



**UNIVERSIDAD PRIVADA
ANTEOR ORREGO**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

TÍTULO:

**“DETERMINACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A
DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN NEONATOS A
PRETÉRMINO”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTOR:

Juan César, JARA SÁNCHEZ

ASESOR:

Dr. Juan NAMOC MEDINA

TRUJILLO – PERÚ

2017

MIEMBROS DE JURADO

PRESIDENTE

SECRETARIO

VOCAL

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios,
por darme la oportunidad
de poder alcanzar mis metas
y objetivos, iluminando mi camino.

Juan César

A mis queridos padres:

Nuri y Gonzalo,

Por su apoyo, consejos y enseñanzas que me
inculcaron para hacer de mí una persona de
bien.

Juan César

A mis hermanos y abuelos con todo cariño:
por estar siempre a mi lado y juntos superar
los obstáculos que se presentan en la vida

Juan César

AGRADECIMIENTO

A mi maestro:

Dr. Juan Namoc Medina

por su profesionalismo, paciencia y disposición,
por el apoyo brindado en la realización
de este trabajo de investigación.

Juan César

A todas aquellas personas que de una u otra
forma colaboraron o participaron en la
realización de esta Investigación, hago
extensivo mi más sincero agradecimiento.

Juan César

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la edad gestacional, el peso al nacer, el uso de ventilación mecánica, el no uso de corticoterapia prenatal, la persistencia de ductus arterioso, la sepsis y la sobrecarga de fluidos son factores de riesgo en el desarrollo de displasia broncopulmonar en prematuros.

Material y métodos: Estudio analítico, retrospectivo, observacional, transversal y de casos y controles en donde se estudia la asociación de factores de riesgo y presencia de Displasia Broncopulmonar comparando a dos grupos de pacientes: 25 neonatos prematuros (pretérmino <37semanas) que presentan Displasia Broncopulmonar y 25 neonatos prematuros (pretérmino <37semanas) que presentan Displasia Broncopulmonar. Se calculó el Odds Ratio y se aplicó el Test de Chi cuadrado para definir su condición de factor de riesgo.

Resultados y Conclusiones: La edad gestacional promedio en la muestra de estudio es 30.4 semanas que si presentan DBP, comparado con el 32.8 semanas que no lo presentan. El peso promedio en gramos al nacer es de 1696 gr. En pacientes que si presentan DBP, comparado con 1884 que no lo presentan. La necesidad de ventilación mecánica, el uso de corticoides, la sepsis constituyen un factor de riesgo asociado a displasia broncopulmonar en neonatos a pretérmino ($p < 0.01$). Sin embargo, La presencia de ductus arterioso persistente y la sobrecarga de líquidos no constituye un factor de riesgo asociado a displasia broncopulmonar en neonatos a pretérmino ($p > 0.05$).

Palabras Claves: *Displasia broncopulmonar, factores de riesgo, neonato pretérmino.*

ABSTRACT

Objective:

To determine whether gestational age, birth weight, the use of mechanical ventilation, the non-use of prenatal corticotherapy, the persistence of ductus arteriosus, sepsis and fluid overload are risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia in premature

Material and methods:

Analytical, retrospective, observational, cross-sectional and case-control study in which the association of risk factors and the presence of bronchopulmonary dysplasia is studied by comparing two groups of patients: 25 preterm infants (preterm <37 weeks) with bronchopulmonary dysplasia and 25 neonates premature (preterm <37 weeks) presenting Bronchopulmonary Dysplasia. The Odds Ratio was calculated and the Chi-square test was applied to define its condition as a risk factor.

Results and Conclusions:

The average gestational age in the study sample is 30.4 weeks if they have BPD, compared to 32.8 weeks that do not present it. The average weight in grams at birth is 1696 gr. In patients who do have BPD, compared to 1884 who do not have it. The need for mechanical ventilation, the use of corticosteroids, sepsis constitute a risk factor associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants ($p < 0.01$). However, the presence of persistent ductus arteriosus and fluid overload is not a risk factor associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates ($p > 0.05$).

Key words: Bronchopulmonary dysplasia, risk factors, preterm neonate.

INDICE

Firmas de jurados y asesor	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Resumen	v
Abstract	vi
I. INTRODUCCIÓN:	
1.1 Marco Teórico	1
1.2 Antecedentes	3
1.3 Justificación	5
1.4 Problema	6
1.5 Hipótesis: Nula y Alterna	7
1.6 Objetivos: General y Específicos	7
II. MATERIAL Y MÉTODO:	
2.1 Población de estudio	8
2.2 Criterios de Selección: Inclusión y Exclusión	9
2.3 Muestra: Unidad de Análisis, Muestreo y Fórmula para el tamaño de la muestra.	10
2.4 Diseño del estudio	11
2.6 Procedimiento	14
2.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	14
2.8 Procesamiento y análisis estadístico	14
2.9 Consideraciones éticas	15

III. RESULTADOS	16
IV. DISCUSIÓN	27
V. CONCLUSIONES	32
VI. RECOMENDACIONES	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	34
VIII. ANEXOS	38

I. INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez por Northway y colaboradores en 1967, como una lesión pulmonar secundaria a ventilación mecánica y altas concentraciones de oxígeno en neonatos prematuros sobrevivientes de síndrome de distrés respiratorio grave. Estos investigadores definieron esta patología como un síndrome caracterizado por dificultad respiratoria crónica, dependencia de oxígeno a los 28 días de edad, acompañado de alteraciones radiológicas e histopatológicas a las cuales las dividieron en 4 estadios. Shennan y colaboradores en 1988 proponen como definición la necesidad de suplemento de oxígeno a las 36 semanas de edad pos - concepción, especialmente en recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer. En el año 2000 con la finalidad de unificar el criterio diagnóstico de DBP, el Instituto Nacional de Enfermedades del Corazón (NIHD) y el Instituto del Corazón Pulmón y Sangre (NHL BI) en una mesa de trabajo resumida por Jobe y Bancalari modifican la definición de acuerdo a la edad gestacional al nacer del neonato y a la dependencia de oxígeno o presión positiva y establecen los criterios de severidad de esta enfermedad pulmonar ^(1,2).

