Cuando se analiza DBP moderada – grave, variable que es la más utilizada en la mayoría de los estudios para valorar la respuesta a cualquier estrategia terapéutica en el periodo neonatal, podemos ver como la disminución de los parámetros de patrón obstructivo es más pronunciada que en el grupo de DBP global, destacando el FEV0.75 que se sitúa a -2.63 DS, pero no así los cocientes, ya que un dato muy significativo en la población con DBP moderada – grave es que la FVC está muy disminuida, lo que traduce un componente también



restrictivo y no sólo obstructivo como predomina en la población con DBP global. Una población que habitualmente no es tenida en cuenta en la mayoría de estudios que analizan la DBP como parámetro de respuesta a diferentes estrategias terapéuticas, es el subgrupo con DBP leve (necesidad de oxígeno mayor de 28 días que ha desaparecido en el momento de establecer la graduación a las 36 semanas de edad postmenstrual). En la Tabla 41 analizamos las diferencias en los parámetros de función pulmonar de este subgrupo respecto a la población de prematuros sin DBP, comprobándose que aquellos con diagnóstico de DBP leve si presentan una mayor afectación de la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años que los prematuros sin DBP, pero no a nivel de la FVC, hecho que ya habíamos constatado al contrastar este subgrupo respecto a los valores de normalidad del GLI2012. En cambio cuando comparamos los dos subgrupos tras la graduación de la DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual, podemos comprobar que el grupo con DBP moderada – grave frente al grupo con DBP leve presenta no sólo una mayor alteración de los parámetros de patrón obstructivo sino además de forma muy significativa de la FVC.

**Tabla 41. Parámetros de función pulmonar y graduación de la DBP.**

	No DBP	DBP leve	p
FVC	$-0.18 \pm 1.00$ (n=72)	$-0.32 \pm 0.90$ (n=26)	0.534
FEV1	$-0.24 \pm 1.03$ (n=64)	$-0.83 \pm 0.83$ (n=24)	<b>0.013</b>
FEV0.75	$-0.55 \pm 1.13$ (n=71)	$-1.18 \pm 0.80$ (n=26)	<b>0.010</b>
FEF75	$-0.33 \pm 1.01$ (n=72)	$-0.95 \pm 0.85$ (n=26)	<b>0.007</b>
FEF25-75	$-0.91 \pm 0.99$ (n=72)	$-1.42 \pm 0.75$ (n=26)	<b>0.018</b>
FEV1/FVC	$-0.44 \pm 1.03$ (n=64)	$-0.92 \pm 0.93$ (n=24)	0.052
FEV0.75/FVC	$-0.45 \pm 1.05$ (n=71)	$-0.92 \pm 0.81$ (n=26)	<b>0.040</b>

DBP 36 semanas	DBP leve	DBP moderada - grave	p
FVC	$-0.32 \pm 0.90$ (n=26)	$-1.82 \pm 1.12$ (n=21)	<b>0.000</b>
FEV1	$-0.83 \pm 0.83$ (n=24)	$-2.06 \pm 0.84$ (n=16)	<b>0.000</b>
FEV0.75	$-1.18 \pm 0.80$ (n=26)	$-2.63 \pm 1.18$ (n=21)	<b>0.000</b>
FEF75	$-0.95 \pm 0.85$ (n=26)	$-1.08 \pm 1.20$ (n=21)	0.661
FEF25-75	$-1.42 \pm 0.75$ (n=26)	$-2.06 \pm 0.94$ (n=21)	<b>0.012</b>
FEV1/FVC	$-0.92 \pm 0.93$ (n=24)	$-0.78 \pm 1.17$ (n=16)	0.680
FEV0.75/FVC	$-0.92 \pm 0.81$ (n=26)	$-0.83 \pm 1.04$ (n=21)	0.734

Resultados expresados en media±desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC. DBP: Displasia broncopulmonar.

En las figuras 43-45 se presentan los resultados de forma gráfica según la graduación de la DBP.

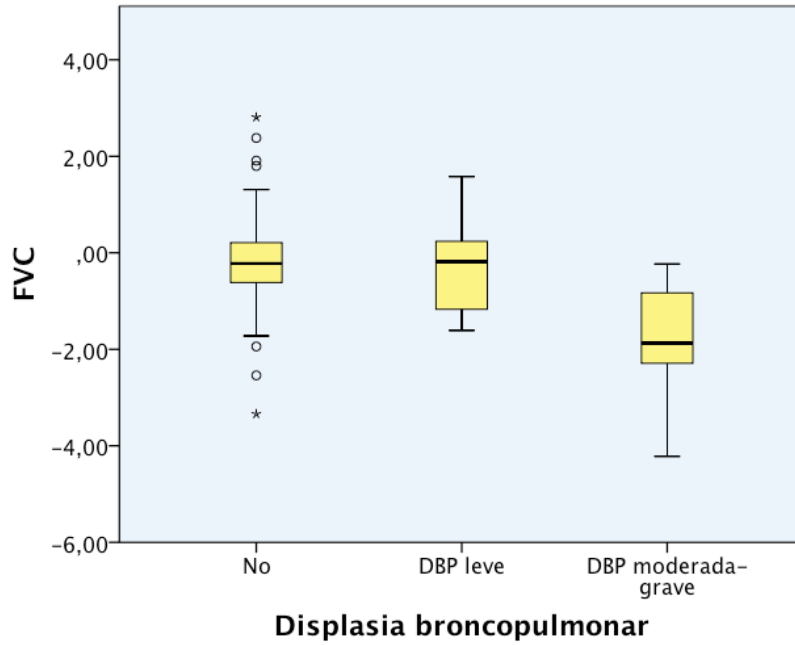


Figura 43. FVC y displasia broncopulmonar.

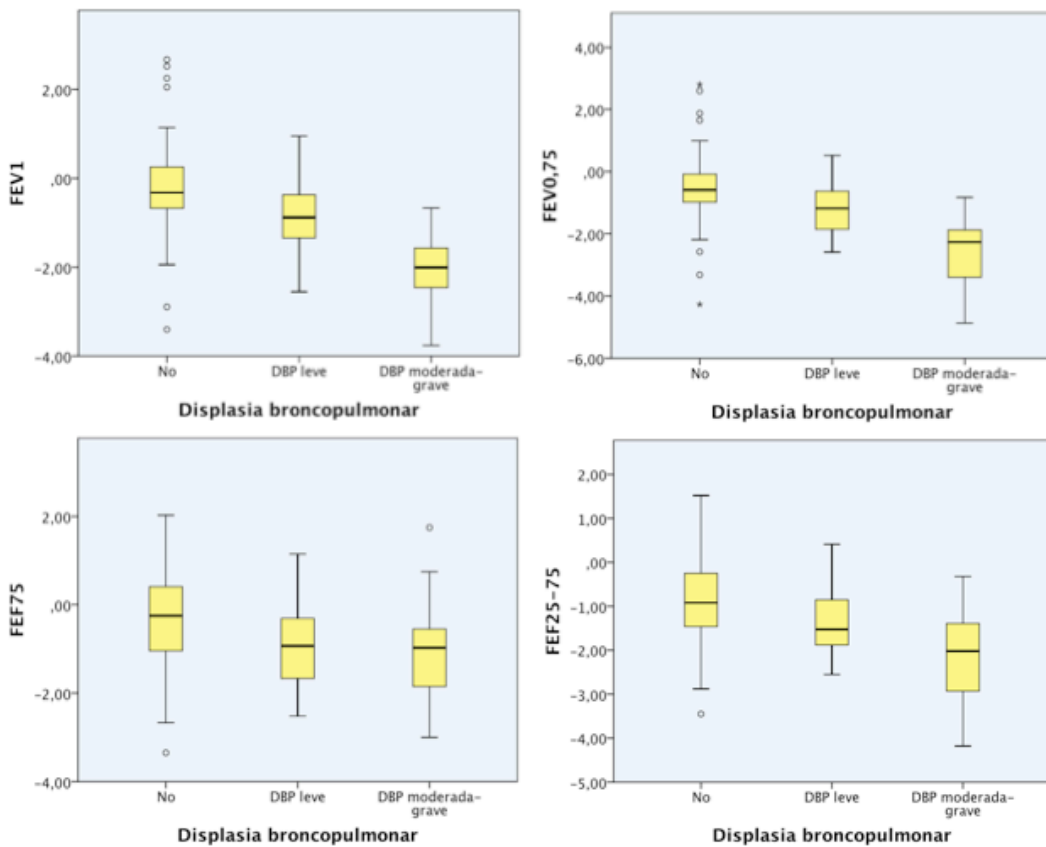
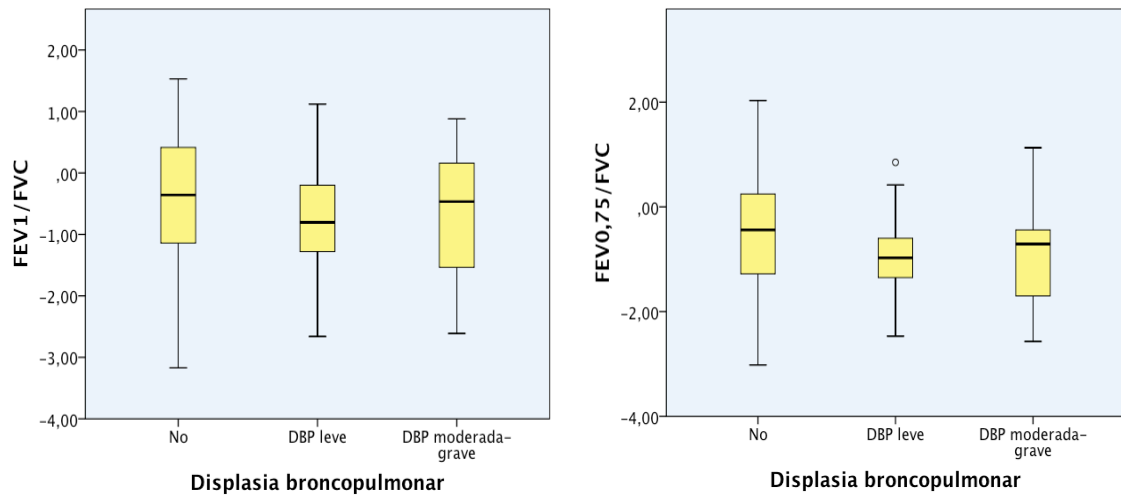


Figura 44. Parámetros de patrón obstructivo (FEV1, FEV0.75, FEF75, FEF25-75) y displasia broncopulmonar.



**Figura 45. Cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC y displasia broncopulmonar.**

#### 4.7 Función pulmonar en relación a las variables de evolución respiratoria a la edad de 4 – 6 años

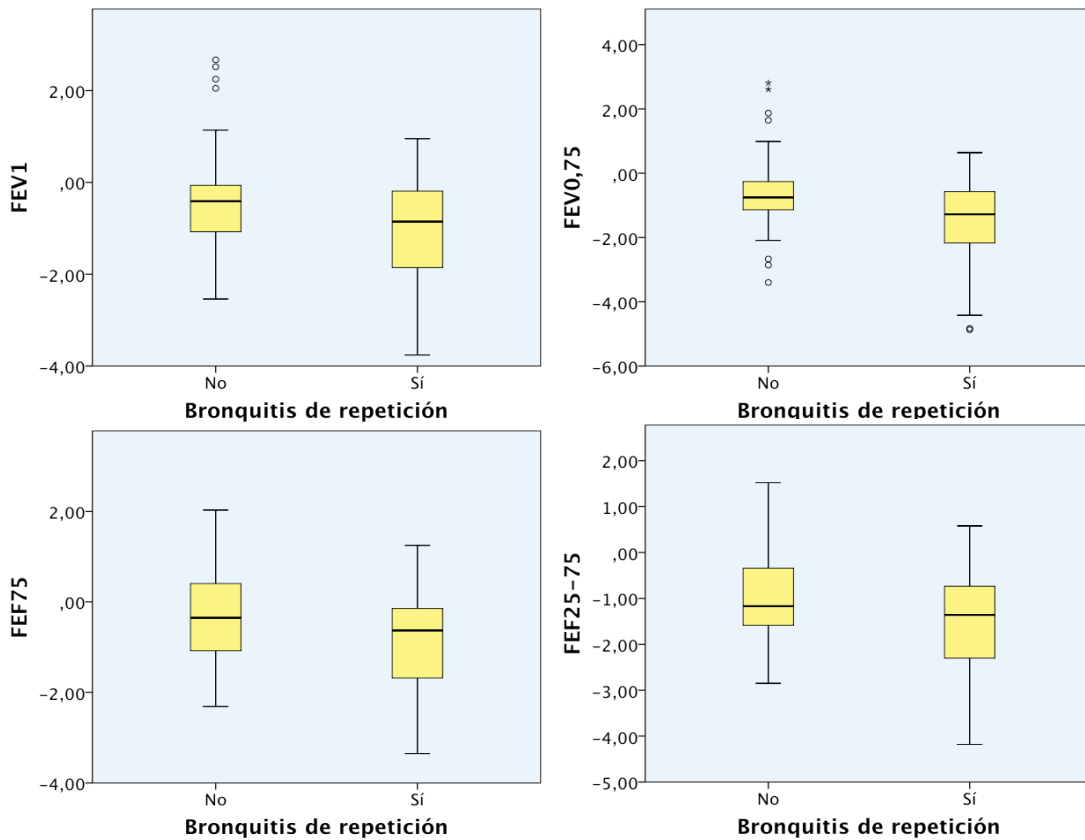
A partir de la encuesta realizada en el momento de realización de la espirometría se analizó la relación de las variables con los parámetros de función pulmonar. No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las siguientes: antecedentes de asma / alergia en los padres, tabaquismo de los padres y antecedente de dermatitis atópica en la primera infancia. Sin embargo si que existió una asociación significativa con el antecedente de bronquitis de repetición, concretamente dicho antecedente se relacionó con una reducción del FEV1, FEV0.75, FEF75, FEF25-75 aunque no de la FVC (Tabla 42), lo que es compatible con un patrón obstructivo en relación a las bronquitis de repetición. Por este motivo esta variable fue considerada a la hora de elaborar los correspondientes modelos de regresión lineal múltiple que posteriormente analizaremos.

**Tabla 42. Parámetros de función pulmonar y antecedente de bronquitis de repetición.**

	No bronquitis de repetición	Bronquitis de repetición	p
FVC	$-0.31 \pm 1.13$ (n=63)	$-0.70 \pm 1.19$ (n=55)	0.077
FEV1	$-0.34 \pm 1.04$ (n=54)	$-0.99 \pm 1.18$ (n=49)	<b>0.004</b>
FEV0.75	$-0.66 \pm 1.13$ (n=62)	$-1.48 \pm 1.39$ (n=55)	<b>0.001</b>
FEF75	$-0.34 \pm 0.99$ (n=63)	$-0.89 \pm 1.07$ (n=55)	<b>0.005</b>
FEF25-75	$-0.99 \pm 0.95$ (n=63)	$-1.48 \pm 1.06$ (n=55)	<b>0.009</b>
FEV1/FVC	$-0.43 \pm 1.04$ (n=54)	$-0.80 \pm 1.03$ (n=49)	0.073
FEV0.75/FVC	$-0.47 \pm 0.98$ (n=62)	$-0.80 \pm 1.04$ (n=55)	0.078

Resultados expresados en media  $\pm$  desviación estándar. FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEV0.75: Volumen espiratorio forzado en el 0.75 segundo. FEF75: Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC. FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

En la figura 46 se presenta de forma gráfica la asociación entre el antecedente de bronquitis de repetición y aquellos parámetros de función pulmonar para los que existía una diferencia estadísticamente significativa.



**Figura 46. Parámetros de función pulmonar y antecedente de bronquitis de repetición.**

## 4.8 Modelos predictivos de alteración de la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años

Como hemos demostrado en las secciones anteriores, un gran número de variables antenatales y postnatales, incluso tras el periodo neonatal, se asociaban de forma significativa con los parámetros de función pulmonar en la cohorte de RNPT a la edad de 4 – 6 años. Algunas de estas variables tienen una relación clara entre sí como se vio en el análisis de regresión logística para el resultado DBP; por ello era obligado determinar que variables de forma independiente se asociaban a la función pulmonar en nuestra población. Para ello se realizó un modelo de regresión lineal múltiple, para cada parámetro de función pulmonar.

Antes de realizar el modelo, aquellas variables que pueden expresar una misma circunstancia de distintas perspectivas (por ejemplo variables relacionadas con el soporte respiratorio), fueron analizadas para seleccionar las más adecuadas y limitar los efectos negativos de la colinealidad en el modelo de regresión múltiple. Seguidamente dentro de la elaboración del modelo y tras aplicar un análisis inicial mediante los procedimientos “hacia adelante” y “hacia atrás”, el procedimiento “Introducir” nos permitió controlar los efectos relativos a la correlación parcial entre variables y la colinealidad.

La variable independiente (explicativa) más destacada en todos los modelos fue el diagnóstico de DBP, sin embargo la robustez del modelo en base al coeficiente de determinación ajustado ( $R^2$  ajustado), fue siempre mucho mayor cuando la variable introducida era DBP moderada – grave. Cuando se incluía el diagnóstico de DBP sin graduación, el  $R^2$  ajustado descendía empeorando notablemente el modelo. Por ese motivo a continuación presentaremos los resultados del modelo con la inclusión de DBP moderada – grave en lugar de DBP. Entre los parámetros de función pulmonar estudiados, los modelos de regresión lineal múltiple tanto para FEF75 como para los cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC presentaban un  $R^2$  ajustado muy bajo, por lo que estos modelos se consideraron poco óptimos y no se presentan. En cambio para FVC, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75, el valor de  $R^2$  fue lo suficientemente razonable para dar validez al modelo.

