

VALOR PRONÓSTICO Y CORRELACIÓN CLÍNICO - RADIOLÓGICA DE LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA PULMONAR EN LA "NUEVA" DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Tesis Doctoral

Carmen Ribes Bautista

Director

Félix Castillo Salinas

Departamento de Pediatría

Universidad Autònoma de Barcelona



Barcelona 2015

Tesis Doctoral

**VALOR PRONÓSTICO Y CORRELACIÓN CLÍNICO-
RADIOLÓGICA DE LA TOMOGRAFÍA AXIAL
COMPUTARIZADA PULMONAR EN LA "NUEVA"
DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

**Estudio de Doctorado en Pediatría, Obstetricia y
Ginecología**

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología,
Salud Pública y Medicina Preventiva.
Universidad Autónoma de Barcelona**

Doctoranda

Carmen Ribes Bautista

Director

Félix Castillo Salinas

Barcelona 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría

FÉLIX CASTILLO SALINAS, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor de Pediatría de la UAB, Jefe de Servicio de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

CERTIFICA:

Que CARMEN RIBES BAUTISTA, licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Pediatría y sus áreas específicas, ha trabajado bajo mi dirección, habiendo supervisado personalmente el trabajo efectuado, así como la redacción y presentación del proyecto de Tesis Doctoral titulado:

«Valor pronóstico y correlación clínico-radiológica de la tomografía axial computarizada pulmonar en la “nueva” displasia broncopulmonar»

Por lo que considero que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el tribunal estipulado, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Dr. Félix Castillo Salinas

Barcelona, a 17 septiembre de 2015

*A mi padre, un ser humano excepcional,
que me enseñó a disfrutar aprendiendo.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento:

Al Dr. Félix Castillo, mi maestro en este campo apasionante de la neonatología, por haber asumido la dirección de esta tesis.

Al Dr. Javier Lucaya y a la Dra. Pilar García Peña, que han sido imprescindibles para la realización de este trabajo.

Al Dr. Salvador Salcedo, por haber confiado en mí y por sus consejos para la elaboración de esta Tesis.

A la Dra. Dimpna Albert por su amistad y apoyo constante.

A los médicos que han colaborado en el diseño y mantenimiento de la base de datos del Servicio de Neonatología, especialmente a la Dra. Anna Fina.

A todos los miembros del Servicio de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron, incluidos médicos, personal de enfermería y personal administrativo que han colaborado en la realización de esta Tesis.

ABREVIATURAS

DBP	displasia broncopulmonar
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>
EG	edad gestacional
ECN	enterocolitis necrotizante
F	femenino
FiO₂	fracción de oxígeno inspirado
HIV	hemorragia intraventricular
IC	intervalo de confianza
M	masculino
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OR	<i>odds ratio</i>
PDA	persistencia del ductus arterioso
EPM	edad posmenstrual
Rx	radiografía de tórax
RN	recién nacido
ROP	retinopatía de la prematuridad
SatO₂	saturación de oxígeno
SG	semanas de gestación
SWM	síndrome de Wilson-Mikity
TAC	tomografía axial computarizada
VAFO	ventilación de alta frecuencia
VM	ventilación mecánica

A. INTRODUCCIÓN	
1. La “nueva” displasia broncopulmonar (DBP)	13
1.1. Definición, epidemiología y etiopatogenia	13
1.2. Factores de riesgo asociados a la DBP	18
2. La tomografía axial computarizada (TAC) en la “nueva” DBP	22
3. Anatomía patológica y TAC pulmonar en la “nueva” DBP	29
B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	35
C. MATERIAL Y MÉTODOS	
1. Diseño del estudio	39
2. Criterios de inclusión y exclusión	39
3. Protocolo de estudio	40
4. Lesiones radiológicas identificadas en el TAC pulmonar	42
5. Análisis estadístico	44
D. RESULTADOS	
1. Muestra de estudio: análisis descriptivo	47
2. Factores perinatales y DBP	52
2.1. Factores prenatales: corioamnionitis y gestación múltiple	52
2.2. Peso y edad gestacional al nacimiento	53
3. Factores posnatales y DBP	57
3.1. Ventilación mecánica	57
3.2. Óxido nítrico	61
3.3. Persistencia de ductus arterioso	62
3.4. Retinopatía de la prematuridad	65
3.5. Sepsis de inicio precoz, tardío y clínica	67
3.6. Enterocolitis necrotizante	71
3.7. Hemorragia intraventricular	74
3.8. Modelo multivariante	75

4. TAC pulmonar en la “nueva” DBP	77
4.1. Concordancia interobservador de la puntuación del TAC	77
4.2. Correlación clínico-radiológica del TAC pulmonar en la DBP	79
4.2.1. Septos engrosados	80
4.2.2. Condensaciones	84
4.2.3. Lesiones de apariencia quística	88
4.2.4. Puntuación global del TAC y su relación con las variables clínicas	91
4.2.5. Puntuación global del TAC y oxigenoterapia	96
E. DISCUSIÓN	
1. Factores de riesgo asociados a la DBP	103
2. Correlación clínico-radiológica del TAC pulmonar en la DBP	107
3. Puntuación global del TAC y su relación con las variables clínicas	113
F. CONCLUSIONES	123
G. BIBLIOGRAFÍA	127

INTRODUCCIÓN

1. LA “NUEVA” DISPLASIA BRONCOPULMONAR

1.1. Definición, epidemiología y etiopatogenia

La introducción de la ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos neonatales en los años 60 aumentó la supervivencia de los prematuros afectados de enfermedad de membrana hialina pero dio lugar a la aparición de morbilidad respiratoria desconocida hasta entonces.

En 1967 Northway et al.¹ describieron por primera vez una nueva forma de enfermedad pulmonar crónica en un grupo de prematuros afectados de enfermedad de membrana hialina que habían recibido tratamiento con ventilación mecánica de forma prolongada con picos de presión inspiratoria elevados y altas concentraciones de oxígeno. Estos pacientes tenían al nacimiento una edad gestacional media de 34 semanas, un peso medio de 2.4 Kg, requerían oxígeno a los 28 días de vida y presentaban cambios progresivos en las radiografías de tórax. El estadio IV era el más grave y se caracterizaba por insuficiencia respiratoria persistente con hipoxemia e hipercapnia y hallazgos radiográficos pulmonares que mostraban zonas de aumento de densidad alternando con zonas de hiperinsuflación. La anatomía patológica del tejido pulmonar de estos pacientes mostraba cambios vasculares compatibles con hipertensión pulmonar, bronquiolitis necrotizante y zonas de sobredistensión alveolar alternando con otras atelectásicas de fibrosis pulmonar. La enfermedad se denominó displasia broncopulmonar (DBP) ya que estaban afectadas tanto las vías aéreas como el parénquima pulmonar. Esta afectación pulmonar se atribuyó a la oxigenoterapia y a la ventilación mecánica prolongada, y se asociaba a una importante morbilidad pulmonar.²

Desde esta primera definición de DBP, nuevos avances en el tratamiento de los pacientes prematuros tales como el uso del surfactante, el desarrollo de nuevas estrategias ventilatorias, el uso de corticoides prenatales para la maduración de los parénquimas fetales y una mejora del soporte nutricional, han permitido una mayor

supervivencia de los recién nacidos prematuros más inmaduros. Esto ha llevado a cambios en la epidemiología y la etiopatogenia de la displasia broncopulmonar, siendo actualmente infrecuente la forma clásica de DBP descrita por Northway.

En la “nueva” DBP, a diferencia de la clásica, los pacientes son más prematuros, han sido ventilados por periodos mas cortos con presiones y concentraciones de oxígeno menores y en su mayoría han recibido corticoides prenatales y/o surfactante. En su etiopatogenia parece jugar un papel predominante la inmadurez pulmonar.

Charafeddine et al.³ describieron una nueva entidad a la que denominaron DBP atípica, tras observar que algunos prematuros que no habían estado expuestos a altas concentraciones de oxígeno, ni habían tenido necesidades prolongadas de ventilación mecánica, desarrollaban síntomas de insuficiencia respiratoria después de un periodo libre de síntomas.

En la época previa al tratamiento con surfactante, la lesión de la vía aérea, la inflamación y la fibrosis del parénquima eran los hallazgos anatomopatológicos predominantes en la DBP. En la llamada “nueva” DBP parece haber menor afectación de la vía aérea y menor fibrosis siendo predominantes los cambios debidos a la alteración en la septación alveolar y en la maduración de la microvasculatura pulmonar, secundarios a una alteración del desarrollo pulmonar. Husain et al.⁴ en 1998 compararon la histología pulmonar de los pacientes afectados de la forma clásica con los de la “nueva” DBP, encontrando en los últimos una afectación más difusa con menor fibrosis, menor inflamación, menor afectación de la vía aérea y una simplificación de la estructura distal pulmonar debida a la alteración de la alveolarización.

Jobe⁵ denominó “nueva” DBP a la DBP atípica y atribuyó la enfermedad a la alteración del desarrollo alveolar asociado a la prematuridad. Hodgeman argumentó que la “nueva” DBP no era nueva, sino que correspondía a la entidad descrita anteriormente como síndrome de Wilson-Mikity, una enfermedad pulmonar crónica asociada a la prematuridad que fue descrita en 1960.^{6,7}

Desde la primera definición de la DBP en 1967, los criterios diagnósticos usados para definir la DBP han ido cambiando. Bancalari et al.⁸ en 1979, la definieron como una enfermedad que afectaba a los recién nacidos que habían recibido ventilación mecánica durante al menos 3 días en la primera semana de vida y que tenían

hallazgos radiográficos característicos y signos respiratorios persistentes incluida la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida. La comprobación posteriormente de que los niños que no recibían ventilación mecánica también podían desarrollar la enfermedad y que los hallazgos radiográficos no mejoraban la sensibilidad o especificidad del diagnóstico hizo que se simplificara la definición estableciendo como criterio diagnóstico solamente la necesidad de oxigenoterapia a los 28 días de edad.⁹ Posteriormente se consideró que el punto de corte más adecuado para definir la DBP eran las 36 semanas de EPM, ya que identificaba a un grupo de pacientes con una mayor gravedad de afectación pulmonar y podía predecir mejor el pronóstico a largo plazo en los pacientes afectados de la “nueva” DBP.^{10,11} En los últimos años ésta ha sido la definición más frecuentemente utilizada en la práctica.

El NIH (*National Institute of Health*) en 2001 propuso una nueva definición de DBP basada en la gravedad, clasificándola en leve, moderada y grave. Los criterios diagnósticos para definir DBP fueron la necesidad de tratamiento con oxígeno al menos durante 28 días, clasificándola en leve, moderada o grave según la FiO₂ requerida a las 36 semanas de EPM o al alta, si ésta es anterior (leve: FiO₂ 21%, moderada: FiO₂ < 30%, grave: FiO₂ mayor o igual al 30% y/o presión positiva). En los pacientes con edad gestacional mayor de 32 semanas, el punto de corte para la valoración de la gravedad serían los 56 días de vida o al alta si ésta es anterior.¹²

En 2005, Ehrenkranz et al.¹³ publicaron un estudio de validación de esta definición realizando un seguimiento de 4886 niños prematuros con peso al nacimiento menor o igual a 1000 g, concluyendo que la definición propuesta por el NIH identifica de forma más precisa que otras el riesgo de presentar una mayor morbilidad pulmonar y neurológica.

Para minimizar la influencia de diferentes estrategias de oxigenoterapia, que pueden variar según los diferentes objetivos de saturación de oxígeno, Walsh et al.¹⁴ utilizaron para el diagnóstico de DBP una prueba de tolerancia a la retirada de la oxigenoterapia, para de este modo determinar si el oxígeno suplementario era realmente necesario en los pacientes que estaban recibéndolo con una FiO₂ menor del 30% a las 36 semanas de EPM. Consideraron afectados de DBP a los pacientes que no mantenían la saturación de oxígeno (SatO₂) por encima de 90% tras un periodo con FiO₂ al 21%. Tras aplicar esta prueba de tolerancia a la cohorte

estudiada, se redujo la incidencia de DBP en un 10%. Natajara et al.¹⁵ evaluaron el desarrollo neurológico en 1189 prematuros de menos de 1000g que habían sido clasificados como afectados o no de DBP utilizando la definición fisiológica. Encontraron una mayor frecuencia de afectación neurológica en los pacientes diagnosticados de DBP, aunque sólo hubo 109 pacientes que cumplieron los criterios para la realización de la prueba de reducción de oxígeno. Entre estos pacientes no hubo diferencias significativas en el desarrollo neurológico, independientemente de ser o no diagnosticados de DBP tras la realización de la prueba.

La incidencia de DBP no parece haber disminuido desde que fue descrita en 1967 por Northway.¹ La mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros más inmaduros en los últimos años ha cambiado la epidemiología de la enfermedad. A pesar de que la mayoría de estos pacientes no han estado expuestos a altas concentraciones de oxígeno ni a una ventilación agresiva con elevadas presiones, muchos de ellos siguen desarrollando DBP, lo que ha hecho que la incidencia de DBP no haya disminuido pero si hayan cambiado las características de la población afecta, siendo actualmente infrecuente en prematuros de más de 1200 g o con más de 30 semanas de gestación.^{12,16}

Actualmente la DBP es la complicación más prevalente y una de las secuelas más importantes de la prematuridad.¹⁷ Su incidencia oscila entre el 25-42% de los prematuros de muy bajo peso al nacimiento (<1500 g), y aproximadamente un 50% de los menores de 1 Kg de peso al nacimiento son diagnosticados de DBP.^{18,19}

A pesar de los importantes avances en la atención perinatal en los últimos años, la displasia broncopulmonar continua siendo una causa importante de morbimortalidad asociada a la prematuridad. Los niños afectados de DBP tienen una elevada dependencia hospitalaria, con índices de hospitalizaciones hasta un 50% más altos en el primer año de vida^{20,21}, los síntomas respiratorios pueden persistir hasta los años de preescolar, adolescencia y juventud.²²⁻²⁴ Los pacientes afectados de DBP que requieren oxígeno domiciliario comparados con los que no lo requieren tienen el doble de ingresos hospitalarios por problemas respiratorios en los primeros 2 años de vida, lo que indica una mayor gravedad de la patología pulmonar en estos pacientes²⁵. Hay numerosos estudios que indican la existencia de una alteración en

las pruebas de función pulmonar en los pacientes con DBP durante sus primeros años de vida y posteriormente en la adolescencia y en la edad adulta.²⁶⁻²⁸

También se ha asociado a la DBP un mayor riesgo de desarrollar problemas cardiovasculares tales como hipertensión pulmonar, cor pulmonale e hipertensión sistémica.²⁹⁻³¹ Entre el 25 y el 40 % de los niños con DBP desarrollan hipertensión pulmonar, aunque la verdadera prevalencia es difícil conocerla debido a la falta de consenso sobre cuando y como se debe realizar el screening de hipertensión pulmonar en estos pacientes. La hipertensión pulmonar es más frecuente en los prematuros de muy bajo peso al nacimiento y en los que presentan una restricción del crecimiento intrauterino.²⁹ La DBP se asocia a una mayor incidencia de morbilidad neurológica, relacionándose el grado de neurodesarrollo en estos pacientes con la gravedad de su enfermedad pulmonar.³² La alteración de las habilidades motoras, el retraso en la función cognitiva y en el lenguaje es mayor en los prematuros con DBP que en los que no la desarrollan.^{33,34} Singer et al.³⁵ estudiaron una amplia cohorte de niños preescolares de muy bajo peso al nacimiento con DBP y observaron que las tasas de retraso cognitivo y motor fueron más del doble comparados con los preescolares de muy bajo peso al nacimiento sin DBP.

Los mecanismos patogénicos postulados por Northway et al.¹ fueron la toxicidad del oxígeno y el daño secundario a la ventilación mecánica en pacientes prematuros con distrés respiratorio. La hiperoxia y el baro/volutrauma actuando sobre un pulmón inmaduro se han considerado la piedra angular de la patogénesis de la DBP. Posteriormente se ha ido conociendo la importancia de otros factores tales como la infección, la inflamación, el edema pulmonar secundario a ductus arterioso persistente y/o exceso de administración de fluidos y las deficiencias nutricionales.¹⁶ Factores tanto prenatales como posnatales contribuirían al desarrollo de la DBP, actuando como insultos sobre diferentes estadios del desarrollo pulmonar según la edad gestacional. En la DBP clásica los insultos posnatales se producían en la fase final sacular o inicial de la alveolarización, en cambio actualmente es más frecuente que éstos actúen sobre fases más precoces del desarrollo pulmonar, es decir al final de la fase canalicular e inicio de la sacular. A las 24 SG las estructuras saculares tendrán que segmentarse unas 6 veces antes del inicio de la

alveolarización que se produce aproximadamente a partir de las 36 SG. En la “nueva” DBP se observa una detención uniforme del desarrollo pulmonar con estructuras alveolares de mayor tamaño y capilares dismórficos, existiendo mínima fibrosis y menor lesión de las vías aéreas con predominio de afectación de la periferia pulmonar.³⁶

En la patogenia de la DBP estarían involucrados diferentes factores que activarían la liberación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, cuyo desequilibrio activaría los mecanismos de muerte celular seguidos por procesos de reparación. De este modo se produciría una alteración de la alveolarización y disregulación de la angiogénesis, que daría lugar a una vasculatura pulmonar dismórfica y a la formación de alveolos más grandes y simplificados.^{37,38}

1.2. Factores de riesgo asociados a la DBP

Hay numerosos factores de riesgo que se han asociado a la DBP, tanto prenatales como posnatales. Su identificación como verdaderos factores de riesgo es compleja debido a la interrelación existente entre la mayoría de ellos.

La asociación entre **corioamnionitis** y DBP ha sido descrita en numerosas publicaciones con resultados contradictorios. Existe una gran heterogeneidad entre los estudios que valoran esta asociación, debido principalmente a los diferentes criterios de inclusión y a las diferentes definiciones de corioamnionitis clínica o histológica utilizadas.

Numerosos estudios han observado un incremento del riesgo de DBP en presencia de corioamnionitis, mientras otros no han observado diferencias o incluso indican una disminución en el riesgo de DBP. Desde la publicación en 1996 de Watterberg et al.³⁹, en la que concluyeron que la corioamnionitis histológica se asociaba con una mayor frecuencia de DBP y con una menor incidencia de síndrome de membrana hialina, se han publicado numerosos artículos que relacionan la corioamnionitis con un aumento del riesgo de DBP. Schelonka et al.⁴⁰ publicaron un metanálisis de 23 estudios en 2005 en el cual encuentran una asociación significativa entre colonización por *Ureoplasma* en la corioamnionitis y la DBP. Los autores señalan que la mayor asociación se encontró en los estudios con un menor número de

pacientes, por lo que advierten de un posible sesgo. En 2012 Hartling et al.⁴¹ tras realizar una revisión de 59 estudios incluyendo más de 15.000 pacientes encontraron una asociación significativa entre corioamnionitis y DBP, pero destacan la existencia de un potente sesgo de publicación que podría sobreestimar esta asociación; y concluyen que la corioamnionitis no puede ser considerada un factor de riesgo de DBP.

Otros autores no han encontrado asociación entre corioamnionitis y DBP, o incluso han observado una disminución del riesgo de DBP. Lahra et al.⁴² observaron que la corioamnionitis histológica disminuía el riesgo de DBP, y sin embargo el riesgo aumentaba en el caso de que los pacientes con corioamnionitis también presentaran una sepsis neonatal. Un estudio multicéntrico realizado por la Network Neonatal Canadiense no encontró asociación entre la corioamnionitis clínica y la DBP.⁴³

La **edad gestacional y el peso al nacimiento** son los mayores factores predictivos de DBP, con una incidencia inversamente proporcional a ambos.¹⁷ En un estudio publicado en 2010 por el “NICHD Neonatal Research Network” la incidencia de DBP en los neonatos de 23 semanas de gestación al nacimiento fue del 73% y de éstos un 50% desarrolló una DBP grave. Sin embargo los niños nacidos a las 28 semanas de gestación solo un 23% presentaron DBP, de las cuales solo un 8% fue grave.¹⁹

El **sexo masculino** se asocia a un aumento del riesgo de DBP, de tal forma que los niños tienen una mayor incidencia de DBP comparado con las niñas de similar edad gestacional y peso al nacimiento.⁴⁴

La **sepsis** bacteriana ha sido asociada con una incidencia mayor de DBP. Múltiples estudios observacionales concluyen que la sepsis posnatal es un factor de riesgo independiente de DBP.^{42,45} La infección por estafilococo plasmocoagulasa negativo se ha asociado a DBP con la misma consistencia que lo han hecho las infecciones por otros gérmenes gram positivo y gram negativo.⁴² Otros autores han observado una disminución de la DBP en prematuros de muy bajo peso expuestos a corioamnionitis, y un aumento de DBP si además de la corioamnionitis estos pacientes desarrollaban una sepsis posnatal.^{42,46} Estos hallazgos sugieren que la

infección posnatal podría ser un predictor de DBP más importante que la inflamación antenatal.¹⁷

La **persistencia del ductus arterioso** (PDA) hemodinámicamente significativo se ha asociado a un incremento del riesgo de DBP. El daño en el endotelio pulmonar secundario a un shunt izquierda derecha a través del ductus arterioso y unas mayores necesidades de ventilación mecánica debido al edema pulmonar asociado al ductus podrían tener un papel en el incremento del riesgo de DBP.⁴⁷

Existe evidencia que apoya la asociación pero no la relación causal entre DBP y PDA.^{48,49} No se ha demostrado ningún beneficio para la prevención de la DBP en los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico de PDA; incluso algunos estudios sugieren que éste podría incrementar el riesgo de DBP.^{50,51} Clyman et al.⁵² observaron un aumento de la incidencia de DBP en los pacientes a los que se les realizó ligadura en las primeras 24 horas de vida comparados con los que la ligadura fue tardía.

En una revisión sistemática de todos los estudios controlados aleatorizados que evaluaban el tratamiento médico y el quirúrgico para el cierre de la PDA, no encontraron reducción de la DBP o de la combinación DBP o muerte con ninguna de las terapias.⁴⁸

La **ventilación mecánica** es uno de los principales factores implicados en el desarrollo de DBP. La evidencia experimental nos muestra que existe una clara asociación entre el volu-barotrauma secundario a la ventilación mecánica y los cambios inflamatorios y estructurales en el pulmón animal, los cuales son similares a los observados en el pulmón humano con DBP. Mokres et al.⁵³ demostraron que la ventilación en ratones recién nacidos a FiO₂ ambiente durante 24 horas producía apoptosis, alteración de la septación alveolar e inhibición de la angiogénesis. De Mauro et al.⁵⁴ encontraron aumento de la incidencia de la DBP en niños que habían sido intubados al nacimiento comparados con los que fueron estabilizados con ventilación no invasiva (CPAP).

Schmolzer et al.⁵⁵ observaron una disminución en la DBP o muerte, o en la combinación de ambos, a las 36 semanas de EPM, con la utilización de CPAP de forma temprana comparado con la intubación y ventilación mecánica.

El tratamiento con **oxígeno**, debido a sus efectos nocivos sobre el pulmón, está asociado a un mayor riesgo de desarrollar DBP. La hiperoxia puede detener el desarrollo pulmonar, generar radicales libres y desencadenar la cascada de la inflamación.⁵ Vento et al.⁵⁶ realizaron un estudio clínico en el que prematuros de edades gestacionales comprendidas entre 24 y 28 semanas de gestación fueron de forma aleatoria reanimados con 30% vs 90% de oxígeno. Comprobaron que la incidencia de DBP fue la mitad en el grupo reanimado con menos proporción de oxígeno con una diferencia de 15.4% vs 31.7%. También observaron que los biomarcadores de stress oxidativo estaban incrementados en el grupo reanimado con 90% de oxígeno y se correlacionaban con el desarrollo posterior de DBP. Sin embargo Rabi et al.⁵⁷ no encontraron diferencias en la incidencia de DBP entre prematuros tratados durante la reanimación en sala de partos con aire ambiente versus oxígeno suplementario.