La incidencia de la DBP en los prematuros es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento y es muy variable entre los diferentes centros por diversas razones como; definición utilizadas, diferentes poblaciones analizadas, diferencias en el manejo pre y post natal entre los centros, sobrevivencia de los prematuros, etc. En EE.UU. en prematuros con peso de nacimiento entre 500 y 1.500 g se han publicado incidencias tan variables que oscilan entre un 3 y 43%; y en 16 unidades de Sudamérica en RN de muy bajo peso, la incidencia de displasia varió entre 8,6 y 44,6%. Se ha reportado que aproximadamente el 75% de los niños afectados de displasia pesaron menos de 1.000 g al nacer, y la incidencia puede llegar hasta un 85% en RN con peso de nacimiento entre 500 y 699 g. A partir de la década de los 90's se ha observado un aumento en la incidencia de esta enfermedad pulmonar crónica debido a la mayor sobrevivencia de neonatos pretérmino con muy bajo peso al nacer ⁽³⁻⁶⁾.

Respecto a los factores de riesgo asociados al desarrollo de DBP podemos mencionar entre otros a la falta de utilización de corticoterapia antenatal. En éste sentido existe evidencia respecto a que la administración de Betametasona (2 dosis de 12 mg/12-24 horas, vía intramuscular, al menos 24 horas antes del parto) a la madre, estimula la maduración pulmonar y secundariamente reduce la mortalidad, la incidencia y la gravedad de displasia broncopulmonar. Otro factor implicado con la aparición de esta patología lo constituye la reanimación en sala de partos que es una condición necesaria en un porcentaje importante de neonatos prematuros que pueden jugar un papel importante en el desarrollo de displasia broncopulmonar, es por ello que en el momento del nacimiento se ofrezca al recién nacido una fase de estabilización lo más fisiológica posible, evitando maniobras agresivas como intubación electiva, ventilación con picos de presión altos y uso no controlado del oxígeno ⁽⁷⁾.

La aparición de ductus arterioso persistente (DAP) está vinculada a la presencia de displasia broncopulmonar. Esto se produciría a través de un aumento del flujo sanguíneo pulmonar el cual produce una disminución de la distensibilidad pulmonar, edema pulmonar y secundariamente alteración del intercambio gaseoso. El exceso de fluidos intravenosos en los prematuros, durante los primeros días de vida, puede producir edema pulmonar y complicar la patología subyacente, deteriorando la función pulmonar y aumentando los requerimientos ventilatorios, en este sentido se ha descrito una asociación entre el aumento de los líquidos administrados en los primeros 4 días y la dependencia de oxígeno a los 30 días de vida ⁽¹⁰⁾. En otros trabajos se demuestra que la restricción de sodio en los 3-5 primeros días de vida reduce la tasa de DBP si se compara con un régimen que incluye administración diaria de sodio es por esto que en la actualidad se tiende a aplicar regímenes de restricción de líquidos y sodio en los pacientes con alto riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar ⁽⁹⁾.

Respecto a la influencia de la sepsis neonatal; se reconoce que los prematuros ventilados son más susceptibles a sufrir colonización e infecciones nosocomiales habiéndose descrito en estos prematuros una mayor tendencia al desarrollo de displasia broncopulmonar asociado a concentraciones de citoquinas proinflamatorias en muestras de lavados broncoalveolares, por otro lado la infección sistémica, incrementa los niveles de agentes vasodilatadores, prostaglandinas y otros mediadores inflamatorios que se han asociado a un aumento de la apertura del ductus arterioso ^(10,11).

Un buen número de prematuros sobre todo los de menor edad gestacional (EG), desarrollarán cuadros que precisarán soporte ventilatorio existiendo diversas estrategias ventilatorias, cuya elección probablemente dependa de los conocimientos en fisiología pulmonar y experiencia del que maneja a estos pacientes, de los equipos que disponga y del tipo de patología que atienda, lo cierto es que el volutrauma (sobredistensión secundaria a elevado volumen corriente) es uno de los factores más importantes en el desarrollo de la DBP, por lo que se encuentra en constante búsqueda de aquellas modalidades más inocuas para el neonato con el fin de disminuir el daño pulmonar ^(12,13).

Cunha en el año 2013 realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar factores maternos y neonatales asociados a la aparición de displasia broncopulmonar, se recogieron los datos correspondientes a 153 neonatos de menos de 1500 gramos de peso, de los cuales sobrevivieron 124 y de éstos 33 desarrollaron displasia; dentro de los factores evaluados se encontró que el peso al nacer de < 1,000 g (5.6; 95% CI 3.0, 10.4) y la edad gestacional < 30 semanas (4.0; 95% CI 2.1, 7.2) se correlacionaron con un incremento significativamente estadístico; respecto al no uso de corticoterapia antenatal se pudo observar que esta condición estuvo presente en el 54% de pacientes con displasia en tanto que únicamente se encontró presente en el 24% de los neonatos sin esta condición (2.3; 95% CI 1.2-4.2.)⁽¹⁵⁾.

Reiss en el año 2013 desarrolló una investigación cuyo objetivo fue el de evaluar el riesgo para displasia broncopulmonar en neonatos pretérmino de menos de 32 semanas de edad gestacional y pequeños para la edad gestacional, se analizaron las historias clínicas de 1365 neonatos de los cuales 183 presentaron la condición de pequeños para la edad gestacional, en este grupo se observó que la displasia broncopulmonar estuvo presente en el 14 % de los pacientes con peso adecuado para su edad gestacional en tanto que estuvo presente en hasta el 28 % de aquellos pacientes pequeños para su edad gestacional, observando además que estas diferencias de porcentajes encontrados en ambos grupos tuvo significancia estadística (OR=3.80, 95% CI 2.11, 6.84)⁽¹⁶⁾.

Woynarowska en el año 2014 realizó una investigación orientada a definir los factores pre y postnatales relacionados con la aparición de displasia broncopulmonar en el recién nacido prematuro, se revisaron las historias clínicas de 244 neonatos con edades gestacionales comprendidas entre las 23 y 28 semanas; la displasia broncopulmonar estuvo presente en el 67% de neonatos, quienes tuvieron una edad gestacional y un peso al nacer inferior que aquellos neonatos que no desarrollaron esta patología: (26.4±/-1.3 vs 27.4±/-0.9 semanas, p<0.001 y 887±/-186 vs 1038±/-183 gramos p<0.001). Las frecuencias de sepsis de inicio tardío, neumonía tardía y persistencia de ductus arterioso fueron estadísticamente más elevados en neonatos con displasia broncopulmonar que en aquellos sin displasia broncopulmonar: 70 vs 33%, 72 vs 35% and 51 vs 20% p<0.001 respectivamente ⁽¹⁷⁾.