**Tabla 43. Modelo de regresión lineal múltiple para FVC.**

R <sup>2</sup> ajustado: 0.28	p	B	IC 95%
<b>DBP moderada – grave</b>	<b>0.000</b>	<b>-1.492</b>	<b>-1.980 – -1.004</b>

*FVC: Capacidad vital forzada. DBP: Displasia broncopulmonar. B: Coeficiente de regresión o pendiente de la recta. IC: Intervalo de confianza.*

**Tabla 44. Modelo de regresión lineal múltiple para FEV1.**

R <sup>2</sup> ajustado: 0.33	p	B	IC 95%
<b>Edad gestacional</b>	<b>0.055</b>	<b>0.091</b>	<b>-0.002 – 0.185</b>
<b>Bronquitis de repetición</b>	<b>0.036</b>	<b>-0.412</b>	<b>-0.798 – -0.027</b>
<b>DBP moderada – grave</b>	<b>0.000</b>	<b>-1.314</b>	<b>-1.917 – -0.712</b>

*FEV1: Volumen espirado forzado en el primer segundo. DBP: Displasia broncopulmonar. B: Coeficiente de regresión o pendiente de la recta. IC: Intervalo de confianza.*

**Tabla 45. Modelo de regresión lineal múltiple para FEV0.75.**

R <sup>2</sup> ajustado: 0.38	p	B	IC 95%
<b>Esteroides antenatales</b>	<b>0.024</b>	<b>-0.556</b>	<b>-1.038 – -0.74</b>
<b>Edad gestacional</b>	<b>0.031</b>	<b>0.106</b>	<b>0.010 – 0.202</b>
<b>Bronquitis de repetición</b>	<b>0.011</b>	<b>-0.515</b>	<b>-0.907 – -0.122</b>
<b>DBP moderada – grave</b>	<b>0.000</b>	<b>-1.488</b>	<b>-2.077 – -0.899</b>

*FEV0.75: Volumen espirado forzado en el 0.75 segundo. DBP: Displasia broncopulmonar. B: Coeficiente de regresión o pendiente de la recta. IC: Intervalo de confianza*

**Tabla 46. Modelo de regresión lineal múltiple para FEF25-75.**

R <sup>2</sup> ajustado: 0.22	p	B	IC 95%
<b>Esteroides antenatales</b>	<b>0.005</b>	<b>-0.590</b>	<b>-1.002 – -0.179</b>
<b>Edad gestacional</b>	<b>0.024</b>	<b>0.094</b>	<b>0.013 – 0.175</b>
<b>DBP moderada – grave</b>	<b>0.002</b>	<b>-0.765</b>	<b>-1.248 – -0.282</b>

*FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC. DBP: Displasia broncopulmonar. B: Coeficiente de regresión o pendiente de la recta. IC: Intervalo de confianza*

Como podemos ver en las tablas 43 – 46, la DBP moderada – grave es de forma constante un factor de riesgo independiente para una mayor alteración de la función

pulmonar a la edad de 4 – 6 años en la cohorte estudiada. Además como ya se comprobó en el análisis univariante, es el único factor que de forma independiente se asocia a alteración de la FVC, es decir, estos pacientes están en claro riesgo de presentar una alteración también restrictiva y no sólo patrón obstructivo aunque este sea el dominante. En cuanto al resto de variables, la edad gestacional es también un factor de riesgo independiente de alteración de la función pulmonar como podemos ver para los 3 parámetros de patrón obstructivo presentados. El antecedente de bronquitis de repetición claramente se relaciona de forma significativa con una reducción del FEV1 y FEV0.75, lo cual es congruente para esta patología. Finalmente el uso de esteroides antenatales se asoció con un peor pronóstico en términos de función pulmonar, como podemos apreciar en los modelos para FEV0.75 y FEF25-75 (en el caso del FEV1, el modelo no mostró que este resultado fuera significativo debido a que la muestra era más reducida).

Finalmente dado que en el análisis univariante se había encontrado una asociación entre el antecedente de corioamnionitis y peor pronóstico respiratorio a la edad de 4 – 6 años ligado al sexo femenino, realizamos los mismo modelos de regresión lineal múltiple para este subgrupo.

**Tabla 47. Modelo de regresión lineal múltiple para FVC en el subgrupo femenino.**

R <sup>2</sup> ajustado: 0.29	p	B	IC 95%
<b>Corioamnionitis</b>	<b>0.011</b>	<b>-0.843</b>	<b>-1.485 – -0.201</b>
<b>DBP moderada – grave</b>	<b>0.002</b>	<b>-1.133</b>	<b>-1.836 – -0.431</b>

*FVC: Capacidad vital forzada. DBP: Displasia broncopulmonar. B: Coeficiente de regresión o pendiente de la recta. IC: Intervalo de confianza.*

**Tabla 48. Modelo de regresión lineal múltiple para FEV1 en el subgrupo femenino.**

R <sup>2</sup> ajustado: 0.29	p	B	IC 95%
<b>Corioamnionitis</b>	<b>0.044</b>	<b>-0.609</b>	<b>-1.202 – -0.016</b>
<b>DBP moderada – grave</b>	<b>0.000</b>	<b>-1.202</b>	<b>-1.843 – -0.560</b>

*FEV1: Volumen espirado forzado en el primer segundo. DBP: Displasia broncopulmonar. B: Coeficiente de regresión o pendiente de la recta. IC: Intervalo de confianza.*

**Tabla 49. Modelo de regresión lineal múltiple para FEV0.75 en el subgrupo femenino.**

R <sup>2</sup> ajustado: 0.45	p	B	IC 95%
<b>Corioamnionitis</b>	<b>0.015</b>	<b>-0.777</b>	<b>-1.395 – -0.158</b>
<b>Intubación en sala de partos</b>	<b>0.040</b>	<b>-0.555</b>	<b>-1.085 – -0.025</b>
<b>DBP moderada – grave</b>	<b>0.000</b>	<b>-1.342</b>	<b>-2.033 – -0.651</b>

*FEV0.75: Volumen espirado forzado en el 0.75 segundo. DBP: Displasia broncopulmonar. B: Coeficiente de regresión o pendiente de la recta. IC: Intervalo de confianza*

**Tabla 50. Modelo de regresión lineal múltiple para FEF25-75 en el subgrupo femenino.**

R <sup>2</sup> ajustado: 0.26	p	B	IC 95%
<b>Corioamnionitis</b>	<b>0.012</b>	<b>-0.733</b>	<b>-1.300 – -0.166</b>
<b>DBP moderada – grave</b>	<b>0.006</b>	<b>-0.881</b>	<b>-1.500 – -0.261</b>

*FEF25-75: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC. DBP: Displasia broncopulmonar. B: Coeficiente de regresión o pendiente de la recta. IC: Intervalo de confianza*

Como se puede apreciar en las tablas 47-50, si bien la DBP moderada – grave en el subgrupo de sexo femenino sigue siendo el principal factor de riesgo de alteración de la función pulmonar, de forma constante en este subgrupo el antecedente de corioamnionitis se asocia de forma independiente con un mayor grado de alteración de los parámetros de función pulmonar. Cabe destacar el modelo del FEV0.75 que presenta el mejor coeficiente de determinación (R<sup>2</sup> ajustado) de todos los modelos efectuados y que concluye que dicha combinación, DBP moderada – grave y corioamnionitis son las variables que mejor predicen la alteración de la función pulmonar en la cohorte de sexo femenino junto a la necesidad de intubación en la sala de partos.



## *DISCUSIÓN*

---



## **1. PREMATURIDAD Y FACTORES DE RIESGO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

A pesar de los recientes avances, la prematuridad sigue siendo una importante causa de morbimortalidad en la infancia, como se ha señalado constituye todavía la principal causa de mortalidad en niños por debajo de los 5 años (1). Si a esto unimos el incremento notable de la tasa de prematuridad en la última década (2), todo ello la convierte en un problema sanitario de primer nivel. La enfermedad respiratoria sigue siendo a pesar de los notables avances en los últimos años, la principal causa de morbimortalidad en RNPT. Aquellos que sobreviven, especialmente los más inmaduros, presentan un riesgo notable de desarrollar DBP.

En el año 2013, según datos de la red SEN1500, un 34.5% de los niños nacidos con un peso menor a 1500 gramos en España desarrollan un cuadro de DBP (7). De ellos, en un 18.7% persiste la necesidad de oxígeno cuando alcanzan las 36 semanas de edad postmenstrual, cumpliendo criterios de DBP moderada – grave. En la cohorte que hemos evaluado el diagnóstico de DBP estuvo presente en un 38.6%, discretamente superior a los datos de la red nacional. En cambio su graduación en DBP moderada – grave se dio en un 16.6%, lógicamente condicionada esa menor tasa a la exclusión de aquellos niños con anomalías neurológicas mayores. Atendiendo a otras complicaciones / secuelas recogidas en la cohorte a estudio, cabe destacar una tasa algo menor de ECN; 4.5% frente al 6.5% de la serie nacional y sin embargo un mayor número de niños con ROP que precisó tratamiento (10.7 vs 4.3%), posiblemente influenciado por un menor control en la administración de oxígeno durante la hospitalización en los años de la cohorte analizada, como demuestra la reducción actual de dicha cifra que se sitúa pareja a la de la red SEN1500, tras la puesta en marcha de protocolos más estrictos en la administración de oxígeno y su monitorización.

En relación a las variables antenatales recogidas, cabe destacar el porcentaje elevado de RNPT procedentes de gestaciones múltiples, hecho claramente ligado a las técnicas de reproducción asistida. Otra condición antenatal frecuente en la cohorte estudiada fue la rotura prematura de membranas como origen de la prematuridad, presente hasta en un

40.2% de los RNPT incluidos. Sin embargo, más significativo es el hecho de que al menos en un 21.2% de la población a estudio se identificaran de forma objetiva signos de corioamnionitis clínica (126). Otra de las variables antenatales que puede tener una influencia significativa en la evolución postnatal es la administración de esteroides, en este sentido, en la cohorte a estudio un 78% habían recibido al menos una dosis, en cambio sólo un 69.7% recibieron un ciclo completo. Si bien en la literatura la tasa de administración de esteroides antenatales es muy variable de unas series a otras, en relación a alguno de los estudios más significativos de los últimos años, como los ensayos COIN (159) y SUPPORT (158), en nuestra cohorte su administración fue sensiblemente menor; en el segundo de ellos, un 96.8% recibieron al menos una dosis y un 73.6% un ciclo completo.

En los últimos años, la estabilización inicial de esta población ha mejorado de forma muy significativa, fundamentalmente debido al uso de esteroides antenatales, administración de surfactante y estrategias de soporte respiratorio menos agresivas (16-19,263,264,268-270). En nuestra población, este hecho se traduce al ingreso en la unidad neonatal en un índice CRIB llamativamente bajo con una mediana de 1, sobre todo a expensas de una reducción significativa del aporte de oxígeno y un mejor estado metabólico determinado por el exceso de bases. Aproximadamente 2 de cada 3 niños no precisó intubación en su estabilización inicial y la administración precoz de surfactante en la misma sala de partos tuvo lugar en el 29.5% de los RNPT incluidos. Sin embargo, a lo largo de su evolución neonatal, aproximadamente la mitad de la población precisó soporte respiratorio invasivo, con un 25% bajo ventilación asistida a los 7 días de vida. Hasta un 83.3% de los RNPT de la cohorte estudiada recibieron soporte respiratorio no invasivo, bien como estrategia inicial de manejo ventilatorio o bien tras ventilación asistida para prevenir el fracaso post – extubación.

Como se ha señalado de forma repetida la DBP es el principal resultado desde el punto de vista respiratorio durante el periodo neonatal, hasta el punto de que todas las estrategias que tratan de mejorar la evolución respiratoria de esta población consideran a la DBP como el resultado primario de sus análisis. Si bien, no era un objetivo principal del presente estudio, dado que la DBP y su graduación en DBP moderada – grave tendrán una relación muy significativa con la evolución posterior de la función

pulmonar, analizamos la influencia de las variables antenatales y de evolución neonatal en el desarrollo de DBP.

En nuestra población, múltiples variables que han sido descritas como posibles factores de riesgo de DBP, mostraron una asociación significativa en el análisis univariante (87, 129,133,156,192,270). Sin embargo muchos de estos factores guardan una importante correlación entre sí, pudiéndose comprobar en nuestra cohorte tras realización de un análisis multivariante, que los únicos factores asociados a DBP, además del peso y la edad gestacional, fueron la PCA y el antecedente de episodios de sepsis tardía.

En relación a la PCA, el incremento de la  $FiO_2$  y la PMA, para superar los cambios de complianza pulmonar inducidos por la propia PCA, podrían ser factores importantes en el desarrollo de DBP (172,175); sin embargo, a este nivel existe poca evidencia, a partir de ensayos clínicos controlados, para apoyar o refutar esta hipótesis. Sólo un ensayo clínico (176) de hace más de 30 años evaluó el efecto de la exposición prolongada a la PCA, sin embargo, los resultados de este estudio son hoy en día cuestionados ya que son difícilmente aplicables en un entorno de modernos tratamientos neonatales (177).

Los más recientes ensayos clínicos se han diseñado fundamentalmente para determinar la relación entre el momento del inicio del tratamiento farmacológico y el éxito en el cierre del conducto arterioso. Ninguno de ellos ofrece evidencia de que la exposición breve a la PCA (entre 2 – 6 días) aumente el riesgo de DBP (178-181). Probablemente la posible asociación significativa encontrada en nuestra cohorte puede obedecer al hecho de que la PCA con un cortocircuito de moderado – gran tamaño izquierda – derecha aumenta la necesidad de soporte ventilatorio (168), y es realmente dicha prolongación de la ventilación asistida, el factor relevante en el desarrollo de DBP. Sin embargo, este tema sigue todavía abierto, más aun cuando algunos modelos animales han mostrado que un cortocircuito significativo podría inhibir el desarrollo alveolar (182,183), hecho semejante a los cambios histopatológicos pulmonares descritos en RNPT humanos con DBP (38,46).

El hallazgo en nuestra cohorte de que los episodios de sepsis incrementan de forma independiente el riesgo de DBP es un hecho constatado en la literatura. Múltiples estudios observacionales implican a la sepsis postnatal como factor de riesgo

independiente para el desarrollo de DBP (100,115,200). Van Marter et al (133) comunicaron en 2002, un descenso de la tasa de DBP en RNMBP expuestos a corioamnionitis, excepto en aquellos que posteriormente desarrollaban un cuadro de sepsis. Aunque el papel directo que juega la infección es desconocido, la escasa evidencia existente sugiere que los cambios en la permeabilidad vascular provocan un daño alveolar inmediato y una posible alteración de la alveolarización (201-203).

Finalmente, la intubación en la sala de partos mostró una tendencia, aunque no significativa, a presentar una mayor tasa de DBP. Este hecho constatado en estudios observacionales (48,257) no se pudo corroborar en los dos grandes ensayos clínicos realizados al final de la pasada década (158,159). No obstante, en 2010 Carlo et al (208) presentaron un metaanálisis preliminar que incluía a estos dos estudios y otros ensayos de características similares, y que ponía de manifiesto que si bien la reducción absoluta del riesgo de DBP es discreta con el uso del soporte no invasivo en la estabilización inicial, ésta era significativa. En los últimos dos años se han añadido otros dos metaanálisis que revisan este tema y las conclusiones son semejantes (269,270). El último de estos trabajos señala que un recién nacido puede sobrevivir a las 36 semanas libre de DBP por cada 25 recién nacidos que hayan sido estabilizados con CPAP nasal en la sala de partos, en lugar de haber sido intubados.

Desde hace años se conoce la posible asociación entre la inflamación antenatal y el desarrollo de DBP. Estudios clásicos como el Watterberg et al (23) mostraban como los RNPT ventilados expuestos a corioamnionitis histológica presentaban una incidencia menor de SDR, aunque mayor de DBP, en relación a aquellos no expuestos a corioamnionitis. En nuestra cohorte hemos evaluado el antecedente de corioamnionitis clínica, dado que no disponíamos en la mayoría de RNPT del examen histológico. Por ello, a la hora de interpretar los resultados hay que hacerlo con cautela, ya que el diagnóstico de corioamnionitis clínica no predice de forma clara la presencia o gravedad de la corioamnionitis histológica, siendo ésta última mucho más común tras un parto prematuro (113). Como hemos señalado, un porcentaje significativo de la población a estudio, 21.2%, presentó criterios de corioamnionitis clínica, probablemente si se hubiera recogido el examen histológico el porcentaje hubiera sido sensiblemente mayor, por el contrario, la corioamnionitis clínica nos permitió definir el subgrupo donde la inflamación antenatal pudiera haber tenido mayores consencuencias.

En nuestra población, si bien el análisis univariante mostró un riesgo de hasta 4 veces más de desarrollar DBP moderada – grave (OR: 4.25; 95% IC, 1.6 – 11.3); tras realizar análisis multivariante se perdió esta posible asociación. Como se ha señalado la relación entre corioamnionitis y DBP resulta confusa en base a la evidencia disponible. Tras la publicación de Watterberg et al (23) en 1996, múltiples comunicaciones han mostrado la asociación entre corioamnionitis e incremento de la tasas de DBP (128,129). Sin embargo otros autores como Laughon (130) o la red neonatal canadiense (127) no hallaron asociación ni con la corioamnionitis histológica ni clínica, respectivamente.