Con los datos disponibles es difícil discernir hasta que punto es el tratamiento con oxígeno responsable de la lesión pulmonar en niños prematuros, o si sólo refleja la gravedad de la enfermedad y la inmadurez pulmonar.¹⁷

Otros estudios han encontrado asociación entre la DBP y factores de riesgo tales como la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso para la edad gestacional, la hemorragia intraventricular grave, la enterocolitis necrotizante y los factores genéticos.^{58,59,60}

Se han realizado numerosos estudios analizando la capacidad predictiva de los factores de riesgo asociados a DBP,⁶¹ incluso se ha desarrollado un “BPD estimator” utilizando información clínica para predecir el riesgo de DBP o muerte, para de este modo poder identificar a los pacientes que tendrán una mayor probabilidad de beneficiarse de los tratamientos posnatales y poder ayudar en la valoración de la eficacia de las medidas preventivas.⁶²

En nuestro estudio hemos analizado los factores de riesgo asociados a DBP en la cohorte estudiada y su relación con la lesión pulmonar observada en el TAC pulmonar realizado tras el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM.

2. LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC) EN LA “NUEVA” DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La actual definición de DBP y su clasificación según gravedad se basan en la dependencia de oxígeno sin tener en cuenta las alteraciones radiológicas.

La Radiografía de tórax (Rx) ha tenido un papel importante en el diagnóstico de la DBP, de hecho los cambios radiográficos eran parte de la definición inicial de Northway, que describía, en los estadios más avanzados, zonas de aumento de densidad alternando con zonas de hiperinsuflación.¹ Actualmente la Rx sigue siendo útil para guiar al clínico en el manejo de la patología pulmonar, permitiendo valorar posibles complicaciones y diagnósticos alternativos. Se han desarrollado diferentes sistemas de puntuación de las radiografías de tórax para valorar la gravedad clínica de la DBP.^{63,64,65} Sin embargo, debido a la superposición de estructuras es difícil valorar adecuadamente las alteraciones estructurales pulmonares y difícil en muchas ocasiones valorar, a través de un sistema de puntuación radiográfico, la gravedad de la DBP.

La tomografía axial computarizada (TAC) pulmonar es más sensible que la Rx para detectar lesiones estructurales y es una herramienta útil para la evaluación de potenciales complicaciones de DBP.⁶⁶ Ha permitido un mejor conocimiento de la patología subyacente y además podría ser útil para predecir el pronóstico de los pacientes con DBP, especialmente en aquellos que presentan formas más graves.⁶⁷

La primera descripción de los hallazgos encontrados en los TAC torácicos en niños con DBP fue realizada por Oppenheim et al.⁶⁶ en 1994. Estudiaron 23 niños con una edad media de 4 años con signos de disfunción pulmonar crónica que habían sido diagnosticados de DBP. El TAC torácico fue más sensible que la Rx para detectar anomalías estructurales. Los autores sugieren que las opacidades lineales reflejaban áreas de atelectasia o fibrosis y las áreas hipoatenuadas zonas de enfisema obstructivo. Posteriormente Howling et al.⁶⁸ realizaron un estudio en el que sólo incluyeron 5 adultos jóvenes con historia de DBP. Los TAC fueron anormales observándose en todos ellos áreas de disminución de la atenuación. Describieron importantes lesiones en la vía aérea con engrosamiento de la pared bronquial y reducción del ratio bronquio-arteria. Los autores sugirieron que este hallazgo podría

estar relacionado con metaplasia escamosa y fibrosis. Al igual que Oppenheim et al.⁶⁶, postularon que las áreas de hipoatenuación correspondían a enfisema obstructivo y podrían ser secundarias a alteraciones en las vías aéreas pequeñas.

El estudio de Aquino et al.⁶⁹ parece corroborar esta hipótesis ya que encontraron correlación entre el grado de obstrucción en los test de función pulmonar y la extensión de las áreas con una densidad anormalmente disminuida. Estos autores realizaron TAC pulmonares de alta resolución in y espiratorios en un grupo de 26 pacientes con historia clínica de DBP y una edad media de 10 años. En la mayoría de los pacientes observaron atrapamiento aéreo (áreas hipoatenuadas en los TACs espiratorios) y opacidades reticulares. En 18 pacientes observaron distorsión de la arquitectura pulmonar. También encontraron relación entre los días de oxígeno suplementario y los hallazgos del TAC.

Aukland et al.⁷⁰ en 2005 realizaron TACs pulmonares en 72 niños y adultos jóvenes que nacieron con una edad gestacional de 28 semanas o menos. Además de describir los hallazgos encontrados, realizaron una puntuación del TAC encontrando que los individuos con una historia de DBP no tenían puntuaciones del TAC más altas de forma significativa. Un estudio posterior realizado por el mismo grupo utilizando un sistema de puntuación modificado en los mismos pacientes, sí demostró relación entre la duración del oxígeno suplementario requerido en el periodo neonatal y la puntuación del TAC, concluyendo que una historia neonatal previa de oxigenoterapia prolongada predice la existencia de anomalías estructurales en el TAC, así como anomalías de la función pulmonar. El sistema de puntuación del TAC fue simplificado de tal forma que se redujeron las imprecisiones, agrupando algunas de las lesiones y basando las puntuaciones en los hallazgos encontrados en los diferentes lóbulos pulmonares en lugar de en los segmentos tal y como hicieron en el estudio previo. Las lesiones observadas fueron opacidades triangulares o lineales en un 82% de los casos, áreas de hipoatenuación en un 14% en inspiración y en un 26% en espiración.⁷¹

Wong et al.⁷² realizaron TACs pulmonares a un grupo de 19 jóvenes adultos con una historia de DBP moderada-severa y edades comprendidas entre 17 y 33 años. Un 71% tenían síntomas respiratorios persistentes. En todos ellos encontraron alteraciones en el TAC pulmonar. El enfisema, definido como áreas de muy baja atenuación en las que no se visualiza parénquima pulmonar, se observó en 16 de

los 19 pacientes y se relacionó con una peor función pulmonar. En un estudio posterior este mismo grupo de autores describe los hallazgos encontrados en 51 pacientes adultos con historia de DBP moderada-severa, encontrando que las principales lesiones observadas fueron las opacidades lineales y triangulares, el atrapamiento aéreo y el enfisema, concluyendo que estos hallazgos se correlacionaban bien con los encontrados en los estudios previos realizados en niños, excepto por las lesiones de enfisema que consideraron específicas de los adultos.⁷³

Los estudios descritos previamente han sido realizados en pacientes que estarían afectados de la llamada actualmente DBP clásica, es decir que nacieron en la época anterior al tratamiento con surfactante y corticoides prenatales. Existen pocos estudios analizando los hallazgos radiológicos observados en el TAC en la época postsurfactante, es decir en los pacientes afectados de la llamada “nueva” DBP.

El primer estudio en niños afectados de la llamada “nueva” DBP fue el publicado por Mahut et al.⁷⁴ en 2007. Se analizaron los TAC pulmonares y los estudios de función pulmonar realizados en 41 niños afectados de DBP, con edades comprendidas entre 10 y 12 meses, que fueron referidos por presentar síntomas respiratorios persistentes. Todos los TAC fueron anormales mostrando áreas hiperlucentes (88%), opacidades lineales (95%) y opacidades subpleurales (63%). El aumento del número de opacidades subpleurales y las opacidades lineales se asociaron con una disminución de la capacidad residual funcional (CRF), y con una mayor duración de la exposición a oxígeno. El número de opacidades triangulares subpleurales también se correlacionó con la edad posmenstrual en la que se suspendió la ventilación mecánica. Los autores concluían que a pesar de los avances en los cuidados neonatales, muchos de los hallazgos encontrados en niños con DBP fueron similares a los observados en la época presurfactante y que éstos estarían todavía asociados a la duración del oxígeno suplementario y la ventilación mecánica. La principal diferencia respecto a los estudios previos fue la ausencia de afectación bronquial.

Ochiai et al.⁷⁵ en 2008 publican un estudio en el que incluyen 42 prematuros afectados de la llamada “nueva” DBP a los que realizaron un TAC pulmonar previo al alta (edad posmenstrual comprendida entre 34 y 72 semanas). Desarrollaron un sistema de

gradación del TAC valorando la hiperexpansión, el enfisema y las alteraciones intersticiales encontrando relación entre la puntuación del TAC y la gravedad clínica de la DBP, la duración de la oxigenoterapia y la necesidad de oxígeno suplementario al alta. Concluyen que establecer una gradación del TAC pulmonar puede ser útil para realizar una valoración clínica prealta de una forma más objetiva y con mayor exactitud, así como para la predicción del pronóstico en pacientes con DBP. Utilizan un sistema de puntuación del TAC en el que también valoran la impresión subjetiva del radiólogo, al igual que en el sistema de puntuación de Edwards⁷⁶ utilizado para la valoración de las lesiones de DBP en las radiografías de tórax .

Sarria et al.⁷⁷ evalúan, en un grupo de niños de edades comprendidas entre los 4 y los 33 meses, la capacidad del TAC y la función pulmonar para diferenciar entre pacientes con DBP y los niños a término sin patología pulmonar. Para la valoración del TAC utilizan el sistema de puntuación empleado por Ochiao et al.⁷⁵ Para la medición de la función pulmonar utilizaron la técnica de compresiones toracoabdominales. Sus conclusiones fueron que el TAC demostraba una mayor capacidad que la función pulmonar para diferenciar entre pacientes con DBP y niños a término sin patología pulmonar. No encontraron correlación entre la puntuación del TAC y la función pulmonar a diferencia del estudio de Mahut et al.⁷⁴ Observaron una relación significativa entre los días de oxígeno suplementario y la puntuación del TAC. También encontraron una disminución del flujo espiratorio forzado y de la capacidad de difusión pulmonar en los pacientes afectados de DBP. En una publicación posterior, este mismo grupo de autores estudia el tamaño de las vías aéreas pequeñas y la densidad pulmonar en pacientes con DBP observando en éstos un aumento del tamaño de las vías aéreas y una mayor heterogeneidad en la densidad pulmonar que en los RN a término sin DBP. El tiempo de ventilación mecánica en el periodo neonatal se asoció a un mayor tamaño de las vías aéreas en los pacientes con DBP.⁷⁸

La Tour et al.⁷⁹ realizan un estudio retrospectivo de los TAC pulmonares realizados durante el primer año de vida en 19 prematuros diagnosticados de DBP que nacieron entre 1998 y 2007 concluyendo que las áreas de hipoatenuación, definidas como zonas de densidad pulmonar disminuida como consecuencia de hipoperfusión,

se correlacionaban de forma significativa con la gravedad de la DBP. La puntuación del TAC se basó en contabilizar los diferentes hallazgos encontrados en cada uno de los lóbulos, valorando su presencia o ausencia.

En 2013 Shin et al.⁸⁰ describen, en 42 prematuros de muy bajo peso al nacimiento con DBP, un nuevo sistema de puntuación del TAC pulmonar realizado a la edad media de 39,1 semanas posmenstruales. Hubo una mejor correlación del TAC pulmonar con la gravedad de la DBP comparada con la de la puntuación de la radiografía de tórax. Las lesiones de hiperaireación en el TAC fueron las que más se correlacionaron con la gravedad clínica de la DBP, comparadas con las lesiones parenquimatosas. Las puntuaciones del TAC fueron significativamente superiores en los pacientes que fueron dados de alta con oxigenoterapia y en los que fueron hospitalizados por neumonía.

Los resultados de este estudio son coincidentes con los descritos en 1998 por Kubota et al.⁸¹, que con un diferente sistema de puntuación de TAC estudiaron 22 niños diagnosticados de DBP y también encontraron que las lesiones de hiperaireación se correlacionaban con la gravedad de la DBP.

Los pocos estudios publicados sobre los hallazgos encontrados en el TAC de pacientes con DBP son difíciles de comparar debido a la diferente edad de los pacientes estudiados, la diferente clasificación de las lesiones y los diferentes *score* utilizados (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Estudios de TAC pulmonar en pacientes afectos de la DBP clásica.

Autor/año	Nº casos	Edad media (rango)	Principales hallazgos TAC (nº pacientes)	score TAC (escala)
Oppenheim 1994	23	4 años (2m - 13a)	Áreas de hiperaireación (20) Opacidades triangulares subpleurales (23) Opacidades lineales (22) Atelectasias (7)	NO
Howling 2000	5	(20 - 26 a)	Áreas de hipoatenuación extensas (5) Engrosamiento de la pared bronquial (5) Opacidades lineales escasas (3) Múltiples bullas (2)	NO
Aquino 1999	26	10 años (5-18)	Áreas de hiperaireación (20) Opacidades lineales (22) Distorsión de la arquitectura pulmonar(18)	Plantilla de cuadrícula de celdas (% celdas afectadas)
Aukland 2006	72	10 años 18 años	Opacidades lineales (52) Opacidades triangulares subpleurales (42) Áreas de hipoatenuación, mosaico (10) Atrapamiento aréo en espiración (19) Colapso/consolidación (3) Bullas (3) Engrosamiento peribronquial (4) Engrosamiento septos interlobulillares (7)	Segmentos pulmonares (0-50)
Aukland 2009	72	10 años 18 años	Igual que el previo	Lóbulos pulmonares (0-13)
Wong 2008	19	19 años (17-33)	Enfisema (16) Distorsión arquitectura pulmonar (8) Engrosamiento pared bronquial (8) Atrapamiento aéreo (7) Bronquiectasias (1)	Segmentos pulmonares ("voxel index")
Wong 2011	51	18 años	Opacidades triangulares subpleurales (94%) Opacidades lineales (90%) Atrapamiento aéreo (65%) Enfisema (47%) Mosaico (31%) Consolidación o colapso (20%) Bullas (18%) Engrosamiento peribronquial (12%) Otros : Bronquiectasias (8%), engrosamiento septal interlobulillar (4%)	Segmentos pulmonares

Tabla 2. Estudios de TAC pulmonar en pacientes en la época postsurfactante.

Autor/ año	Nº casos	Edad media (rango)	Principales hallazgos TAC (% pacientes)	score TAC
Mahut 2007	41	(10-20 m)	Opacidades lineales (95%) Áreas hiperlucentes (88%) Opacidades triangulares subpleurales (63%)	NO
Ochiao 2008	42	41 sem EPM (34-72)	Hiperexpansión Afectación intersticial/Fibrosis Enfisema	Lóbulos pulmonares (0-18)
Sarria 2011	39 DBP 41 RNAT controles	(4-33 m)	Opacidades triangulares subpleurales (89%) Patrón en mosaico (82%) Distorsión del árbol broncovascular (79%) Consolidación (71%)	Ochiao score
La Tour 2012	19 DBP (29 TAC)	14,6 m (1,5-53,7 m)	Engrosamiento de la pared bronquial (100%) Opacidades lineales y subpleurales (90%) Áreas de hipoatenuación (69%) Enfisema (26%) Bronquiectasias (21,1%)	Lóbulos pulmonares (0-36)
Shin 2013	42	39,1 sem EPM (34,9 - 54,7)	Hiperaireación Lesiones del parénquima (opacidades lineales, atelectasias, consolidación y distorsión de la arquitectura pulmonar)	Segmentos pulmonares (0-36)

3. ANATOMÍA PATOLÓGICA y TAC PULMONAR EN LA “NUEVA” DBP

En la época previa al tratamiento con surfactante, la lesión de la vía aérea y la alternancia de zonas de fibrosis y sobredistensión eran los hallazgos predominantes en la DBP. En la “nueva” DBP hay una menor afectación de la vía aérea predominando las lesiones en la periferia pulmonar con estructuras alveolares simplificadas y aumentadas de tamaño, con unos capilares dismórficos, y un grado variable de celularidad intersticial y/o fibroproliferación. Las lesiones en la vía aérea, cuando están presentes, suelen estar asociadas a las formas más graves de la enfermedad.^{36,82} El aumento de la supervivencia de los recién nacidos más inmaduros conllevaría una interrupción del desarrollo pulmonar fetal en fases muy precoces (tardía canalicular o sacular) provocando una alteración de la alveolarización y del desarrollo vascular distal pulmonar.⁸²

Los escasos estudios publicados que describen las lesiones observadas en el TAC pulmonar de pacientes con DBP indican que hay una significativa afectación de la periferia pulmonar en niños y adultos jóvenes con historia de DBP. Esto ha sido interpretado como secundario a daño en las pequeñas vías aéreas. Los resultados son consistentes con la hipótesis de que la anomalía predominante en la DBP incluso antes de la descripción de la “nueva” DBP, está en la periferia pulmonar y específicamente en el desarrollo alveolar.

La microvasculatura pulmonar es probablemente dismórfica, pero existe controversia sobre si está aumentada o disminuida ²¹. Es cada vez más reconocido que la “nueva” DBP está también asociada con un desarrollo anormal de la vasculatura pulmonar, particularmente del lecho capilar alveolar, siendo sus consecuencias desconocidas ^{83,84}.

En el primer estudio de TAC en niños con “nueva” DBP publicado en 2007 , los autores observaron que muchos de los hallazgos encontrados eran similares a los que se describieron en la DBP clásica, siendo la principal diferencia la ausencia de afectación bronquial. ⁷⁴

No es del todo conocida la correlación anatómica de las lesiones observadas en el TAC pulmonar de niños afectados de DBP debido a la escasez de estudios y a su heterogeneidad. La información disponible sobre la anatomía patológica de los pulmones de los pacientes afectados de nueva DBP es procedente de autopsias por lo que probablemente esté sesgada hacia las lesiones más graves y no sea del todo representativa de la afectación histológica de los que sobreviven con formas menos graves.

Los cambios morfológicos observados en el pulmón de los pacientes diagnosticados de DBP evolucionarían a lo largo del tiempo, de tal forma que existirían diferentes fases en el proceso de reparación. En un estudio publicado en 1987 Erickson et al.⁸⁵ analizaban diferentes autopsias en pacientes diagnosticados de DBP de diferentes edades. Observaron que en las fases más precoces existía fibrosis intersticial y en fases posteriores predominaba un patrón de gran aumento de los espacios aéreos distales que estaban reducidos en número. Las observaciones posteriores en TAC pulmonares realizados en pacientes con DBP parecen apoyar estos datos. Wong et al.⁷² consideran las lesiones de enfisema específicas de los adultos. En la mayoría de los supervivientes de DBP las lesiones radiológicas muestran una lenta pero continuada mejoría, siendo las principales lesiones observadas en el TAC pulmonar de niños con DBP en las fases tempranas las de engrosamientos septales, bandas parenquimatosas, áreas hiperexpandidas de apariencia quística y zonas de condensación o consolidación.^{86,87} En fases más tardías, el TAC de los pacientes que han tenido DBP, se caracteriza por la presencia de un patrón en mosaico, bandas parenquimatosas, engrosamientos de septos, opacidades lineales triangulares subpleurales y distorsión de la arquitectura pulmonar^{66,69,86} (Figura 1).

Las imágenes de engrosamientos septales también conocidas como líneas septales representan un aumento anormal del grosor de los septos que los hace visibles en el TAC pulmonar. Son opacidades lineales finas de 1- 2 cm de longitud.⁸⁶

Las bandas parenquimatosas son opacidades lineales de aproximadamente 2-5 cm de largo que frecuentemente representan varios septos engrosados contiguos. Pueden corresponder a atelectasias asociadas con fibrosis pulmonar o pleural. Se pueden extender a la pleura que puede estar engrosada y retraída a ese nivel,

visualizándose en el TAC como opacidades triangulares con su base en la pleura.⁸⁶ las cuales se observan con mayor frecuencia en niños con DBP en fases más tardías de la evolución de la DBP.^{66,69,86}

Las zonas de consolidación son zonas de aumento homogéneo de la atenuación del parénquima pulmonar que oscurecen los márgenes de los vasos y las paredes de las vías aéreas. Se caracterizan por el reemplazo del aire alveolar por fluido, células u otro material.

Las lesiones de apariencia quística son zonas de hiperaireación que se visualizan como zonas de hipoatenuación en el TAC, que podrían corresponder a alveolos más grandes con septos adelgazados.⁸⁶

Estas lesiones pulmonares observadas en las fases tempranas de la enfermedad y su correlación con las diferentes variables clínicas asociadas a DBP, son las que hemos analizado en este estudio, para tratar de contribuir a esclarecer el origen y el valor pronóstico de las mismas en los pacientes afectados de DBP en la época postsurfactante. Conocer la lesión pulmonar subyacente y su asociación a los posibles factores causales nos podría ayudar también en la prevención del daño pulmonar.

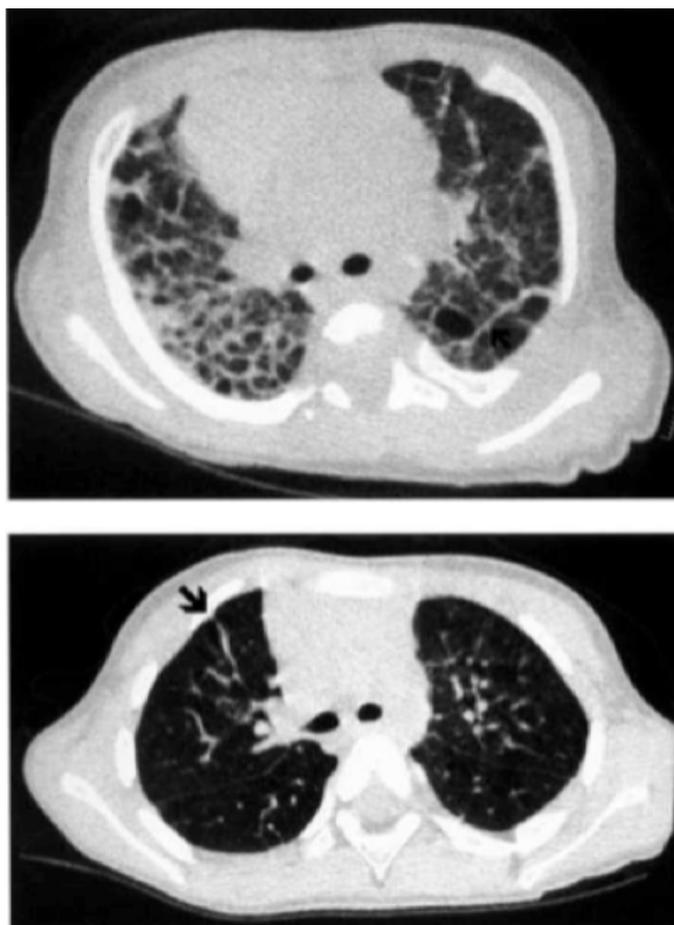


Figura 1. DBP a la edad de 2 meses: se observan engrosamientos septales, bandas parenquimatosas y áreas multifocales de hiperaireacion. A la edad de 2 años el mismo paciente muestra un patrón en mosaico con alguna banda parenquimatosa residual (flecha). (In: Lucaya J, Strife JL. Pediatric Chest Imaging. 2ª ed. Verlag Berlin Heidelberg New York: Springer; 2002.)

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

- Hipótesis de trabajo

- La valoración del grado de lesión pulmonar observada en el TAC realizado tras el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de edad posmenstrual, puede ser útil para la orientación pronóstica prealta en los pacientes afectos de la llamada “nueva” Displasia Broncopulmonar.
- El tiempo de oxigenoterapia que requieren los pacientes tras el diagnóstico de DBP estaría relacionado con el grado de lesión observada en el TAC pulmonar.
- Las diferentes lesiones observadas en el TAC pulmonar de los pacientes con DBP se asociarían a algunos de los factores pre y posnatales relacionados con la DBP.

- Objetivos

- Realizar un análisis epidemiológico de la DBP en el Servicio de Neonatología del Hospital Vall d’Hebron en un periodo de 10 años (2001-2010), analizando los diferentes factores asociados a la DBP.
- Desarrollar un sistema de puntuación del TAC pulmonar realizado tras el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de edad posmenstrual, que nos permita clasificar la gravedad de la DBP según la extensión de las diferentes lesiones observadas.
- Identificar los posibles factores implicados en la etiopatogenia de las lesiones pulmonares, analizando la correlación clínico radiológica entre los hallazgos radiológicos en el TAC pulmonar y las variables clínicas estudiadas en los pacientes afectos de DBP.
- Determinar la relación entre el grado de lesión radiológica observada en el TAC pulmonar y la duración de oxigenoterapia tras el diagnóstico de DBP.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el que se han incluido los pacientes prematuros de peso al nacimiento menor de 1500 g ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron durante un periodo de 10 años.

Los pacientes se han dividido en dos grupos: pacientes sin DBP y con DBP, definida ésta como la necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de EPM y durante más de 28 días.