Tapia el año 2014 en México realizó una investigación para determinar los factores predictores para la producción de displasia en el prematuro de 28 a 36 semanas de edad gestacional, en forma retrospectiva se revisaron los expedientes de 80 neonatos que habían utilizado ventilación mecánica por lo menos 24 hrs. Se formaron dos grupos, el A que se refería a los pacientes que desarrollaron displasia, es decir los casos compuestos por 40 pacientes, y el B, los que no presentaron la enfermedad, los controles, de 40 pacientes también.

Hubo diferencia significativa del suministro de los líquidos intravenosos los días 2, 3, 4 y 7 de vida extrauterina, de la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) en el día 7 de haberse iniciado la ventilación mecánica, de la presión inspiratoria pico (PIP) en el día 1 y 3 de haberse iniciado la ventilación todo a favor de los casos, con $P < 0.05$. En el análisis multivariado se encontró significancia con el ingreso de líquidos IV ≥ 140 mL x kg de peso x día al cuarto día de vida extrauterina, la presión arterial de oxígeno (PaO₂) > 70 mm Hg por > 4 días, el número de reintubaciones (dos o más) y la persistencia del conducto arterioso sintomático con $P < 0.05$ ⁽¹⁸⁾.

Díaz en el año 2015 en Brasil realizó un estudio con la finalidad de identificar los factores obstétricos y neonatales asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar en pacientes pretérmino; fueron analizados 213 pacientes con menos de 34 semanas de edad gestacional, la prevalencia de displasia broncopulmonar identificada fue de 6.1%, el análisis univariado de los factores asociados exhibieron los siguientes resultados: tiempo de exposición a ventilación mecánica >10 días (OR: 54,00 [11,55-278,25] $p=0,000$); edad gestacional <30 semanas (OR: 6,33 [1,26-43,06] $p=0,017$) peso ≤ 1.000 g (OR: 4,82 [1,34-17,53] $p=0,010$); peso ≤ 1.500 g (OR: 14,09 [1,82-300,50] $p=0,003$); persistencia de ductus arterioso (OR: 12,33 [3,07-50,10], $p=0,000$); enfermedad de membrana hialina (OR: 8,46 [2,21-35,00] $p=0,000$); sepsis neonatal (OR: 7,67 [0,99-163,79] $p=0,049$)⁽¹⁹⁾.

La displasia broncopulmonar luego de 40 años, continúa siendo la enfermedad pulmonar crónica más frecuente que afecta a los prematuros de muy bajo peso. En estas 4 décadas se han producido cambios en la definición; epidemiología, hallazgos radiológicos y patogénesis, en este sentido los primeros factores de riesgo reportados por Northway hace 40 años se mantienen en plena vigencia. Es así como la prematuridad, el síndrome de dificultad respiratoria; las altas concentraciones de oxígeno y la injuria producida por la ventilación mecánica siguen teniendo un rol fundamental en el desarrollo de displasia broncopulmonar.

Paralelamente en los últimos años se han ido agregando otros factores involucrados en su patogenia como son: la inflamación y/o infección, la administración excesiva de líquidos, el edema pulmonar, la persistencia o reapertura del ductus arterioso. Luego de la información expuesta decidimos desarrollar la presente investigación correspondiente a la determinación del carácter predictor que tienen un grupo de condiciones clínico-analíticas respecto a su asociación con la displasia broncopulmonar en el neonato; entidad que es una patología cada vez frecuente en todos los servicios de Neonatología de nuestro país debido a los avances tecnológicos aplicados en este tipo de pacientes que les permite una mayor posibilidad de supervivencia condicionando sin embargo a la emergencia de situaciones patológicas como la que será objeto de estudio en este trabajo; tomando en cuenta además que no han sido encontradas investigaciones al respecto en la literatura revisada en el ámbito local y regional.

2.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Existe asociación entre la edad gestacional, el peso al nacer, el uso de ventilación mecánica, el no uso de corticoterapia prenatal, la persistencia de ductus arterioso, la sepsis y la sobrecarga de fluidos con el desarrollo de displasia broncopulmonar en neonatos pretérmino atendidos en el Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010- Diciembre 2016?

2.2 HIPÓTESIS:

Ho: No hay asociación entre los factores de riesgo de estudio con el desarrollo de displasia broncopulmonar en neonatos pretérmino atendidos en el Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan.

Ha: La edad gestacional, el peso al nacer, el uso de ventilación mecánica, el no uso de corticoterapia prenatal, la persistencia de ductus arterioso, la sepsis y la sobrecarga de fluidos están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar en prematuros.

2.3. OBJETIVOS:

2.3.1. General:

Determinar si la edad gestacional, el peso al nacer, el uso de ventilación mecánica, el no uso de corticoterapia prenatal, la persistencia de ductus arterioso, la sepsis y la sobrecarga de fluidos son factores de riesgo en el desarrollo de displasia broncopulmonar en prematuros.

2.3.2. Específicos:

1. Determinar si la edad gestacional está asociado a los grupos con y sin displasia broncopulmonar en neonatos pretérmino.
2. Determinar si el peso al nacer está asociado a los grupos con y sin displasia broncopulmonar en neonatos pretérmino.
3. Determinar la asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros que recibieron Ventilación Mecánica comparado con los que no recibieron.
4. Determinar la asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros que no usaron corticoterapia con los que si usaron.

5. Determinar la asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros que presentan persistencia de ductus arterioso con los que no lo presentan.
6. Determinar la asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros con sepsis comparado con los que no presentan sepsis.
7. Determinar la asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros que tuvieron sobrecarga de fluidos con los que no tuvieron.

II. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Área de estudio: Servicio de Ginecobstetricia y Neonatología del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el período.

3.2. Poblaciones:

3.2.1 Población Diana:

Neonatos a pretérmino (< 37 semanas de gestación) atendidos en el Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

3.2.2. Población Estudio:

Lo constituyen los integrantes de la población diana. La población estudio que debe cumplir con ciertos criterios de inclusión y exclusión, se dividirá en dos grupos: Casos y Controles.

A) Casos:

✓ **Criterios de Inclusión:**

- Neonatos a pretérmino (edad gestacional < 37 semanas), con diagnóstico de displasia broncopulmonar cuya Historia Clínica presenta información legible y suficiente para los objetivos del estudio.