Van Marter et al (133) comunicaron que la corioamnionitis disminuía la DBP (OR 0.2) en RNPT ventilados salvo que hubieran sido ventilados más allá de 7 días o presentaran sepsis postnatal, situaciones en las que se incrementaba el riesgo de DBP (OR 3.0). Después de estos estudios contradictorios se puede señalar que la DBP es un síndrome complejo con alteración del desarrollo / daño pulmonar, donde otros múltiples factores postnatales contribuyen a su progresión. En algunos casos la exposición a corioamnionitis puede proteger frente al desarrollo de DBP mediante disminución de la gravedad del SDR (maduración pulmonar) mientras que en otros tipos de exposición puede promover el desarrollo de DBP iniciando una respuesta inflamatoria progresiva.

Otro aspecto interesante a analizar en esta fase del estudio fue comprobar el posible efecto de la administración antenatal de esteroides, en este caso como ha sido descrito, no se encontró ningún tipo de efecto protector en el desarrollo de DBP. Desde hace años se conoce el efecto beneficioso de la administración de esteroides antenatales en aquellas mujeres en riesgo de presentar un parto prematuro. Como se ha señalado, un metaanálisis de 21 ensayos clínicos y 4629 niños demostró beneficios en la reducción del SDR, ECN, HIV y mortalidad pero no en la tasa de DBP (111). Más aún, aunque los beneficios en el periodo neonatal son evidentes, modelos animales han mostrado que la administración de esteroides antenatales dan lugar a un adelgazamiento de las paredes alveolares y a unos alveolos más grandes pero menores en número que los del tejido pulmonar normal (21), hallazgos que por otro lado forman parte del patrón histológico característico de la DBP. Por lo tanto, todavía no hay datos suficientes en relación al efecto de la administración antenatal de esteroides en el desarrollo pulmonar, aspecto

por lo tanto interesante de analizar a largo plazo, como hemos hecho en el presente estudio a la edad de 4 – 6 años.

## **2. FUNCIÓN PULMONAR A LA EDAD DE 4 – 6 AÑOS EN NIÑOS NACIDOS CON PESO INFERIOR A 1500 GRAMOS Y/O MENOS DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN**

### **2.1 Idoneidad de la espirometría en la evaluación de la función pulmonar**

Como hemos señalado el primer problema que se detecta en el presente estudio es si la espirometría en edad preescolar es un método óptimo para evaluar la función pulmonar. Si bien es cierto que hace unos años esta técnica se reservaba para edades más avanzadas en la infancia y adolescencia, en la actualidad la espirometría *incentivada* con un software adecuado permite obtener estudios espirométricos adecuados en niños en edad preescolar (421). En este sentido la ERS definió en 2007 (420) estándares de calidad en la realización de los estudios espirométricos en esta población. Posteriormente Stanojevic et al (424) publicaron una puntuación o escala de calidad (QS) con los criterios para aceptar una espirometría forzada en niños preescolares, escala que hemos utilizado para la evaluación de calidad de las espirometrías de nuestra población.

En base a esta evaluación, un 90.1% de los niños de la cohorte presentaban estudios espirométricos aceptables para el análisis. Este resultado es semejante al obtenido en otras poblaciones mediante espirometría *incentivada* (419), incluso a pesar de tratarse de una población a priori de mayor riesgo, en la que se podría esperar una mayor dificultad en la realización del procedimiento. El criterio más limitante para la aceptación de la espirometría fue el de repetibilidad (QS 5), siendo exigible que la FVC y el FEVt de las dos mejores maniobras variaran menos de un 10% ó 0.1 L entre ellas. Tanto este criterio como el QS1 (inicio visualmente rápido de la mejor maniobra, es decir con valores de Vextr y/o Vextr/FVC aceptables) y QS3 (curva espiratoria de la mejor curva visualmente correcta) presentaron un cumplimiento superior al 90% en las espirometrías realizadas. En cambio el criterio QS2 (PEF de la mejor maniobra



visualmente bien definido, con ascenso rápido y con forma picuda) y el QS4 (fin de la curva de la mejor maniobra con meseta en la gráfica V/T o sin cortes o interrupciones prematuras) reflejaban un menor cumplimiento en esta población, situándose aproximadamente entorno al 80%. Sin embargo en la actualidad se acepta que dado que el PEF definido puede estar sujeto a interpretaciones subjetivas, al igual que realizar o no un final de la curva con meseta en la gráfica V/T; el no cumplimiento de estos criterios no invalida la espirometría si se han cumplido los tres criterios anteriores (424).

Otro dato analizado en el análisis de idoneidad fue el FET, como se ha señalado este parámetro es limitante en adultos para aceptar un estudio espirométrico, sin embargo, en población preescolar se considera interesante su análisis, pero no motivo de exclusión. Un 78.7% de la muestra total presentaba un FET superior a 1 segundo. Este dato, esperable en población preescolar, suponía que en un importante número de niños, a pesar de tener una espirometría considerada como aceptable, no se podía valorar el FEV1. De esta manera este parámetro sólo pudo analizarse en 104, mientras que el FEV0.75 pudo valorarse en 118. Por este motivo en el análisis de la función pulmonar en esta población es el FEV0.75 y no el FEV1 el parámetro más representativo para valorar el patrón obstructivo.

El análisis de idoneidad demostró también que no existían diferencias en la calidad de las espirometrías en función del sexo, no existiendo diferencias significativas en el cumplimiento de los 5 criterios de calidad ni en la duración del FET que fue semejante para ambos sexos.

Lógicamente, una de las mayores preocupaciones del presente estudio fue que la calidad de las espirometrías pudiera disminuir con la edad, de manera que los niños con 4 años tuvieran una mayor dificultad para lograr estudios espirométricos adecuados. Sin embargo y a pesar de que el grupo de 6 años mostró un mayor cumplimiento de los criterios de calidad, las diferencias no fueron significativas para ninguno de los 5 criterios. Además entre los grupos de 4 y 5 años los resultados fueron completamente superponibles. Donde sí se encontraron diferencias significativas fue en relación a la duración del FET, nuestro estudio reveló que el FET fue significativamente mayor en

los niños de 6 años frente a los de 4 y 5 años, sin embargo no hubo diferencias significativas entre estos dos últimos grupos.

En base a todos estos datos comprobamos que la espirometría forzada *incentivada* es un método idóneo, para valorar la función pulmonar en niños en edad preescolar con antecedente de haber nacido con un peso menor de 1500 gramos y/o menos de 32 semanas de gestación. Es cierto que en relación a la edad existe un acortamiento de la duración total de la espiración, lo que obliga a utilizar otros parámetros como el FEV0.75 (incluso el FEV0.5, aunque de éste no se dispone de valores de referencia en la GLI2012), en lugar del FEV1, que sería el más adecuado en edad escolar, adolescencia y en el adulto (420,421).

## **2.2 Función pulmonar en relación a los valores de referencia de la “Global Lung Initiative 2012”**

Como hemos señalado, la disponibilidad de valores de normalidad nos permitió a partir del software de la GLI2012, obtener el correspondiente z-score para los parámetros de función pulmonar FVC, FEV1, FEV0.75, FEF75, FEF25-75, así como para los cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC.

De forma global la cohorte analizada presentó una reducción significativa de todos los parámetros de función pulmonar analizados en relación al GLI2012, siendo estas diferencias sobre todo más acusada respecto al FEV0.75 y FEF25-75, parámetros que reflejan el predominio de un patrón obstructivo ligado a la prematuridad (<32 semanas de gestación) y nacimiento con muy bajo peso (<1500 gramos). Cuando se analizan los subgrupos en función de la edad gestacional y peso al nacimiento, se pudo comprobar que la alteración global de la totalidad de parámetros de función pulmonar se mantiene en los distintos subgrupos. Sin embargo, la información más relevante se obtuvo al analizar los subgrupos en función del diagnóstico de DBP y su graduación.

Los niños con antecedente de haber nacido con un peso menor a 1500 gramos y/o antes de las 32 semanas de gestación pero que no desarrollaron un cuadro de DBP moderada – grave, es decir necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad

postmenstrual, presentaban una reducción significativa de los parámetros de función pulmonar que traducen un patrón obstructivo a la edad de 4 – 6 años pero no así de la FVC. Este hallazgo coincide con lo encontrado por Friedrich et al (357) en el primer y segundo año de vida, mediante técnicas de análisis de la función pulmonar bajo sedación.

En cambio, la población que había desarrollado en el periodo neonatal un cuadro compatible con DBP moderada – grave no sólo presentó una mayor alteración de los parámetros propios de patrón obstructivo, sino que además mostraron una alteración significativa de la FVC en relación a la población de referencia. De manera que en nuestra cohorte podemos especular que la afectación de la FVC encontrada exclusivamente en los niños con antecedente de DBP moderada – grave, traduce la interrupción del crecimiento pulmonar distal que afecta tanto a la vía aérea como a los vasos sanguíneos y que hoy en día parece ser la base histopatológica de la “nueva DBP” (37). Contrariamente, en relación a la población de referencia, los cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC son también significativamente menores a pesar de la reducción de la FVC, lo que traduce que a pesar del componente restrictivo que hemos encontrado exclusivamente en relación al diagnóstico de DBP moderada – grave, el patrón predominante sigue siendo el obstructivo en este subgrupo.

Desde un punto de vista clínico, a la hora de establecer valores de normalidad, tiene mucha utilidad el límite inferior de la normalidad (LIN) que como hemos señalado, se corresponde aproximadamente al percentil 5 y no tanto al 80% del valor predicho (428). En nuestra población, el porcentaje de casos con una FVC por debajo del citado límite es apenas apreciable entre aquellos sin DBP o con DBP leve. En cambio más del 50% de los diagnosticados de DBP moderada – grave presentan una FVC por debajo del LIN. En cambio en relación al resto de parámetros, especialmente el FEV0.75 y FEF25-75, el porcentaje de niños con valores por debajo del LIN es ciertamente significativo, situándose para aquellos sin DBP o con DBP leve entre un 14.1 y 26.9% respectivamente para el FEV0.75 y entre un 18.1 y 34.6% para el FEF25-75.

Aunque en línea con lo comentado, en relación a los valores de normalidad del GLI2012, en el grupo con DBP moderada – grave, si era ya importante el porcentaje de niños con una FVC alterada, más llamativo es en relación a los demás parámetros, así el

FEV0.75 se sitúa por debajo del LIN en el 76.2% y el FEF25-75 en el 57.1% de esta población. En cambio el cociente FEV0.75/FVC reduce sus valores patológicos al 28.6% en el grupo con DBP moderada – grave por el efecto de la alteración de la FVC.

Esta alteración de la función pulmonar ha sido descrita con distintos matices tanto en los primeros años de la vida, mediante métodos de análisis de la función pulmonar bajo sedación (356,357,359), como durante la edad escolar. Concretamente en esta edad los estudios muestran que la prematuridad, independientemente del desarrollo de un cuadro de DBP, se asocia a un patrón obstructivo típico y una reducción de la capacidad para el ejercicio (362,363).

Choukroun et al (11) en un estudio en niños en edad escolar con antecedente de haber nacido con menos de 32 semanas de gestación mostraban que sólo un 42% presentaban una función pulmonar normal, mientras que el 47% presentaban un patrón obstructivo y un 11% restrictivo / mixto. Este último subgrupo de este estudio era más propio de los niños que tenían antecedente de DBP, hallazgo que de una forma más significativa refleja nuestra cohorte.

En edad escolar el estudio EPICure (362) muestra igualmente una tasa de patrón restrictivo semejante. Por ello en niños con antecedente de DBP, la limitación en la espiración puede deberse no sólo a una obstrucción en la vía aérea, sino también a una disminución de los volúmenes pulmonares con vías aéreas de reducido tamaño.

Realmente la “nueva DBP” se corresponde a una detención del crecimiento alveolar, por lo que es lógico encontrar defectos restrictivos o mixtos de la función pulmonar. En edades superiores (adolescencia y edad adulta) la mayoría de los estudios analizan directamente las consecuencias de la DBP y no tanto de la prematuridad per se. Nuestro estudio en este sentido, es el primero que analiza la función pulmonar en la etapa preescolar en niños con antecedente de prematuridad y muy bajo peso al nacimiento, época de la vida donde hasta la fecha los estudios de función pulmonar no eran habituales por una supuesta falta de colaboración del niño que hemos demostrado no es real. Las alteraciones detectadas en relación a la población normal son semejantes a las encontradas en edades posteriores aunque quizás más acusadas (232,368).

## 2.3 Factores determinantes de la función pulmonar a la edad de 4 -6 años

### 2.3.1 Factores antenatales

Determinados factores antenatales se han relacionado con el desarrollo de DBP, por ello, es lógico pensar que pueda existir igualmente una asociación con la función pulmonar a largo plazo. En nuestra cohorte, analizamos distintas variables antenatales y encontramos en el análisis univariante en relación al tipo de gestación (simple o múltiple), una reducción significativa de la FVC en aquellos procedentes de gestaciones múltiples, sin afectar a otros parámetros de la función pulmonar. El análisis multivariante puso de manifiesto que dicha relación estaba condicionada por otros factores, fundamentalmente una menor edad gestacional y mayor tasa de DBP en dicho subgrupo.

Otras condiciones antenatales como la enfermedad hipertensiva materna o la rotura prematura de membranas no mostraron influencia sobre la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años. Especial interés despierta analizar la posible influencia de la inflamación antenatal. A diferencia de otros estudios (23,113), no disponíamos de información relativa al estudio histopatológico de las placentas por lo que no se pudo analizar la asociación con corioamnionitis histológica; en cambio, si disponíamos de datos objetivos para definir el cuadro de corioamnionitis clínica. En el análisis de los factores de riesgo de DBP comprobamos que tras análisis multivariante, esta variable no se asociaba de forma independiente a un incremento del riesgo de DBP, ni en el grupo total ni en relación al sexo.

Cuando analizamos los parámetros de función pulmonar, el antecedente de corioamnionitis clínica se asociaba con una reducción significativa de parámetros de patrón obstructivo como el FEV0.75, FEV1 y FEF25-75, pero además de la FVC. Sin embargo, una vez más al realizar el análisis multivariante, a pesar de las notables diferencias encontradas en el univariante, no se logró demostrar una asociación entre la corioamnionitis clínica y ninguno de los parámetro de función pulmonar estudiados en el grupo total.

Sin embargo, la detección de diferencias significativas en algún parámetro de función pulmonar en función del sexo (FEF25-75 y FEF75), algo no esperable dado que se determinaron los z-score en función del sexo, etnia y edad, junto con la enorme discrepancia entre el análisis univariante y multivariante en relación a la corioamnionitis clínica, nos llevó a analizar la influencia de la inflamación antenatal en función del sexo. Sorprendentemente las diferencias encontradas en el análisis univariante desaparecían completamente en los varones y se mantenían todavía más acusadas en las mujeres para los mismos parámetros de función pulmonar.

Al realizar el análisis de regresión múltiple para el subgrupo de sexo femenino se pudo comprobar cómo la corioamnionitis clínica era junto a la DBP moderada – grave los dos únicos determinantes de la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años entre las variables consideradas, tanto para la FVC, FEV1, FEF25-75 y de forma destacada para el FEV0.75, modelo con el mayor coeficiente de determinación,  $R^2$  ajustado, lo que daba un mayor valor a los resultados obtenidos. En este modelo para FEV0.75, la necesidad de intubación en la sala de partos demostró ser igualmente otra variable independiente para la reducción dicho parámetro.

En relación a este hallazgo, un estudio reciente (386) encuentra una asociación independiente entre la corioamnionitis y la alteración de la función pulmonar en RNPT de sexo femenino en el primer año de vida mediante técnicas de función pulmonar bajo sedación como CTARVA. Este hallazgo no se encontró en varones. Se observó una reducción entre un 15-20% en el FEF50, FEF75 y FEF25-75 en la población femenina expuesta a inflamación intrauterina, concretamente aquellos parámetros que en nuestra cohorte diferían en función del sexo. Las razones para este efecto negativo selectivo en el sexo femenino y porque los varones podrían verse protegidos frente a la inflamación es todavía desconocido. Los resultados de dicho estudio en el primer año de vida, sugieren un “efecto masculinizador” de la corioamnionitis histológica ya que tras ajustar los resultados en función de la edad gestacional, las niñas no expuestas a corioamnionitis histológica presentaban flujos espiratorios mayores que los niños no expuestos (concretamente para FEF25-75) y esa diferencia se redujo drásticamente en los expuestos a corioamnionitis histológica.

La corioamnionitis, según Jones et al (386), parece estrechar esta ventaja ligada al sexo existente en el desarrollo pulmonar de los RNPT. En nuestra población, la corioamnionitis clínica parece tener un efecto ligado al sexo sobre la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años, sin embargo el supuesto “efecto masculinizador” no es tan evidente ya que aunque las niñas sin exposición prenatal a la inflamación presenta un incremento del FEV0.75 y FVC en relación a los varones no expuestos, estas diferencias en nuestro estudio no fueron estadísticamente significativas.

Estos hallazgos sobre la influencia de la corioamnionitis en la función pulmonar ligada al sexo no se presentan cuando se analiza la asociación entre corioamnionitis y DBP.

La administración antenatal de esteroides ha demostrado, como se ha señalado, un beneficio incontestable en cuanto a disminución del SDR, HIV, ECN y mortalidad en los RNPT pero no en cuanto a la tasa de DBP (111). Los estudios que analizan los efectos a largo plazo de los esteroides antenatales en la función pulmonar son limitados y los resultados contradictorios. Los primeros estudios, realizados en los años 70 – 80s y por lo tanto antes de la disponibilidad de surfactante, mostraron en su seguimiento, la ausencia de diferencias entre expuestos y no expuestos a esteroides antenatales en cuanto a volúmenes pulmonares, flujos y / o mecánica pulmonar, así como prevalencia de asma y / o sibilantes (390-393).