Se han estudiado los factores pre y posnatales asociados a la DBP, seleccionando las variables clínicas que más frecuentemente se han relacionado con la enfermedad.

Se han revisado los TAC pulmonares realizados en esta población afecta de DBP estableciendo un sistema de puntuación según el grado de lesión observada, que se ha correlacionado con las variables clínicas asociadas a la DBP, para poder determinar los factores pre y posnatales que podrían estar implicados en la etiopatogenia del daño pulmonar. Se ha estudiado la relación entre los hallazgos observados en el TAC y la duración de la oxigenoterapia tras las 36 semanas de EPM, para determinar el valor pronóstico del TAC pulmonar en la DBP.

2. Criterios de inclusión y exclusión

Recién nacidos prematuros de peso al nacimiento menor de 1500 g ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron en los 10 años comprendidos entre el 1 Enero de 2001 y el 31 de Diciembre de 2010, excluyendo los pacientes afectados de síndromes o de malformaciones congénitas mayores.

3. Protocolo de estudio

- Variables clínicas

Se han recogido los siguientes datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio:

- Edad gestacional, peso al nacimiento y sexo.
- Corioamnionitis clínica.
- Gestación múltiple.
- Ventilación mecánica: tipo (convencional/alta frecuencia) y días de ventilación mecánica.
- Días de tratamiento con oxígeno.
- Necesidad de oxigenoterapia domiciliaria.
- Tratamiento con óxido nítrico.
- Persistencia de ductus arterioso y tratamiento quirúrgico del ductus arterioso.
- Sepsis de inicio precoz (<72 h), sepsis de inicio tardío (>72 h) y sepsis clínica (hemocultivo negativo).
- Enterocolitis necrotizante y tratamiento quirúrgico de la enterocolitis necrotizante.
- Hemorragia intraventricular.
- Retinopatía de la prematuridad grave que precisó tratamiento de fotocoagulación.

- TAC pulmonar

En los pacientes que fueron diagnosticados de DBP, se realizó un TAC pulmonar entre las 36 semanas de EPM y el alta, como parte del protocolo de manejo de la DBP en el Servicio de Neonatología y Radiología del Hospital Vall d'Hebron.

El TAC pulmonar en esta población de pacientes diagnosticados de DBP se realiza en nuestro centro minimizando la dosis de radiación, para lo cual se aplica un protocolo de baja dosis y cortes limitados.^{87,88,89}

Los TAC realizados fueron de alta resolución con cortes de 1 mm de grosor cada 15 mm utilizando bajo miliamperaje de 25 mAs y bajo kilovoltaje de 100 Kvp. El número de cortes realizados varía entre 3 ó 4 según el tamaño del niño y corresponden a un corte en lóbulos superiores, campos medios y lóbulos inferiores. Se emplearon bandas de bismuto para protección de tiroides y glándulas mamarias. No se utilizó sedación farmacológica en los pacientes extubados, sino que se aprovechó el periodo de sueño natural del paciente tras la toma de alimentación.

De los 367 pacientes con necesidades de oxígeno a las 36 semanas, se han podido recoger y analizar 210 TAC torácicos de alta definición realizados previos al alta, tras el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM. Hubo TACs que no se encontraron en las historias clínicas a pesar de haberse realizado, y pacientes diagnosticados de DBP a los que no se realizó TAC a criterio del clínico. En la mayoría de estos casos las necesidades de oxígeno eran mínimas y se preveía la suspensión de la oxigenoterapia en breve.

Las imágenes han sido valoradas por un radiólogo pediátrico experto y se han clasificado según los hallazgos radiológicos de engrosamientos septales, condensaciones y lesiones de apariencia quística. Se puntuó cada una de las lesiones entre 0 y 3 según la extensión de la lesión (0: no se observa lesión; 1: lesión en 1 ó 2 lóbulos; 2: lesión en más de 2 lóbulos pero no generalizada; 3: lesión en todos los lóbulos) (tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de las lesiones observadas en el TAC.

Hallazgos TAC	0	1	2	3
Septos engrosados	Ausencia	≤ 2 lóbulos	> 2 lóbulos	Afectación generalizada
Condensaciones	Ausencia	≤ 2 lóbulos	> 2 lóbulos	Afectación generalizada
Quísticas	Ausencia	≤ 2 lóbulos	> 2 lóbulos	Afectación generalizada

Se ha calculado un *score* global de TAC sumando las puntuaciones de las diferentes lesiones observadas (engrosamientos septales, condensaciones y lesiones de apariencia quística), estableciendo una puntuación global de 0 a 9. Se ha realizado una segunda lectura de los TAC que estaban en formato digital (total 42) por un segundo radiólogo pediátrico experto, para analizar la variabilidad interobservador.

4. Lesiones radiológicas identificadas en el TAC pulmonar

1. **Septos engrosados o líneas septales:** se visualizan en el TAC como zonas lineales finas de aumento de densidad. Las imágenes en forma de bandas lineales algo más gruesas, que se cree corresponden a atelectasias laminares con varios septos engrosados juntos, también se incluyeron en esta categoría (figura 2).

2. **Condensaciones o consolidaciones:** se visualizan en el TAC como zonas homogéneas de aumento de densidad que borran los márgenes de los vasos y las paredes de las vías aéreas (figura 3).

3. **Lesiones de apariencia quística o pseudoquistes:** zonas de hipoatenuación que tienen en su interior espacios aéreos de paredes muy finas (figuras 2 y 3).

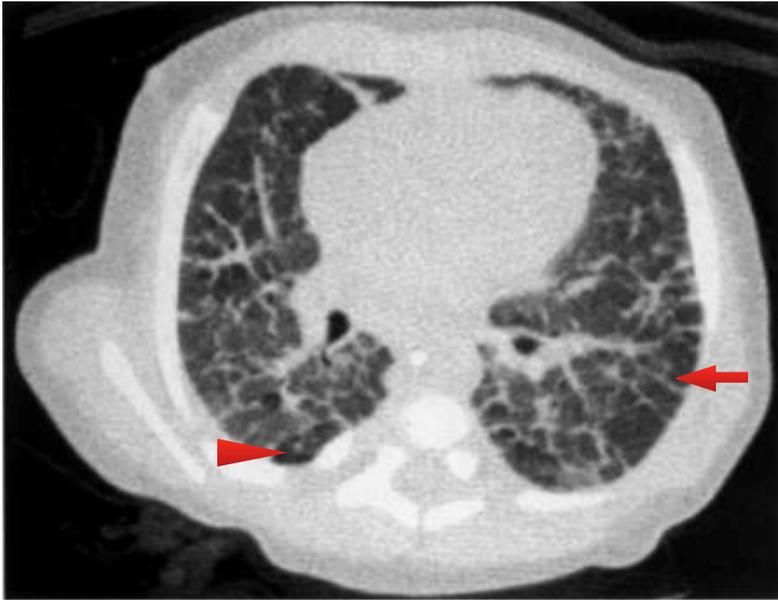


Figura 2. TAC pulmonar de un paciente afecto de DBP, en el que se observan septos engrosados (flecha) y lesiones de apariencia quística (cabeza de flecha).

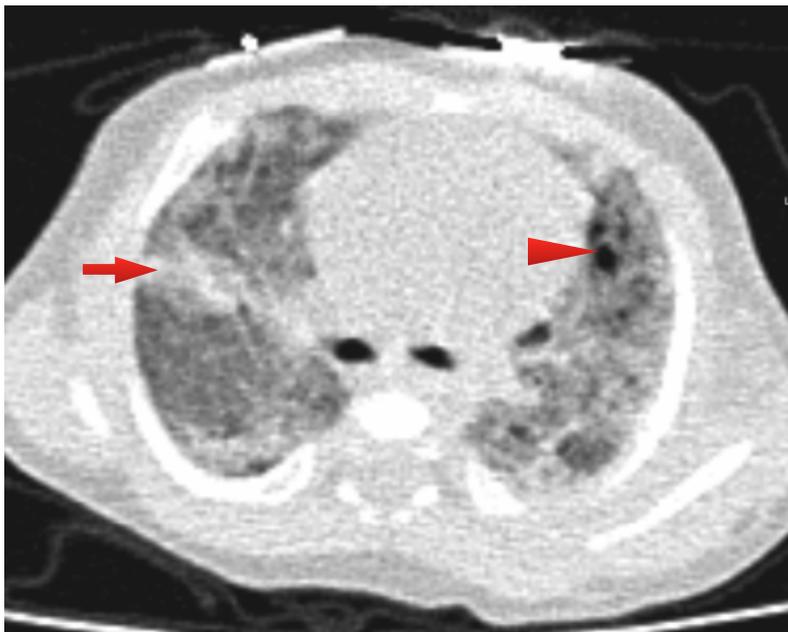


Figura 3. TAC pulmonar de un paciente afecto de DBP, en el que se observan lesiones de apariencia quística (cabeza de flecha) y condensaciones (flecha).

5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado la versión de Stata 13.1.

Se ha efectuado un análisis descriptivo calculando frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medias, medianas e intervalos intercuartílicos para las variables cuantitativas. Se ha efectuado una comparación entre las variables estudiadas y la DBP, utilizando la prueba chi-cuadrado para las variables cualitativas y las pruebas Anova y Kruskal-Wallis para las cuantitativas.

Se han evaluado los factores asociados a la DBP mediante regresión logística univariante y multivariante obteniendo los Odds Ratio como medida de asociación.

Se ha seleccionado un modelo multivariante utilizando un método de selección basado en la mejora de la verosimilitud y el criterio de información de Akaike (AIC); de tal forma que a partir de un modelo con la constante se han ido introduciendo paulatinamente las variables que mejoraban la verosimilitud hasta que la inclusión no mejoraba el modelo anterior. El criterio para incluir una variable en este modelo fue un valor de $p < 0.10$.

Se ha realizado un estudio de concordancia entre dos observadores de las diferentes puntuaciones del TAC calculando la proporción de acuerdo y el índice de concordancia Kappa ponderado.

Se ha calculado un *score* total del TAC pulmonar sumando las distintas puntuaciones de septos engrosados, condensaciones y lesiones de apariencia quística. Se ha estudiado la asociación del *score* de TAC y de la puntuación de cada una de las lesiones con las variables asociadas a DBP utilizando la prueba chi cuadrado para las cualitativas y las pruebas Anova y Kruskal-Wallis para las cuantitativas.

Se ha utilizado la regresión lineal simple para valorar la correlación existente entre el *score* de TAC y las semanas de tratamiento con oxígeno más allá de las 36 semanas de EPM.

RESULTADOS

1. Muestra de estudio: análisis descriptivo

En el Servicio de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron ingresaron un total de 1705 recién nacidos menores de 1500 g, en un periodo de 10 años desde el 1 de Enero de 2001 hasta el 31 de Diciembre de 2010.

La supervivencia al alta sobre el total de recién nacidos menores de 1500 g fue del 84,4%. Un total de 266 pacientes fallecieron antes del alta (15.6%) y de ellos 19 fallecieron entre las 36 semanas de EPM y el alta.

La incidencia de DBP sobre el total de RN ingresados menores de 1500 g fue del 21,3% (364/1705) y la incidencia de DBP entre los RN menores de 1500 g vivos a las 36 semanas de EPM fue del 25,2% (364/1458). La distribución por sexos sobre el total de RN menores de 1500 g fue del 50,3% (847) para el sexo femenino y del 49,6% (858) para el sexo masculino.

Sobre el total de pacientes vivos a las 36 semanas de EPM y tras aplicar los criterios de exclusión, la muestra de estudio es de un total de 1366 RN (recién nacidos), de los cuales 339 fueron diagnosticados de DBP. Se excluyeron un total de 92 pacientes por presentar otras patologías asociadas: cardiopatías congénitas, atresia de esófago, hernia diafragmática, cromosomopatías y otros síndromes (figura 4).

De los 1366 estudiados, el 88% recibió alguna dosis de corticoides prenatales para maduración de parénquimas fetales. Sobre el total de la muestra de estudio el 52,2% fueron niñas y el 47,7% niños. De los 336 pacientes diagnosticados de DBP 188 (55,4%) fueron de sexo masculino (figura 5), siendo la incidencia de DBP significativamente superior en los varones con un OR de 1,51 (tabla 4). Tras calcular el OR ajustado por peso y edad gestacional los varones siguen teniendo una incidencia mayor de DBP (tabla 5).

Figura 4. Muestra de estudio.

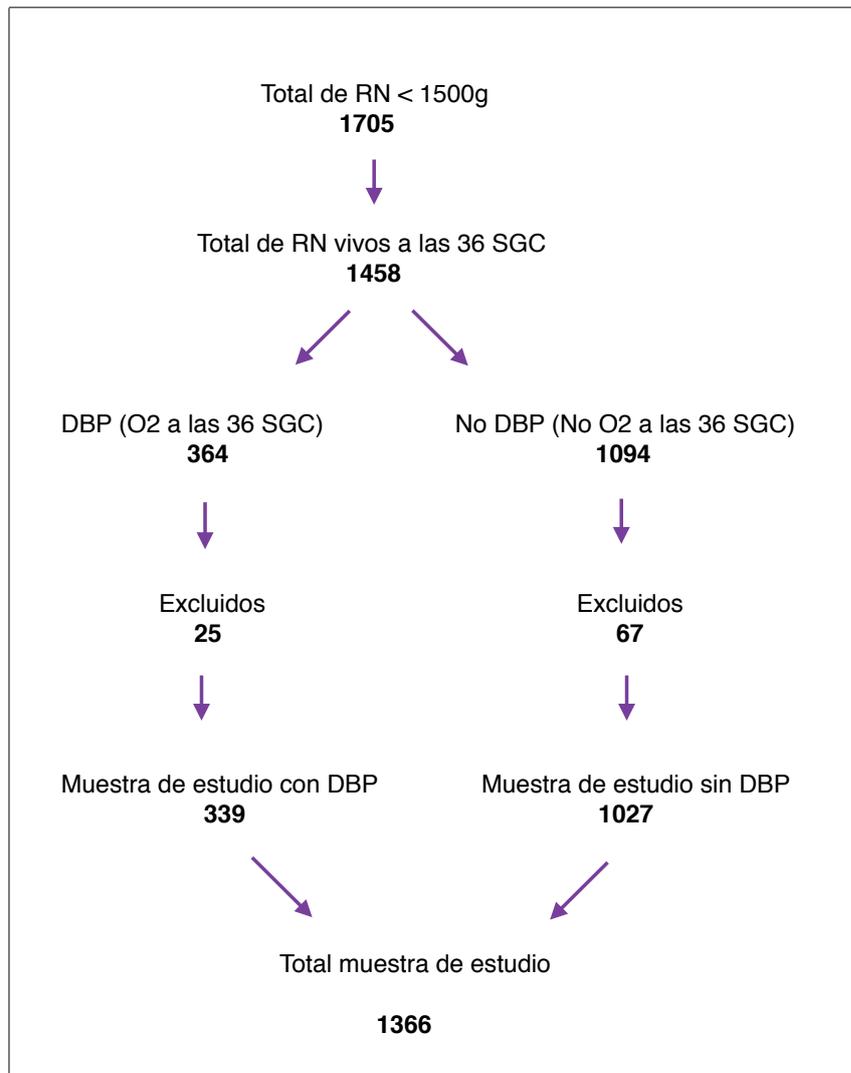


Tabla 4. Análisis de la asociación entre el sexo y la DBP.

Sexo	NO DBP n (%)	SI DBP n (%)	OR (IC 95%)	p- valor Chi-cuadrado
Femenino	563 (78.85%)	151 (21.15%)	1	0.0011
Masculino	464 (71.17%)	188 (28.83%)	1.51 (1.18 - 1.93)	

nº total obs: no DBP1027 / DBP 339

Figura 5. Distribución por sexos del total de RN <1500 g y de los pacientes afectados de displasia broncopulmonar.

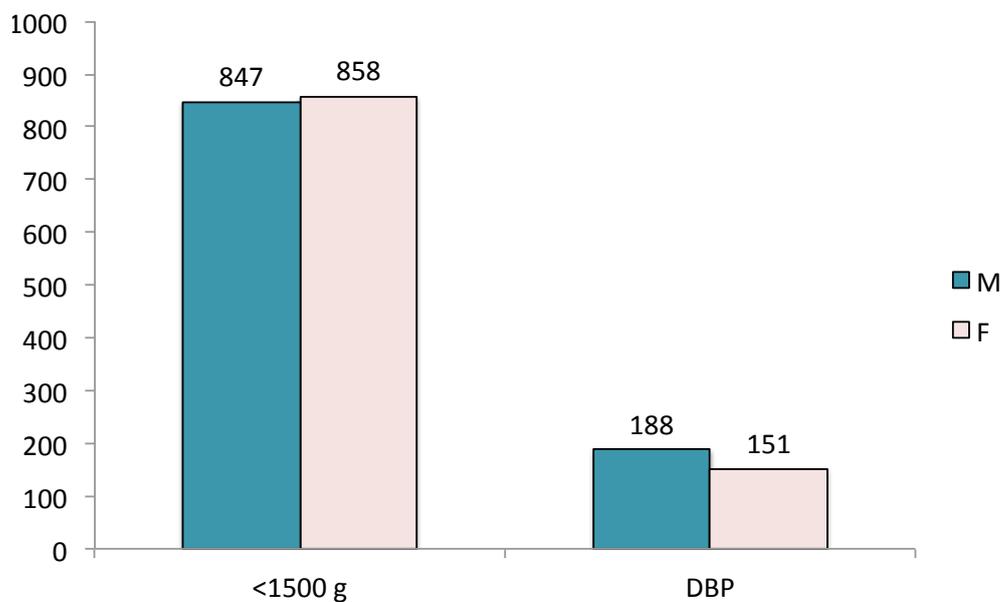


Tabla 5. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre el sexo y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR (IC 95%)	p - valor
Semanas de gestación	>=32	1	0.0000
	< 25	24.57 (8.59;70.32)	
	25	14.65 (6.00;35.80)	
	26	11.54 (4.94;26.97)	
	27	7.42 (3.26;16.89)	
	28	6.39 (2.79;14.65)	
	29	3.09 (1.34; 7.13)	
	30	2.61 (1.09; 6.26)	
	31	1.83 (0.68; 4.93)	
Peso al nacimiento	>=1250	1	0.0000
	< 750	10.37 (5.52;19.48)	
	750-1000	3.73 (2.11; 6.59)	
	1000-1250	2.30 (1.33; 3.98)	
Sexo	Niña	1	0.0003
	Niño	1.75 (1.29; 2.36)	

No hubo variación significativa de la incidencia de DBP en los diferentes años analizados (tabla 6).

Tabla 6. Análisis de la DBP por año de ingreso.

Año de ingreso	NO DBP n (%)	SI DBP n (%)	OR (IC 95%)	Valor - p Chi - cuadrado
2001	94 (74.02%)	33 (25.98%)	1	0.239
2002	101 (70.63%)	42 (29.37%)	1.18 (0.69; 2.02)	
2003	88 (80.73%)	21 (19.27%)	0.68 (0.37; 1.26)	
2004	123 (71.93%)	48 (28.07%)	1.11 (0.66; 1.87)	
2005	111 (81.02%)	26 (18.98%)	0.67 (0.37; 1.19)	
2006	97 (73.48%)	35 (26.52%)	1.03 (0.59; 1.79)	
2007	105 (78.36%)	29 (21.64%)	0.79 (0.44; 1.39)	
2008	110 (80.29%)	27 (19.71%)	0.70 (0.39; 1.25)	
2009	100 (71.43%)	40 (28.57%)	1.14 (0.66; 1.96)	
2010	98 (72.06%)	38 (27.94%)	1.10 (0.64; 1.91)	

n° total obs: no DBP 1027 / DBP 339

2. Factores perinatales y displasia broncopulmonar

2.1. Factores prenatales : corioamnionitis y gestación múltiple

No se encontró asociación entre la gestación gemelar y la DBP. Los pacientes con corioamnionitis clínica desarrollaron con mayor frecuencia DBP existiendo una relación significativa con OR de 1.91 (tabla 7). Esta asociación deja de ser significativa cuando se tiene en cuenta el peso y la edad gestacional (tabla 8).

Tabla 7. Asociación entre los factores prenatales estudiados y la DBP.

Variable	NO DBP n (%)	SI DBP n (%)	OR (IC 95%)	p-valor Chi-cuadrado
NO Corioamnionitis	837 (78.01%)	236 (21.99%)	1	0.000
Sí Corioamnionitis	186 (65.03%)	100 (34.97%)	1.91 (1.44; 2.53)	
NO Gestación múltiple	556 (74.03%)	195 (25.97%)	1	0.278
Sí Gestación múltiple	471 (76.59%)	144 (23.41%)	0.87 (0.68; 1.12)	

nº total obs para corioamnionitis: no DBP1023 / DBP 336; nº total obs para gestación múltiple: no DBP 1027/ DBP 339

Tabla 8. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la corioamnionitis y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR	(IC 95%)	p-valor
Semanas de gestación	< 25	1		0.0000
	25	0.63	(0.28; 1.43)	
	26	0.46	(0.21; 1.01)	
	27	0.27	(0.12; 0.60)	
	28	0.23	(0.10; 0.52)	
	29	0.11	(0.05; 0.26)	
	30	0.09	(0.03; 0.22)	
	31	0.06	(0.02; 0.17)	
	>=32	0.03	(0.01; 0.10)	
Peso al nacimiento (g)	< 750	1		0.0000
	750-1000	0.42	(0.28; 0.64)	
	1000-1250	0.26	(0.17; 0.42)	
	>=1250	0.12	(0.06; 0.22)	
Corioamnionitis	No	1		0.1057
	Si	0.74	(0.51; 1.07)	

2.2. Peso y edad gestacional al nacimiento

El número de casos de DBP es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento. Un 67,2% de los RN de peso al nacimiento menor de 750 g se diagnosticaron de DBP, mientras sólo un 4,7% de los RN de peso al nacimiento mayor de 1250 g presentaron DBP (tabla 9, figura 6).

La incidencia de DBP disminuye al aumentar la edad gestacional (EG) al nacimiento, desde un 80% en los pacientes menores de 25 semanas de gestación (SG) al nacimiento hasta solo un 3% en el grupo mayor o igual a 32 SG (tabla 10, figura 7).

Tabla 9. Análisis de la asociación entre el peso al nacimiento y la DBP.

nº total obs: no DBP 1027 / DBP 339

Peso nacimiento	NO DBP n (%)	SI DBP n (%)	OR (IC 95%)	valor-p Chi-cuadrado
>=1250 g	419 (95.23)	21 (4.77)	1	0.000
< 750 g	61 (32.8)	125 (67.2)	40.89 (23.96;69.78)	
750-1000 g	208 (62.09)	127 (37.91)	12.18 (7.46; 19.90)	
1000-1250 g	339 (83.7)	66 (16.3)	3.88 (2.33; 6.48)	

Figura 6. Distribución de la DBP (%) según el peso al nacimiento.