✓ **Criterios de Exclusión:**

- Neonatos a pretérmino que no cumplen con los criterios de inclusión, cuya historia clínica, presentó registros inadecuados (enmendaduras, no registrados, inapropiados).

B) Controles:

✓ **Criterios de Inclusión:**

- Neonatos a pretérmino (edad gestacional < 37 semanas), sin diagnóstico de displasia broncopulmonar cuya Historia Clínica presenta información legible y suficiente para los objetivos del estudio.

✓ **Criterios de Exclusión:**

- Neonatos a pretérmino que no cumplen con los criterios de inclusión, cuya historia clínica, presentó registros inadecuados (enmendaduras, no registrados, inapropiados).

3.3. Muestra:

3.3.1 Unidad De Análisis:

Estuvo constituido por cada neonato prematuro (pretérmino <37semanas) que fue hospitalizado en el Servicio de Neonatología del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

3.3.2.Unidad De Muestreo:

Estuvo constituido por la historia clínica de cada neonato prematuro (pretérmino <37semanas) que fue hospitalizado en el Servicio de Neonatología del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

3.3.3. Tamaño Muestral:

El tamaño muestral se obtuvo utilizando la siguiente fórmula estadística ⁽²²⁾:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_1.q_1 + p_2.q_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

p_1 = Proporción de controles que estuvieron expuestos

p_2 = Proporción de casos que estuvieron expuestos

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.33^{(17)}$.

$P_2 = 0.70^{(17)}$.

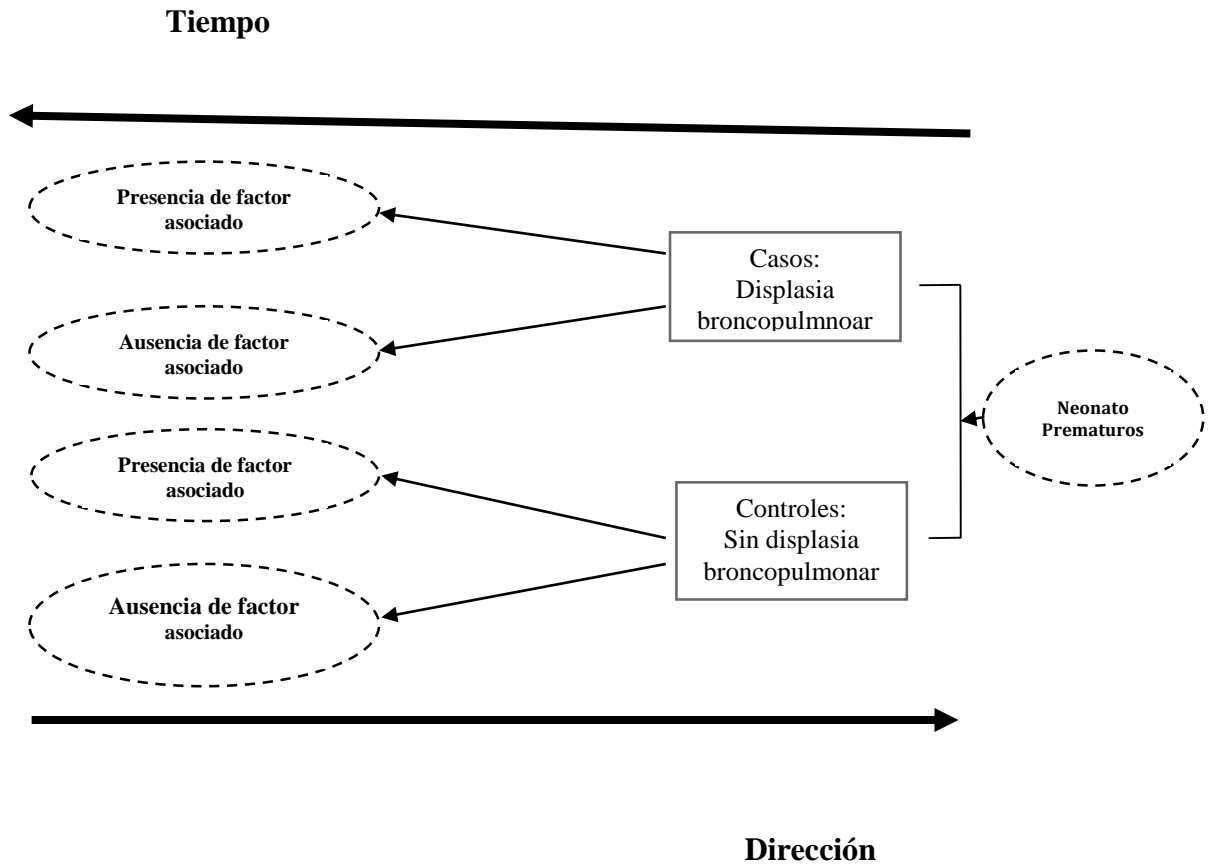
Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 25$$

Reemplazando los valores se obtiene: $n = 25$ en el grupo de casos y, como la proporción es 1:1, será la misma cantidad en el grupo de controles.

3.4. Diseño del estudio:

Corresponde a un estudio analítico, retrospectivo, observacional, transversal y de casos y controles.



3.5. Variables:

Clase de la Variable	Enunciado de la Variable	Tipo de Variable	Escala de Medida	Indicador	Índice
Variable Dependiente	Displasia broncopulmonar	Cualitativa Dicotómica	Nominal.	Historia Clínica	Si
					No
Variables Independientes	▪ Peso al nacer	Cuantitativa	Razón	Historia Clínica	Gramos
	▪ Edad gestacional	Cuantitativa	Razón	Historia Clínica	Semanas
	▪ Ventilación Mecánica	Cualitativa Dicotómica	Nominal.	Historia Clínica	Si
					No
	▪ No uso de corticoterapia	Cualitativa Dicotómica	Nominal.	Historia Clínica	Si
					No
	▪ Sepsis	Cualitativa Dicotómica	Nominal.	Historia Clínica	Si
					No
	▪ Ductus arterioso persistente	Cualitativa Dicotómica	Nominal.	Historia Clínica	Si
					No
	▪ Sobrecarga de fluidos	Cualitativa Dicotómica	Nominal.	Historia Clínica	Si
					No

3.6. Definiciones Operacionales:

Displasia broncopulmonar: Consiste en la dependencia de oxígeno suplementario > 21% durante 28 días o más en neonatos prematuros⁽³⁾.