Posteriormente dos estudios en la era del surfactante mostraron un menor riesgo de asma en aquellos expuestos a esteroides antenatales (395,396). Sin embargo, un pequeño porcentaje recibió surfactante y la exposición a esteroides presentó mucha variabilidad.

Recientemente Nixon et al (397), en una cohorte de adolescentes con peso al nacimiento inferior a 1500 gramos, evaluó los efectos de los esteroides antenatales en la función pulmonar. El estudio reveló que la exposición antenatal, de igual manera que sobre el desarrollo de DBP, no proporcionaba beneficios a largo plazo en los resultados de función pulmonar, es más el grupo que recibió esteroides antenatales presentaba una prevalencia mayor de obstrucción de la vía aérea en base al porcentaje de sujetos con el cociente FEV1/FVC por debajo del LIN. Además en el grupo de adolescentes con peso

extremo al nacimiento existía una probabilidad de hasta 4 veces superior de presentar un cociente por debajo del LIN en aquellos expuestos a esteroides antenatales.

En relación a este factor antenatal, en el presente estudio no se encontró tampoco ningún beneficio a largo plazo en la función pulmonar, y de forma semejante a lo comunicado por Nixon et al (397) existía una reducción significativa de los parámetros que definen un patrón obstructivo, concretamente FEV0.75, FEF75, FEF25-75 y FEV0.75/FVC. En el análisis multivariante sobre la población total dicho efecto negativo se demostró como factor independiente a la hora de disminuir el FEV0.75 y FEF25-75. Como se señaló en el estudio de Nixon et al, el resultado negativo podría probablemente reflejar el efecto positivo de la administración de esteroides en la supervivencia de los RNPT más inmaduros.

En nuestra cohorte no encontramos diferencias en los parámetros de función pulmonar en relación a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). En recién nacidos a término con RCIU se ha descrito una mayor alteración de la función pulmonar a la edad de 8 – 9 años, tras ajustar otras variables, concretamente a nivel del FEV1 y FEF25-75 (398). En RNPT, Morsing et al (399) no encontró diferencias en la función pulmonar en relación al RCIU en el grupo total analizado, sin embargo, cuando estratificó por edad gestacional, en aquellos con una edad gestacional mayor a 26 semanas encontró una disminución significativa en el FEF25-75. En nuestra cohorte en el subgrupo con una edad gestacional mayor de 30 semanas se encontró una tendencia a una menor FVC en relación al RCIU, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.084$ ). La alteración de este parámetro podría representar el efecto negativo que la hipoxia crónica tiene sobre el normal desarrollo alveolar y vascular. De hecho en modelos animales (401) se ha demostrado una disminución de la capacidad pulmonar, así como de la complianza en relación a los controles.

### **2.3.2 Factores en el periodo neonatal**

La edad gestacional y el peso al nacimiento son dos parámetros fuertemente ligados a la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años. En el análisis univariante podemos comprobar cómo la edad gestacional y el peso se correlacionan de forma positiva tanto con la FVC como con parámetros de patrón obstructivo, concretamente FEV1, FEV0.75



y FEF25-75. Estos hallazgos eran esperables ya que los dos parámetros están claramente asociados con la evolución respiratoria ya en etapas precoces, concretamente con el desarrollo de DBP. El análisis multivariante, sin embargo, excluyó al peso como factor independiente de la función pulmonar y confirmó la influencia de la edad gestacional, si bien dicha influencia se veía limitada a los parámetros de patrón obstructivo, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75 y no así la FVC, que en nuestra cohorte se vio determinada de forma exclusiva por el antecedente de DBP moderada – grave. Esta asociación entre la prematuridad independientemente del desarrollo de DBP y el patrón obstructivo en la función pulmonar ha sido descrito a otras edades (11,362,363), una vez más en el presente estudio confirmamos este hecho por primera vez en edad preescolar.

No se encontró asociación entre el tipo de parto y la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años. En cambio aquellos niños con antecedente de haber precisado intubación en la sala de partos presentaban una disminución significativa de todos los parámetros de función pulmonar a excepción de los cocientes, no solamente de aquellos relativos a patrón obstructivo sino también se veía afectado la FVC. Sin embargo en el análisis multivariante, a pesar de que para varios parámetros mostró una tendencia a una asociación negativa, no se pudo demostrar que dicho antecedente se asociara de forma independiente a los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 años en el grupo total.

Sin embargo en el análisis multivariante realizado en el subgrupo de sexo femenino que tuvo como objetivo analizar la influencia de la corioamnionitis sobre la función pulmonar se comprobó que la intubación en la sala de partos era un factor independiente negativo para el FEV0.75, siendo éste además el modelo de regresión múltiple que resultó más robusto como probaba su coeficiente de determinación. El posible beneficio de una estrategia menos invasiva en la fase de estabilización inicial del RNPT más inmaduro se ha convertido en los últimos años en el objetivo de importantes ensayos clínicos, siendo los ensayos del grupo australiano (COIN) y de la NICHD (SUPPORT) los más representativos (158,159).

Los metaanálisis que han incluido este tipo de estudios han puesto de manifiesto en los últimos años que si bien la reducción absoluta del riesgo de DBP es discreta con el uso

del soporte no invasivo en la estabilización inicial, ésta era significativa (269,270). Hasta la fecha no hay estudios que evalúen este hecho en la evolución respiratoria a más largo plazo, siendo el presente trabajo observacional de nuestro grupo una primera aproximación; probablemente en los próximos años se conocerán datos de seguimiento de algunos de estos ensayos clínicos y lógicamente los estudios de función pulmonar podrán arrojar información muy interesante en este sentido.

Determinadas estrategias ventilatorias como el uso precoz de la CPAP nasal (268-270) y la ventilación con volumen controlado (274) han demostrado su beneficio a la hora de reducir, aunque en algunos casos de forma discreta, las tasas de DBP. Sin embargo no existen datos suficientes sobre las consecuencias a largo plazo en la función pulmonar del uso de las distintas estrategias ventilatorias en el periodo neonatal.

En este sentido, el presente trabajo, al tratarse de un estudio observacional no puede sacar conclusiones sobre si una modalidad ventilatoria es más efectiva que otra a la hora de mejorar los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 años. En nuestra cohorte la necesidad de soporte ventilatorio se asoció a una mayor alteración de la función pulmonar en edad preescolar, fundamentalmente el uso de soporte respiratorio invasivo y de forma particular la VAFO. El uso de soporte respiratorio invasivo se asoció a un descenso significativo de la FVC así como FEV1 y FEV0.75 a la edad de 4 – 6 años y no así los flujos espiratorios forzados (FEF).

En la misma línea, la necesidad de VAFO en algún momento durante el periodo neonatal, reflejando la mayor gravedad del cuadro respiratorio, también supuso una reducción de la FVC y los volúmenes FEV1 y FEV0.75, aunque no para los FEF. Este resultado aparentemente puede parecer contradictorio con el seguimiento a los 11 – 14 años del estudio UKOS (14). Como se ha señalado anteriormente, en esta investigación se analizó si la VAFO como estrategia ventilatoria inicial era eficaz a la hora de mejorar la evolución respiratoria, en términos de DBP. A pesar de que el estudio inicial no demostró un beneficio claro en reducción de incidencia de DBP (275,276), el seguimiento a los 11 – 14 años muestra que aquellos que recibieron VAFO frente a los que recibieron ventilación convencional, presentaban una función pulmonar superior (14). Hubo diferencias significativas a favor del grupo que recibió VAFO en relación a los parámetros FEF25, FEF50, FEV1 y relación FEV1/FVC, DLCO, capacidad vital y

resistencia respiratoria a 5 Hz; si bien es cierto que estas diferencias favorables encontradas en los test de función pulmonar no se acompañaban de diferencias a nivel de sintomatología respiratoria y necesidad de medicación. Lógicamente las diferencias con los resultados de nuestro trabajo se deben a que el estudio UKOS utilizó la VAFO como estrategia primaria de ventilación de cara a prevenir DBP, mientras que en nuestra cohorte el uso de VAFO refleja aquel segmento de la población estudiada que presentó un cuadro de SDR más grave, de manera que los resultados no pueden ser comparables.

Aproximadamente un 50% de nuestra población requirió soporte ventilatorio invasivo en algún momento de su evolución neonatal, sin embargo a los 7 días de vida, sólo un 25% precisaba dicho tipo de soporte. Esta variable, necesidad de soporte ventilatorio a los 7 días de vida, ha sido utilizada en algún estudio como el caso del ensayo SUPPORT (158) como resultado secundario a la hora de evaluar la respuesta a los distintos tipos de estrategias ventilatorias.

En nuestra cohorte la necesidad de soporte ventilatorio a los 7 días de vida se asoció a una reducción significativa tanto de parámetros de patrón obstructivo como el FEV1, FEV0.75 y FEF25-75 como de la propia FVC. De hecho a diferencia de otras variables ventilatorias, es la que mostró menor colinealidad en los modelos de regresión múltiple, y aunque presentó una tendencia en dichos modelos a asociarse con una reducción de los parámetros de función pulmonar, esta asociación en el análisis multivariante no fue significativa.

En la misma línea que en el contraste en función del uso de soporte respiratorio invasivo, el estudio de correlación en función de la duración de la ventilación, evidenció que ésta se asociaba de forma significativa a una reducción de la FVC, FEV1 y FEV0.75 a la edad de 4 – 6 años.

Cuando se analizó la influencia de haber recibido surfactante en el periodo neonatal en la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años, el efecto encontrado fue semejante que cuando se analizó la influencia de la VAFO. Aquellos niños con antecedente de haber recibido surfactante, representaban una población con mayor gravedad de SDR y a la edad de 4 – 6 años mostraban una reducción significativa tanto de parámetros de patrón obstructivo, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75, como de la FVC. Sin embargo en el análisis

multivariante esta asociación no se confirmó. Este resultado, por las características propias del estudio, no coincide con el resultado del estudio de Choukroun et al (11) que mostró un papel protector sobre la función pulmonar en edad escolar para la administración de surfactante al nacimiento.

Dos variables interesantes de analizar fueron la PCA y el antecedente de episodios de sepsis en el periodo neonatal. Como comprobamos, estos dos factores tuvieron un papel muy importante sobre la evolución respiratoria en el periodo neonatal ya que fueron los únicos que demostraron, tras el análisis multivariante, ser factores de riesgo independientes para DBP. La PCA hemodinámicamente significativa se asoció a un peor pronóstico en la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años, con importante afectación tanto de los parámetros de patrón obstructivo como de la FVC.

Al analizar la posible influencia de la cirugía de la PCA se pudo además comprobar que aquellos que precisaron cirugía presentaban una reducción significativa del FEF75 y FEF25-75 pero no de los demás parámetros de función pulmonar analizados en relación a aquellos con PCA hemodinámicamente significativa pero que no precisaron cirugía. El análisis multivariante, en cambio no logró demostrar que la PCA ni la necesidad de cirugía tuvieran una asociación independiente con los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 meses. Estos resultados no pudieron ser contrastados con otros estudios ya que los estudios de función pulmonar en niños con antecedente de prematuridad no han evaluado este hecho.

En relación al antecedente de episodios de sepsis durante el periodo neonatal, variable igualmente relacionada de forma independiente con el desarrollo de DBP, encontramos una reducción significativa de los parámetros de patrón obstructivo y de la FVC, de una manera semejante a la PCA. Una vez más el análisis multivariante descartó esta asociación.

### **2.3.3 Evolución respiratoria hasta la edad de 4 – 6 años**

A partir del cuestionario clínico de patología respiratoria se analizó el antecedente de bronquitis de repetición. Resulta muy significativo que hasta un 48.1% de la población a

estudio presentaba dicho antecedente; y de este subgrupo en el momento de evaluación un 34.9% siguiera presentando episodios de bronquitis de repetición.

La mayoría de los estudios de función pulmonar realizados en RNPT muestran la existencia de un patrón obstructivo (mas / menos restrictivo en los casos de DBP moderada – grave), lo que refuerza la posible asociación entre el nacimiento prematuro y el posterior desarrollo de bronquitis de repetición y asma. Como se señaló, el asma es una de las más frecuentes enfermedades crónicas durante la infancia y su asociación con el nacimiento prematuro tiene una relevancia significativa desde el punto de vista de salud pública teniendo en cuenta el incremento de la incidencia de ambas entidades (402,403).

En nuestro estudio, no encontramos una correlación significativa entre la edad gestacional y el peso al nacimiento con el desarrollo de un cuadro de bronquitis de repetición, encontrándose únicamente una tendencia a un mayor riesgo en el caso de diagnóstico previo de DBP o DBP moderada – grave. En este último caso el riesgo de desarrollar bronquitis de repetición era de 2.49 veces superior a aquellos sin DBP moderada – grave, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.063$ ).

Sin embargo la asociación parece evidente en base a los múltiples estudios epidemiológicos existentes. Concretamente un reciente metaanálisis que incluyó un total de 30 estudios epidemiológicos (400) encontró una mayor probabilidad de desarrollar asma / sibilantes recurrentes tras un nacimiento prematuro (OR: 1.46; IC 95%, 1.29 – 1.65), siendo el riesgo más elevado entre aquellos nacidos con menos de 32 semanas de gestación, donde la probabilidad ajustada se incrementaba hasta 3 veces más que en la población general. Además este metaanálisis demostraba que la asociación entre prematuridad y asma se mantenía con la edad, a diferencia de lo que otros estudios habían postulado previamente (405); lo que sugería que las consecuencias a nivel pulmonar de nacer prematuro tienden a persistir a lo largo de la vida. Probablemente en los próximos años hablaremos cada vez más frecuentemente de la asociación entre la prematuridad y la enfermedad obstructiva crónica del adulto.

La alta tasa de bronquitis de repetición en la cohorte a estudio, obligó a analizar la posible influencia de esta variable, y no sólo aquellas antenatales y de evolución en el periodo neonatal, en la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años. Como era esperable, se pudo comprobar que aquellos niños con antecedente de episodios de bronquitis de repetición en la primera infancia presentaban una reducción significativa, aunque no tan acusada, como en aquellos con DBP, de los parámetros de patrón obstructivo, tanto FEV1, FEV0.75, FEF25-75 y FEF75. En cambio para la FVC, aunque mostró una tendencia a una mayor reducción en este subgrupo, sus diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por el contrario, no hubo diferencias en la función pulmonar entre aquellos en los que a la edad de 4 – 6 años persistía la clínica respecto de aquellos que no habían vuelto a presentar nuevos episodios.

Si bien es cierto que esta asociación con la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años parecía no verse influenciada por otras variables, al no haberse encontrado variables perinatales y de evolución neonatal que se asociaran de forma significativa con un mayor riesgo de presentar bronquitis de repetición, a excepción de la tendencia no significativa vista para DBP, era obligado confirmar este resultado mediante un modelo multivariante. En dicho modelo se pudo comprobar que el antecedente de bronquitis de repetición si constituía un factor de riesgo independiente de padecer un mayor deterioro del FEV1 y FEV0.75, es decir, de aquellos parámetros propios de patrón obstructivo. El peso, dentro del modelo, fue menor que para DBP moderada – grave, pero igualmente significativo.

#### **2.3.4 Displasia broncopulmonar y función pulmonar a la edad de 4 – 6 años**

El cuadro de DBP durante la infancia se caracteriza por un patrón complejo de problemas respiratorios. Como sabemos, durante el primer año destacan las exacerbaciones respiratorias, causadas principalmente por las infecciones víricas (364). Más allá de la primera infancia, la situación clínica de los supervivientes de DBP generalmente mejora y sus síntomas se vuelven menos graves, aunque los síntomas respiratorios suelen ser frecuentes durante la edad preescolar. En esta etapa no existen estudios que evalúen su función pulmonar.

En edad escolar, los niños con DBP suelen presentar signos sugestivos de asma y de hecho precisan más frecuentemente medicación para el asma que los controles a término al nacimiento (229). La mayor frecuencia de clínica asmática está también descrita en adolescentes (229). Durante la edad adulta existen datos muy limitados sobre la salud respiratoria y se refieren generalmente a casos con la “vieja DBP” pero que sugieren que incluso los adultos supervivientes de DBP tienen con mayor frecuencia síntomas respiratorios (365). De hecho se ha comunicado hiperreactividad bronquial y una mala tolerancia al ejercicio en adultos con antecedente de DBP.

El principal objetivo del presente estudio fue determinar si la definición de DBP, en base a la necesidad de oxígeno mayor de 28 días y su graduación a las 36 semanas de edad postmenstrual, eran predictores adecuados de la función pulmonar en edad preescolar, etapa de la vida carente de estudios de estas características. Cuando se compararon los parámetros de función pulmonar entre aquellos niños con antecedente de DBP y sin el mismo se pudo comprobar que esta condición, la DBP (necesidad de oxígeno de más de 28 días) era la única condición neonatal que se asociaba con una alteración global de todos los parámetros de función pulmonar a la edad de 4 – 6 años, tanto a nivel de parámetros de patrón obstructivo, especialmente el FEV0.75 y FEF25-75 que se situaban próximos a -2 DS, pero además a nivel de la FVC, en este caso a -1 DS.