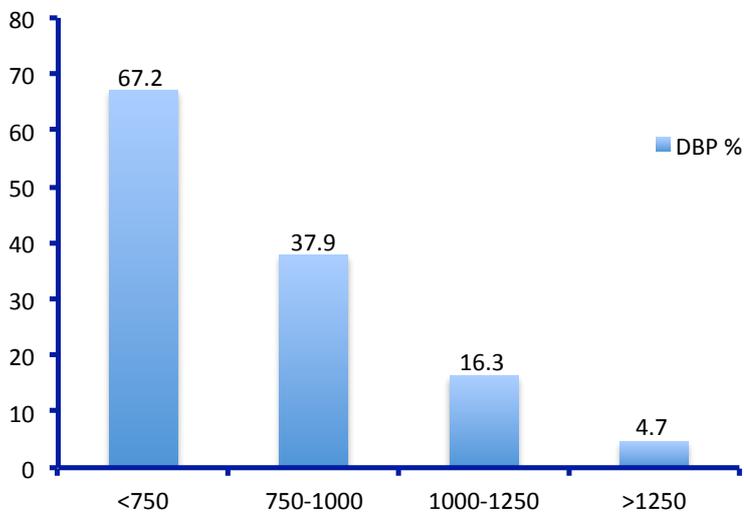
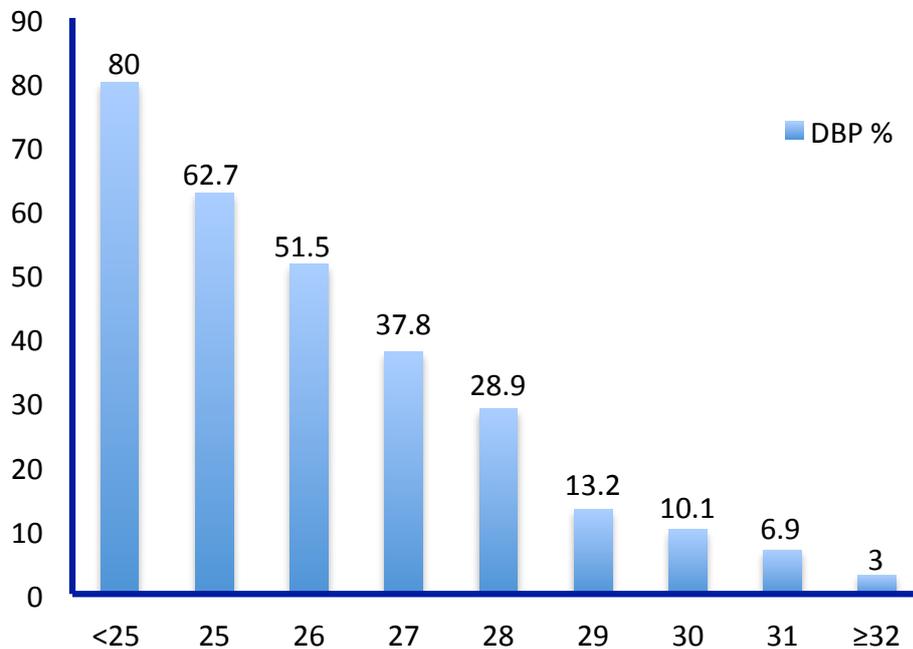


Tabla 10. Análisis de la asociación entre la edad gestacional y la DBP.

Semanas gestación nacimiento	NO DBP n (%)	SI DBP n (%)	OR (IC 95%)	valor-p Chi-cuadrado
< 25	11 (20%)	44 (80%)	1	0.000
25	35 (37.23%)	59 (62.77%)	125.50 (47.79-329.55)	
26	64 (48.48%)	68 (51.52%)	52.89 (23.32-119.94)	
27	105 (62.13%)	64 (37.87%)	33.34 (15.25-72.89)	
28	103 (71.03%)	42 (28.97%)	19.12 (8.86-41.28)	
29	177 (86.76%)	27 (13.24%)	12.79 (5.81-28.19)	
30	160 (89.89%)	18 (10.11%)	4.79 (2.12-10.78)	
31	121 (93.08%)	9 (6.92%)	3.53 (1.50-8.31)	
>= 32	251 (96.91%)	8 (3.09%)	2.33 (0.88-6.20)	

nº total obs: no DBP 1027 / DBP 339

Figura 7. Distribución de la DBP (%) según edad gestacional al nacimiento.



La edad gestacional y la DBP siguen relacionándose de forma significativa tras ajustar por peso y viceversa (tabla 11).

Tabla 11. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la edad gestacional y la DBP ajustada por peso y viceversa.

VARIABLE		OR	(IC 95%)	valor -p
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	26.07	(9.15;74.25)	
	25	15.82	(6.49;38.58)	
	26	12.39	(5.31;28.90)	
	27	7.92	(3.49;17.97)	
	28	6.64	(2.91;15.18)	
	29	3.20	(1.39; 7.37)	
	30	2.60	(1.09; 6.23)	
	31	1.82	(0.68; 4.90)	
Peso al nacimiento	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.92	(4.80;16.58)	
	750-1000	3.52	(2.00; 6.21)	
	1000-1250	2.18	(1.27; 3.75)	

3. Factores posnatales y displasia broncopulmonar

3.1. Ventilación mecánica

La ventilación mecánica (VM) tanto la convencional como la de alta frecuencia (VAFO) tienen una asociación significativa con la DBP (tablas 12 y 13). A más días de ventilación mecánica mayor frecuencia de DBP (tabla 14). La incidencia de DBP es mayor en los niños que han recibido ventilación mecánica y esta relación se mantiene independientemente del peso y la edad gestacional (tablas 15 y 16).

Tabla 12. Relación de la DBP con la ventilación mecánica y la ventilación de alta frecuencia (VAFO).

Variable	NO DBP n (%)	SÍ DBP n (%)	OR (IC 95%)	valor - p chi-cuadrado
No Ventilación mecánica	674 (95.06%)	35 (4.94%)	1	0.000
Sí Ventilación mecánica	353 (53.73%)	304 (46.27%)	16.58 (11.42;24.08)	
No VAFO	987 (80.77%)	235 (19.23%)	1	0.000
Sí VAFO	38 (26.95%)	103 (73.05%)	11.38 (7.64;16.95)	

nº total obs para VM: no DBP 1027 / DBP 339; nº total obs para VAFO: no DBP 1025 / DBP 338

Tabla 13. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la ventilación mecánica y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

VARIABLE		OR	(IC 95%)	valor - p
Semanas de gestación	>=32	1		0.0069
	< 25	5.41	(1.78;16.46)	
	25	3.54	(1.36; 9.21)	
	26	3.37	(1.36; 8.33)	
	27	2.32	(0.97; 5.56)	
	28	2.02	(0.84; 4.85)	
	29	1.32	(0.55; 3.19)	
	30	1.37	(0.55; 3.39)	
	31	1.14	(0.40; 3.20)	
Peso al nacimiento	>=1250	1		0.0000
	<750	10.76	(5.54;20.91)	
	750-1000	3.83	(2.12; 6.93)	
	1000-1250	2.24	(1.28; 3.92)	
Ventilación mecánica convencional	No	1		0.0000
	Sí	8.43	(5.56;12.79)	

Tabla 14. Relación entre los días de ventilación mecánica y la DBP.

Días de VM	NO DBP n (%)	SI DBP n (%)	OR (IC 95%)	valor - p Chi-cuadrado
No VM	683 (94.34%)	41 (5.66%)	1	0.000
menos 2 días	124 (80%)	31 (20%)	4.16 (2.52; 6.90)	
2-5 días	99 (69.72%)	43 (30.28%)	7.24 (4.49;11.66)	
5-15 días	92 (50.55%)	90 (49.45%)	16.30 (10.62;25.02)	
Más de 15 días	29 (17.79%)	134 (82.21%)	76.97 (46.21;128.23)	

nº total obs: no DBP 1027 / DBP 339

Tabla 15. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la ventilación de alta frecuencia (VAFO) y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

VARIABLE		OR	(IC 95%)	p-valor
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	17.79	(6.09;52.00)	
	25	11.76	(4.74;29.15)	
	26	10.67	(4.53;25.15)	
	27	6.12	(2.66;14.06)	
	28	5.46	(2.36;12.59)	
	29	2.76	(1.19; 6.40)	
	30	2.42	(1.01; 5.82)	
	31	1.80	(0.66; 4.90)	
Peso al nacimiento	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.18	(4.33;15.45)	
	750-1000	3.39	(1.90; 6.05)	
	1000-1250	2.16	(1.24; 3.75)	
Ventilación alta frecuencia	No	1		0.0000
	Sí	5.29	(3.36; 8.33)	

Tabla 16. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre los días de ventilación mecánica y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

VARIABLE		OR	(IC 95%)	valor - p
Semanas de gestación	>=32	1		0.1867
	< 25	3.21	(1.00;10.32)	
	25	2.40	(0.89; 6.49)	
	26	3.38	(1.34; 8.53)	
	27	2.62	(1.08; 6.38)	
	28	2.43	(0.99; 5.94)	
	29	1.71	(0.70; 4.15)	
	30	1.51	(0.60; 3.79)	
	31	1.30	(0.46; 3.69)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.83	(4.47;17.46)	
	750-1000	3.59	(1.96; 6.56)	
	1000-1250	2.19	(1.24; 3.86)	
Ventilación mecánica (días)	No IPPV	1		0.0000
	< 2 días	3.01	(1.75; 5.18)	
	2-5 días	4.84	(2.88; 8.12)	
	5-15 días	9.02	(5.60;14.53)	
	>15 días	27.15	(15.29;48.23)	

3.2. Óxido nítrico

El tratamiento con óxido nítrico también se asoció a una mayor frecuencia de presentar DBP que se mantiene estadísticamente significativa tras ajustar por peso y edad gestacional (tablas 17 y 18).

Tabla 17. Relación entre el tratamiento con Óxido nítrico y la DBP.

Óxido nítrico	NO DBP n (%)	Sí DBP n (%)	OR	(IC 95%)	valor - p chi-cuadrado
No	1017 (78.47%)	279 (21.53%)	1		0.000
Sí	10 (14.29%)	60 (85.71%)	21.87	(11.05;43.28)	

nº total obs: no DBP 1027 / DBP 339

Tabla 18. Relación entre el tratamiento con Óxido nítrico y la DBP tras ajustar por peso y edad gestacional.

Variable		OR	(IC 95%)	valor - p chi-cuadrado
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	20.91	(7.18;60.89)	
	25	13.73	(5.55;34.00)	
	26	12.04	(5.10;28.41)	
	27	6.77	(2.94;15.59)	
	28	5.86	(2.53;13.56)	
	29	3.30	(1.42; 7.63)	
	30	2.64	(1.09; 6.35)	
	31	1.95	(0.72; 5.27)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.88	(4.72;16.70)	
	750-1000	3.39	(1.90; 6.05)	
	1000-1250	2.20	(1.27; 3.81)	
Óxido Nítrico	No	1		0.0000
	Sí	11.33	(5.24;24.50)	

3.3. Persistencia de ductus arterioso

La DBP es más frecuente en los pacientes diagnosticados de persistencia de ductus arterioso que han recibido tratamiento médico o quirúrgico, asociación que se mantiene a pesar de ajustar por peso y edad gestacional al nacimiento (tabla 19, 20 y 21).

Tabla 19. Relación entre la DBP y la persistencia de ductus arterioso (PDA).

Variable	NO DBP n (%)	SÍ DBP n (%)	OR	(IC 95%)	valor - p chi-cuadrado
NO PDA	829 (86.53%)	129 (13.47%)	1		0.000
SÍ PDA	196 (48.4%)	209 (51.6%)	6.85	(5.24; 8.97)	
NO CIRUGÍA PDA	1003 (78.36%)	277 (21.64%)	1		0.000
SÍ CIRUGÍA PDA	18 (24%)	57 (76%)	11.47	(6.64;19.80)	

nº total obs para PDA: no DBP 1025 / DBP 338; nº total obs para cirugía PDA: no DBP 1021 / DBP 334

Tabla 20. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la persistencia de ductus arterioso (PDA) y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR	(IC 95%)	p-valor
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	11.94	(4.02;35.47)	
	25	8.93	(3.56;22.40)	
	26	7.49	(3.14;17.89)	
	27	5.53	(2.40;12.74)	
	28	4.51	(1.94;10.51)	
	29	2.50	(1.07; 5.82)	
	30	2.17	(0.90; 5.22)	
	31	1.63	(0.60; 4.43)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.79	(4.68;16.52)	
	750-1000	3.20	(1.80; 5.70)	
	1000-1250	2.13	(1.23; 3.69)	
PDA	No	1		0.0000
	Sí	2.78	(2.02; 3.83)	

Tabla 21. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la cirugía de PDA y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR	(IC 95%)	p-valor
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	16.67	(5.70;48.79)	
	25	12.95	(5.26;31.89)	
	26	10.94	(4.67;25.64)	
	27	7.32	(3.22;16.65)	
	28	6.18	(2.69;14.16)	
	29	3.13	(1.36; 7.22)	
	30	2.52	(1.05; 6.05)	
	31	1.76	(0.65; 4.77)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.94	(4.80;16.66)	
	750-1000	3.52	(1.99; 6.22)	
	1000-1250	2.15	(1.25; 3.71)	
Cirugía PDA	No	1		0.0005
	Sí	3.27	(1.77; 6.06)	

3.4. Retinopatía de la prematuridad (ROP)

Se ha analizado la asociación entre displasia broncopulmonar y los prematuros que han precisado tratamiento de fotocoagulación de la ROP, para de este modo seleccionar las retinopatías más graves.

El 72% de los prematuros que precisaron tratamiento de la ROP presentaron DBP, relación que se mantiene significativa tras ajustar por peso y edad gestacional al nacimiento (tablas 22 y 23).

Tabla 22. Relación entre la DBP y la cirugía de retinopatía de la prematuridad (ROP).

Cirugía ROP	NO DBP n (%)	SÍ DBP n (%)	OR	(IC 95%)	p-valor chi-cuadrado
No	1009 (77.79%)	288 (22.21%)	1		0.000
Sí	18 (27.27%)	48 (72.73%)	9.34	(5.35;16.3)	

nº total obs: no DBP 1027 / DBP 339

Tabla 23. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la cirugía de la ROP y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR	(95%CI)	p-value
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	21.78	(7.58;62.61)	
	25	14.21	(5.80;34.80)	
	26	11.58	(4.95;27.08)	
	27	7.37	(3.24;16.77)	
	28	6.35	(2.78;14.54)	
	29	3.20	(1.39; 7.35)	
	30	2.58	(1.08; 6.18)	
	31	1.76	(0.65; 4.75)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.29	(4.44;15.48)	
	750-1000	3.56	(2.02; 6.28)	
	1000-1250	2.18	(1.27; 3.76)	
Cirugía ROP	No	1		0.0072
	Sí	2.40	(1.27; 4.55)	

3.5. Sepsis de inicio precoz, tardío y clínica

Se ha estudiado la asociación de la DBP con la sepsis de inicio precoz (antes de las 72 horas de vida) y de inicio tardío (después de las 72 horas de vida), y con la sepsis clínica (hemocultivo negativo), siendo ésta significativa. La relación se mantiene significativa independientemente del peso y la edad gestacional en el caso de la sepsis clínica y tardía (tablas 24, 25 y 26), pero no en la sepsis precoz (tabla 27).

Tabla 24. Relación entre la DBP y la sepsis.

Variable		NO DBP n (%)	SÍ DBP n (%)	OR	(IC 95%)	valor - p chi-cuadrado
Sepsis inicio precoz	NO	981 (76.22%)	306 (23.78%)	1		0.001
	SÍ	37 (56.06%)	29 (43.94%)	2.51	(1.52; 4.15)	
Sepsis clínica	NO	931 (79.57%)	239 (20.43%)	1		0.000
	SÍ	90 (49.72%)	91 (50.28%)	3.94	(2.85; 5.45)	
Sepsis inicio tardío	NO	678 (89.68%)	78 (10.32%)	1		0.000
	SÍ	347 (57.07%)	261 (42.93%)	6.54	(4.92; 8.69)	

nº total obs para sepsis precoz: no DBP 1018 / DBP 335; sepsis clínica: no DBP 1021/ DBP 330; sepsis tardía: no DBP 1025 / DBP 339

Tabla 25. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la sepsis clínica y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR	(IC 95%)	valor - p
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	21.95	(7.65;62.97)	
	25	14.20	(5.80;34.76)	
	26	11.42	(4.88;26.69)	
	27	7.49	(3.29;17.03)	
	28	6.36	(2.78;14.53)	
	29	3.19	(1.38; 7.35)	
	30	2.44	(1.02; 5.85)	
	31	1.81	(0.67; 4.90)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.64	(4.63;16.13)	
	750-1000	3.32	(1.88; 5.86)	
	1000-1250	2.20	(1.28; 3.80)	
Sepsis clínica	No	1		0.0001
	Sí	2.28	(1.55; 3.36)	

Tabla 26. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la sepsis de inicio tardío y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR	(IC 95%)	valor - p
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	18.60	(6.45;53.67)	
	25	11.02	(4.45;27.28)	
	26	9.30	(3.94;21.97)	
	27	6.17	(2.69;14.15)	
	28	5.16	(2.23;11.94)	
	29	2.75	(1.19; 6.39)	
	30	2.33	(0.97; 5.61)	
	31	1.68	(0.62; 4.56)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	6.56	(3.48;12.37)	
	750-1000	2.98	(1.67; 5.30)	
	1000-1250	2.03	(1.17; 3.51)	
Sepsis inicio tardío	No	1		0.0000
	Sí	2.44	(1.75; 3.39)	

Tabla 27. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la sepsis de inicio precoz y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR	(IC 95%)	valor - p
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	24.79	(8.68;70.80)	
	25	14.97	(6.12;36.63)	
	26	12.20	(5.23;28.49)	
	27	7.55	(3.31;17.20)	
	28	6.37	(2.78;14.59)	
	29	3.11	(1.35; 7.18)	
	30	2.57	(1.07; 6.15)	
	31	1.78	(0.66; 4.79)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	9.004	(4.840;16.753)	
	750-1000	3.55	(2.01; 6.25)	
	1000-1250	2.15	(1.25; 3.70)	
Sepsis precoz	No	1		0.1819
	Sí	1.62	(0.90; 2.93)	

3.6. Enterocolitis necrotizante

La frecuencia de DBP fue mayor en los pacientes diagnosticados de enterocolitis necrotizante que recibieron tratamiento médico o quirúrgico, pero esta asociación no se mantuvo significativa al ajustar por peso y edad gestacional al nacimiento (tablas 28,29 y 30).

Tabla 28. Relación entre la DBP y la enterocolitis necrotizante (ECN).

Variable	NO DBP n (%)	SÍ DBP n (%)	OR	(IC 95%)	valor - p Chi-cuadrado
NO ECN	960 (76.8%)	290 (23.2%)	1		0.000
SÍ ECN	64 (57.14%)	48 (42.86%)	2.48	(1.67; 3.69)	
NO Cirugía ECN	1006 (76.15%)	315 (23.85%)	1		0.000
SÍ Cirugía ECN	18 (43.9%)	23 (56.1%)	4.08	(2.17; 7.66)	

nº total obs para ECN y para cirugía ECN: no DBP 1024 / DBP 338

Tabla 29. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la enterocolitis necrotizante (ECN) y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR	(IC 95%)	valor - p
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	24.46	(8.56;69.87)	
	25	15.38	(6.29;37.56)	
	26	11.98	(5.13;27.95)	
	27	7.57	(3.33;17.21)	
	28	6.48	(2.84;14.82)	
	29	3.10	(1.35; 7.14)	
	30	2.54	(1.06; 6.08)	
	31	1.74	(0.64; 4.71)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.90	(4.79;16.56)	
	750-1000	3.52	(2.00; 6.21)	
	1000-1250	2.21	(1.28; 3.80)	
Enterocolitis (ECN)	No	1		0.0566
	Sí	1.80	(1.11; 2.91)	

Tabla 30. Regresión logística multivariante para el análisis de la relación entre la cirugía de enterocolitis y la DBP independientemente del peso y la edad gestacional (OR ajustado por peso y edad gestacional).

Variable		OR	(IC 95%)	valor - p
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	24.37	(8.53;69.65)	
	25	15.12	(6.18;36.98)	
	26	12.04	(5.15;28.13)	
	27	7.92	(3.49;17.99)	
	28	6.63	(2.90;15.14)	
	29	3.21	(1.40; 7.40)	
	30	2.59	(1.08; 6.19)	
	31	1.74	(0.64; 4.72)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	8.85	(4.76;16.45)	
	750-1000	3.52	(1.99; 6.21)	
	1000-1250	2.15	(1.25; 3.71)	
Cirugía enterocolitis	No	1		0.0959
	Sí	2.38	(1.08; 5.26)	

3.7. Hemorragia intraventricular (HIV)

Los prematuros con diagnóstico durante el ingreso de hemorragia intraventricular presentaron una mayor incidencia de DBP (tabla 31).

Tabla 31. Relación entre la DBP y la hemorragia intraventricular (HIV).

HIV	NO DBP n (%)	Sí DBP n (%)	OR	(IC 95%)	p-valor Chi-cuadrado
No	849 (80.02%)	212 (19.98%)	1		0.000
Sí	174 (58%)	126 (42%)	2.90	(2.20; 3.82)	

nº total obs: no DBP 1023 / DBP 338

Tabla 32. Regresión logística multivariante para la relación entre la DBP y la HIV independientemente del peso y la edad gestacional.

Variable		OR	(IC 95%)	valor - p
Semanas de gestación	>=32	1		0.0000
	< 25	20.50	(7.13;58.97)	
	25	13.07	(5.32;32.11)	
	26	10.40	(4.43;24.43)	
	27	6.82	(2.99;15.57)	
	28	5.98	(2.61;13.71)	
	29	3.06	(1.33; 7.06)	
	30	2.43	(1.01; 5.85)	
	31	1.78	(0.66; 4.80)	
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1		0.0000
	< 750	9.52	(5.10;17.77)	
	750-1000	3.80	(2.15; 6.73)	
	1000-1250	2.23	(1.29; 3.85)	
Hemorragia intraventricular	No	1		0.0007
	Sí	1.90	(1.37; 2.65)	

3.8. Modelo multivariante

Para determinar la independencia de las asociaciones con la DBP de los diferentes factores pre y posnatales estudiados, se ha seleccionado un modelo multivariante de regresión logística ajustada obteniendo los Odds Ratio como medidas de asociación.

Tabla 33. Modelo multivariante de DBP.

Variable	OR	(IC 95%)	p-valor
Semanas de gestación	>=32	1	
	< 25	2.89	(0.84; 9.86)
	25	2.06	(0.72; 5.95)
	26	3.16	(1.19; 8.42)
	27	2.45	(0.95; 6.27)
	28	2.09	(0.81; 5.42)
	29	1.66	(0.65; 4.25)
	30	1.66	(0.64; 4.34)
	31	1.43	(0.48; 4.22)
			0.4046
Peso al nacimiento (g)	>=1250	1	
	< 750	11.18	(5.48;22.83)
	750-1000	4.13	(2.20; 7.75)
	1000-1250	2.38	(1.32; 4.29)
			0.0000
Días ventilación mecánica	0	1	
	< 2	3.15	(1.82; 5.47)
	2-5	4.70	(2.77; 7.97)
	5-15	8.43	(5.13;13.84)
	> 15	21.74	(11.65;40.56)
			0.0000
Óxido Nítrico	No	1	
	Sí	4.72	(2.09;10.67)
			0.0002
Sexo	Niña	1	
	Niño	1.77	(1.25; 2.49)
			0.0011

De todos los factores perinatales estudiados, la mayor capacidad predictiva de DBP la tendría la combinación del peso al nacimiento, sexo, días de ventilación mecánica y el tratamiento con óxido nítrico, no aumentando la capacidad predictiva del modelo otras variables como edad gestacional, enterocolitis necrotizante, persistencia de ductus arterioso, corioamnionitis o sepsis.

4. TAC PULMONAR EN LA NUEVA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

4.1. Concordancia interobservador de la puntuación del TAC

Se calcula el índice de concordancia Kappa ponderado para los diferentes valores de la puntuación de TAC de cada uno de los observadores, obteniendo una buena concordancia entre las valoraciones de los 2 observadores, siendo el índice Kappa para el *score* global de TAC **0,77** (tablas 34, 35, 36 y 37).

Tabla 34. Índice Kappa para la puntuación de septos engrosados.

N	2 septos				p-valor Simetria
	0	1	2	3	
1 septos					
0	7	3	0	0	0.675
1	3	8	2	1	
2	0	1	8	1	
3	0	0	0	8	

Agreement	Expected Agreement	Kappa	Std. Err.	Z	Prob>Z
90.48%	60.09%	0.7614	0.1086	7.01	0.0000

Tabla 35. Índice Kappa para la puntuación de condensaciones.

N	2 condensacion				p-valor Simetria
	0	1	2	3	
1 condensacion					
0	7	1	0	0	0.274
1	4	12	2	0	
2	2	1	11	0	
3	0	0	1	1	

Agreement	Expected Agreement	Kappa	Std. Err.	Z	Prob>Z
89.68%	69.43%	0.6625	0.1091	6.07	0.0000

Tabla 36. Índice Kappa para la puntuación de lesiones de apariencia quística.

N	2 quistes				p-valor Simetria
	0	1	2	3	
1 quistes					
0	23	3	0	0	0.532
1	2	6	1	0	
2	0	0	3	1	
3	0	0	0	3	

Agreement	Expected Agreement	Kappa	Std. Err.	Z	Prob>Z
94.44%	69.20%	0.8196	0.1164	7.04	0.0000

Tabla 37. Índice Kappa para el *score* global.