Peso al nacer: Peso en gramos del neonato prematuro al momento del nacimiento ⁽⁵⁾.

Edad gestacional: Edad en semanas del neonato prematuro al momento del nacimiento ⁽⁵⁾.

Falta de maduración con corticoides: Imposibilidad de administración a la madre o dosis incompleta de betametasona de rutina antes del nacimiento ⁽⁷⁾.

Persistencia de ductus arterioso: Cortocircuito de izquierda a derecha desde la aorta a la arteria pulmonar como resultado de la falla del cierre del conducto arterioso ⁽⁸⁾.

Sepsis neonatal: Infección neonatal clínica con hemocultivo positivo en algún momento de la estancia hospitalaria ⁽¹⁰⁾.

Ventilación mecánica: Soporte ventilatorio mecánico iniciado en un neonato prematuro mayor a 24 horas ⁽¹²⁾.

Sobrecarga de fluidos: Ingreso de líquidos intravenosos ≥ 140 ml x kg de peso x día al cuarto día de vida extrauterina ⁽¹⁸⁾.

3.7. Procedimientos:

- Se solicitó a la Dirección del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan, la autorización para la utilización de los libros de estadística del Servicio de Gineco-Obstetricia y Neonatología, así como para el ingreso al Archivo del hospital y la utilización de las historias clínicas de los pacientes seleccionados.
- Se procedió a la recolección de los números de historia clínica de los pacientes según los criterios de selección en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016, que figuren en los libros de hospitalización.
- En el archivo, se tomaron las historias clínicas y se procedió a la selección del grupo caso y el grupo control. Se realizó la captación de los neonatos según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio tomando en cuenta la asociación entre los factores de riesgo en estudio con los casos y controles.
- Se procedió a la revisión de las historias clínicas para la toma de datos, dichos datos fueron vaciados en las ficha de recolección de datos diseñada para tal fin (Anexo 1).
- Estos datos fueron almacenados en un archivo de base de datos del SPSS versión 18.0 para su posterior análisis estadístico.

3.8. Procesamiento y Análisis de la Información:

Estadística descriptiva: la información obtenida se procesó en una base de datos elaborada en el paquete estadístico SPSS versión 23.0, para la determinación de frecuencias, porcentajes, gráficos y tablas de doble entrada.

Estadística analítica: En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba T de Student para variables cuantitativas y del estadístico Chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las

asociaciones encontradas con los factores de riesgo en estudio; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafos: Se obtuvo el OR para el correspondiente factor de riesgo en cuanto a su asociación con la presencia de displasia broncopulmonar del neonato.

	Diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Expuestos	A	B
No expuestos	C	D

Donde, OR (Odds Ratio) = ad / cb y se calculó el intervalo de confianza (IC) calculado al 95%.

3.9. Aspectos Éticos:

El presente proyecto de investigación no realizó ningún experimento en seres humanos, ni animales. Por lo tanto no se utilizó un consentimiento informado para realizar el proyecto, ya que nuestra investigación sólo se basó en recolectar datos a través de una ficha de recolección de datos.

III. RESULTADOS

TABLA N° 01

Características de los Neonatos a Pretérmino incluidos en el estudio en el Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

		DISPLASIA BRONCOPULMONAR	
		Si	No
		30.4	32.8
Edad gestacional (Sem)	Mínimo	27	29
	Máximo	34	36
		1696	1884
Peso al nacer (gr.)	Mínimo	1456	1594
	Máximo	2272	2380

Fuente: Archivo de Historias Clínicas.

TABLA N° 02

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (pretérmino <37semanas) (n=50) que recibieron Ventilación Mecánica comparado con los que no recibieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

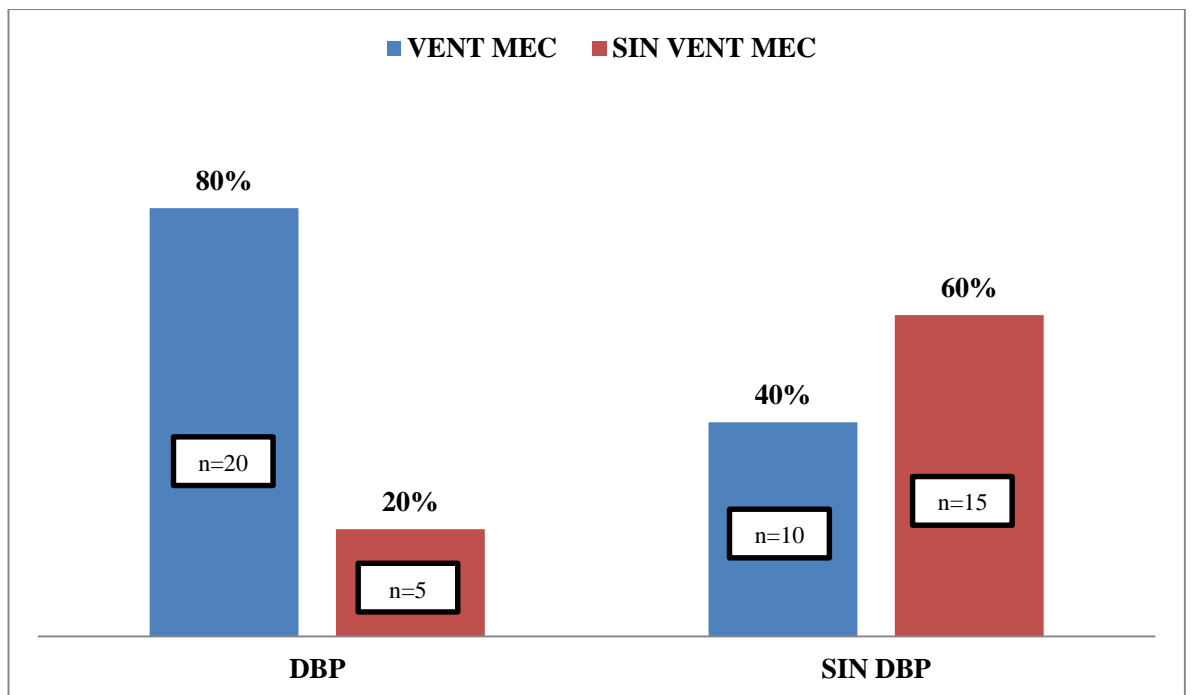
	Displasia Broncopulmonar						TOTAL
	Si		No				
	n°	%	n°	%	n°	%	
Ventilación Mecánica	Si	20	80	10	40	30	60
	No	5	20	15	60	20	40
TOTAL	25	100	25	100	50	100	

Fuente: Archivo de Historias Clínicas

- Chi Cuadrado: 10.25
- $p < 0.01$
- Odds Ratio: 6
- Intervalo de confianza al 95%: (2.12;10.34)

GRÁFICO N° 01

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (pretérmino <37semanas) (n=50) que recibieron Ventilación Mecánica comparado con los que no recibieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.