Cuando se realizó el mismo contraste, pero en este caso en base a su graduación en DBP moderada – grave, el grado de alteración fue mucho mayor, especialmente de los parámetros de patrón obstructivo con un FEV0.75 que se situaba en -2.63 DS, pero sin olvidar la importante afectación de la FVC que se situaba a -1.82 DS y que traducía un importante compromiso también restrictivo. En este caso los cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC que se utilizan igualmente para valorar el patrón obstructivo no presentaron diferencias significativas en relación al grupo sin DBP moderada – grave, lógicamente en relación a la importante afectación no sólo obstructiva sino además restrictiva. Estos datos de nuestro estudio coinciden con los de vom Hove (368) que muestra en una población de edad escolar (edad media de 9.5 años), como los RNPT con historia de DBP presentan con mayor frecuencia anomalías de la función pulmonar y síntomas respiratorios que los correspondientes controles de la misma edad gestacional pero sin historia de DBP. Todos los parámetros sugestivos de patrón

obstrutivo (FEV1, FEF50), así como la FVC estaban significativamente disminuidos en relación a los controles sin historia de DBP, de forma semejante a lo que nuestro grupo ha detectado con 3 – 5 años menos.

Estas diferencias tan notables entre los niños con y sin antecedente de DBP, nos obligaba a clarificar si se debían de forma independiente a la propia DBP o por el contrario otras variables del periodo antenatal y neonatal podían estar influyendo directamente y mediando el supuesto efecto de la propia DBP, además no podemos olvidar el posible efecto sobre la función pulmonar de los episodios de bronquitis de repetición en la primera infancia.

Por todo ello se llevó a cabo un modelo de regresión múltiple y seleccionamos aquellos modelos que presentaban un coeficiente de determinación ajustado adecuado como fue el caso para la FVC, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75, siempre y cuando la variable DBP era seleccionada en su grado moderado – grave. De esta manera pudimos comprobar que el antecedente de DBP moderada – grave era el único factor de riesgo independiente para todos los parámetros de función pulmonar estudiados. De manera que cuando dicho antecedente estaba presente podíamos prever un pronóstico más sombrío en cuanto a función pulmonar. Además, como hemos señalado, esta asociación no sólo se presentaba para los parámetros propios de patrón obstructivo, FEV1, FEV0.75 y FEF25-75, sino además para la propia FVC; definiendo por lo tanto un patrón mixto en cuanto a deterioro de la función pulmonar en esta población.

El modelo presentado mostró como para la FVC, la DBP moderada – grave es el único de los parámetros estudiados que puede predecir una alteración de dicho parámetro y nos permitía concluir lo ya visto en el análisis univariante; en la población de RNPT con un peso inferior a 1500 gramos y/o menos de 32 semanas de gestación al nacimiento, sólo el desarrollo de DBP moderada – grave condicionaba un futuro patrón restrictivo a la edad de 4 – 6 años.

En cambio para FEV1, FEV0.75 y FEF25-75, aunque la DBP moderada – grave seguía siendo el principal factor de riesgo independiente para presentar un deterioro de dichos parámetros a la edad de 4 – 6 años, otros factores se añadían, como es el caso de la edad gestacional, de manera que a menor edad gestacional, mayor alteración de FEV1,



FEV0.75 y FEF25-75, lo que nos permite concluir que la prematuridad independientemente del desarrollo de DBP se asociaba con una alteración de parámetros de patrón obstructivo.

Como se ha señalado con anterioridad, junto a la DBP moderada – grave y la edad gestacional, la presencia de episodios de bronquitis de repetición durante la primera infancia también se asociaba de forma independiente con alteración de parámetros de patrón obstructivo, concretamente FEV1 y FEV0.75.

Finalmente, el modelo de regresión múltiple nos permitió comprobar que el antecedente de la administración antenatal de esteroides, no sólo no resultaba beneficiosa a largo plazo en la función pulmonar, de igual manera que como se conocía con el desarrollo de DBP, sino que además aparentemente en el presente estudio constituía un factor de riesgo independiente de mayor alteración de la función pulmonar, concretamente del FEV0.75 (no así FEV1, probablemente debido a la menor muestra disponible) y FEF25-75.

Además el análisis realizado en función del sexo, como ya se ha señalado, nos permitió demostrar la influencia de la corioamnionitis en la función pulmonar ligada al sexo femenino, junto a la propia DBP moderada – grave.

Otro dato significativo, fue el comportamiento de aquellos niños con antecedente de DBP leve, en este caso se pudo apreciar que el grado de afectación de los parámetros de patrón obstructivo era significativamente mayor que aquellos sin DBP; en cambio en relación a los niños con antecedente de DBP moderada – grave, además de que estos últimos presentaban una mayor alteración global de todos los parámetros (a excepción de los cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC), los niños con antecedente de DBP leve no presenta alteración de la FVC, de manera que el patrón restrictivo era exclusivo de la DBP moderada – grave.

A pesar de que no son muchos los estudios de seguimiento existentes, este deterioro de la función pulmonar ligado al antecedente de DBP parece persistir a lo largo de la infancia, adolescencia y edad adulta (232,233,370), sin cambios significativos en los parámetros lo que refleja una clara limitación del flujo aéreo, e incluso con una

tendencia a un deterioro progresivo en la función pulmonar de aquellos que presentan una obstrucción del flujo aéreo más grave durante la infancia (233). De hecho como ya señalamos, una cohorte australiana presentó un descenso progresivo del cociente FEV1 / FVC durante la adolescencia, lo que puede reflejar un deterioro precoz en su salud respiratoria (232). Y ya entrados en edad adulta, un estudio irlandés (371) demuestra como adultos supervivientes de DBP con una edad media de 24 años presentaban un riesgo dos veces superior de presentar sibilantes y hasta tres veces más necesidad de usar tratamientos relacionados con el asma que los controles (RNPT sin antecedente de DBP). Además presentaban un FEV1 y un FEF25-75 significativamente menores que los controles.

Estos hallazgos enfatizan la necesidad de seguimiento de los supervivientes de DBP hasta la edad adulta y de minimizar su exposición a factores de riesgo asociados con un deterioro más rápido en la función pulmonar, como puede ser el caso del tabaco. Probablemente, aunque todavía no se haya podido demostrar, estamos ante uno de los posibles factores de riesgo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica del adulto.

### **3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La primera limitación del estudio fue su carácter observacional retrospectivo a la hora de seleccionar la cohorte a estudio, sin embargo salvo algún ensayo clínico aislado que trató de evaluar en el periodo neonatal una estrategia ventilatoria en el resultado DBP (14, 275, 276) y que posteriormente se hizo seguimiento de la función pulmonar a la edad de 11 – 14 años, la mayoría de estudios, aunque a otras edades, establecen criterios semejantes en la selección. Cuando se realizó el cálculo del tamaño muestral necesario para detectar como diferencias significativas, 0.5 DS entre niños con antecedente de DBP y sin él, teniendo en cuenta la prevalencia de DBP en nuestra unidad, se estimó una muestra necesaria de 112 niños, que con un porcentaje de posibles pérdidas del 30%, tenía que alcanzar un total de 145. Al realizar la selección sobre un total de 197 niños, finalmente se pudo estudiar a un total de 132, sin embargo la falta de idoneidad de algunos estudios espirométricos redujo la muestra a 119 y para algún parámetro como FEV1 a 104, en este caso por debajo del tamaño muestral estimado. Sin embargo,

una vez realizado el análisis estadístico, la mayor diferencia entre los grupos a estudio mitigó este problema metodológico.

Otra limitación del estudio fue que durante las fechas en las que los niños reclutados nacieron, no se aplicaba la definición fisiológica de DBP ya que en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Miguel Servet no se realizaba el test de reducción de oxígeno que si se practica en la actualidad, y que en algún niño puede suponer un cambio en la graduación de DBP moderada a DBP leve.

Por último, en la actualidad, los casos de DBP grave son tan reducidos en número que no fue posible diferenciar en el análisis DBP moderada de DBP grave, si bien es cierto que la mayoría de estudios tanto en el periodo neonatal como posteriormente de evaluación de la función pulmonar suelen agrupar también en DBP moderada – grave.

#### **4. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS**

Dado que la mayoría de los estudios de función pulmonar en RNPT son transversales y que la posible evolución de la función pulmonar a lo largo de la infancia, adolescencia y edad adulta se ha estimado en base a poblaciones distintas estudiadas en cada una de dichas etapas, uno de los objetivos de futuro será el seguimiento de la función pulmonar de la población estudiada en edad preescolar, tanto en edad escolar (aproximadamente 7 – 9 años), adolescencia y finalmente al inicio de la edad adulta. La información sobre la persistencia o no de las alteraciones detectadas en la función pulmonar a lo largo de los años tendrá mucho más valor al tratarse de la misma población bajo un estudio longitudinal.

Por último, la influencia de determinadas variables antenatales como la corioamnionitis clínica y la administración antenatal de esteroides, precisan estudios con muestras más amplias para poder conocer si los hallazgos detectados y que también otros grupos han comunicado (386,397), pueden ser tomados realmente en consideración.



***CONCLUSIONES***

---



1. La espirometría forzada incentivada es un método idóneo para valorar la función pulmonar en niños en edad preescolar con antecedente de haber nacido con un peso menor de 1500 gramos y/o menos de 32 semanas de edad gestacional. El acortamiento del tiempo de espiración forzada obliga a utilizar el FEV0.75 en lugar del FEV1, a diferencia de lo que ocurre en edad escolar, adolescencia y en el adulto.
2. Los recién nacidos con un peso menor de 1500 gramos y/o menos de 32 semanas de edad gestacional presentan a la edad de 4 – 6 años una reducción significativa de todos los parámetros de función pulmonar, respecto a la población de referencia de la “Global Lung Initiative 2012”, siendo estas diferencias sobre todo más acusadas en relación al FEV0.75 y FEF25-75, parámetros que reflejan el predominio de un patrón obstructivo ligado a la prematuridad y muy bajo peso al nacimiento.
3. Al subdividir la población en función del diagnóstico de DBP, aquellos sin DBP presentan una alteración de patrón obstructivo sin afectación restrictiva (FVC normal).
4. Los niños con antecedente de DBP leve presentan un mayor grado de alteración de los parámetros de función pulmonar que aquellos sin DBP, pero al igual que estos últimos no presentan afectación restrictiva a la edad de 4 – 6 años.
5. En la población de recién nacidos con un peso menor de 1500 gramos y/o menos de 32 semanas de edad gestacional que desarrollaron un cuadro de DBP moderada – grave, el patrón obstructivo es igualmente el predominante, sin embargo, esta condición neonatal es la única que condiciona de forma independiente la existencia de un patrón restrictivo a la citada edad.
6. En el modelo predictivo desarrollado para cada parámetro de función pulmonar, la DBP moderada – grave fue el único factor independiente asociado a todos los parámetros de función pulmonar.
7. La edad gestacional se asocia, de forma independiente, en el modelo predictivo con todos los parámetros que definen el patrón obstructivo.

8. El antecedente de bronquitis de repetición durante la primera infancia también se asoció de forma independiente con alteración de parámetros de patrón obstructivo en el modelo predictivo, concretamente con FEV1 y FEV0.75.

9. La administración antenatal de esteroides no sólo no resulta beneficiosa a largo plazo en la función pulmonar, como ocurre con el desarrollo de DBP, sino que además aparentemente constituye un factor de riesgo independiente de mayor alteración de la función pulmonar, concretamente del FEV0.75 y FEF25-75.

10. En nuestra población la corioamnionitis clínica tiene un efecto negativo sobre la función pulmonar a las edad de 4 – 6 años ligado al sexo femenino.



## ***BIBLIOGRAFÍA***

---



1. WHO. Preterm birth [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014.[Available 7-7-2015 from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>].
2. INE. Fenómenos demográficos. Movimiento natural de la población [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2015. [Available 7-7-2015 from: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe304&file=inebase&L>]
3. Moss TJ. Respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 280-4.
4. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
5. St John EB, Nelson KG, Cliver SP, Bishnoi RR, Goldenberg RL. Cost of neonatal care according to gestational age at birth and survival status. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 170-5.
6. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 488-92.
7. SENeo. Red SEN1500 [Internet]. Valencia: Sociedad Española de Neonatología, 2015. [Available 7-7-2015 from: <http://gandalf09.informance.es/SEN1500/Inicio2.jsp>].
8. García P, San Feliciano L, Benito F, García R, Guzmán J, Salas S, et al. Evolución a los 2 años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos con peso inferior o igual a 1500 g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal SEN1500. *An Pediatr* 2013; 79: 279-87.
9. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr* 1998; 133: 188-92.
10. Lista G, Castodi F, Bianchi S, Lupo E, Caviglioli F, Farolfi A, et al. Lung function and respiratory health at school age in ventilated very low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 275-8.
11. Choukroun ML, Feghali H, Vautrat S, Marquant F, Nacka F, Leroy V, et al. Pulmonary outcome and its correlates in school – aged children born with a gestational age  $\leq$  32 weeks. *Respir Med* 2013; 107: 1966-76.
12. Cano A, Payo F. Lung function and airway responsiveness in children and adolescents after hyaline membrane disease: a matched cohort study. *Eur Respir J* 1997; 10: 880-5.
13. Kilbride HW, Gelatt MC, Sabath RJ. Pulmonary function and exercise capacity for ELBW survivors in preadolescence: effect of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 2003; 143: 488-93.

14. Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N, et al. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med* 2014; 370: 1121-30.
15. Pringle KC. Human fetal lung development and related animal models. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29: 502-13.
16. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3: CD000065.
17. Soll R. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001079.
18. Soll R, Morley C. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2: CD000510.
19. Soll R. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD000511.
20. Jobe AH, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 825-46.
21. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Kovar J, Sly PD. Lung morphometry after repetitive antenatal glucocorticoid treatment in preterm sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1437-43.
22. Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Blyth K, Gilbert GL. Role of ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F162-7.
23. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom Bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210-5.
24. Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, Sly P, Ervin MG, Bachurski C, et al. Effects of antenatal endotoxin and glucocorticoids on the lungs of preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 401-8.
25. Bachurski CJ, Ross GF, Ikegami M, Kramer BW, Jobe AH. Intra-amniotic endotoxin increases pulmonary surfactant proteins and induces SP-B processing in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L279-85.
26. Kramer BW, Moss TH, Willet KE, Newnham JP, Sly PD, Kallapur SG, et al. Dose and time response after intraamniotic endotoxin in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 982-8.
27. Moss TJ, Nitsos I, Kramer BW, Ikegami M, Newnham JP, Jobe AH. Intra-amniotic endotoxin induces lung maturation by direct effects on the developing respiratory tract in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1059-65.

28. Nitsos I, Moss TJ, Cock ML, Harding R, Newnham JP. Fetal responses to intra-amniotic endotoxin in sheep. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 80-5.
29. Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, Moss TH, Gore Ervin M, Padbury JF, et al. Endotoxin – induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1656-61.
30. Willet KE, Kramer BW, Kallapur SG, Ikegami M, Newnham JP, Moss TJ, et al. Intra-amniotic injection of IL-1 induces inflammation and maturation in fetal sheep lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L411-20.
31. Ikegami M, Moss TJ, Kallapur SG, Mulrooney N, Kramer BW, Nitsos I, et al. Minimal lung and systemic responses to TNF-alpha in preterm sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L121-9.
32. Newnham JP, Moss TJ, Padbury FJ, Willet KE, Ikegami M, Ervin MG, et al. The interactive effects of endotoxin with prenatal glucocorticoids on short-term lung function in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 190-7.
33. Foix-L'hélias L, Baud O, Lenclen R, Kaminski M, Lacaze-Masmonteil T. Benefit of antenatal glucocorticoids according to the cause of very premature birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F46-8.
34. Moss TJ, Newnham JP, Willett KE, Kramer BW, Jobe AH, Ikegami M. Early gestational intra-amniotic endotoxin: lung function, surfactant, and morphometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 805-11.
35. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-68.
36. Coalson JJ, Kuehl TJ, Escobedo MB, Hilliard JL, Smith F, Meredith K, et al. A baboon model of bronchopulmonary dysplasia. II. Pathologic features. *Exp Mol Pathol* 1982; 37: 335-50.
37. Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NIH Workshop summary: bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
38. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1333-46.
39. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38.
40. Young KC, Del Moral T, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E. The association between early tracheal colonization and bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2005; 25: 403-7.

41. 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.
42. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641-3.
43. Jobe AH. Glucocorticoids, inflammation and the perinatal lung. *Sem Neonatol* 2001; 6: 331-42.
44. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Newnham J, Brennan S, Sly PD. Antenatal endotoxin and glucocorticoid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Res* 2000; 48: 782-8.
45. Kallapur SG, Nitsos I, Moss TJ, Kramer BW, Newnham JP, Ikegami M, Jobe AH. Chronic endotoxin exposure does not cause sustained structural abnormalities in the fetal sheep lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L966-74.
46. Yoder BA, Siler-Khodr T, Winter VT, Coalson JJ. High-frequency oscillatory ventilation: effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1867-76.
47. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, and Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1: CD000104.
48. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26-30.
49. Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002; 52: 387-92.
50. Ballard PL, Merrill JD, Godinez RI, Godinez MH, Truog WE, Ballard RA. Surfactant protein profile of pulmonary surfactant in premature infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1123-8.
51. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, Hibbs AM, Godinez RI, Godinez MH, et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res* 2004; 56: 918-26.
52. McMillan DD, Singhal N, Shukla AK, Schurch S. Traqueal aspirate surface tension in babies with hyaline membrane disease: effects of synthetic surfactant replacement. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 173-82.
53. Ainsworth SB, Beresford MW, Milligan DW, Shaw NJ, Matthews JN, Fenton AC, et al. Pumactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25-29 weeks' gestation: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1387-92.

54. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1793-9.
55. Sánchez-Luna M, Moreno J, Botet F, Fernández JR, Herranz G, Rite S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Esp (Barc)* 2013; 79: 262.e1-6.
56. Hawker JM, Reynolds EOR, Taghizadeh A. Pulmonary surface tension and pathological changes in infants dying after respiratory treatment for severe hyaline membrane disease. *Lancet* 1967; 2: 75-7.
57. Nelson NM. Chronology, morphology and physiology of pulmonary oxygen toxicity. En: Lucey JF, editor. *Problems of neonatal intensive care units. Report of the 59<sup>th</sup> Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus: Ross Laboratories; 1969. p. 44.
58. Pusey VA, MacPherson RI, Chernick V. Pulmonary fibroplasia following prolonged artificial ventilation of newborn infants. *Can Med Assoc J* 1969; 100: 451-7.
59. Jobe AH. The new BPD Neo Reviews 2006; 7: e531-45.
60. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 623-61.
61. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999; 103: 759-65.
62. Krauss AN, Klain DB, Auld PA. Chronic pulmonary insufficiency of prematurity (CPIP). *Pediatrics* 1975; 55: 55-8.
63. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 85: 819-23.
64. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979; 85: 851-5.
65. Workshop on bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979; 95: 815-920.
66. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-32.
67. McCarthy MUS. Recommendations for antenatal corticosteroids. *Lancet* 1994; 343: 726.
68. López ES, Rodríguez EM, Navarro CR, Sánchez-Luna M. Initial respiratory management in preterm infants and bronchopulmonary dysplasia. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 823-7.

69. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 725-31.
70. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353-60.
71. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, 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; 126: 443-56.
72. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443-56.
73. Mai XM, Gäddlin PO, Nilsson L, Finnström O, Björkstén B, Jenmalm MC, et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 184-92.
74. Schmalisch G, Wilizki S, Roehr CC, Proquitté H, Bühner C. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age. *BMC Pediatr* 2012; 12: 37.
75. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2003; 23: 451-6.
76. Walsh MC; Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. NICHD Neonatal Research Network: Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004; 114: 1305-11.
77. Di Fiore JM, Walsh M, Wrage L, Rich W, Finer N, Carlo WA, et al. Low oxygen saturation target range is associated with increased incidence of intermittent hypoxemia. *J Pediatr* 2012; 161: 1047-52.
78. STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295-310.
79. 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; 1: CD001077.
80. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. SUPPORT study group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1959-69.



81. Stenson P, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. UK and Australian and New Zealand BOOST II trials. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2011; 364: 1680-2.
82. Ambalavanan N, Walsh M, Bobashev G, Das A, Levine B, Carlo WA, et al. Intercenter differences in bronchopulmonary dysplasia or death among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2011; 127: e106-16.
83. Balinotti JE, Chakr VC, Tiller C, Kimmel R, Coates C, Kisling J, et al. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1093-7.
84. Fakhoury KF, Sellers C, Smith EO, Rama JA, Fan LL. Serial measurements of lung function in a cohort of young children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2010; 125: e1441-7.
85. Ryan RM. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification. *J Perinatol* 2006; 26: 207-9.
86. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care* 2009; 54: 1252-62.
87. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 115.e1-9.
88. Isamaya T, Lee SK, Mori R, Kusada S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics* 2012; 130: e957-65.
89. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012; 129: 1019-26.
90. Walsh M, Laptook A, Kazzi SN, Engle WA, Yao Q, Rasmussen M, et al. A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams. *Pediatrics* 2007; 119: 876-90.
91. Payne NR; LaCorte M, Karna P, Chen S, Finkelstein M, Goldsmith JP, 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: S73-7.
92. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, 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: e936-44.
93. Choi CW, Kim BI, Kim EK, Song ES, Lee JJ. Incidence of bronchopulmonary dysplasia in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 914-21.

94. Rojas MX, Rojas MA, Lozano JM, Rondón MA, Charry LP. Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors. *ISRN Pediatr* 2012; 2012: 1-9.
95. 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.
96. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, et al. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 2005; 146: 469-73.
97. Fanaroff A, Stoll B, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 147.e1-8.
98. Botet F, Figueras-Aloy J, Miracle-Echegoyen X, Rodríguez-Miguélez JM, Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X. Trends in survival among extremely-low-birth-weight infants (less than 1000 g). *BMC Pediatr* 2012; 12: 63-70.
99. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two births cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012; 345: e7976.
100. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 786-90.
101. Darlow BA, Horwood LJ. Chronic lung disease in very low birth weight infants: a prospective population-based study. *J Pediatr* 1992; 28: 301-5.
102. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 942-9.
103. Palta M, Babbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *J Pediatr* 1991; 119: 285-92.
104. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perrit R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol* 2008; 28: 420-6.
105. Antonucci R, Contu P, Porcella A, Atzeni C, Chiappe S. Intrauterine smoke exposure: a new risk factor for bronchopulmonary dysplasia? *J Perinat Med* 2004; 32: 272-7.
106. Nickerson BG, Taussig LM. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1980; 65: 1140-4.

107. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 479-85.
108. Somaschini M, Castiglioni E, Volonteri C, Corsi M, Ferrari M, Carrera P. Genetic predisposing factors to bronchopulmonary dysplasia: preliminary data from a multicentre study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: S127-30.
109. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28<sup>th</sup> week of gestation. *Pediatrics* 2009; 124: e450-8.
110. Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Pared R, Moore M. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr* 2001; 138: 198-204.
111. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD004454.
112. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011; 306: 2348-58.
113. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproductibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 435-48.
114. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero D. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
115. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 1314-9.
116. Onderdonk AB, Delaney ML, DuBois AM, Allred EN, Leviton A. Detection of bacteria in placental tissues obtained from extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: e111-7.
117. Oh KJ, Lee KA, Sohn YK, Park CV, Hong JS, Romero R, et al. Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: e211-8.
118. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection an prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7: 259-74.
119. Jobe A. Effects of Chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin Perinatol* 2012; 39: 441-57.

120. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS ONE* 2008; 3: e3056.
121. Andrews WW, Goldenberg RL, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. 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.
122. Kasper DC, Mechtler TP, Bohm J, Petricevic L, Gleiss A, Sparsner J, et al. In utero exposure to *Ureaplasma* spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *J Perinatal Med* 2011; 39: 331-6.
123. Richardson CJ, Pomerance JJ, Cunningham MD, Gluck L. Acceleration of fetal lung maturation following prolonged rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 1115-8.
124. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetus inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F13-6.
125. Hitti J, Krohn MA, Patton DL, Tarczy-Hornoch P, Hillier SL, Cassen EM, et al. Amniotic fluid tumor necrosis factor- $\alpha$  and the risk of respiratory distress syndrome among preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 50-6.
126. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1162-6.
127. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: e371-6.
128. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1033-9.
129. 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: F8-17.
130. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1124-31.
131. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.

132. Laughon M, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1715-22.
133. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002; 140: 171-6.
134. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very low birth weight infants. *N Engl J Med* 2007; 356: 2165-75.
135. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low birth weight and very preterm infants. *JAMA* 2010; 304: 992-1000.
136. Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, Korvenranta E, Korvenranta H, Linna M, et al. The effect of birth in secondary or tertiary level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth-register study. *Pediatrics* 2007; 119: e257-63.
137. Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ, Kominski GF, Ortega AN, Needleman J. The effect of neonatal intensive care level and hospital volume on mortality of very low birth weight infants. *Med Care* 2010; 48: 635-44.
138. Rite S, Fernández JR, Echániz I, Botet F, Herranz G, Moreno J, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 51.e1-11.
139. Moreno J, Thió M, Salguero E, Rite S, Fernandez JR, Echániz I, et al. Recomendaciones sobre transporte neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 117.e1-7.
140. Shlossman PA, Manley JS, Sciscione AC, Colmorgen GH. An analysis of neonatal morbidity and mortality in maternal (in utero) and neonatal transports at 2434 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1997; 14: 449-56.
141. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DS, Chien LY, Lee SK. Survival, morbidity and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 220-6.
142. Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klebermass K, Weninger M, Nardi A, Langer M. Perinatal mortality and morbidity. Comparison between maternal transport, neonatal transport and inpatient antenatal treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 113-8.
143. Palmer KG, Kronsberg SS, Barton BA, Hobbs CA, Hall RW, Anand KJ. Effect of inborn versus outborn delivery on clinical outcomes in ventilated preterm neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *J Perinatol* 2005; 25: 270-5.
144. Warner B, Musial MJ, Chenier T, Donovan E. The effect of birth hospital type on the outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 35-41.

145. Björklund LH, Ingimarsson J, Curstedt T. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lungs. *Pediatr Res* 1997; 42: 348-55.
146. Mokres LM, Parai K, Hilgernforff A, Ertsey R, Alvira CM, Rabinovitch M, et al. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lung of newborn mice. *Am J Physiol* 2010; 298: L23-5.
147. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000; 105: 1194-201.
148. Froese AB. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome: let's get it right this time. *Crit Care Med* 1997; 25: 906-8.
149. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation and chronic lung disease. *Pediatrics* 2009; 124: e439-49.
150. Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, Allen JR, Savani RC, Wyckoff MH. Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. *Pediatrics* 2013; 132: e1488-96.
151. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2010; 126: e1400-13.
152. Rabi Y, Singhal N, Nettel-Aguirre A. Room-air versus oxygen administration for resuscitation of preterm infants: the ROAR study. *Pediatrics* 2011; 128: e374-81.
153. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwing L, Simpson JM. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003; 349: 959-67.
154. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2111-20.
155. The BOOST II United Kingdom, Australia and New Zeland Colaborative Groups. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 2094-104.
156. DeMauro SB, Roberts RS, Davis P, Alvaro R, Bairam A, Schmidt B. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2011; 159: 546-50.

157. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5980.
158. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1970-9.
159. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358: 700-8.
160. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: e1402-9.
161. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, De Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011; 128: e1069-76.
162. te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics* 2007; 120: 322-9.
163. Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. In: Friedman WF, Lesch M, Sonnenblick EH, eds. *Neonatal Heart Disease*. Grune and Stratton; New York: 1972. p. 21-49.
164. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr* 2007; 151: 624-8.
165. Clyman RI, Jobe A, Hemann MA, Ikegami M, Roman C, Payne B, et al. Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J Pediatr* 1982; 100: 101-7.
166. Alpan G, Clyman RI. Cardiovascular effects of surfactant replacement with special reference to the patent ductus arteriosus. In: Robertson B, Taeusch HW, eds. *Surfactant Therapy for Lung Disease: Lung Biology in Health and Disease*. Marcel Dekker, Inc; New York: 1995. p. 531-45.
167. Raju TNK, Langerberg P. Pulmonary haemorrhage and exogenous surfactant therapy – a metaanalysis. *J Pediatr* 1993; 123: 603-10.
168. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013; 37: 102-7.
169. Ikegami M, Jacobs H, Jobe A. Surfactant function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983; 102: 443-47.

170. Alpan G, Scheerer R, Bland RD, Clyman R. Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. *Pediatr Res* 1991; 30: 616-21.
171. Nelin LD, Wearden ME, Welty SE, Hansen TN. The effect of blood flow and left atrial pressure on the DLCO in lambs and sheep. *Respir Physiol* 1992; 88: 333-42.
172. Clyman RI. Commentary: Recommendations for the postnatal use of indomethacin. An analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996; 128: 601-7.
173. Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborn with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. *Biol Neonate* 1980; 38: 96-105.
174. Szymankiewicz M, Hodgman JE, Siassi B, Gadzinowski J. Mechanics of breathing after surgical ligation of patent ductus arteriosus in newborns with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2004; 85: 32-6.
175. Brown E. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979; 95: 865-6.
176. Cotton RB, Stahlman MT, Berder HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978; 93: 647-51.
177. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F498-502.
178. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F464-6.
179. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966-72.
180. Bandstra ES, Montalvo BM, Goldberg RN, Pacheco I, Ferrer PL, Flynn J, et al. Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular haemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 1988; 82: 533-42.
181. Clyman RI, Chorne N. PDA treatment: Effects on pulmonary haemorrhage and pulmonary morbidity. *J Pediatr* 2008; 152: 447-8.
182. McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics* 2008; 121: 945-56.
183. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res* 1999; 45: 19-29.



184. Hummler E, Barker P, Gatzky J, Beermann F, Verdumo C, Schmidt A, et al. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC-deficient mice. *Nat Genet* 1996; 12: 325-8.
185. Helve O, Pitkänen O, Jáner C, Andersson S. Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology* 2009; 95: 347-52.
186. Aranda JV, Clyman R, Cox B, Van Overmeire B, Wozniak P, Sosenko I, 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.
187. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 354-62.
188. Varsila E, Hallman M, Venge P, Andersson S. Closure of patent ductus arteriosus decreases pulmonary myeloperoxidase in premature infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 1995; 167-71.
189. Nakamura T, Takasaki J, Ogawa Y. Inflammatory changes in the lungs of premature infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *Pediatr Int* 2002; 44: 363-7.
190. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007; 150: 216-9.
191. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007; 119: 1165-74.
192. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB 3<sup>rd</sup>. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: re-examining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009; 154: 873-6.
193. 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: 381-87.
194. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 2012; 36: 123-9.
195. Chang LY, McCurning D, Yoder B, Shaul PW, Clyman RI. Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008; 63: 299-302.
196. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003; 9: 685-93.

197. Waleh N, McCurnin DC, Yoder BA, Shaul PW, Clyman RI. Patent ductus arteriosus ligation alters pulmonary gene expression in preterm baboons. *Pediatr Res* 2011; 69: 212-6.
198. Clement WA, El-Hakim H, Phillipos EZ, Coté JJ. Unilateral vocal cord paralysis following patent ductus arteriosus ligation in extremely low birth weight infants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 28-33.
199. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol* 2003; 29: 313-20.
200. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2011; 128: e348-57.
201. Bose CL, Dammann CEL, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F455-61.
202. Cornell TT, Wynn J, Shanley TP, Wheeler DS, Wong HR. Mechanics and regulation of the gene-expression response to sepsis. *Pediatrics* 2010; 125: 1248-58.
203. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics* 2010; 125: 1031-41.
204. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, 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.
205. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001145.
206. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD001146.
207. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late ( $\geq 7$  days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*;4: CD002311.
208. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías M, Silny J, et al. Twenty-four hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2006; 118: e299-308.
209. Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. The natural course of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr* 2007; 93: 1063-9.

210. Akinola E, Rosenkrantz TS, Pappagallo M, Mckay K, Hussain N. Gastroesophageal reflux in infants <32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease. *Am J Perinatol* 2004; 21: 57-62.
211. Jadcherla SR, Peng J, Chan CY, Moore R, Wei L, Fernandez S, et al. Significance of gastroesophageal refluxate in relation to physical, chemical, and spatiotemporal characteristics in symptomatic intensive care unit neonates. *Pediatr Res* 2011; 70: 192-8.
212. Farhath S, He Z, Nakhla T, Saslow J, Soundar S, Camacho J, et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2008; 121: e253-9.
213. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlos WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2012; 129: e682-9.
214. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013; 37: 124-31.
215. Bolton CE, Stocks J, Hennessy E, Cockcroft JR, Fawke J, Lum S. The EPICure study: association between hemodynamics and lung function at 11 years after extremely preterm birth. *J Pediatr* 2012; 161: 595-601.
216. Carrero S, Filippone M, Da Dalt L, Ferrero V, Maretti M, Bressan S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev* 2013; 89 Suppl 3: S3-5.
217. Bott L, Beghin L, Devos P, Pierrat V, Matran R, Gottrand F. Nutritional status at 2 years in former infants with bronchopulmonary dysplasia influences nutrition and pulmonary outcomes during childhood. *Pediatr Res* 2006; 60: 340-4.
218. Korhonen P, Hyodynmaa E, Lenko H-L, Tammela O. Growth and adrenal androgen status at 7 years in very low birth weight survivors with and without bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 2004; 89: 320-4.
219. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005; 146: 798-804.
220. Cristea AI, Carroll AE, Davis SD, Swigonski NL, Acherman VL. Outcomes of children with severe bronchopulmonary dysplasia who were ventilator dependent at home. *Pediatrics* 2013; 132: e727-34.
221. Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, et al. Re-hospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2004; 144: 799-803.

222. Chye JK, Gray PH. Rehospitalization and growth of infants with bronchopulmonary dysplasia: a matched control study. *J Pediatr Child Health* 1995; 31: 105-11.
223. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001; 85: 463-8.
224. Drysdale SB, Wilson T, Alcazar M, Broughton S, Zuckerman M, Smith M, et al. Lung function prior to viral lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Thorax* 2011; 66: 468-73.
225. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-7.
226. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Chetcuti PA, Cox S, Lenney W, et al. Home oxygen status and rehospitalisation and primary care requirements of infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child* 2002; 86: 40-3
227. Walter EC, Ehlenbach WJ, Hotchkin DL, Chien JW, Koepsell TD. Low birth weight and respiratory disease in adulthood: a population – based case control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 176-80.
228. Hennessy EM, Bracewell MA, Wood N, Wolke D, Costeloe K, Gibson A, et al. EPICure Study Group. Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. *Arch Dis Child* 2008; 93: 1037-43.
229. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, 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.
230. Gough A, Spence D, Linden M, Halliday HL, McGarvey LP. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Chest* 2012; 141: 1554-67.
231. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Dulverman EJ. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res* 2005; 6: 117.
232. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006; 118: 108-13.
233. Filippone M, Bonetto G, Cherubin E, Carraro S, Baraldi E. Childhood course of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia. *JAMA* 2009; 302: 1418-20.
234. Vollsaeter M, Roksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax* 2013; 68: 767-76.

235. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013; 37: 124-31.
236. An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J* 2010; 40: 131-6.
237. Kim DH, Kim HS, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. Risk factors for pulmonary hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2012; 101: 40-6.
238. Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2013; 33: 533-7.
239. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Ivy DD, Abman SH. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics* 2008; 121: 317-25.
240. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007; 120: 1260-9.
241. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR; EPICure Study Group. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F134-40.
242. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Kendrick DE, Das A, Higgins RD, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum Dev* 2012; 88: 509-15.
243. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, Aebischer M, Grunt S, Borradori-Tolsa C, et al. Outcome at two year of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr* 2012; 12: 198-210.
244. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. 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.
245. Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 53-60.
246. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: e359.

247. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, JL. Aschner JL. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11 Suppl 3: S146-53.
248. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD006764.
249. Crowther CA, Alfirevic Z, Haslann RR. Thyrotropin releasing hormone added to corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3: CD000019.
250. Greenough A, Shaheen S, Sheenan A, Seed P, Poston L. Respiratory outcomes in early childhood following antenatal vitamin C and E supplementation. *Thorax* 2010; 65: 998-1003.
251. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD000144.
252. Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD006069.
253. Laughon M, Bose C, Moya F, Aschner J, Donn SM Morabito C, et al. Surfaxin Study Group. A pilot randomized, controlled trial, of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2009; 123: 89-96.
254. 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; 1: CD000141.
255. Rojas-Reyes MC, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD000510.
256. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD000366.
257. Rite S, Galve Z, Ruiz de la Cuesta C, Pinillos R, Rebage V, Rite-Montañés S, et al. Soporte respiratorio no invasivo en el recién nacidos premature al nacimiento: efectos de un cambio en la estrategia inicial de soporte. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor* 2014; 44: 5-10.
258. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD001243.

259. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003063.
260. Morley CJ. CPAP and low oxygen saturation for very preterm babies? *N Engl J Med* 2010; 362: 2024-26.
261. 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.
262. Peter de Winter J, de Vries AG, Zimmermann LJI. Non-invasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 777-782.
263. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-64.
264. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2364-8.
265. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002271.
266. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD00143.
267. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 341-7.
268. Carlo W. Is CPAP starting in the delivery room superior to prophylactic surfactant in extremely low birth weights infants? Presentado en el 34<sup>th</sup> Annual International Conference. Miami Neonatology 2010. 4 de Noviembre 2010.
269. Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent Bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? *Pediatrics* 2011; 128(1): 111-26.
270. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, O'Reilly M, Po-Yin C. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterms infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5980.
271. Bhandari V, Finer NN, Ehrenkranz RA, Saha S, Das A, Walsh MC, et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation and neonatal outcomes. *Pediatric* 2009; 124: 517-26.

272. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Robets RS; NIPPV Study Group. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 369: 611-20.
273. Greenough A, Dimitroiu G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000456.
274. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD003666.
275. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, et al; for the United Kingdom Oscillation Study Group. High frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002; 347: 633-42.
276. Thomas MR, Rafferty GF, Limb ES, Peacock JL, Calvert SA, Marlow N, et al. Pulmonary function at follow-up of very preterm infants from the United Kingdom oscillation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 868-72.
277. Halliday JL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001146.
278. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001144.
279. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. 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.
280. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, DART Study Investigators. Low dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator dependent infants: a multicentre, international, randomized controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117: 75-83.
281. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001969.
282. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002058.
283. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chou IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2010; 156: 537-41.



284. Ng GY, Ohlsson A. Cromolyn sodium for the prevention of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD003059.
285. Wang EEI, Ohlsson A, Kellner JD. Association of ureaplasma urealyticum colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a meta-analysis. *J Pediatr* 1995; 127: 640-4.
286. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003744.
287. Aghai ZH, Kode A, Saslow JG, Nakhla T, Farhath S, Stahl G, et al. Azithromycin suppresses activation of nuclear factor-kappa B and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants. *Pediatr Res* 2007; 62: 483-8.
288. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 111-8.
289. Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S, et al. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in *Ureaplasma urealyticum*-positive preterm infants. *Pediatrics* 2011; 128: e1496-501.
290. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000503.
291. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. Randomized trial of fluid restriction in ventilated very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 2000; 83: F91-6.
292. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD004213.
293. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD001453.
294. 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; 1: CD001817.
295. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD001694.
296. 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* 2007; 4: CD000501.

297. Davis JM, Rosenfeld W, Richter SE, Parad MR, Gewolb IH, Spitzer AR, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple doses of recombinant human CuZn superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100: 24-30.
298. Padmanabhan R, Gudapaty R, Liener I, Schwartz BA, Hoidal JR. Protection against pulmonary oxygen toxicity in rats by intratracheal administration of liposome-encapsulated superoxide dismutase or catalase. *AM J Respir Dis* 1985; 132: 164-7.
299. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W, for the North American Recombinant Human CuZnSOD Study Group. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003; 111: 469-76.
300. Jain A, Madsen DC, Auld PA; Frayer WW, Schwartz MK, Meister A, et al. L-2-Oxothiazolidine-4-carboxylate, a cysteine precursor stimulates growth and normalises tissue glutathione concentrations in rats fed a sulphur amino acid deficient diet. *J Nutr* 1995; 125: 851-6.
301. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, Selander B, Stigson L, Honsson B, et al. N-Acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 713-9.
302. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: F27-31.
303. Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P, et al. Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J Pineal Res* 2005; 39: 287-93.
304. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS, Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003665.
305. Hazinski TA, France M, Kennedy KA, Hansen TN. Cimetidine reduces hyperoxic lung injury in lambs. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2586-92.
306. Cotton RB, Hazinski TA, Morrow JD, Roberts LJ, Zeldin DC, Lindstrom DP, et al. Cimetidine does not prevent lung injury in newborn premature infants. *Pediatr Res* 2006; 59: 795-800.
307. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, Bohl B, Hallman M, Strayer et al. Elastase and  $\mu$ 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates: role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest* 1983; 72: 656-66.
308. Stiskal JA, Dunn MS, Shennan AT, O'Brien KK, Kelly EN, Koppel RI, et al.  $\mu$ 1-Proteinase inhibitor therapy for the prevention of chronic lung disease of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 1998; 101: 89-94.

309. Rosenfeld W, Concepcion L, Evans H, Jhaveri R, Sahdev S, Zabaleta I, et al. Serial trypsin inhibitory capacity and ceruloplasmin levels in prematures at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1229-32.
310. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007; 357: 1893-902.
311. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112-21.
312. Lauterbach R, Szymura-Oleksiak J, Pawlik D, Warchol J, Lisowska-Miszczuk I, Rytlewski K. Nebulised pentoxifylline for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants: a pilot clinical study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 433-48.
313. Massaro GD, Mortola JP, Massaro D. Estrogen modulates the dimensions of the lung's gas exchange surface area and alveoli in female rats. *Am J Physiol* 1996; 270: L110-4.
314. Trotter A, Maier L, Kron M, Pohlandt F. Effect of oestradiol and progesterone replacement on bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F94-8.
315. Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD005946.
316. Barrington KJ, Finner NN. Inhaled nitric oxide for preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* 2007; 120: 1088-99.
317. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006; 355: 354-64.
318. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 2099-107.
319. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006; 355: 343-53.
320. Subhedar N, Ryan S, Shaw N. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high-risk preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F185-90.
321. Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide in the premature newborn. *J Pediatr* 2007; 151: 10-5.

322. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Halbower AC, Abman SH. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary oedema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1997; 41: 457-63.
323. Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, Sanchez-Luna M, Carnielli V, Field D, et al. EUNO Study Group. Inhaled nitric oxide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies. *Lancet* 2010; 375: 346-54.
324. Sessions Cole F, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, et al. NIH consensus development conference statement: inhaled nitric oxide therapy for premature infants. *Pediatrics* 2011; 127: 363-9.
325. Martin RJ, Fanaroff AA. The preterm lung and airway: Past, present and future. *Pediatr Neonatol* 2013; 54: 228-34.
326. Baraldi E, Carraro S, Filippone M. Bronchopulmonary dysplasia: Definitions and long-term respiratory outcome. *Early Hum Dev* 2009; 85: 51-3.
327. Pérez S, Rueda S, Alfonso J, Barrio MI, Callejón A, Cortell I, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc)* 2015; in press.
328. Tonson la Tour A, Spadola L, Sayegh Y, Combescure C, Pfister R, Barazzone Argiroffo C, et al. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: Clinical and radiological correlations. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 693-8.
329. Collaco JM, Romer LH, Stuar BD, Coulson JD, Everett AD, Lawson EE, et al. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 1042-53.
330. Filbrun AG, Popova AP, Linn MJ, Mcintosh NA, Hershenson MB. Longitudinal measures of lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 369-75.
331. Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 537-40.
332. Figueras J, Carbonell X; Comité de Estándares de la SENEo. Update of recommendations on the use of palivizumab as prophylaxis in RSV infections. *An Pediatr (Barc)* 2015; 82: 199.e1-2.
333. Patria MF, Tagliabue C, Longhi B, Esposito S. Influenza vaccination in children at high risk of respiratory disease. *Ther Adv Vaccines* 2013; 1: 21-31.
334. Greenough A. Long-term respiratory consequences of premature birth at less than 32 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 2013; 89: 525-7.
335. Nebot MS, Teruel GC, Cubells CL, Sabadell MD, Fernández JP. Acute bronchiolitis clinical practice guideline: Recommendations for clinical practice. *An Pediatr (Barc)* 2010; 73: e1-10.

336. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 7.
337. Trittmann JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 173-80.
338. Shephard EG, Knupp AM, Welty SE, Susey KM, Gardner WP, Gest AL. An interdisciplinary bronchopulmonary dysplasia program is associated with improved neurodevelopmental outcomes and fewer rehospitalizations. *J Perinatol* 2012; 32: 33-8.
339. Del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: Clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 49-59.
340. Koroglu OA, Yalaz M, Levent E, Akisu M, Kültürsay N. Cardiovascular consequences of bronchopulmonary dysplasia in prematurely born preschool children. *Neonatology* 2013; 104: 283-9.
341. Ghanta S, Tropea K, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013; 37: 115-23.
342. Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD003215.
343. Tropea K, Christou H. Current pharmacological approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr* 2012; doi 10.1155/2012/598606.
344. Wardle AJ, Wardle R, Luyt K, Tulloh R. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: A focus on bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 2013; 98: 613-7.
345. Moreno-Galdó A, Torrent-Vernetta A, De Mir Messa I, Amigo SR, Gran Piña F, Gartner S, et al. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 370-9.
346. Moyer-Mileur LJ, Nielson DW, Pfeffer KD, Witte MK, Chapman DL. Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1996; 98: 779-83.
347. Tay-Uyboco JS, Kwiatkowski K, Cates DB, Kavanagh L, Rigatto H. Hypoxic airway constriction in infants of very low birth weight recovering from moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989; 115: 456-9.
348. Abman SH, Wofe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM, Wiggins JW Jr. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; 75: 80-4.
349. Ellsbury DA, Acarregui MJ, McGuninness GA, Eastman DL, Klein JM. Controversy surrounding the use of home oxygen for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2004; 24: 36-40.

350. Cherian S, Morris I, Evans J, Kotecha S. Oxygen therapy in preterm infants. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 135-41.
351. Balfour-Lynn M, Primkac RA, Shaw BN. Home oxygen for children: Who, how and when? *Thorax* 2005; 60: 76-81.
352. Fienady VJ, Gray PH. Chest physiotherapy for preventing morbidity in babies being extubated from mechanical ventilation. *Cochrane Database Sys Rev* 2002; 2: CD000283.
353. Jones M. Effect of preterm birth on airway function and lung growth. *Pediatr Respir Rev* 2009; 10 (Suppl 1): 9-11.
354. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946-55.
355. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 83-87.
356. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr* 2002; 141: 652-8.
357. Friedrich L, Pitrez PM, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1269-73.
358. Turner DJ, Stick SM, LeSouëf KL, Sly PD, LeSouëf PN. A new technique to generate and assess forced expiration from raised lung volume in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1441-50.
359. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PM, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 442-7.
360. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-43.
361. Bandari A, Panitch HB. Pulmonary outcome in bronchopulmonary dysplasia. *Sem Perinatol* 2006; 30: 219-26.
362. Lum S, Kirkby J, Welsh L, Marlow N, Hennessy E, Stocks J. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely preterm children at 11y. *Eur Resp J* 2011; 37: 1199-207.
363. Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, Faldella G, Bertelli L. Lung function outcome at school age in very low birth weight children. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 830-7.

364. Lamarche-Vadel A, Blondel B, Truffer P, Burguet A, Cambonie G, Selton D, et al. Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks' gestation in the EPIPAGE cohort. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1340-5.
365. Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 74-80.
366. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Pérez-Fernandez V, Pastor Vivero MD, Mondejar-Lopez P. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 674-81.
367. Hofhuis W, Huysman MW, van der Wiel EC, Holland WP, Hop WC, Brinkhorst G, et al. Worsening of VmaxFRC in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favourable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1539-43.
368. vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tilig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: A case-control follow-up at school age. *J Pediatr* 2014; 164: 40-5.
369. Blayney M, Kerem E, Whyte H, O'Brodvich H. Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age. *J Pediatr* 1991; 118: 201-6.
370. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003; 361: 753-4.
371. Gough A, Linden M, Spence D, Patterson CC, Halliday HL, McGarvey PA. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2014; 43: 808-16.
372. Eber E, Zach MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001; 56: 317-23.
373. Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacchello F. Factors limiting exercise performance in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1284-9.
374. Clemm H, Roksund O, Thorsen E, Eide GE, Markstad T, Halvorsen T. Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm. *Pediatrics* 2012; 129: e97-105.
375. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 68-72.
376. Filippone M, Bonetto G, Corradi M, Frigo AC, Baraldi E. Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very preterm. *Eur Respir J* 2012; 40: 1253-9.

377. Teig N, Allali M, Rieger C, Hamelmann E. Inflammatory markers in induced sputum of school children born before 32 completed weeks of gestation. *J Pediatr* 2012; 161: 1085-90.
378. Didon L, Roos AB, Elmberger GP, Gonzalez FJ, Nord M. Lung-specific inactivation of CCAAT/enhancer binding prote in alpha causes a pathological pattern characteristic of COPD. *Eur J Respir J* 2010; 35: 186-97.
379. Filippone M, Carraro S, Baraldi E. From BPD to COPD? The hypothesis is intriguing but we lack lung pathology data in humans. *Eur Respir J* 2010; 35: 1419-20.
380. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 68: 760-6.
381. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol* 2008; 28 (Suppl 1): S21-7.
382. Maxwell NC, Davies OI, Kotecha S. Antenatal infection and inflammation: What's new? *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 253-8.
383. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 773-9.
384. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 331-6.
385. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 164-70.
386. Jones MH, Corso AL, Tepper RS, Edelweiss MIA, Friedrich L, Pitrez PMC, et al. Chorioamnionitis and subsequent lung function in preterm infants. *PloS One* 2013; 8: e81193.
387. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 977-83.
388. Libster R, Bugna Hortonedo J, Laham FR, Casellas JM, Israele V, Polack NR, et al. Breastfeeding prevents severe disease in full term female infants with acute respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 131-4.
389. Klein MI, Bergel E, Gibbons L, Coviello S, Bauer G, Benitez A, et al. Differential gender response to respiratory infections and to the protective effect of breast milk in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121: e1510-6.



390. Doyle LW, Ford GW, Richards AL, Kelly EA, Davis NM, Callanan C, et al. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics* 2000; 106: E2.
391. Dalziel SR, Rea HH, Waker NK, Parag V, Mantell C, Rodgers A, et al. Long term effects of antenatal betamethasone on lung function: 30 year follow up of a randomised controlled trial. *Thorax* 2006; 61: 678-83.
392. Wiebicke W, Poynter A, Chernick V. Normal lung growth following antenatal dexamethasone treatment for respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 27-30.
393. Wong YC, Beardsmore CS, Silverman M. Antenatal dexamethasone and subsequent lung growth. *Arch Dis Child* 1982; 57: 536-8.
394. Horbar JD, Wright EC, Onstad L, the members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993; 92: 191-6.
395. Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, Albanese A, Weinstein M, McGuinness G, et al. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 521-9.
396. Hung YL, Hsieh WS, Chou HC, Yang YH, Chen CY, Tsao PN. Antenatal steroid treatment reduces childhood asthma risk in very low birth weight infants without bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 2010; 38: 95-102.
397. Nixon PA, Washburn LK, O'Shea TM. Antenatal steroid exposure and pulmonary outcomes in adolescents born with very low birth weight. *J Perinatol* 2013; 33: 806-10.
398. Kotecha SJ, Watkins WJ, Heron J, Henderson J, Dunstan FD, Kotecha S. Spirometric lung function in school-age children: effect of intrauterine growth retardation and catch-up growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 969-74.
399. Morsing E, Gustafsson P, Brodzki J. Lung function in children born after foetal growth restriction and very preterm birth. *Acta Paediatr* 2012; 101: 48-54.
400. Ambalavanan N, Nicola T, Hagood J, Bulger A, Serra R, Murphy-Ullrich J, et al. Transforming growth factor – beta signalling mediates hypoxia-induced pulmonary arterial remodelling and inhibition of alveolar development in newborn mouse lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: L86-95.
401. Harding R, Cock ML, Louey S, Joyce BJ, Davey MG, Albuquerque CA, et al. The compromised intra-uterine environment: implications for future lung health. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 965-74.
402. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with

time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162-72.

403. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010; 65: 152-67.

404. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: A systematic review and meta-analysis. *PloS Med* 2014; 11: e1001596.

405. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 823-30.

406. Brostrom EB, Akre O, Katz-Salamon M, Jaraj D, Kaijser M. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 79-85.

407. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 167-72.

408. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2009; 65: 165-72.

409. Getahun D, Strickland D, Zeiger RS, Fassett MJ, Chen W, et al. Effect of chorioamnionitis on early childhood asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 187-92.

410. Robison RG, Kumar R, Arguelles LM, Hong X, Wang G, et al. Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 666-673.

411. Jobe AH. "Miracle" extremely low birth weight neonates: examples of developmental plasticity. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1184-90.

412. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26 – 42 weeks of gestational age. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 544-51.

413. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342: 193-8.

414. Bell MJ. Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1978; 298: 281-2.

415. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Neoreviews* 2004; 5: e86-97.

416. Lum S. Lung function in preschool children: Applications in clinical and epidemiological research. *Paediatr Respir Rev* 2006; Suppl1: S30-2.
417. Fritz GJ, Herbarth O. Pulmonary function and urban air pollution in preschool children. *Int J Hyg Environ Health* 2001; 203: 235-44.
418. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Forced spirometry in healthy preschool children. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 3-11.
419. Liñán S, Reverté C, Cobos N. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, eds. *Tratado de Neumología Infantil*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 151-198.
420. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets Hg, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304-45.
421. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, et al. The role of computer games in measuring spirometric in healthy and “asthmatic” preschool children. *Chest* 2005; 128; 1146-55.
422. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1152-9.
423. Neve V, Edme JL, Devos P, Deschildre A, Thumerelle C, Santos, et al. Spirometry in 3-5 year old children with asthma. *Pediatric Pulmonol* 2006; 41: 735-43.
424. Stanojevic S, Wade A, Cole T, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for Young caucasian children. The Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 547-52.
425. Bercedo A, Juliá JC, Úbeda MI, Praena M, Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap. *Espirometría*. En: AEPad ed. *Curso de Actualización Pediatría 2015*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 371-82.
426. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force: standardisation of lung function testing: standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
427. Miller MR, Pincock AC. Predicted values: how should we use them? *Thorax* 1988; 43: 265-7.
428. Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest* 2011; 139: 52-9.



## TABLAS

Tabla 1. Complicaciones / Secuelas en RNMBP de la red SEN1500.

Tabla 2. Causas de enfermedad pulmonar crónica en el recién nacido.

Tabla 3. Clasificación por grados de la displasia broncopulmonar.

Tabla 4. Cronograma de visitas durante el seguimiento de niños con displasia broncopulmonar.

Tabla 5. Controles clínicos durante el seguimiento de niños con displasia broncopulmonar.

Tabla 6. Pruebas complementarias durante el seguimiento de niños con displasia broncopulmonar.

Tabla 7. Índice de riesgo clínico (CRIB).

Tabla 8. Edad gestacional, peso y test de Apgar en el grupo total.

Tabla 9. Índice de riesgo clínico al ingreso.

Tabla 10. Variables antenatales y de evolución neonatal en función de la edad gestacional.

Tabla 11. Variables antenatales y de evolución neonatal en función del peso al nacimiento.

Tabla 12. Variables antenatales y de evolución neonatal en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Tabla 13. Variables antenatales y de evolución neonatal en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada – grave.

Tabla 14. Variables antenatales y de evolución neonatal en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar leve.

Tabla 15. Modelo de regresión logística para displasia broncopulmonar.

Tabla 16. Modelo de regresión logística para displasia broncopulmonar moderada – grave.

Tabla 17. Antecedentes y variables de evolución respiratoria hasta la edad de 4 – 6 años.

Tabla 18. Evaluación de los criterios de calidad espirométricos en la muestra completa y por sexo.

Tabla 19. Evaluación de los criterios de calidad espirométricos en función de la edad cronológica.

Tabla 20. Parámetros de función pulmonar en la muestra completa y según edad gestacional y peso (en relación a GLI2012).

Tabla 21. Parámetros de función pulmonar y diagnóstico de displasia broncopulmonar y su graduación (en relación al GLI2012).

Tabla 22. Parámetros de función pulmonar en función del sexo.

Tabla 23. Parámetros de función pulmonar en función de la edad cronológica.

Tabla 24. Parámetros de función pulmonar en función de la edad gestacional.

Tabla 25. Parámetros de función pulmonar en función del peso al nacimiento.

Tabla 26. Parámetros de función pulmonar y tipo de gestación.

Tabla 27. Parámetros de función pulmonar y enfermedad hipertensiva materna.

Tabla 28. Parámetros de función pulmonar y rotura prematura de membranas.

Tabla 29. Parámetros de función pulmonar y corioamnionitis.

Tabla 30. Parámetros de función pulmonar y administración antenatal de esteroides.

Tabla 31. Parámetros de función pulmonar y tipo de parto.

Tabla 32. Parámetros de función pulmonar y restricción del crecimiento intrauterino.

Tabla 33. Parámetros de función pulmonar e intubación en sala de partos.

Tabla 34. Parámetros de función pulmonar y necesidad de inotropos.

Tabla 35. Parámetros de función pulmonar y soporte respiratorio neonatal.

- Tabla 36. Parámetros de función pulmonar y administración de surfactante.
- Tabla 37. Parámetros de función pulmonar y persistencia del conducto arterioso.
- Tabla 38. Parámetros de función pulmonar y persistencia del conducto arterioso quirúrgico.
- Tabla 39. Parámetros de función pulmonar y sepsis tardía.
- Tabla 40. Parámetros de función pulmonar y displasia broncopulmonar.
- Tabla 41. Parámetros de función pulmonar y graduación de la displasia broncopulmonar.
- Tabla 42. Parámetros de función pulmonar y antecedente de bronquitis de repetición.
- Tabla 43. Modelo de regresión lineal múltiple para FVC.
- Tabla 44. Modelo de regresión lineal múltiple para FEV1.
- Tabla 45. Modelo de regresión lineal múltiple para FEV0.75.
- Tabla 46. Modelo de regresión lineal múltiple para FEF25-75.
- Tabla 47. Modelo de regresión lineal múltiple para FVC en el subgrupo femenino.
- Tabla 48. Modelo de regresión lineal múltiple para FEV1 en el subgrupo femenino.
- Tabla 49. Modelo de regresión lineal múltiple para FEV0.75 en el subgrupo femenino.
- Tabla 50. Modelo de regresión lineal múltiple para FEF25-75 en el subgrupo femenino.

## **FIGURAS**

- Figura 1. Evolución de la tasa de prematuridad en España (1997-2012). INE.
- Figura 2. Tasa de nacimientos muy prematuros (nacidos con menos de 32 semanas de gestación) en España (1997-2012). INE.
- Figura 3. Tasa de nacimientos extremadamente prematuros (nacidos con menos de 28 semanas de gestación) en España (1997-2012). INE.

Figura 4. Tasa de nacimientos con muy bajo peso (peso al nacimiento inferior a 1500 gramos) en España (1997-2012). INE.

Figura 5. Tasa de nacimientos con extremado bajo peso (peso al nacimiento inferior a 1000 gramos) en España (1997-2012). INE.

Figura 6. Estadios del desarrollo pulmonar.

Figura 7. Diagrama de flujo de la relación entre la exposición a corioamnionitis, variables postnatales que modulan el riesgo de displasia broncopulmonar y el resultado displasia broncopulmonar.

Figura 8. Curva de presión / volumen.

Figura 9. Prevención primaria de la displasia broncopulmonar. Ventana de oportunidad.

Figura 10. Función pulmonar en recién nacidos prematuros sanos en el primer año de vida.

Figura 11. Material de la espirometría forzada.

Figura 12. Equipo de calibración.

Figura 13. Sala de espirometrías.

Figura 14. Software MasterScreen®.

Figura 15. Espirometría incentivada.

Figura 16. Curvas de Flujo/Volumen y Volumen/Tiempo visualmente correctas.

Figura 17. Curva artefactada no válida.

Figura 18. Volumen extrapolado (Vextr) no adecuado. Inicio lento.

Figura 19. FET corregido.

Figura 20. Final prematuro sin meseta.

Figura 21. PEF mal definido.

Figura 22. Espirometrías con repetibilidad adecuada y con ausencia de la misma.

Figura 23. Espirometría con ninguna curva adecuada.



Figura 24. Patrón obstructivo la curva flujo/volumen.

Figura 25. Relación entre la desviación estándar y el porcentaje de datos bajo la curva en una muestra con distribución normal.

Figura 26. Software de la GLI2012 para calcular z-score / percentiles según edad, sexo, talla y etnia.

Figura 27. Población de estudio.

Figura 28. Variables antenatales en el conjunto de la muestra.

Figura 29. Variables al nacimiento y de estabilización en la sala de partos.

Figura 30. Sepsis precoz y necesidad de soporte inotrópico en la primera semana de vida.

Figura 31. Variables de evolución respiratoria neonatal.

Figura 32. Displasia broncopulmonar y su graduación.

Figura 33. Distribución de percentiles de los parámetros de función pulmonar en la población total.

Figura 34. Distribución de percentiles de la FVC en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Figura 35. Distribución de percentiles del FEV1 en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Figura 36. Distribución de percentiles del FEV0.75 en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Figura 37. Distribución de percentiles del FEF75 en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Figura 38. Distribución de percentiles del FEF25-75 en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Figura 39. Distribución de percentiles del FEV1/FVC en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Figura 40. Distribución de percentiles del FEV0.75/FVC en relación al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Figura 41. Recta de regresión de FVC, FEV1, FEV0.75, FEF25-75 en función de la edad gestacional.

Figura 42. Recta de regresión de FVC, FEV1, FEV0.75, FEF25-75 en función del peso al nacimiento.

Figura 43. FVC y displasia broncopulmonar.

Figura 44. Parámetros de patrón obstructivo (FEV1, FEV0.75, FEF75, FEF25-75) y displasia broncopulmonar.

Figura 45. Cocientes FEV1/FVC y FEV0.75/FVC y displasia broncopulmonar.

Figura 46. Parámetros de función pulmonar y antecedente de bronquitis de repetición.

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 25/02/2015, Acta Nº 04/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Función pulmonar en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacimiento y/o 32 semanas de gestación a los 4-6 años de edad. Evaluación de la influencia de las variables perinatales y neonatales en los parámetros de función pulmonar.**

**Investigador Principal: Segundo Rite Gracia. HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: febrero 2015**

**Versión hoja de información para los padres y consentimiento informado: v.1, 15/12/2014**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 25 de febrero de 2015

Fdo:



Dña. María González Hinjos  
Secretaría del CEIC Aragón (CEICA)

## HOJA INFORMACIÓN A LOS PADRES / TUTORES LEGALES

Su hijo/a va a participar en una investigación clínica cuyo objetivo es analizar las consecuencias de la prematuridad en la función respiratoria a la edad de 4 – 6 años.

**Título del estudio:** Función pulmonar en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacimiento y/o 32 semanas de gestación a los 4-6 años de edad. Evaluación de la influencia de las variables perinatales y neonatales en los parámetros de función pulmonar.

**Motivo del estudio:** La prematuridad y el bajo peso son un factor de riesgo conocido para el desarrollo de problemas respiratorios en la infancia. Hasta la fecha el principal marcador en el periodo neonatal de riesgo de enfermedad respiratoria futura es el diagnóstico de "Displasia broncopulmonar". Este diagnóstico está relacionado directamente a la duración de la necesidad de oxígeno / asistencia respiratoria en el periodo neonatal y sabemos que se asocia con la presencia de complicaciones sobre todo respiratorias en los primeros meses de la vida.

Sin embargo no hay datos suficientes que nos permitan establecer si el término "Displasia broncopulmonar" es el que mejor predice el pronóstico respiratorio a lo largo de la infancia. De hecho esta definición artificial del riesgo respiratorio dejaría fuera a un número importante de los recién nacidos prematuros más inmaduros que probablemente también se encuentran en situación de riesgo de padecer alteraciones respiratorias futuras en relación a su prematuridad.

Recientemente se ha demostrado que el estudio de la función pulmonar mediante espirometría forzada se puede realizar a partir de los 3 años de edad, por lo que el objetivo del presente estudio es evaluar la función pulmonar a la edad de 4 – 6 años en esta población y analizar si los criterios de enfermedad pulmonar crónica establecidos en el periodo neonatal se asocian con las anomalías de la función pulmonar encontradas o por el contrario los marcadores de "mal pronóstico respiratorio" no son buenos predictores de la evolución respiratoria en niños con antecedente de muy bajo peso (peso al nacimiento menor de 1500 gramos) o nacer antes de las 32 semanas de gestación.

La participación de su hijo/a en el estudio es voluntaria, y dentro del seguimiento que se ha realizado en la consulta de Neonatología, queremos analizar mediante espirometría forzada la función pulmonar de su hijo.

La espirometría forzada es una técnica básica para estudiar el estado de los bronquios y pulmones del niño. Es muy útil en el diagnóstico y seguimiento del asma pero también otras enfermedades respiratorias en la infancia.

¿Cómo se realiza la espirometría?

Se debe en primer lugar pesar y medir al niño. Estos datos se meten en el espirómetro para poder comparar los valores que salen en la espirometría y los que serían normales para el paciente según sus características personales. Antes de realizar la espirometría se explica y se demuestra cómo se hace, con palabras y gestos que le ayuden a hacer la prueba de la mejor forma posible:

- El niño está sentado con la espalda recta.

- A continuación, introducirá la boquilla en la boca cerrando los labios en torno a ella y expulsará (expirar) todo el aire de los pulmones con el máximo esfuerzo y rapidez, el mayor tiempo posible.

Se trata de una prueba inocua que no tiene ninguna contraindicación ni ningún efecto adverso conocido.

En el caso de que se detecten alteraciones patológicas importantes el niño pasará a control en la consulta de Neumología pediátrica del Hospital Materno – Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

La participación es voluntaria y usted tiene la posibilidad de abandonar el estudio sin que esto tenga repercusiones sobre la atención sanitaria del paciente.

Los datos obtenidos serán confidenciales. Para el acceso a los datos clínicos y personales del paciente en virtud de la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente, se solicita su consentimiento para que personas distintas a su médico (investigadores del estudio) accedan a dichos datos de su hijo/a, siendo en cualquier caso dicho consentimiento revocable.

Los responsables del proyecto son:

- Dr. Segundo Rite Gracia
- Dra. Carmen Ruiz de la Cuesta Martín
- Dr. Juan Pablo García Iñiguez
- Dr. Carlos Martín Vicente

Usted podrá contactar con el investigador principal, Dr. Segundo Rite Gracia, en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Miguel Servet. Teléfono: 976765500 (Extensión 3238-3237).

Versión 1.0, fecha 15-12-2014

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del PROYECTO:** Función pulmonar en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacimiento y/o 32 semanas de gestación a los 4-8 años de edad. Evaluación de la influencia de las variables perinatales y neonatales en los parámetros de función pulmonar.

Yo ....., madre / padre / tutor legal del niño/a

.....

He leído la información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en los cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que los datos clínicos sean utilizados para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha: .....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha: .....

Consentimiento informado estudio \_\_\_\_\_

Versión 1.0, fecha 15-12-2014

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**CUESTIONARIO CLINICO DE PATOLOGIA RESPIRATORIA****Antecedentes familiares:**

- Padres asmáticos y/o alérgicos € NO € SI: \_\_\_\_\_
- Hermanos: € NO € SI (sexo y edad): \_\_\_\_\_
- Vacunación: € SI € NO
- Animales domésticos: € NO € SI: \_\_\_\_\_
- Fumadores en casa o delante del niño: € NO € SI

**Antecedentes personales:**

- Otras enfermedades no respiratorias: € NO € SI: \_\_\_\_\_
- Dermatitis atópica: € NO € SI: Tratamientos: \_\_\_\_\_
- Alimentación (variada, mal o buen comedor, intolerancias alimentarias,...): \_\_\_\_\_
- ¿Se atraganta al comer?: € NO € SÍ: \_\_\_\_\_
- Vomitador/a habitual: € NO € SI: \_\_\_\_\_

**Enfermedad respiratoria:**

- ¿Ha tenido o ha sido diagnosticado de bronquitis o asma?: € NO € SÍ.
- ¿Se le ha dado alguna vez tratamientos inhalados con ventolin? € NO € SÍ.
- Si ha tenido bronquitis o asma, ¿ha tenido más de 3 episodios en 6 meses seguidos o ha tenido bronquitis de repetición? € NO € SÍ.
- Si el niño/a tiene o ha tenido episodios recurrentes de asma o bronquitis:
  - Edad de inicio o ¿cuándo fue el 1er episodio?: \_\_\_\_\_
  - Frecuencia de episodios (¿cada cuánto recae o recaía?): \_\_\_\_\_
  - ¿Ha tenido bronquitis de repetición y actualmente se ha curado? € NO € SÍ  
¿desde \_\_\_\_\_ cuándo \_\_\_\_\_ se \_\_\_\_\_ ha  
curado? \_\_\_\_\_
- Ha recibido alguna vez o está recibiendo tratamientos preventivos como Montelukast, Singulair, budesonida u otros? € NO € SI: \_\_\_\_\_
- ¿Está o ha estado acatarrado en las últimas 2 semanas? € NO € SÍ.