N	2 suma_global								p-valor Simetria	
	0	1	2	3	4	5	6	7		
1 suma_global										
0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0.458
1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	
2	1	1	3	4	0	0	0	0	0	
3	0	1	1	4	0	0	1	0	0	
4	0	0	0	0	6	1	0	0	0	
5	0	0	0	0	1	2	2	0	0	
6	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
7	0	0	0	0	0	1	1	2	0	

Agreement	Expected Agreement	Kappa	Std. Err.	Z	Prob>Z
92.52%	66.78%	0.7747	0.0945	8.20	0.0000

4.2. Correlación clínico-radiológica del TAC pulmonar en la “nueva” DBP

Se analizaron un total de 210 TACs realizados en los pacientes diagnosticados de DBP a las 36 semanas de EPM. La mediana de la edad gestacional al nacimiento de este grupo de pacientes fue de 26 semanas (media: 26,46), la mediana de peso al nacimiento fue de 780 g (media: 815,5). Recibieron oxígeno suplementario una media de 101,4 días (mediana: 95) y ventilación mecánica durante una media de 19,2 días (mediana: 10).

Se valoraron los TACs puntuando cada una de las lesiones de 0 a 3, dependiendo de si había lesiones en 1 ó 2 lóbulos (1), más de 2 lóbulos (2), todos los lóbulos (3) o no se observaba lesión (0).

Se analizaron las posibles asociaciones entre los factores asociados a la DBP y las puntuaciones del TAC (*score* global y de cada una de las lesiones observadas).

Un 86,6 % de los pacientes presentaban lesiones de condensación, un 61,8% de septos engrosados y un 33,8 % lesiones de apariencia quística (tabla 38).

Tabla 38. Frecuencia de las distintas lesiones observadas en el TAC.

N (% fila)	0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado
SEPTOS	79 (37.62%)	66 (31.43%)	37 (17.62%)	28 (13.33%)
CONDENSACIÓN	28 (13.33%)	94 (44.76%)	77 (36.67%)	11 (5.24%)
“QUISTES”	139 (66.19%)	29 (13.81%)	20 (9.52%)	22 (10.48%)

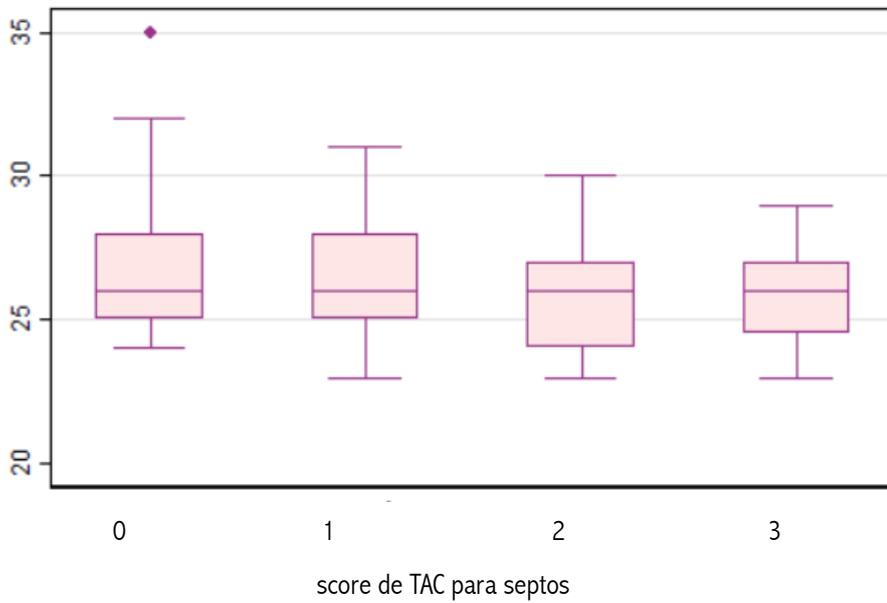
4.2.1. Septos engrosados

La edad gestacional y los días de oxígeno se asociaron significativamente con la gravedad de los engrosamientos septales valorada según el número de lóbulos pulmonares afectados, siendo ésta mayor a menor edad gestacional y a más días de oxígeno. Sin embargo no se encontró relación con el peso al nacimiento ni con los días de ventilación mecánica (tabla 39, figura 8).

Tabla 39. Relación de las lesiones de septos engrosados con los días de ventilación mecánica, los días de oxigenoterapia, las semanas de gestación, y el peso al nacimiento.

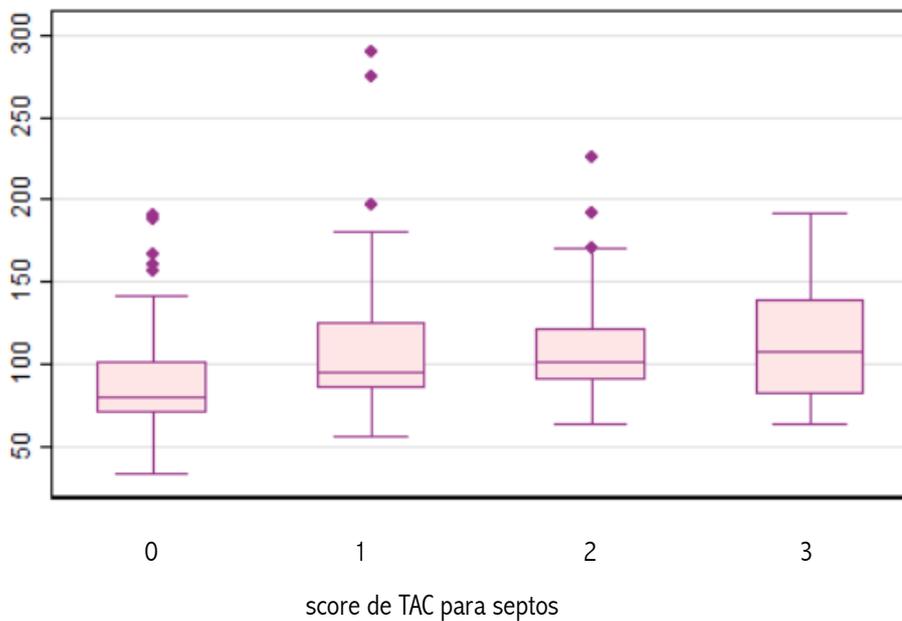
Media (sd) [IC 95%] Mediana [p25;p75]	SEPTOS				Total	p-valor Kruskal- Wallis
	0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado		
(N)	79	66	37	28	210	
Días Ventilación mecánica	13.7 (16.8) [9.9; 17.5] 5 [2; 23]	24 (30) [16.6; 31.4] 12 [3; 35]	21.5 (19) [15.1; 27.8] 20 [6; 33]	20.1 (20.6) [12.1; 28.1] 13 [3; 31.5]	19.2 (22.8) [16.1; 22.3] 10 [3; 30]	0.107
Semanas de gestación nacimiento	26.9 (2.25) [26.4; 27.4] 26 [25; 28]	26.4 (1.8) [25.9; 26.9] 26 [25; 28]	25.8 (1.7) [25.2; 26.3] 26 [24; 27]	25.9 (1.6) [25.2; 26.5] 26 [24.5; 27]	26.4 (2) [26.1; 26.7] 26 [25; 28]	0.044
Días de O2	88.3 (30.1) [81.6; 95.1] 80 [70; 102]	108.5 (43.4) [97.8; 119.2] 95.5 [86;126]	108.7 (34.4) [97.2;120.2] 102 [90; 122]	112(33.7) [98.9;125.1] 107.5 [82; 139.5]	101.4(37.1) [96.4; 106.5] 95 [75; 117]	0.000
Peso nacimiento	831.8 (213.7) [783.9; 879] 810 [650; 950]	820 (245.8) [759.6;880] 775 [630;980]	770.1(206.2) [701;838.9] 760 [650; 850]	818.7 (156.9) [757.8; 879.6] 800 [730; 915]	815.5 (216.4) [786; 844.9] 780 [650; 920]	0.473

Figura 8. Relación entre las semanas de gestación al nacimiento y el *score* de septos engrosados en el TAC. (0: no se observa lesión, 1: lesión en 1 ó 2 lóbulos, 2: lesión en más de 2 lóbulos y 3: lesión en todos los lóbulos)



p valor Kruskal- Wallis =0.0484

Figura 9. Relación entre los días de oxigenoterapia y el *score* de septos engrosados en el TAC. (0: no se observa lesión, 1: lesión en 1 ó 2 lóbulos, 2: lesión en más de 2 lóbulos y 3: lesión en todos los lóbulos)



p valor Kruskal- Wallis =0.0001

Los pacientes que habían recibido tratamiento con óxido nítrico tenían una mayor probabilidad de tener lesiones de engrosamiento septal en el TAC pulmonar. Un 80 % de los pacientes que habían sido tratados con óxido nítrico presentaron lesiones de septos engrosados. No se encontró relación significativa entre el *score* de septos engrosados y la ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia. Hubo 14 pacientes que presentaron lesiones de engrosamiento septal sin haber recibido tratamiento con ventilación mecánica, 5 de ellos con afectación generalizada (en todos los lóbulos pulmonares) y hubo 24 pacientes en los que no se observaron engrosamientos septales a pesar de haber recibido ventilación mecánica durante más de 15 días (tablas 40 y 41).

No se encontró asociación significativa con el resto de las variables clínicas estudiadas: persistencia de ductus arterioso, cirugía de ductus arterioso, hemorragia intraventricular, tratamiento con laser de la ROP y sepsis de inicio precoz o tardío (tabla 42).

Tabla 40. Relación de los engrosamientos septales con ventilación mecánica, ventilación de alta frecuencia (VAFO), y óxido nítrico.

N (% fila)		SEPTOS				p-valor chi-cuadrado
		0	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado	
Ventilación mecánica	Sí	73 (38.02%)	61(31.77%)	33 (17.19%)	25 (13.02%)	0.901
	No	6 (33.33%)	5 (27.78%)	4 (22.22%)	3 (16.67%)	
VAFO	Sí	17 (25%)	27(39.71%)	13 (19.12%)	11 (16.18%)	0.059
	No	62 (43.97%)	38(26.95%)	24 (17.02%)	17 (12.06%)	
Óxido nítrico	Sí	8 (19.51%)	11(26.83%)	13 (31.71%)	9 (21.95%)	0.004
	No	71 (42.01%)	55(32.54%)	24 (14.2%)	19 (11.24%)	

Tabla 41. Relación de los septos engrosados con los días de ventilación mecánica.

N (% fila)	SEPTOS				p-valor Chi- cuadrado
	0	<=2 lób	>2	generalizado	
Días ventilación mecánica					
No VM	6 (33.33%)	5 (27.78%)	4 (22.22%)	3 (16.67%)	0.334
< 2 días	8 (44.44%)	7 (38.89%)	2 (11.11%)	1 (5.56%)	
2-5 días	17 (56.67%)	8 (26.67%)	2 (6.67%)	3 (10%)	
5-15 días	23 (44.23%)	15 (28.85%)	9 (17.31%)	5 (9.62%)	
> 15 días	24 (26.97%)	31 (34.83%)	20 (22.47%)	14 (15.73%)	

Tabla 42. Relación de los septos engrosados con el resto de variables analizadas.

N (% fila)		SEPTOS				p-valor Chi- cuadrado
		0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado	
PDA	Sí	51 (35.17%)	51 (35.17%)	27 (18.62%)	16 (11.03%)	0.134
	No	28 (43.75%)	14 (21.88%)	10 (15.63%)	12 (18.75%)	
Cirugía PDA	Sí	13 (30.95%)	17 (40.48%)	7 (16.67%)	5 (11.9%)	0.513
	No	65 (39.63%)	47 (28.66%)	29 (17.68%)	23 (14.02%)	
HIV	Sí	31 (39.24%)	21 (26.58%)	19 (24.05%)	8 (10.13%)	0.137
	No	48 (36.92%)	45 (34.62%)	17 (13.08%)	20 (15.38%)	
Tratamiento ROP	Sí	8 (25%)	15 (46.88%)	5 (15.63%)	4 (12.5%)	0.202
	No	70 (40%)	50 (28.57%)	32 (18.29%)	23 (13.14%)	
Sepsis inicio precoz	Sí	10 (50%)	6 (30%)	3 (15%)	1 (5%)	0.548
	No	69 (36.7%)	58 (30.85%)	34 (18.09%)	27 (14.36%)	
Sepsis inicio tardío	Sí	66 (39.05%)	48 (28.4%)	29 (17.16%)	26 (15.38%)	0.487
	No	13 (31.71%)	18 (43.9%)	8 (19.51%)	2 (4.88%)	
Sepsis clínica	Sí	19 (33.33%)	20 (35.09%)	12 (21.05%)	6 (10.53%)	0.672
	No	57 (38.78%)	45 (30.61%)	24 (16.33%)	21 (14.29%)	

4.2.2. Condensaciones

No hubo asociación significativa entre las lesiones de condensación y la ventilación mecánica. De los 18 pacientes que no habían recibido ventilación mecánica, en 16 se encontraron condensaciones en el TAC pulmonar. Sin embargo entre los pacientes que habían recibido ventilación mecánica la probabilidad de tener una mayor gradación en condensaciones aumentó de forma significativa a medida que aumentaron los días de ventilación mecánica (tabla 43).

Tabla 43. Relación de las lesiones de condensación con la ventilación mecánica, ventilación de alta frecuencia (VAFO), óxido nítrico, y días de ventilación mecánica.

N (% fila)		CONDENSACIONES				p-valor Chi- cuadrado
		0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado	
Ventilación mecánica	Sí	26 (13.54%)	85 (44.27%)	71 (36.98%)	10 (5.21%)	0.968
	No	2 (11.11%)	9 (50%)	6 (33.33%)	1 (5.56%)	
VAFO	Sí	4 (5.88%)	31 (45.59%)	27 (39.71%)	6 (8.82%)	0.074
	No	24 (17.02%)	62 (43.97%)	50 (35.46%)	5 (3.55%)	
Óxido nítrico	Sí	1 (2.44%)	19 (46.34%)	17 (41.46%)	4 (9.76%)	0.076
	No	27 (15.98%)	75 (44.38%)	60 (35.5%)	7 (4.14%)	

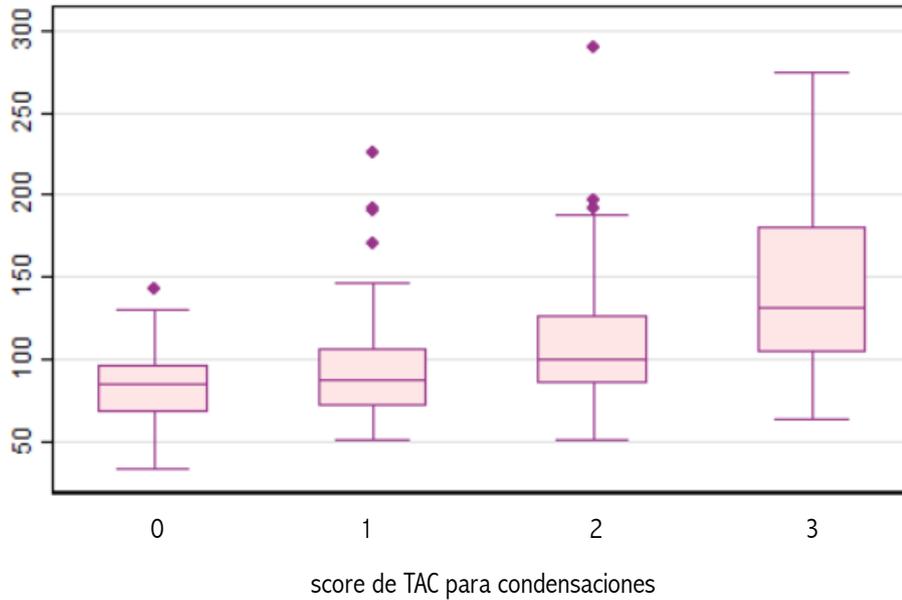
N (% fila)		CONDENSACIONES				p-valor Chi- cuadrado
		0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado	
Días ventilación mecánica						
No VM	2 (11.11%)	9 (50%)	6 (33.33%)	1 (5.56%)	0.037	
< 2 días	7 (38.89%)	9 (50%)	2 (11.11%)	0 (0%)		
2-5 días	4 (13.33%)	14 (46.67%)	12 (40%)	0 (0%)		
5-15 días	7 (13.46%)	27 (51.92%)	16 (30.77%)	2 (3.85%)		
> 15 días	8 (8.99%)	33 (37.08%)	41 (46.07%)	7 (7.87%)		

Se encontró una asociación significativa entre la puntuación de condensaciones y los días de tratamiento con oxígeno, de tal forma que a más días de oxígeno, más lesiones de condensación observadas en el TAC pulmonar. No se encontró relación con la edad gestacional o el peso al nacimiento (tabla 44, figuras 10 y 11).

Tabla 44. Relación de las lesiones de condensación con los días de ventilación mecánica, las semanas de gestación, los días de oxigenoterapia, y el peso al nacimiento.

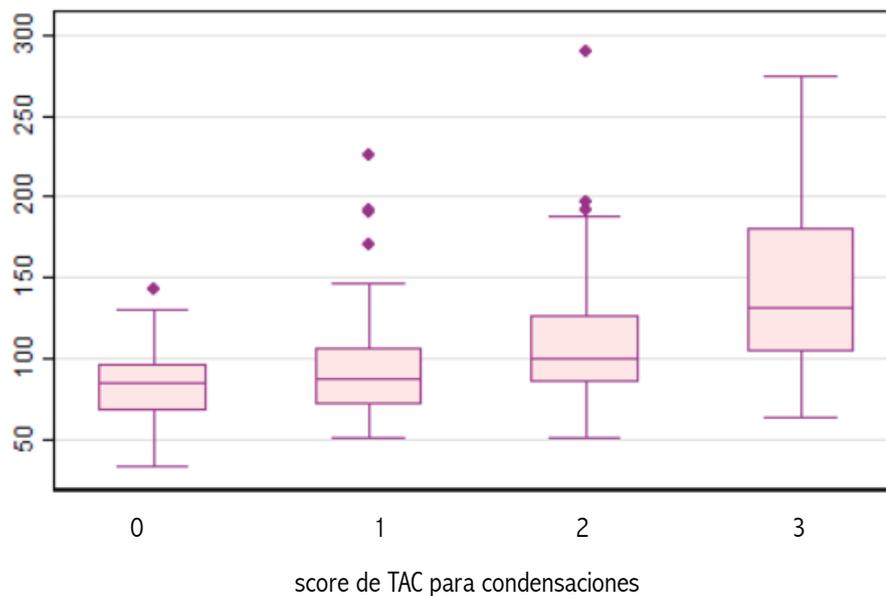
Media (sd) [IC 95%] Mediana [p25;p75]	CONDENSACIONES				Total	p-valor Kruskal -Wallis
	0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado		
N	28	94	77	11	210	
Días ventilación mecánica	10.75 (12) [6.08;15.41] 6.5 [1;15.5]	14.25 (15.2) [11.1;17.3] 8.5 [2;26]	24.61 (23.6) [19.2; 29.9] 17 [4;41]	45.45 (52.53) [10.1;80.7] 36 [5; 61]	19.21 (22.8) [16.1; 22.3] 10 [3; 30]	0.004
Semanas de gestación nacimiento	26.64 (2.24) [25.77; 27.5] 26 [25; 28]	26.29 (1.55) [25.98; 26.6] 26 [25; 27]	26.66 (2.43) [26.10; 27.2] 26 [25; 28]	26 (1.89) [24.72; 27.27] 26 [24; 27]	26.46(2.02) [26.18; 26.7] 26 [25; 28]	0.846
Días de O2	84.5 (24.02) [75.2; 93.8] 85 [68; 96.5]	95.05 (30.73) [88.7; 101.3] 87 [72;107]	109.7 (39.56) [100.7;118] 100 [86; 127]	141.3 (56.50) [103.4;179.3] 132 [104; 181]	101.4 (37.19) [96.4; 106] 95 [75; 117]	0.000
Peso nacimiento	840.5 (220.6) [755; 926] 830 [650;965]	793.9(190.1) [755; 832.9] 780 [650; 890]	830.9(229.9) [778.7; 883] 780 [670; 940]	828.1 (318.3) [614.3;1042] 730 [650; 910]	815.5(216.4) [786; 844.9] 780 [650; 920]	0.712

Figura 10. Relación entre los días de ventilación mecánica y el *score* de lesiones de condensación en el TAC. (0: no se observa lesión, 1: lesión en 1 ó 2 lóbulos, 2: lesión en más de 2 lóbulos y 3: lesión en todos los lóbulos)



p valor Kruskal- Wallis = 0.0039

Figura 11. Relación entre días de oxigenoterapia y el *score* de lesiones de condensación en el TAC. (0: no se observa lesión, 1: lesión en 1 ó 2 lóbulos, 2: lesión en más de 2 lóbulos y 3: lesión en todos los lóbulos)



p valor Kruskal- Wallis = 0.0001

La cirugía de persistencia de ductus arterioso y la cirugía de la ROP se asociaron significativamente con un mayor *score* de TAC para condensaciones. No hubo relación con el resto de variables clínicas estudiadas (tabla 45).

Tabla 45. Relación de las lesiones de condensación en el TAC con el resto de las variables estudiadas.

N (% fila)		CONDENSACIONES				p-valor Chi- cuadrado
		0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado	
PDA	Sí	17 (11.72%)	60 (41.38%)	59 (40.69%)	9 (6.21%)	0.100
	No	11 (17.19%)	34 (53.13%)	18 (28.13%)	1 (1.56%)	
Cirugía PDA	Sí	5 (11.9%)	12 (28.57%)	20 (47.62%)	5 (11.9%)	0.030
	No	23 (14.02%)	79 (48.17%)	56 (34.15%)	6 (3.66%)	
HIV	Sí	11 (13.92%)	34 (43.04%)	31 (39.24%)	3 (3.8%)	0.816
	No	17 (13.08%)	60 (46.15%)	45 (34.62%)	8 (6.15%)	
Tratamiento ROP	Sí	1 (3.13%)	10 (31.25%)	18 (56.25%)	3 (9.38%)	0.019
	No	27 (15.43%)	83 (47.43%)	57 (32.57%)	8 (4.57%)	
Sepsis inicio precoz	Sí	2 (10%)	10 (50%)	8 (40%)	0 (0%)	0.681
	No	25 (13.3%)	84 (44.68%)	68 (36.17%)	11 (5.85%)	
Sepsis inicio tardío	Sí	22 (13.02%)	75 (44.38%)	64 (37.87%)	8 (4.73%)	0.836
	No	6 (14.63%)	19 (46.34%)	13 (31.71%)	3 (7.32%)	
Sepsis clínica	Sí	7 (12.28%)	24 (42.11%)	22 (38.6%)	4 (7.02%)	0.838
	No	19 (12.93%)	70 (47.62%)	51 (34.69%)	7 (4.76%)	

4.2.3. Lesiones de apariencia quística

Las lesiones de apariencia quística (“quistes”) observadas en el TAC pulmonar de los pacientes afectos de DBP no llegaron a tener una relación significativa con los días de oxígeno (p: 0,054). No se encontró relación con la edad gestacional o el peso al nacimiento, ni con los días de ventilación mecánica (tablas 46 y 47).

Tabla 46. Relación de las lesiones de apariencia quística con los días de ventilación mecánica, los días de oxigenoterapia, la edad gestacional y el peso al nacimiento.

media (sd) [IC 95%] mediana [p25;p75]	“QUISTES”				Total	p-valor Kruskal -Wallis
	0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado		
N	139	29	20	22	210	
Días ventilación mecánica	20.61 (24.98) [16.42;24.8] 11 [3 ; 32]	12.75(13.73) [7.53; 17.9] 7 [4 ; 20]	18.4 (18.58) [9.7; 27] 18 [1.5 ; 29]	19.63 (21.88) [9.93 ; 29.34] 10 [3 ; 32]	19.21 (22.89) [16.1 ; 22.33] 10 [3 ; 30]	0.687
Semanas de gestación nacimiento	26.3(2.03) [25.9 ; 26.6] 26 [25 ; 28]	27.1 (2.36) [26.2 ; 28.0] 27 [25 ; 29]	26.1 (1.33) [25.4; 26.7] 26 [25 ; 27]	26.7 (1.90) [25.8 ; 27.5] 27 [25 ; 28]	26.4 (2.02) [26.1 ; 26.7] 26 [25 ; 28]	0.247
Días de O₂	99.84 (36.63) [93.6 ; 105.9] 92 [75 ; 113]	91.62(28.83) [80.6; 102.5] 94 [65 ; 110]	119.45(49.7) [96.1; 142.7] 106 [89.5;130.5]	108.45 (32.9) [93.8 ; 123.0] 101.5 [82 ; 134]	101.47 (37.2) [96.4 ; 106.5] 95 [75 ; 117]	0.054
Peso nacimiento	793.5(206.2) [758.9;828.1] 770 [640 ; 890]	873.9(263.1) [773.8; 974] 770 [695 ; 1100]	822 (180.5) [737.5;906] 815 [700 ; 935]	871.5 (231.6) [768.8; 974.2] 840 [680 ; 1000]	815.5 (216.4) [786 ; 844.9] 780 [650 ; 920]	0.344

Tabla 47. Relación de las lesiones de apariencia quística con los días de ventilación mecánica.