Fuente: Archivo de Historias Clínicas.

TABLA N° 03

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (Pretérmino < 37semanas) (n=50) que no usaron corticoterapia prenatal comparado con los que recibieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

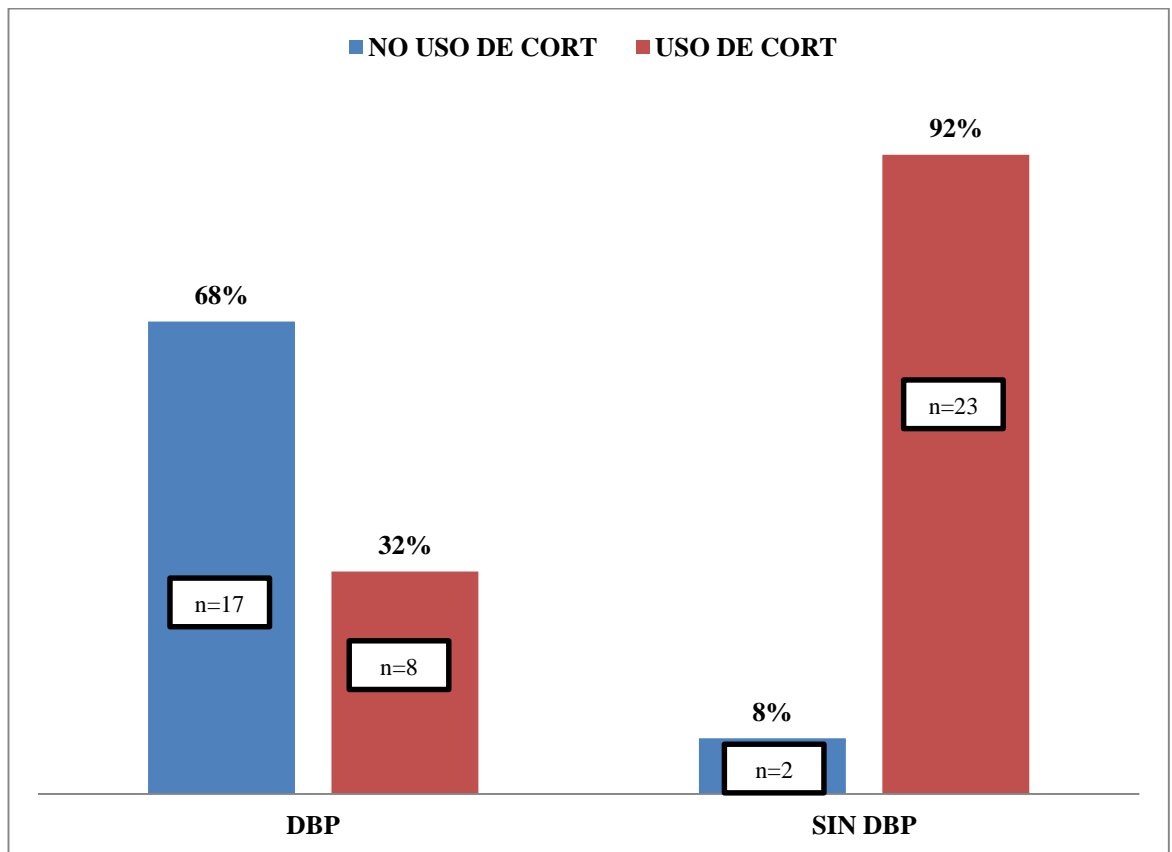
	Displasia Broncopulmonar				TOTAL		
	Si		No		n°	%	
	n°	%	n°	%			
Uso de Corticoterapia	Si	8	32	23	92	31	62
	No	17	68	2	8	19	38
	TOTAL	25	100	25	100	50	100

Fuente: Archivo de Historias Clínicas.

- Chi Cuadrado: 6.48
- $p < 0.05$
- Odds Ratio: 5.41

GRÁFICO N° 02

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (Pretérmino < 37semanas) (n=50) que no usaron corticoterapia prenatal comparado con los que recibieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.



Fuente: Archivo de Historias Clínicas

TABLA N° 04

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (Pretérmino < 37semanas) (n=50) con Sepsis comparado con los que no la tuvieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

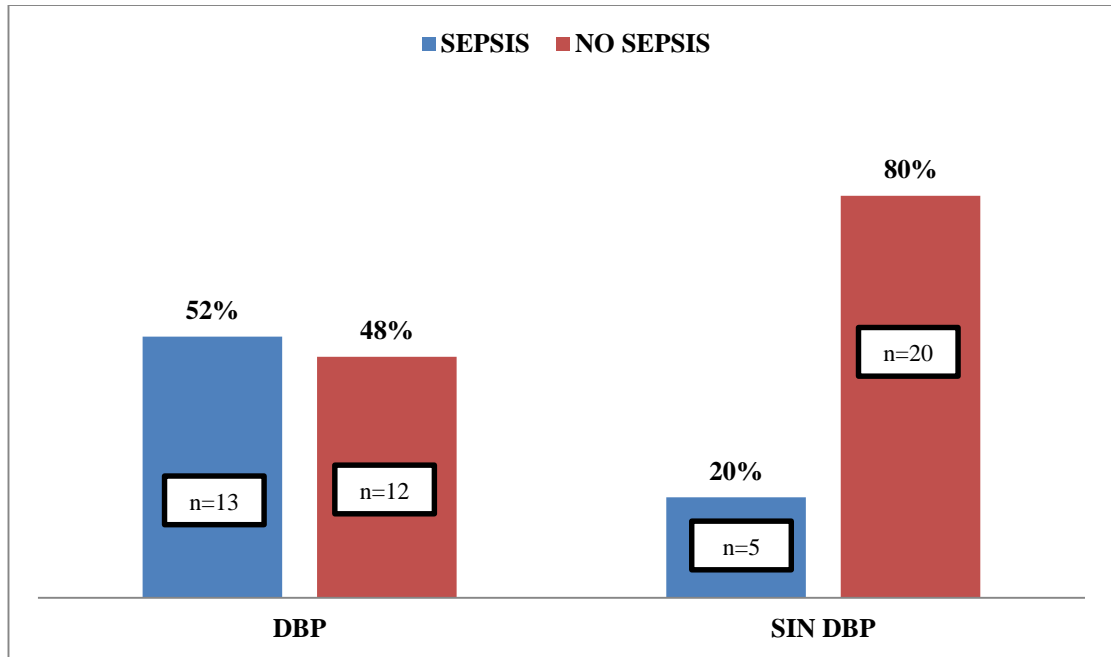
	Displasia Broncopulmonar				TOTAL		
	Si		No		n°	%	
	n°	%	n°	%			
Sepsis	Si	13	52	5	20	18	36
	No	12	48	20	80	32	64
	TOTAL	25	100	25	100	50	100

Fuente: Archivo de Historias Clínicas.

- Chi Cuadrado: 6.66
- $p < 0.05$
- Odds Ratio: 4.33
- Intervalo de confianza al 95%: (1.56; 6.84)

GRÁFICO N° 03

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (Pretérmino < 37semanas) (n=50) con Sepsis comparado con los que no la tuvieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.



Fuente: Archivo de Historias Clínicas.

TABLA N° 05

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (Pretérmino < 37semanas) (n=50) con Ductus Arterioso Persistente comparado con los que no lo tuvieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

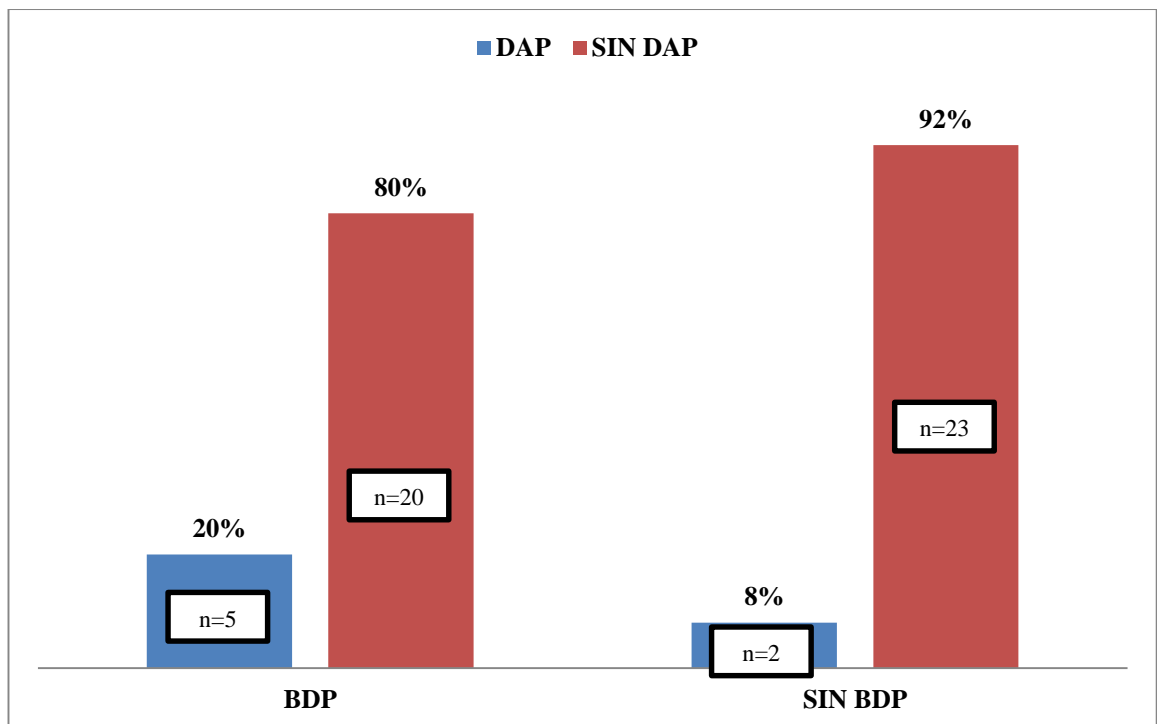
	Displasia Broncopulmonar				TOTAL		
	Si		No		n°	%	
	n°	%	n°	%			
DAP	Si	5	20	2	8	7	14
	No	20	80	23	92	43	86
	TOTAL	25	100	25	100	50	100

Fuente: Archivo de Historias Clínicas.

- Chi Cuadrado: 1.925
- $p > 0.05$
- Odds Ratio: 2.87
- Intervalo de confianza al 95%: (0.76; 4.86)

GRÁFICO N° 04

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (Pretérmino < 37semanas) (n=50) con Ductus Arterioso Persistente comparado con los que no lo tuvieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.



Fuente: Archivo de Historias Clínicas.

TABLA N° 06

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (Pretérmino < 37semanas) (n=50) que recibieron sobrecarga de fluidos comparado con los que no lo recibieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