N (% fila)	"QUISTES"				p-valor Chi- cuadrado
	0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado	
Días ventilación mecánica					
No VM	9 (50%)	3 (16.67%)	3 (16.67%)	3 (16.67%)	0.407
< 2 días	15 (83.33%)	1 (5.56%)	1 (5.56%)	1 (5.56%)	
2-5 días	18 (60%)	6 (20%)	3 (10%)	3 (10%)	
5-15 días	37 (71.15%)	10 (19.23%)	1 (1.92%)	4 (7.69%)	
> 15 días	59 (66.29%)	9 (10.11%)	11 (12.36%)	10 (11.24%)	

Sí se encontró una asociación significativa entre el tratamiento de óxido nítrico y las gravedad de las lesiones de apariencia quística. Sin embargo la relación no fue significativa con el tratamiento con ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia (tabla 48). No se encontró relación significativa con el resto de las variables clínicas estudiadas (tabla 49).

Tabla 48. Relación de las lesiones de apariencia quística con la ventilación mecánica, ventilación de alta frecuencia (VAFO) y con el tratamiento con óxido nítrico.

N (% fila)		"QUISTES"				p-valor Chi- cuadrado
		0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado	
Ventilación mecánica	Sí	130 (67.71%)	26 (13.54%)	17 (8.85%)	19 (9.9%)	0.445
	No	9 (50%)	3 (16.67%)	3 (16.67%)	3 (16.67%)	
VAFO	Sí	44 (64.71%)	8 (11.76%)	9 (13.24%)	7 (10.29%)	0.516
	No	95 (67.38%)	21 (14.89%)	10 (7.09%)	15 (10.64%)	
Óxido nítrico	Sí	21 (51.22%)	5 (12.2%)	9 (21.95%)	6 (14.63%)	0.012
	No	118 (69.82%)	24 (14.2%)	11 (6.51%)	16 (9.47%)	

Tabla 49. Relación de las lesiones de apariencia quística y el resto de las variables estudiadas.

N (% fila)		"QUISTES"				p-valor Chi- cuadrado
		0 lóbulos	<=2 lóbulos	>2 lóbulos	generalizado	
PDA	Sí	97 (66.9%)	19 (13.1%)	17 (11.72%)	12 (8.28%)	0.184
	No	41 (64.06%)	10 (15.63%)	3 (4.69%)	10 (15.63%)	
Cirugía PDA	Sí	31 (73.81%)	6 (14.29%)	4 (9.52%)	1 (2.38%)	0.274
	No	106 (64.63%)	21 (12.8%)	16 (9.76%)	21 (12.8%)	
HIV	Sí	56 (70.89%)	10 (12.66%)	7 (8.86%)	6 (7.59%)	0.639
	No	82 (63.08%)	19 (14.62%)	13 (10%)	16 (12.31%)	
Tratamiento ROP	Sí	26 (81.25%)	3 (9.38%)	1 (3.13%)	2 (6.25%)	0.298
	No	113 (64.57%)	25 (14.29%)	18 (10.29%)	19 (10.86%)	
Sepsis inicio precoz	Sí	16 (80%)	1 (5%)	0 (0%)	3 (15%)	0.241
	No	123 (65.43%)	26 (13.83%)	20 (10.64%)	19 (10.11%)	
Sepsis inicio tardío	Sí	108 (63.91%)	24 (14.2%)	18 (10.65%)	19 (11.24%)	0.490
	No	31 (75.61%)	5 (12.2%)	2 (4.88%)	3 (7.32%)	
Sepsis clínica	Sí	43 (75.44%)	3 (5.26%)	5 (8.77%)	6 (10.53%)	0.159
	No	92 (62.59%)	25 (17.01%)	14 (9.52%)	16 (10.88%)	

4.2.4. Puntuación global del TAC y su relación con las variables clínicas

La puntuación global del TAC para valorar la gravedad de la lesión se calculó sumando las puntuaciones (de 0 a 3) de cada uno de las lesiones observadas (engrosamientos septales, condensaciones, lesiones de apariencia quística), siendo la puntuación global del TAC mínima de 0 y máxima de 9.

No se encontraron diferencias significativas en la gravedad de las lesiones observadas de los pacientes con DBP según el año de ingreso. Sí hubo relación entre el sexo de los pacientes y el *score* global del TAC, de tal forma que las puntuaciones globales fueron significativamente más altas en varones, lo que indicaría una mayor gravedad de la DBP (tabla 50).

Tabla 50. Relación del *score* global de TAC con los años de ingreso y con el sexo.

N (%)	Sexo		p-valor Chi- cuadrado																																			
	Niña	Niño																																				
score global TAC																																						
0	11 (12.79%)	1 (0.81%)	0.014																																			
1	17 (19.77%)	23 (18.55%)																																				
2	20 (23.26%)	27 (21.77%)																																				
3	15 (17.44%)	26 (20.97%)																																				
4	4 (4.65%)	21 (16.94%)																																				
5	5 (5.81%)	8 (6.45%)																																				
6	6 (6.98%)	7 (5.65%)																																				
7	6 (6.98%)	7 (5.65%)																																				
8	2 (2.33%)	3 (2.42%)																																				
9	0 (0%)	1 (0.81%)																																				
				<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">media (sd) mediana [p25;p75]</th> <th colspan="2">Sexo</th> <th rowspan="2">p-valor Mann-Whitney</th> </tr> <tr> <th>Niña</th> <th>Niño</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>86</td> <td>124</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">0.027</td> </tr> <tr> <td>score global TAC</td> <td>2.7 (2.1) 2 [1; 4]</td> <td>3.2 (1.9) 3 [2; 4]</td> </tr> </tbody> </table>	media (sd) mediana [p25;p75]	Sexo		p-valor Mann-Whitney	Niña	Niño	N	86	124	0.027	score global TAC	2.7 (2.1) 2 [1; 4]	3.2 (1.9) 3 [2; 4]																					
media (sd) mediana [p25;p75]	Sexo		p-valor Mann-Whitney																																			
	Niña	Niño																																				
N	86	124	0.027																																			
score global TAC	2.7 (2.1) 2 [1; 4]	3.2 (1.9) 3 [2; 4]																																				
				<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">media (sd) mediana [p25;p7]</th> <th colspan="10">Año de ingreso</th> <th rowspan="2">p-valor K- Wallis</th> </tr> <tr> <th>2001</th> <th>2002</th> <th>2003</th> <th>2004</th> <th>2005</th> <th>2006</th> <th>2007</th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th>2010</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>score global TAC (0-9)</td> <td>2.3 (1.24) 2 [1; 3]</td> <td>3.5 (2.6) 3 [1.5;6.]</td> <td>3.1 (2.3) 3 [1; 5]</td> <td>3.2 (2.1) 3 [1.5;5]</td> <td>2.5 (1.5) 2 [2; 3]</td> <td>3 (2.2) 2 [2;3.5]</td> <td>3.2 (2.2) 2 [1; 6]</td> <td>3.4 (1.8) 3 [2; 4]</td> <td>2.5 (1.8) 2 [1; 4]</td> <td>3.16 (1.5) 3 [2; 4]</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">0.731</td> </tr> </tbody> </table>	media (sd) mediana [p25;p7]	Año de ingreso										p-valor K- Wallis	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	score global TAC (0-9)	2.3 (1.24) 2 [1; 3]	3.5 (2.6) 3 [1.5;6.]	3.1 (2.3) 3 [1; 5]	3.2 (2.1) 3 [1.5;5]	2.5 (1.5) 2 [2; 3]	3 (2.2) 2 [2;3.5]	3.2 (2.2) 2 [1; 6]	3.4 (1.8) 3 [2; 4]	2.5 (1.8) 2 [1; 4]	3.16 (1.5) 3 [2; 4]	0.731
media (sd) mediana [p25;p7]	Año de ingreso										p-valor K- Wallis																											
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010																												
score global TAC (0-9)	2.3 (1.24) 2 [1; 3]	3.5 (2.6) 3 [1.5;6.]	3.1 (2.3) 3 [1; 5]	3.2 (2.1) 3 [1.5;5]	2.5 (1.5) 2 [2; 3]	3 (2.2) 2 [2;3.5]	3.2 (2.2) 2 [1; 6]	3.4 (1.8) 3 [2; 4]	2.5 (1.8) 2 [1; 4]	3.16 (1.5) 3 [2; 4]	0.731																											

La puntuación global del TAC fue mayor de forma significativa a más días de ventilación mecánica. El haber recibido ventilación de alta frecuencia y el tratamiento con óxido nítrico se asociaron con mayor gravedad en la puntuación del TAC. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre los pacientes que llevaron o no ventilación mecánica convencional (tabla 51).

Tabla 51. Relación del *score* global de TAC con los días de ventilación mecánica, la ventilación de alta frecuencia, la ventilación convencional y con el óxido nítrico.

media (sd) mediana [p25;p75]	Días ventilación mecánica					p-valor Kruskal-Wallis
	No VM	< 2 días	2-5 días	5-15 días	> 15 días	
N	21	18	30	52	89	0.001
score global TAC (0-9)	3.8 (2.2) 3 [2; 6]	1.8 (1.7) 1.5 [1; 2]	2.6 (1.8) 2 [1; 4]	2.6 (1.9) 2 [1; 3]	3.4 (2) 3 [2; 5]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Ventilación alta frecuencia		p-valor Mann-Whitney
	Si	No	
N	68	141	0.016
score global TAC (0-9)	3.4(2) 3 [2; 4.5]	2.8 (2) 2 [1; 4]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Ventilación mecánica		p-valor Mann-Whitney
	Si	No	
N	192	18	0.234
score global TAC (0-9)	3 (2) 3 [1; 4]	3.5 (1.9) 3 [2; 5]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Óxido Nítrico		p-valor Mann-Whitney
	Si	No	
N	41	169	0.000
score global TAC (0-9)	4.1 (2) 4 [3; 6]	2.7 (1.9) 2 [1; 4]	

No se encontró relación con el peso o la edad gestacional al nacimiento. De tal forma que no hubo diferencias significativas en la gravedad del TAC dependiendo de la edad gestacional o el peso al nacimiento (tabla 52).

No se observó asociación entre la puntuación global de TAC y el resto de las variables estudiadas (tabla 53).

Tabla 52. Relación del *score* global de TAC con la edad gestacional y el peso al nacimiento.

media (sd) mediana [p25;p75]	Semanas de gestación al nacimiento									p-valor Kruskal- Wallis
	< 25	25	26	27	28	29	30	31	>= 32	
N	38	36	41	36	27	15	11	3	3	0.308
<i>score</i> global TAC(0-9)	3.4 (1.9) 3 [2; 4]	2.8 (1.7) 3 [1; 4]	2.7 (2.1) 2 [1; 4]	3.6 (2.2) 3 [2; 5.5]	2.7 (2) 2 [1; 4]	3 (2) 3 [2; 4]	2.9 (2.3) 2 [1; 6]	2 (1) 2 [1; 3]	1.6 (1.5) 2 [0; 3]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Peso al nacimiento				p-valor Kruskal-Wallis
	< 750	750-1000	1000-1250	>=1250	
N	88	82	32	8	0.759
<i>score</i> global TAC (0-9)	2.9 (2) 2.5 [2; 4]	3.1 (2) 3 [1; 4]	3 (2.2) 2 [1; 4.5]	3.5 (1.6) 3 [2; 5]	

Tabla 53. Relación del score global del TAC con el resto de las variables estudiadas.

media (sd) mediana [p25;p75]	PDA		p-valor Kruskal-Wallis
	Sí	No	
N	145	64	0.462
score global TAC (0-9)	3 (1.9) 3 [2; 4]	2.9 (2.2) 2 [1; 4.5]	
media (sd) mediana [p25;p75]	Cirugia PDA		0.707
	Sí	No	
N	42	164	0.707
score global TAC (0-9)	3 (1.6) 3 [2; 4]	3(2.1) 2.5 [1; 4]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Hemorragia intraventricular		p-valor Kruskal-Wallis
	Sí	No	
N	79	130	0.720
score global TAC (0-9)	2.9 (1.8) 3 [1; 4]	3.1 (2.1) 2.5 [2; 4]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Sepsis de inicio precoz		p-valor Kruskal-Wallis
	Sí	No	
N	20	188	0.500
score global TAC (0-9)	2.5 (1.8) 2 [1; 3]	3.1 (2) 3 [2; 4]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Sepsis de inicio tardío		p-valor Mann-Whitney
	Sí	No	
N	169	41	0.328
score global TAC (0-9)	3.1 (2) 3 [2; 4]	2.7 (1.8) 2 [2; 4]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Sepsis clinica		p-valor Kruskal-Wallis
	Sí	No	
N	57	147	0.999
score global TAC (0-9)	3 (2) 3 [1; 4]	3 (2) 3 [2; 4]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Tratamiento retinopatía prematuridad		p-valor Kruskal-Wallis
	Sí	No	
N	32	175	0.165
<i>score</i> global TAC (0-9)	3.2 (1.9) 3 [2; 4]	2.9 (2) 3 [1; 4]	

media (sd) mediana [p25;p75]	Enterocolitis		p-valor Kruskal-Wallis
	Sí	No	
N	23	186	0.725
<i>score</i> global TAC (0-9)	2.9 (1.8) 3 [1; 4]	3 (2) 3 [2; 4]	

4.2.5. Puntuación global del TAC y oxigenoterapia

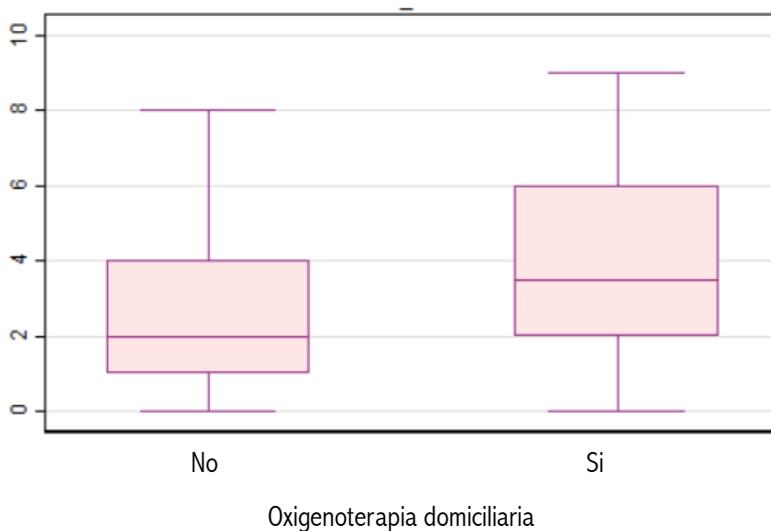
- Oxigenoterapia domiciliaria

Los pacientes que fueron dados de alta con oxigenoterapia tuvieron de forma significativa puntuaciones más altas en el *score* global del TAC realizado tras el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM.

Tabla 54. Relación del *score* global del TAC con la oxigenoterapia domiciliaria.

media (sd) mediana [p25;p75]	O2 domiciliario		p-valor Mann-Whitney
	Sí	No	
N	66	144	0.000
<i>score</i> global TAC (0-9)	3.9 (2.2) 3.5 [2; 6]	2.6 (1.8) 2 [1; 4]	

Figura 12. Diagrama de cajas para *score* global y oxigenoterapia domiciliaria.

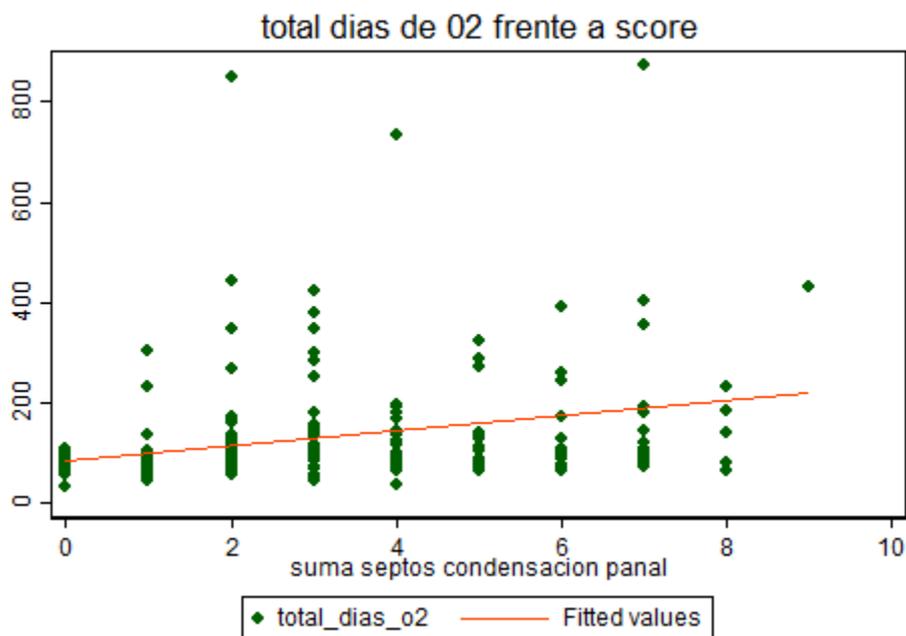


p valor Kruskal- Wallis: 0.0000

- Días totales de oxigenoterapia

Se analizó mediante regresión lineal simple la correlación entre los días totales de oxígeno suplementario y el *score* global del TAC encontrándose una asociación significativa, de tal forma que a más días de tratamiento con oxígeno suplementario mayor gravedad de las lesiones observadas en el TAC pulmonar (figura 13).

Figura 13. Regresión lineal simple para el cálculo de la relación entre los días totales de tratamiento con oxígeno suplementario y el *score* global del TAC.



Number of obs = 210

VARIABLE: <i>score</i> global TAC	Coefficientes	(IC 95%)	p-value
Slope	15.041	(7.858;22.223)	0.0001
Intercepto	83.148	(56.914;109.381)	

R cuadrado= 7.36%

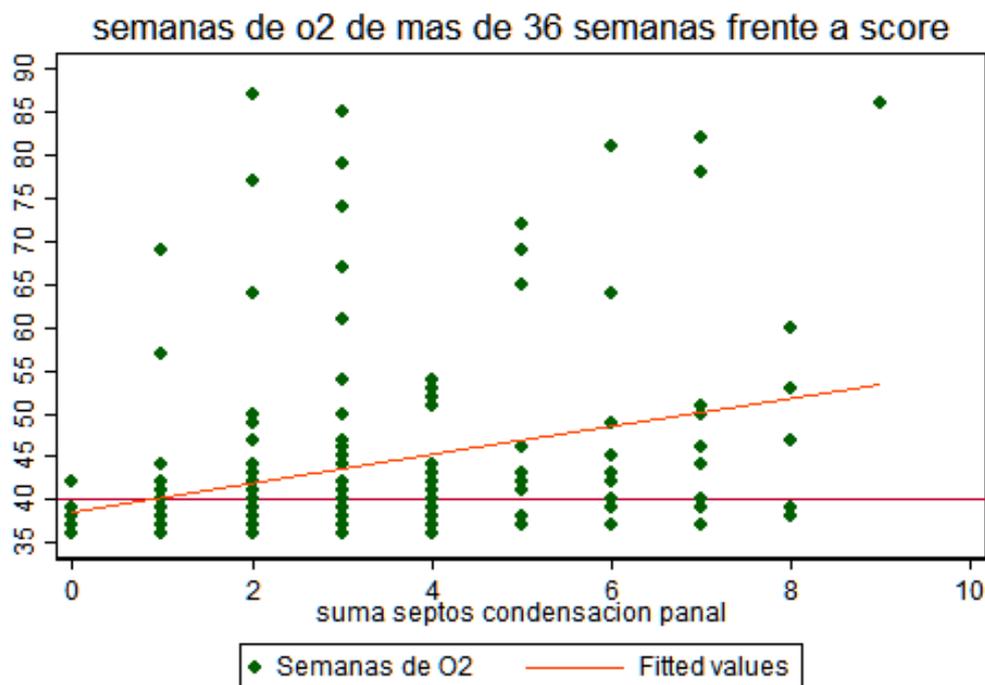
Correlación= 0.27

- Semanas de edad posmenstrual en las que se suspende la oxigenoterapia.

El *score* global de TAC se asoció de forma significativa a los días de oxígeno suplementario después de las 36 semanas de edad posmenstrual (tabla 55).

La edad media de suspensión del tratamiento con oxígeno en los niños con *score* de 0 fue de 38.7 semanas de edad posmenstrual (EPM). Ningún niño con *score* de 0 precisó oxigenoterapia más allá de las 42 semanas de EPM. En el 92,3 % de los pacientes con *score* menor de 2 la oxigenoterapia se suspendió antes de las 42 semanas de EPM (figura 14 y tabla 56).

Figura 14. Regresión lineal simple para el cálculo de la relación entre las semanas de EPM a las que se suspende la oxigenoterapia y el *score* global del TAC.



Number of obs = 210

VARIABLE: <i>score</i> global TAC	coeficientes	(IC 95%)	p-valor
Slope	2.061	(1.022; 3.100)	0.0001
Intercepto	38.781	(34.969;42.593)	

R cuadrado= 6.78%
Correlación= 0.26

Tabla 55. Relación del *score* global del TAC con la edad a la que se suspende la oxigenoterapia (mayor o menor a 42 semanas de edad posmenstrual).

N (%)	O2 más de 40 sem EPM		p-valor Chi-cuadrado
	No	Sí	
score global (suma septos condensacion panal) (0-9)			
0	11 (91.67%)	1 (8.33%)	0.000
1	32 (80%)	8 (20%)	
2	21 (44.68%)	26 (55.32%)	
3	16 (39.02%)	25 (60.98%)	
4	9 (36%)	16 (64%)	
5	4 (30.77%)	9 (69.23%)	
6	5 (38.46%)	8 (61.54%)	
7	4 (30.77%)	9 (69.23%)	
8	2 (40%)	3 (60%)	
9	0 (0%)	1 (100%)	

Tabla 56. Número de pacientes con *score* global del TAC ≥ 2 ó < 2 a los que se les suspende la oxigenoterapia antes o después de las 42 semanas de EPM.

N (% fila)	Semanas de edad posmenstrual a las que se suspende la oxigenoterapia		Total
	≤ 42 semanas	> 42 semanas	
score < 2	48 (92.31%)	4 (7.69%)	52 (24.76%)
score ≥ 2	99 (62.66%)	59 (37.34%)	158 (75.24%)
Total	147 (70%)	63 (30%)	210 (100%)

DISCUSIÓN

1. Factores de riesgo asociados a la displasia broncopulmonar

La DBP es la complicación más prevalente y una de las secuelas más importantes de la prematuridad; su etiopatogenia es compleja, multifactorial y en gran parte desconocida. Múltiples factores pre y posnatales han sido asociados a la DBP en diferentes estudios observacionales con la intención de ayudar a esclarecer sus posibles desencadenantes pudiendo de este modo establecer medidas para su prevención y tratamiento.

En la amplia cohorte analizada en nuestro estudio en la que se han incluido un total de 1705 recién nacidos (RN) con un peso al nacimiento menor de 1500 g, la incidencia de DBP sobre el total de RN vivos a las 36 semanas de EPM fue del 25,2% (364/1458) y ésta fue más frecuente en varones. El número de casos de DBP estuvo relacionado de forma inversa con el peso y la edad gestacional al nacimiento, de modo que el 80% de los pacientes con menos de 25 SG y el 67% de los pacientes con menos de 750 g se diagnosticaron de DBP. Por el contrario de los pacientes con edad gestacional mayor o igual a 32 SG solo el 3% presentó DBP y de los mayores de 1250 g solo el 4,7% fue diagnosticado de DBP. Estos datos son coincidentes con los publicados en la literatura, que reflejan un desplazamiento de la incidencia de la llamada “nueva” DBP hacia los prematuros con edad gestacional y peso al nacimiento más bajos.^{12,16}

El diagnóstico de corioamnionitis se asoció a una mayor frecuencia de DBP, pero esta relación no se mantuvo significativa tras ajustar por peso y edad gestacional al nacimiento. Existe una gran heterogeneidad entre los estudios que valoran la asociación entre DBP y corioamnionitis que depende principalmente de los diferentes criterios de inclusión y de las diferentes definiciones de corioamnionitis clínica o histológica utilizadas. Se han descrito tanto asociaciones positivas como inexistentes e incluso negativas.^{40-43,90} En modelos animales la corioamnionitis puede producir ambas respuestas, tanto de daño pulmonar como de maduración e

inmunomodulación. Algunos tipos de exposiciones a corioamnionitis podrían disminuir la gravedad de la membrana hialina a través de la maduración pulmonar, siendo en este caso protectoras de DBP, mientras otros tipos de exposiciones iniciarían una progresiva respuesta inflamatoria que podría promover el desarrollo de DBP. La respuesta sería diferente dependiendo de los diferentes microorganismos, la duración de la exposición, y la respuesta feto-materna a la misma.⁹¹ La relación entre DBP y corioamnionitis es compleja de determinar utilizando análisis multivariable debido a la interrelación existente entre las variables, la poca definición del grado de exposición fetal y los múltiples factores que intervienen tanto prenatal como posnatalmente en el desarrollo de la DBP.

En nuestro estudio la ventilación mecánica tanto la convencional como la de alta frecuencia y el tratamiento con óxido nítrico se asociaron de forma significativa con la DBP y esta asociación se mantuvo independientemente del peso y la edad gestacional al nacimiento. A más días de ventilación mecánica la incidencia de DBP fue mayor. Hubo un 4,9 % de los pacientes que desarrollaron DBP sin haber recibido ventilación mecánica y un 82% de aquellos que la precisaron durante más de 15 días fueron diagnosticados de DBP.

En la etiopatogenia de la DBP la ventilación mecánica sigue jugando un papel importante aunque no necesario, siendo uno de los principales factores implicados en el desarrollo de DBP. Estudios en animales muestran una clara asociación entre el daño pulmonar secundario a ventilación mecánica y la aparición de lesiones estructurales pulmonares similares a las observadas en niños con DBP.⁵³ Existen cada vez más estudios que observan una disminución de la DBP con el uso de la ventilación no invasiva.^{54,55}

La asociación del tratamiento con VAFO y de óxido nítrico con un aumento de la incidencia de DBP en nuestra cohorte estaría relacionada con la mayor gravedad de patología pulmonar en estos pacientes ya que el protocolo de utilización de estos tratamientos en nuestra unidad es el de fuga aérea o fracaso de la ventilación convencional en el caso de la VAFO y el de tratamiento de la hipoxia secundaria a hipertensión pulmonar en el caso del óxido nítrico.

El diagnóstico de persistencia de ductus arterioso y su tratamiento quirúrgico se asociaron a la DBP siendo el OR de 6,8 y de 11,4 respectivamente. La relación se mantuvo significativa tras ajustar los OR por peso y edad gestacional.

Existe evidencia que apoya esta asociación entre DBP y PDA, aunque no se ha evidenciado una relación causal.^{48,49} El papel que juega el ductus arterioso persistente sigue siendo desconocido; se cree que el aumento del riesgo de desarrollo de DBP en los pacientes con PDA podría estar relacionado con el daño del endotelio pulmonar secundario a un shunt izquierda derecha a través del ductus arterioso y con la mayor necesidad de ventilación mecánica debido al edema pulmonar asociado.⁴⁷ Sin embargo no se ha demostrado una disminución de la DBP con la profilaxis o el tratamiento del ductus arterioso persistente.^{48,50-52}

La sepsis de inicio tardío (> 72 horas) y la sepsis clínica se asociaron en nuestra cohorte con un aumento de la frecuencia de DBP. Esta asociación se mantuvo significativa tras ajustar por peso y edad gestacional al nacimiento. En muchos estudios observacionales se ha encontrado una relación entre la sepsis y la DBP considerándola un factor de riesgo independiente de DBP.^{42,45} Aunque el papel directo que tiene la infección es desconocido, cada vez parece haber más evidencia de que la inflamación sistémica unida a cambios en la permeabilidad vascular conducen a un daño alveolar y posiblemente a una alteración en el desarrollo alveolar a largo plazo.⁹²⁻⁹⁴

Los pacientes que fueron diagnosticados de enterocolitis necrotizante presentaron una mayor frecuencia de DBP, pero esta relación no se mantuvo significativa al ajustar el OR por peso y edad gestacional al nacimiento. Hay algunos estudios que relacionan la enterocolitis necrotizante con la DBP como el publicado en 2005 por Oh et al.⁵⁹ que estudiaron una amplia cohorte de 1382 prematuros de peso al nacimiento menor de 1000 g y observaron una mayor probabilidad de DBP en los que habían sido diagnosticados de enterocolitis necrotizante. En este mismo estudio los autores también observan un aumento de la frecuencia de DBP en los pacientes con hemorragia intraventricular grave. En nuestro estudio el diagnóstico ecográfico de HIV se relacionó con la DBP independientemente del peso o la edad gestacional al nacimiento.

El 72% de los prematuros que precisaron tratamiento de la retinopatía de la prematuridad desarrollaron DBP con OR de 9,34 . Esta asociación se mantuvo significativa tras ajustar por peso y edad gestacional (OR: 2,4). Brown et al.⁹⁵ tras estudiar una cohorte de 326 pacientes nacidos en la época presurfactante, observaron que existía una fuerte asociación entre la ROP grave y la DBP, y que los pacientes que recibieron tratamiento con ventilación mecánica durante más de 28 días tenían multiplicada por 4 la probabilidad de presentar una ROP en estadio 3 ó 4.

Tras realizar en nuestro estudio un análisis multivariante con todos los factores pre y posnatales estudiados la combinación de sexo masculino, menor peso al nacimiento, mayor duración de la ventilación mecánica y el haber recibido tratamiento con óxido nítrico es la que tuvo mayor capacidad para predecir el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM.

Las complejas interacciones entre los posibles factores implicados en la etiopatogenia de la DBP hacen muy difícil el estudio del papel específico que cada uno de ellos puede tener en el desarrollo de la enfermedad. Estas interacciones estarían fuertemente influenciadas por la edad gestacional y el peso al nacimiento, que probablemente actúen como marcadores de otros factores como serían la inmadurez pulmonar, el grado de respuesta inflamatoria y la habilidad para tolerar el stress oxidativo.

2. Correlación clínico radiológica del TAC pulmonar en la DBP

Las lesiones pulmonares asociadas a la DBP están poco definidas debido a la escasez de estudios anatomopatológicos y de pruebas de imagen que identifiquen la lesión estructural. Se desconoce la relación existente entre la lesión pulmonar y la actual definición de DBP basada exclusivamente en las necesidades de oxígeno.

Los cambios radiográficos eran parte de la definición original de DBP¹, pero posteriormente se decidió no tenerlos en cuenta debido a la poca sensibilidad de las Rx de tórax para la valoración de la lesión pulmonar asociada a la DBP. El TAC pulmonar es una herramienta más sensible para detectar lesión pulmonar que la Rx, sin embargo no se han realizado apenas estudios de TAC en DBP. Las principales limitaciones que otros autores encuentran para la utilización del TAC pulmonar en el manejo clínico y valoración pronóstica de los pacientes con DBP son las altas dosis de radiación y la necesidad de sedación. Utilizando los protocolos de baja dosis y de cortes limitados se puede disminuir en gran medida la dosis de radiación. En 1993 Mayo et al.⁸⁷ concluyen que la combinación de TAC pulmonar de alta resolución a intervalos de 20 mm con protocolos de baja dosis resultaría en una media de dosis cutánea de radiación comparable a la de una radiografía de tórax. Lucaya et al.⁸⁸ comparan la calidad de la imagen en el TAC pulmonar utilizando protocolos de dosis "standard" o de baja dosis y concluyen que con el protocolo de baja dosis se consiguen imágenes de buena calidad y una importante reducción en la dosis de radiación.

En nuestro estudio el TAC pulmonar se realiza aprovechando el sueño natural sin necesidad de sedación de los pacientes y minimizando la dosis de radiación al utilizar un protocolo de baja dosis y cortes limitados.

En los pocos estudios publicados donde se analizan las lesiones observadas en el TAC de los pacientes con DBP (tablas 1 y 2), las lesiones más frecuentemente observadas varían según la edad a la que se realiza el TAC. Solo 2 estudios analizan los hallazgos observados en el TAC pulmonar en etapas tempranas de la DBP (media de edad: 39 y 41 semanas de EPM).^{67,80} Ninguno de ellos refleja la frecuencia con la que observan las diferentes lesiones, y para su valoración las agrupan en lesiones parenquimatosas en las que estarían incluidos la consolidación

y los engrosamientos septales u opacidades lineales, y en lesiones de hiperaireación. Sarria et al.⁷⁷ en niños de edad media entre 4-33 meses con DBP, observan lesiones de consolidación en el TAC en un 71% de los pacientes, siendo el hallazgo más frecuentemente encontrado las opacidades triangulares subpleurales. En los estudios publicados en adultos diagnosticados de DBP clásica se observan menos lesiones de condensación, y se describen más frecuentemente las lesiones de hiperaireación en forma de enfisema o atrapamiento aéreo.⁷² Los datos del análisis de autopsias realizadas en pacientes diagnosticados de DBP clásica de diferentes edades parecen corroborar los diferentes patrones existentes según la evolución en el tiempo, existiendo un predominio de fibrosis intersticial en las fases más precoces y un aumento del tamaño de los espacios aéreos distales que están reducidos en número, en fases posteriores.⁸⁵

En nuestro estudio se ha realizado una valoración de cada una de las lesiones observadas en el TAC relacionándolas con las distintas variables estudiadas que se asociaron con el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM. Se examinaron 210 TACs de pacientes menores de 1500 g al nacimiento, que recibían tratamiento con oxígeno a las 36 semanas de EPM y que habían precisado oxigenoterapia durante más de 28 días.

Las lesiones de **consolidación o condensación** fueron las más frecuentemente observadas (86%) seguidas de los engrosamientos septales (61,8%). En un 33,8 % de los TAC se encontraron lesiones de apariencia quística.

Las zonas de consolidación observadas en el TAC corresponden a zonas de aumento homogéneo de la atenuación del parénquima pulmonar que borran los márgenes de los vasos y las paredes de las vías aéreas. Se caracterizan por el reemplazo del aire alveolar por fluido, células u otro material.⁸⁶ No se conoce bien la correlación anatómica de las lesiones de condensación observadas en el TAC de los pacientes con DBP, aunque podrían corresponder a zonas de colapso con algún componente inflamatorio o de fibrosis.

Los datos de nuestro estudio indican que las lesiones de consolidación son las más frecuentemente observadas en fases precoces de la DBP. No hubo relación entre la gravedad de las lesiones de condensación y la ventilación mecánica, pero sí hubo

una asociación significativa con la duración de la misma. Es decir los pacientes presentaron un aumento del *score* de gravedad de las lesiones de consolidación a más días de ventilación mecánica. Esto nos indica que la gravedad de esta lesión estaría más relacionada con la duración de la VM que no con el hecho de haberla recibido.

A pesar de que la mayor afectación de los diferentes lóbulos pulmonares con lesiones de consolidación se asoció significativamente a los pacientes que habían llevado más días de ventilación mecánica, esta no es imprescindible, ya que hay algunos pacientes que presentaron estas lesiones sin haber recibido tratamiento con VM.

Los pacientes que recibieron mas días de oxigenoterapia, los que se intervinieron quirúrgicamente de persistencia de ductus arterioso y a los que se les realizó un tratamiento de fotocoagulación de la ROP tuvieron una mayor puntuación en el *score* de gravedad de las lesiones de consolidación.

No se encontró relación entre la puntuación de las lesiones de consolidación y el resto de las variables estudiadas, incluidas el peso y la edad gestacional, lo que implicaría que la gravedad de estas lesiones estaría más relacionada con factores externos, como los días de ventilación mecánica y la oxigenoterapia, que con el grado de inmadurez pulmonar.

La segunda lesión más frecuentemente observada fue la de **engrosamientos septales**, valorados como opacidades lineales entre las que se incluyen las bandas parenquimatosas ya que éstas frecuentemente representan varios septos engrosados contiguos.⁸⁶ La correlación anatómica de las lesiones observadas en el TAC pulmonar de pacientes afectos de DBP no es del todo conocida, debido a la escasez de autopsias y al sesgo en las mismas hacia las formas más graves. Oppenheim et al.⁶⁶ sugieren que las opacidades lineales observadas corresponderían a zonas de fibrosis o atelectasia.

En el primer estudio publicado en niños afectos de “nueva” DBP observaron que las opacidades lineales se asociaban a una mayor duración de la exposición al oxígeno y alteración de las pruebas de función pulmonar.⁷⁴

En nuestro estudio los engrosamientos septales se asociaron a los días de tratamiento con oxígeno y a las semanas de gestación al nacimiento, de modo que a

mayor puntuación de los mismos en la escala de valoración de gravedad del TAC más días de oxigenoterapia y menor edad gestacional al nacimiento.

El tratamiento con óxido nítrico, pero no el hecho de haber recibido ventilación mecánica ni su mayor duración, se asociaron a una mayor gravedad de las lesiones de engrosamientos septales.

A diferencia de las lesiones de consolidación, la imagen de septos engrosados u opacidades lineales se asoció significativamente con una mayor prematuridad de los pacientes y no con el tratamiento o duración de la ventilación mecánica. Esto implicaría que la mayor gravedad de las lesiones de engrosamientos septales estaría más relacionada con la inmadurez pulmonar que con el tratamiento o duración de la ventilación mecánica, por lo que probablemente la prematuridad per se tendría un papel principal en el desarrollo de estas lesiones.

Las **lesiones de apariencia quística** se observaron en un tercio de los pacientes, siendo las menos frecuentes tras las lesiones de consolidación y de engrosamientos septales. Las lesiones de apariencia quística corresponden a zonas de hiperaireación que se visualizan como áreas de hipoatenuación en el TAC. Su correlación anatómica es desconocida, aunque existen varias hipótesis basadas en estudios realizados en autopsias de pacientes afectados de DBP clásica. Una de estas hipótesis las relaciona con la existencia de una obstrucción parcial de la vía aérea que daría lugar a alveolos hiperinsuflados aumentados de tamaño. Otra hipótesis sería el aumento compensatorio del alveolo debido a la alteración en el proceso de multiplicación alveolar durante la fase aguda de la enfermedad, con destrucción de las paredes alveolares.^{96,97} Hay otros autores que sugieren que las lesiones de hiperaireación observadas en el TAC podrían corresponder a un desarrollo anormal alveolar y a una disminución de la vasculatura distal, ya que no encuentran relación entre estas lesiones y la obstrucción de las vía aéreas en la pruebas funcionales realizadas en niños con “nueva” DBP.⁷⁴

Las gravedad de las lesiones de apariencia quística en nuestro estudio no se asoció con la ventilación mecánica ni con su duración. No se encontró relación con la edad gestacional o el peso al nacimiento, ni tampoco llegó a alcanzar significación su asociación con los días de tratamiento con oxígeno ($p: 0,054$). De todas las variables clínicas estudiadas el tratamiento con óxido nítrico fue el único que se asoció de

forma significativa con el grado de lesión de apariencia quística observada en el TAC pulmonar.

La asociación del tratamiento con óxido nítrico a las lesiones de apariencia quística y a las de engrosamientos septales probablemente se explica por el hecho de que precisar este tratamiento seleccionaría a un grupo de pacientes con las formas más graves de DBP y con múltiples lesiones en el TAC pulmonar.

Mahut et al.⁷⁴ al igual que en nuestro estudio no encuentran asociación entre las áreas de hiperaireación del TAC pulmonar de niños con “nueva” DBP y los factores pre y posnatales tales como días de oxígeno suplementario, días de ventilación mecánica, persistencia de ductus arterioso, corioamnionitis, edad gestacional y peso al nacimiento por lo que postulan que sería la prematuridad per se la que interferiría con el desarrollo alveolar. Sin embargo en nuestro estudio las lesiones de apariencia quística no se relacionaron con la edad gestacional de forma significativa.

En los TACs analizados en nuestro estudio existe un pequeño grupo de pacientes que presentan lesiones de apariencia quística de forma generalizada afectando a todos los lóbulos pulmonares sin haber recibido ventilación mecánica. Estos pacientes parecen seguir un patrón similar al síndrome descrito por Wilson y Mikity en 1960, en el que predominaban las lesiones de apariencia quística de sobredistensión alveolar alternando con atelectasias, siendo en algunas zonas los alveolos tan grandes que podían visualizarse a nivel macroscópico. Estos pacientes tenían pocos o ningún síntoma respiratorio al nacimiento y tras un periodo libre de síntomas presentaban un empeoramiento con síntomas de distrés respiratorio crónico.⁶

Existe controversia sobre la validez del diagnóstico de síndrome de Wilson-Mikity (SWM), éste ha sido considerado por algunos autores como parte del espectro de la DBP, otros lo incluyen dentro del diagnóstico poco definido de Insuficiencia pulmonar crónica de la prematuridad, incluso otros dudan de su validez considerándolo un anacronismo.

En 2008 Hoepker et al.⁹⁸ tras analizar 9 casos compatibles con SWM concluyen que se trata de un síndrome poco frecuente pero identificable con una importante morbilidad que afecta principalmente a pacientes menores de 1500 g. Estos pacientes presentaban un distrés respiratorio progresivo que se iniciaba a los pocos

días de vida sin un aparente insulto respiratorio previo (no recibieron ventilación mecánica o solo durante pocos minutos u horas). En las radiografías a las 2-4 semanas se observaban imágenes de apariencia quística bilaterales, que podían progresar a una forma grave de DBP quística. Estos autores consideran al SWM una forma extrema de DBP atípica que estaría causada por una excepcional susceptibilidad individual al estrés mecánico durante los primeros días de vida. Postulan que su posible etiopatogenia podría ser la existencia en fases precoces de una pérdida de aire alveolar hacia los espacios intersticiales que produciría una activación de la inflamación dando lugar a los cambios típicos del SWM.

Hay algunos autores que han relacionado el SWM con infecciones pre y posnatales.⁹⁹⁻¹⁰¹ y otros no han encontrado asociación con la infección.⁹⁸

En nuestro estudio no encontramos una relación significativa entre la infección y las lesiones de apariencia quística en el TAC pulmonar.

El 66% de los pacientes que recibió ventilación mecánica durante más de 15 días no presentó ninguna lesión de apariencia quística, por lo que parece que existirían otros mecanismos implicados en la etiopatogenia de estas lesiones, diferentes al volu-barotrauma y la consiguiente activación inflamatoria secundaria a la ventilación mecánica. Es posible que los pacientes con predominio de lesiones de apariencia quística tengan una especial susceptibilidad genética o secundaria a otros factores prenatales que les condicionaría una mayor alteración en el desarrollo alveolo capilar posnatal.

3. Puntuación global de TAC y su relación con las variables clínicas.

Existen pocos estudios que analicen los hallazgos en el TAC de los pacientes afectados de DBP, de éstos sólo algunos establecen un sistema de puntuación global del TAC para establecer la relación entre las lesiones pulmonares y las diferentes variables clínicas (tablas 1 y 2). Los sistemas de puntuación (*score*) para la valoración de los hallazgos pulmonares utilizados han sido muy variados por lo que es difícil comparar sus resultados. Algunos estudios valoran las lesiones según su presencia en los diferentes segmentos pulmonares, otros en los diferentes lóbulos pulmonares y algunos utilizando plantillas con diferentes celdas valorando la gravedad de la lesión según el número de celdas afectadas. También hay algunos autores que han incluido en el *score* del TAC un componente de valoración subjetiva.^{75,77} En la actualidad no existe un *score* del TAC para niños con DBP aceptado de forma generalizada. Debido a la diferente técnica de realización del TAC, ya que ninguno de los estudios publicados utilizó el protocolo de baja dosis y cortes limitados, en nuestro estudio se definió un nuevo *score* global del TAC calculado según las lesiones observadas en los diferentes lóbulos pulmonares (tabla 3).

La asociación entre el sexo masculino y la mayor incidencia de DBP ha sido ampliamente descrita aunque su causa es desconocida.⁴⁴ Al analizar la relación existente entre las lesiones del TAC y cada una de las variables asociadas a la DBP, observamos que los pacientes varones presentaron de forma significativa una puntuación global de TAC más elevada que los pacientes de sexo femenino, de tal forma que nuestro estudio parece indicar que la DBP no solo sería más frecuente en varones, sino que estos también presentarían una gravedad mayor basada en las lesiones pulmonares observadas. Zysman-Colman et al.¹⁰² tras estudiar una amplia cohorte de pacientes afectados de DBP, observaron en los varones una mayor gravedad de la DBP utilizando la definición del NIH que está basada en criterios clínicos de dependencia de oxígeno.

El hecho de que los varones presenten formas más graves de DBP nos podría estar indicando una especial susceptibilidad de éstos para desarrollar la enfermedad o la existencia de factores protectores asociados al sexo femenino.

En cuanto a la ventilación mecánica, la puntuación global del TAC fue más alta a más días de tratamiento pero no hubo diferencias significativas entre los pacientes que recibieron o no ventilación mecánica, indicándonos que la gravedad de las lesiones estaría más relacionada con la duración de la ventilación mecánica que con el hecho de haber sido o no ventilados.

Estos resultados son coincidentes con los publicados por Auckland et al. que realizaron TACs pulmonares en pacientes exprematuros (edades medias de 10 y 18 años) observando una mayor gravedad en el *score* del TAC a más días de VM, de tal forma que por cada 10 días de VM el *score* del TAC aumentaba en 1,1 puntos.⁷⁰ Por el contrario Ochiao et al.⁷⁵ no encontraron una relación significativa entre el *score* del TAC y los días de ventilación mecánica en una muestra de 42 pacientes con una edad media de 41 semanas de EPM, diagnosticados de DBP. Estos autores incluían una valoración subjetiva en la puntuación del TAC. Sin embargo, Sarria et al.⁷⁷ utilizando el *score* de Ochiao et al.⁷⁵ si encontraron mayores puntajes del TAC en los pacientes que habían recibido más días de VM tras estudiar a pacientes prematuros de entre 4 y 33 meses de edad.

La ventilación de alta frecuencia (VAFO), usada en nuestro centro como tratamiento de rescate de la ventilación mecánica convencional o en pacientes con fuga aérea, y el tratamiento con óxido nítrico, también se asociaron en nuestro estudio a una mayor puntuación del *score* global del TAC de forma significativa. Esto nos indica que los pacientes con patología pulmonar más grave que precisaron VAFO y óxido nítrico tuvieron una mayor gravedad de las lesiones estructurales pulmonares observadas en el TAC a las 36 semanas de EPM.

Basándonos en estos resultados, podríamos decir que la ventilación mecánica sigue jugando un papel importante en el desarrollo de las lesiones observadas en la “nueva” DBP, aunque este ya no sea central como lo era en la DBP clásica.

Al igual que en el estudio de Mahut et al.⁷⁴ no encontramos en nuestro estudio relación entre el *score* global del TAC y el peso o la edad gestacional, ni tampoco observamos diferencias significativas en la puntuación del TAC en los pacientes que presentaron sepsis, persistencia de ductus arterioso intervenido o no, enterocolitis necrotizante, hemorragia cerebral o retinopatía de la prematuridad grave. Auckland

et al.⁷⁰ si encuentran una asociación entre mayor *score* de TAC y peso o edad gestacional al nacimiento; y también en los pacientes con persistencia de ductus arterioso intervenido. La diferencia es que este estudio incluyó TAC pulmonares de prematuros con y sin DBP, siendo el *score* de TAC inferior en los pacientes que no tenían DBP o ésta era leve comparados con aquellos que tenían una DBP moderada o grave utilizando la definición del NIH. En nuestro estudio todos los pacientes a los que se les realizó TAC pulmonar, fueron diagnosticados de DBP y todos estarían en el grupo de DBP moderada o grave si utilizamos la clasificación según gravedad del NIH.

El *score* global del TAC se asoció en nuestro estudio a los días totales de tratamiento con oxígeno, de tal forma que las puntuaciones fueron mayores a más días de oxigenoterapia. También se asociaron de forma significativa los días de oxigenoterapia tras el diagnóstico de DBP con el *score* global del TAC, de manera que la edad media posmenstrual a la que se suspendió el oxígeno suplementario en los pacientes que tuvieron una puntuación de cero en el *score* global de TAC fue de 38.7 semanas de EPM y ninguno de ellos llevó tratamiento con oxígeno más allá de las 42 semanas de EPM. También encontramos una asociación entre las lesiones observadas en el TAC pulmonar realizado tras el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM y la posterior necesidad de tratamiento con oxígeno domiciliario, de tal forma que los pacientes que fueron dados de alta con oxigenoterapia presentaron una puntuación global del TAC superior de forma significativa, lo que nos ayudaría a seleccionar a los pacientes que con mayor probabilidad precisarían oxigenoterapia domiciliaria.

Estos resultados son coincidentes con algunos de los estudios publicados tanto en la época presurfactante como en los pacientes afectados de “nueva” DBP.^{71,75,77} Uno de estos estudios, en el que el TAC se realizó en pacientes afectados de “nueva” DBP antes del alta de la Unidad neonatal, también encontró una asociación entre la puntuación global del TAC y el tratamiento con oxígeno domiciliario, concluyendo que el *score* de gravedad del TAC pulmonar sería de más utilidad que la radiografía de tórax para la valoración prealta y la predicción del pronóstico de los pacientes con DBP.⁷⁵ En niños mayores y adultos diagnosticados de DBP en la época presurfactante Auckland et al.⁷¹ observaron que el *score* del TAC aumentaba 1

punto por cada 4 semanas más de tratamiento con oxígeno en niños prematuros de menos de 28 SG. Estos autores observaron que los requerimientos prolongados de oxígeno se asociaban a alteraciones funcionales y estructurales en estos pacientes, y plantean que requerimientos prolongados de oxígeno suplementario podrían ser un marcador de daño pulmonar ya presente y también un factor causal de daño pulmonar adicional.

En nuestro estudio el tratamiento prolongado con oxígeno se relacionó con un mayor número de lesiones estructurales en el TAC pulmonar. Los pacientes con *score* bajo de TAC (< 2) tuvieron una buena evolución a corto plazo en cuanto a las necesidades de oxígeno, ya que la gran mayoría de ellos (92,3%) no precisó oxigenoterapia más allá de las 42 semanas de EPM. Los *scores* medios y altos del TAC se relacionaron con los días de oxígeno después de las 36 semanas de EPM de tal manera que a mayor gradación del *score* más días de tratamiento con oxígeno tras el diagnóstico de DBP. Esta relación, aunque significativa, fue de poca intensidad, ya que hubo pacientes que con menor lesión de TAC recibieron oxígeno de forma más prolongada y viceversa. Para predecir los días de oxígeno tras las 36 semanas de EPM los *scores* bajos de TAC serían más sensibles y específicos que los medios y altos.

Actualmente los pacientes con ausencia o mínimas lesiones en el TAC, por el hecho de precisar oxígeno suplementario a las 36 semanas de EPM son también catalogados como pacientes afectados de DBP moderada o grave según la actual definición clínica del NIH, sin embargo estos pacientes tienen una buena evolución valorada según el tiempo de oxigenoterapia que necesitan tras el diagnóstico. Es muy probable que también la evolución a medio y largo plazo de estos pacientes que no presentan lesiones en el TAC o éstas son mínimas, sea muy diferente a la de aquellos que habiendo sido clasificados igualmente de DBP moderada/severa tienen una mayor gravedad de las lesiones observadas en el TAC pulmonar. Según varios estudios realizados en pacientes afectados de DBP, la gravedad de las lesiones en el TAC pulmonar se relaciona de forma significativa con la alteración en los test de función pulmonar tanto en niños como en adultos afectados de DBP.^{70,74} Es posible que los pacientes diagnosticados de DBP presenten diferente evolución a medio y

largo plazo según el tipo de lesión anatómica y la gravedad de las mismas, aunque probablemente el pronóstico a largo plazo estará también influido por las posibles variaciones individuales en la capacidad de remodelación y regeneración pulmonar.

La evolución respiratoria por tanto podría estar más relacionada con el grado de lesión pulmonar que con las necesidades de oxígeno a las 36 semanas de EPM que serían un marcador indirecto de daño pulmonar poco preciso.

Teniendo en cuenta que el objetivo principal de definir la DBP es poder establecer un pronóstico a medio y largo plazo, incluir el grado de lesión pulmonar en la definición podría aumentar su capacidad para predecir la evolución respiratoria de los pacientes afectados de DBP.

Actualmente, el diagnóstico y la clasificación de la DBP en leve, moderada o grave, están únicamente basados en las necesidades de oxígeno y de soporte ventilatorio. Esta definición no nos da información sobre la variabilidad de la patología pulmonar subyacente. El oxígeno suplementario administrado al paciente está a menudo sometida a variaciones subjetivas según diferentes criterios clínicos, como sería el objetivo de SatO₂ para suspender la oxigenoterapia.

Las necesidades de oxigenoterapia no solo determinan el diagnóstico de DBP sino que al mismo tiempo el oxígeno está implicado en la etiopatogenia y en el tratamiento de la enfermedad. En 2002, Davis et al.¹⁰ tras analizar la evolución pulmonar y neurológica de una cohorte de 956 prematuros menores de 1 Kg, concluyen que la DBP definida por la duración de la oxigenoterapia es actualmente un peor indicador de morbilidad pulmonar y neurológica a largo plazo que lo era en épocas previas.

Hay estudios recientes que ponen en duda que el diagnóstico de DBP según su definición actual sea un buen indicador pronóstico de morbilidad respiratoria. En los pacientes a los que en un estudio controlado aleatorizado se les administró Vitamina A se demostró una pequeña pero significativa reducción de la DBP comparados con el grupo placebo, sin embargo el seguimiento de estos pacientes a los 18-22 meses no demostró reducción en el número de hospitalizaciones o de problemas respiratorios en los pacientes que habían recibido tratamiento con Vitamina A.^{103,104} En otro estudio reciente en el que se valoró la eficacia de la administración endotraqueal de superóxido dismutasa humana no se encontró una reducción de la

DBP, pero en el seguimiento posterior los pacientes que habían recibido el tratamiento demostraron una disminución significativa de los episodios de empeoramiento respiratorio que requirieron medicación e ingreso hospitalario comparado con los que recibieron placebo.¹⁰⁵

A raíz de estos estudios hay autores que consideran que el diagnóstico de DBP, utilizando la actual definición basada en las necesidades de oxigenoterapia, es inapropiado para valorar la eficacia de las posibles medidas preventivas de daño pulmonar, y que es necesario valorar el impacto que estas medidas tienen en la morbilidad respiratoria a largo plazo.¹⁰⁶ En el estudio de Ehrenkranz et al.¹³ entre el 27 y el 41% de los pacientes menores de 1000 g clasificados como no afectados de DBP tuvieron una mala evolución respiratoria, una cifra demasiado alta para un grupo que se supone libre de la enfermedad. De los pacientes clasificados como DBP sólo un 47% tuvieron una mala evolución respiratoria, que es una cifra muy baja para los que supuestamente tienen la forma más grave de la enfermedad.

Según los datos reflejados en nuestro estudio, existirían diferentes patrones de daño pulmonar y diferente gravedad de los mismos, lo que haría muy difícil que una definición basada únicamente en las necesidades de oxígeno pudiera predecir el grado de lesión pulmonar y por lo tanto la evolución a largo plazo de estos pacientes.

En nuestro estudio observamos muy diferentes grados de lesión pulmonar en pacientes con las mismas necesidades de oxígeno, lo que nos hace pensar que muy probablemente tendrán una diferente evolución.

Como resumen podríamos decir que el TAC pulmonar de alta resolución utilizando el protocolo de cortes limitados y baja dosis de radiación sin emplear sedación es una herramienta adecuada para conocer de una forma más objetiva la gravedad de las lesiones pulmonares y nos puede ayudar en el manejo clínico y en la valoración pronóstica de los pacientes afectados de DBP.

Conocer el sustrato de la lesión pulmonar en el momento del diagnóstico y no sólo las necesidades de oxigenoterapia, nos ayuda a clasificar de un modo más objetivo la DBP según la gravedad de las lesiones pulmonares observadas en el TAC. El hecho de que en nuestro estudio hallamos encontrado una asociación de distintos

factores relacionados con cada una de las lesiones observadas en el TAC, sugiere un posible mecanismo etiopatogénico diferente para cada una de las alteraciones estructurales. El análisis detallado de cada una de las lesiones del TAC pulmonar en los pacientes afectos de DBP y el estudio de la relación de cada una de ellas con los diferentes factores asociados a la DBP nos puede ayudar a identificar la etiopatogenia del daño estructural pulmonar, algo que sería clave para el desarrollo de medidas preventivas eficaces. El diagnóstico de la lesión anatómica pulmonar también nos sirve como referencia para posteriormente poder diferenciar entre las posibles complicaciones pulmonares y las secuelas, y nos podría ayudar en la valoración de la eficacia de potenciales medidas para el tratamiento y prevención de la DBP.

Aunque todavía en fases muy iniciales y con escaso número de casos existen algunos autores que están realizando Resonancia magnética (RM) pulmonar en pacientes afectos de DBP. De momento la RM pulmonar en prematuros ha tenido un papel muy limitado debido a los retos tecnológicos que supone obtener imágenes del parénquima pulmonar en estos pacientes. La calidad de la imagen se ve afectada por los numerosos artefactos aire- tejido, por el movimiento cardiaco y respiratorio, y por la baja densidad del parénquima pulmonar. En una publicación reciente Walkup et al. realizan RM pulmonar a 6 pacientes afectos de DBP, 6 prematuros sin DBP y 6 recién nacidos a término. Para la valoración de las lesiones observadas en la RM emplean el *score* de Ochiaio modificado y concluyen que la RM pulmonar identifica diferencias cuantificables entre los 3 grupos analizados.

La realización de pruebas de imagen como es el TAC pulmonar en pacientes con DBP nos permitiría poder ampliar nuestro conocimiento del daño pulmonar en la DBP. Se podrían definir los diferentes tipos de DBP según las lesiones pulmonares para poder relacionarlos con la morbilidad respiratoria, para de este modo determinar el valor pronóstico de las lesiones observadas en el TAC en etapas tempranas. Establecer la relación existente entre las lesiones pulmonares y los posibles agentes etiopatogénicos y protectores nos podría permitir valorar la eficacia de nuevos tratamientos y medidas preventivas.

CONCLUSIONES

1. Las complejas interacciones entre los posibles factores asociados a la DBP hacen muy difícil el estudio del papel específico que cada uno de ellos puede tener en el desarrollo de la enfermedad.
2. El hecho de que los varones presenten formas más graves de DBP nos podría estar indicando una especial susceptibilidad de éstos para desarrollar la enfermedad o la existencia de factores protectores asociados al sexo femenino.
3. La ventilación mecánica sigue jugando un papel importante aunque no necesario en el desarrollo de las lesiones pulmonares observadas en los pacientes afectos de “nueva” DBP.
4. Las lesiones más frecuentemente observadas en el TAC pulmonar en fases tempranas de la DBP son las de consolidación, seguidas de las lesiones de engrosamientos septales y las de apariencia quística.
5. La gravedad de las lesiones de consolidación está más asociada a factores externos que al grado de inmadurez pulmonar, ya que no se relacionan con el peso al nacimiento o la edad gestacional y sí con la duración de la ventilación mecánica, la cirugía de ductus arterioso y de la ROP.
6. Las lesiones de engrosamientos septales están más relacionadas con la inmadurez pulmonar que con la ventilación mecánica, por lo que probablemente la prematuridad per se tendría un papel principal en el desarrollo de estas lesiones.
7. Las imágenes de apariencia quística no parecen tener relación con la ventilación mecánica ni con el peso al nacimiento o la edad gestacional. Es posible que los pacientes con predominio de estas lesiones tengan una especial susceptibilidad

genética o secundaria a otros factores prenatales que les condicionaría una mayor alteración en el desarrollo alveolo capilar posnatal.

8. Hay pacientes que presentan lesiones de apariencia quística en todos los lóbulos pulmonares sin haber recibido tratamiento con ventilación mecánica, siguiendo un patrón compatible con la entidad conocida como síndrome de Wilson-Mikity.
9. La gravedad de las lesiones valoradas con el *score* global del TAC aumenta a más días de oxigenoterapia, mayor duración de la ventilación mecánica y en los pacientes que reciben tratamiento con óxido nítrico.
10. El análisis detallado de cada una de las lesiones del TAC pulmonar en los pacientes afectos de DBP y el estudio de su relación con los posibles factores asociados a la enfermedad nos puede ayudar a identificar la etiopatogenia del daño estructural pulmonar y nos serviría como referencia para valorar la eficacia de las medidas de prevención.
11. El TAC pulmonar utilizando el protocolo de cortes limitados y baja dosis de radiación sin necesidad de emplear sedación, es una adecuada herramienta para conocer la gravedad de las lesiones pulmonares y nos puede ayudar en el manejo clínico y en la valoración pronóstica en los pacientes afectos de DBP.
12. Conocer las lesiones pulmonares observadas en el TAC en el momento del diagnóstico y no sólo las necesidades de oxigenoterapia nos ayuda a clasificar de un modo más objetivo la DBP según la gravedad de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276:357-368.
2. Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323:1793-1799.
3. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonatos. *Pediatrics* 1999; 103: 759-765.
4. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29(7):710-7.
5. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46 (6): 641-643.
6. Wilson MG, Mikity VG. A new form of respiratory disease in premature infants. *AMA J Dis Child* 1960; 99: 489-499.
7. Hodgman JE. Relationship between Wilson Mikity syndrome and the new bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2003; (6)112: 1414-1415.
8. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J. Pediatr* 1979;95:819-23.
9. Fletcher BD, Wright LL, Oh W, Younes N, Fanaroff AA, Shankarn S, et al. Evaluation of radiographic (CXR) scoring system for predicting outcomes of very low birthweight (VLBW) infants with BPD. *Pediatr Res* 1993;33:326A.
10. Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schmidt B, Doyle LW, Kirpalani H, et al. Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2002;140:555-560.
11. Palta M, Sadek M, Barnet JH, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G, et al. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. *J. Pediatr* 1998;132:57-63.
12. Jobe Alan H, Bancalari E. Bronchopulmonary Displasia. NICHD/NHLBI/ORD. Workshops summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 1723-1729.
13. 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(6):1353-1360.
14. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of physiological definition on bronchopulmonary displasia rates. *Pediatrics* 2004;114:1305-11.

15. 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;88:509-515.
16. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
17. Jensen A, Schmidt B. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(3):145-157.
18. Van Marter L J. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(6):358-366.
19. 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;126:443-456.
20. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2004;144(6):799-803.
21. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2009;123(6):1562–1573.
22. Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelaar EF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2007;150(3):256-261.
23. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr.* 2004;93(10):1294-1300.
24. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Duiverman EJ. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year- old adults born preterm. *Respir. Res.* 2005;6:117.
25. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Chetcuti PAJ, Cox S, Lenney W, Turnbull F, Shaw NJ, Woods A, Boorman J, Coles S, Turner J: Home oxygen status on rehospitalisation and primary care requirements of chronic lung disease infants. *Arch Dis Child* 2002; 86:40–43.
26. 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(1):108-113.
27. Filbrun AG, Popova AP, Linn MJ, McIntosh NA, Hershenson MB. Longitudinal measures of lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(4):369-375.
28. Landry JS, Chan T, Lands L, Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can Resp J* 2011;18(5):265-270.

29. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin perinatol* 2013;37:124-131.
30. 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(3):131-136.
31. 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 (6):1260-1269.
32. 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;161(11):1082-1087.
33. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercksmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics*. 2003;112(5):e359.
34. Lewis BA, Singer LT, Fulton S, Salvator A, Short EJ, Klein N, et al. Speech and language outcomes of children with bronchopulmonary dysplasia. *J Commun Disord*. 2002;35(5):393-406.
35. Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A longitudinal study of development outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997;100(6):987-993.
36. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Sem Neonatol* 2003;8(1):73-81.
37. Bhandari A, Bhandari V. Pathogenesis, pathology and pathophysiology of pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Front Biosc*. 2003;8:e370 e380.
38. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr*. 2007;74(1):73-77.
39. 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.
40. 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(12):1033–1039.
41. 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.
42. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009;123(5):1314–1319.

43. Soraisham AS, Singhal N, Mc Millan DD, Sauve RS, Lee SK; Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am j Obstet Gynecol* 2009;200:372.e1-6.
44. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme premature birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (The EPiCure studies). *BMJ* 2012;345:e7976.
45. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopment outcome in a Swiss national cohort of extremely premature infants. *Paediatrics* 2011; 128:e348-e357.
46. Van Marter LJ, Dammam 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; 140:171-176.
47. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013;37:102-107.
48. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol* 2010;30:241-252.
49. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F80-F82.
50. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia. Further analysis from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 2006;148(6):730-734.
51. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4CD003481.
52. Clyman R, CassadyG, Kirklin JK, Collins M, Philips JB 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009;154:873-876.
53. Mokres LM, Parai K, Hilgenforff A. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol* 2010;298:L23-L35.
54. De Mauro SB, Roberts RS, Davis P, Alvaro R, Bairam A, Schmidt B; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Investigators. Impact of delivery resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2011;159:546-550.
55. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive therapy respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5980.

56. 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(3):e439-49.
57. Rabi Y, Shingal N, Nettel-Aguirre A. Room-air versus oxygen administration for resuscitation of preterm infants: the ROAR study. *Paediatrics* 2011;128:e374-381.
58. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B; Israel Neonatal Network. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:115.e1-9.
59. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147:786-790.
60. Shaw GM, O'Brodovich M. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semi Perinatol* 2013;37:85-89.
61. Trembath A, Laughon MM. Predictors of Bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2012;39:585-601.
62. Laughon MM, 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 Resp Crit Care Med* 2011;183:1715-1722.
63. Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984;138:581-585.
64. Weinstein MR, Peters ME, Sadek M, Palta M. A new radiographic scoring system for bronchopulmonary dysplasia. *Newborn Lung Project. Pediatr Pulmonol* 1994;18:284-289.
65. Moya MP, Bisset GS 3rd, Auten RL, Miller C, Hollingworth C, Frush DP. Reliability of CXR for the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Radiol* 2001;31:339-342.
66. Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, de Blic J, Scheinmann P, Lallemand D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *AJR American Journal of Roentgenology* 1994;163(1):169-72.
67. Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi h, Nakayama H, Sato K, Ohga S, et al. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr* 2008;152(1):90-5.
68. Howling SJ, Northway WH Jr, Hansell DM, Moss RB, Ward S, Müller NL. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high resolution CT findings. *AJR American Journal of Roentgenology* 2000;174(5):1323-1326.
69. Aquino SL, Schechter MS, Chiles C, Ablin DS, Chipps B, Webb WR. High resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *AJR American Journal of Roentgenology* 1999;173(4):963-7.

70. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, Daltveit AK, Rosendahl K. High resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR American Journal of Roentgenology* 2006;187(4):1012-8.
71. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme premature birth. *Thorax* 2009;64(5):405-10.
72. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008;32:321-328.
73. Wong P, Murray C, Louw J, et al. Adult bronchopulmonary dysplasia: Computed tomography pulmonary findings. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2011;55:373-378.
74. Mahut B, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6): F459-64.
75. Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H, Nakayama H, Sato K, Ohga S, et al. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr* 2008;152(1):90-95.
76. Toce SS, Farrell PM, Leavit LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984;138:581-5.
77. Sarria EE, Mattiello R, Rao L, Wanner MR, Wanner MR, Raske ME, Tiller C, et al. Computed tomography score and pulmonary function in infants with chronic lung disease of infancy. *Eur Respir J* 2011;38:918-923.
78. Sarria EE, Mattiello R, Rao L, Wanner MR, Tiller CJ, Poindexter B, Applegate KE, et al. Quantitative assessment of chronic lung disease of infancy using computed tomography. *Eur Respir J* 2012;39 (4):992-9.
79. La Tour AT, Spadola L, Sayegh Y, Combescure C, Pfister R, Argiroffo CB, et al. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: clinical and radiological correlations. *Pediatric Pulmonology* 2013;48(7):693-8.
80. Shin SM, Kim WS, Cheon JE, Kim HS, Lee W, Jung AY et al. Bronchopulmonary dysplasia: New high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity. *Korean J Radiol* 2013;14(2):350-60.
81. Kubota J, Ohki Y, Inoue T, Sakurai M, Shigeta M, Mochizuki H, et al. Ultrafast CT scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia: reproducibility and clinical correlation. *Radiat Med* 1998;16(3):167-74.
82. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:179-184.
83. Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology* 2003;8(1):51-61.

84. Thebaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(10):978-85.
85. Erikson AM, de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. The progression of morphologic changes in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Pathol* 1987;3:474-484.
86. Lucaya J, Ducou Le Pointe H . HRCT features of lung disease. In: Lucaya J, Strife JL. *Pediatric Chest Imaging*. 2^a ed. Verlag Berlin Heidelberg New York: Springer; 2002.
87. Mayo JR, Jackson SA, Müller NL. High resolution CT of the Chest: Radiation dose. *AJR* 1993;160:479-481.
88. Lucaya J, Piqueras J, García-Peña P, Enríquez G, García-Macías M, Sotil J. Low-dose high-resolution CT of the chest in children and young adults. *AJR* 2000;175:985-992.
89. Zwirer CV, Mayo JR, Müller NL. Low-dose high-resolution CT of lung parenchyma. *Radiology* 1991; 180:413– 417.
90. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
91. Jobe AH. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin Perinatol* 2012;39(3):441-457.
92. Bose CL, Damman CEL, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F455-F461.
93. Cornell TT, Wynn J, Shanley TP, et al. Mechanisms and regulation of the gene-expression response to sepsis. *Pediatrics* 2010;125:1248-1258.
94. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, et al. The host response to sepsis and development impact. *Paediatrics* 2012;125:1031-1041.
95. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM. Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27(5):268-71.
96. Reid L. Bronchopulmonary dysplasia-pathology. *J. Pediatr* 1979;95:836-841.
97. Stocker JT. Pathologic features of long-standing “healed” bronchopulmonary dysplasia: a study of 28 3-to-40 month old infants. *Hum Pathol* 1986;17:943-961.
98. Hoepker A, Michael S, Petrocheilou A, Hayes DJ, Nair A, Deodhar J, Kadam S, O’Toole J. Wilson Mikity Syndrome: updated diagnostic criteria based on nine cases and a review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1004-1012.
99. Reiterer F, Dornbush h, Urlesberg B, Reittner P, Fötter R, Zach M, Popper H, Müller W. Cytomegalovirus associated neonatal pneumonia and Wilson-Mikity syndrome: a causal relationship? *Eur Resp J* 1999;13:460-462.

100. Fujimura M, Takeuchi T, Kitajama H, Nakayama M. Chorioamnionitis and serum IgM in Wilson-Mikity syndrome. *Arch Dis Child* 1989;64:1379-1383.
101. Hoffman D, Brown G, Wirth F, Gebert B, Bailey C, Anday E. Urinary tract infection with *Trichomonas vaginalis* in a premature infant and the development of chronic lung disease. *J Perinatol* 2003;23:59-61.
102. Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandeali S, Landry JS. Bronchopulmonary dysplasia-trends over three decades. *Paediatr Child Health* 2013;18(2):86-90.
103. Tyson JE, Wright LL, OhW, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birthweight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999;340:1962-8.
104. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, et al, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18-22 months. *Pediatrics* 2005;115:e249-54.
105. Davis JM, Parad R, Michele T, et al. Pulmonary outcome at one year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003;111:469-76.
106. Shetty S, Greenough A. Neonatal ventilation strategies and long-term respiratory outcomes. *Early Human Development* 2014;90: 735-739.