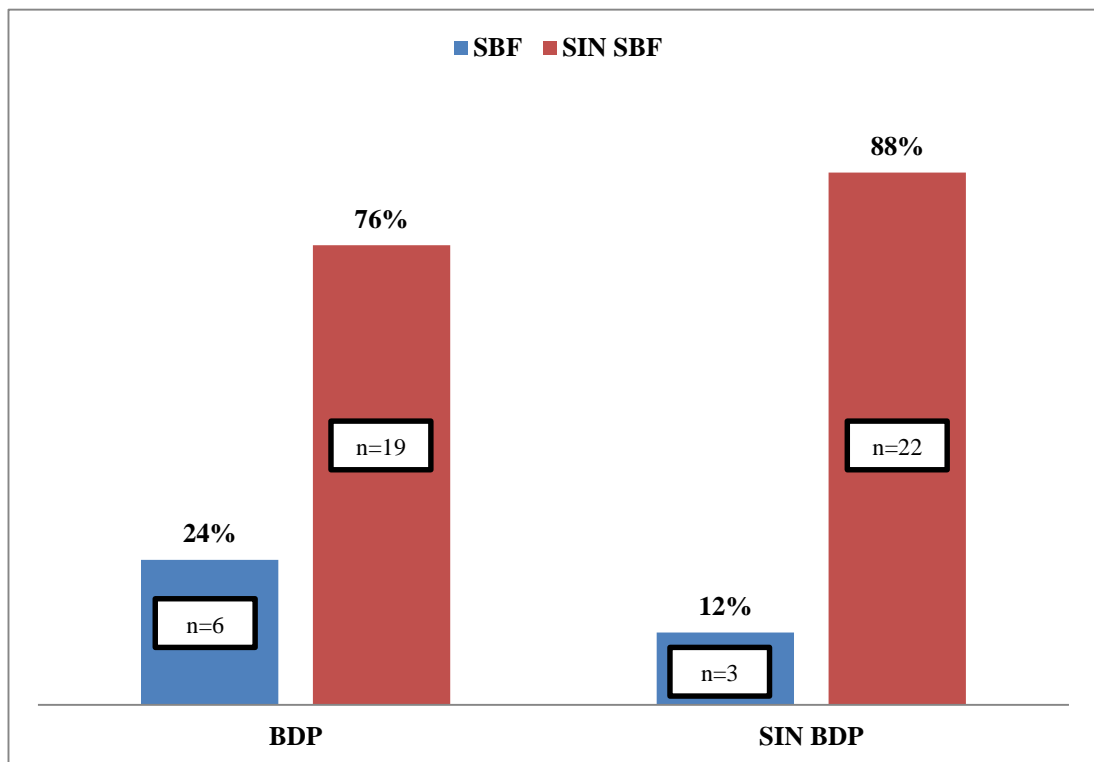
	Displasia Broncopulmonar				TOTAL		
	Si		No		n°	%	
	n°	%	n°	%			
Sobrecarga De Fluidos	Si	6	24	3	12	9	18
	No	19	76	22	88	41	82
	TOTAL	25	100	25	100	50	100

Fuente: Archivo de Historias Clínicas.

- Chi Cuadrado: 1.34
- $p > 0.05$
- Odds Ratio: 2.31
- Intervalo de Confianza al 95%: (0.70; 3.82)

GRÁFICO N° 05

Asociación de Displasia Broncopulmonar en Neonatos prematuros (Pretérmino < 37semanas) (n=50) que recibieron sobrecarga de fluidos comparado con los que no lo recibieron del Hospital de Apoyo Bagua Gustavo Lanatta Lujan en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.



Fuente: Archivo de Historias Clínicas.

IV. DISCUSIÓN

En el primero cuadro se establece los promedios de edad gestacional en semanas y peso al nacer en gramos, para estas variables, entre ambos grupos de estudio; así vemos que la diferencia de los mismos resulta de aproximadamente 2 semanas y media la cual permite asignar significancia estadística ($p < 0.05$), es decir, que esta diferencia de promedios con la tendencia expresada de una menor edad gestacional en aquellos neonatos prematuros que desarrollaron displasia broncopulmonar se verificará con una gran probabilidad no solo en la muestra estudiada sino, en toda la población de donde procede esta muestra; y así respecto a esta variable podemos afirmar que tener una menor edad gestacional es una condición de riesgo asociada a displasia broncopulmonar en neonatos prematuros. Asimismo, la variable peso del neonato en gramos como condición asociada a displasia broncopulmonar, en este tipo de pacientes, encontramos que la diferencia de los mismos resulta de aproximadamente 200 gramos; de tal manera, es suficiente como para considerar que esta tiene significancia estadística ($p < 0.01$), es decir, que esta diferencia de promedios con la tendencia expresada de un menor peso al nacer en aquellos neonatos con displasia broncopulmonar se repetirá con una gran probabilidad, no sólo en la muestra estudiada sino en toda la población de donde procede esta muestra; concluyendo, que tener un menor peso al nacer, se constituye, en una condición de riesgo asociada a displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

En cuanto al uso de ventilador mecánico, en este caso corresponde a una variable categórica; observando que el porcentaje de neonatos que requirieron este soporte fue de 80% (20) en el grupo con displasia broncopulmonar, y de 40% (10) en el grupo sin displasia broncopulmonar, además encontramos que en la muestra en estudio aquellos que requirieron este manejo presentaron 6 veces más riesgo de presentar displasia broncopulmonar que aquellos que no requerían este soporte; y este riesgo muestral puede extrapolarse a toda la población, es decir, tiene gran significancia estadística ($p < 0.01$), afirmando de este modo que el uso de ventilación mecánica es un factor de riesgo asociado a displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

Respecto a los antecedentes relacionados, a la significancia de esta variable, observamos el estudio de Díaz, en el año 2015, quien en cuanto al uso de ventilación mecánica encontró un OR: 5.4, siendo este el único referente de los encontrados que valora el riesgo de este factor y que coincide con lo expuesto en nuestro estudio, siendo el factor que mayor asociación expresó en nuestra investigación; y esto puede explicar que la aplicación de ventilación mecánica traduce un estadio de injuria pulmonar asociado directamente a un foco séptico o en su defecto a una respuesta inflamatoria sistémica, y esto implica una condición de mucha inestabilidad que, habitualmente, asocia otras complicaciones de riesgo vital en el medio interno de los neonatos; por otro lado, el punto de partida del requerimiento prolongado y dependencia de oxígeno por parte del neonato; que corresponde a la definición de displasia broncopulmonar; inicia precisamente con la decisión de ofrecer al mismo el soporte ventilatorio ⁽¹⁹⁾.

Asimismo. Sabogal Carlos y Talmaciu Isaac, en el año 2011, encontraron un OR: 6.8, coincidiendo con lo expuesto en el presente estudio, manifestando que la ventilación mecánica ocasiona un daño pulmonar con foco séptico o con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, asociado también a otras complicaciones de riesgo vital en el medio interno de los neonatos. La respuesta inflamatoria del infante prematuro es esencial para el desarrollo de la DBP. Más aún hay evidencia que este proceso se inicia a nivel intrauterino. Dentro de los mediadores inflamatorios más estudiados están: endotoxinas, interleukinas (IL-6, IL-1 β IL 8, IL 11), factor de necrosis tumoral α y β (TNF- α y β), factor transformante de crecimiento α (TGF- α), proteína monocítica quimioattractiva (MCP 1,2 y 3); si bien muchos de estos mediadores pueden estimular el desarrollo pulmonar, también dañan la septación alveolar y la remodelación vascular favoreciendo así el desarrollo de la DBP.⁽⁴¹⁾

En cuanto al no uso de corticoterapia, se observa la presencia de la misma en el 68% (17) de los casos y estuvo presente únicamente en el 92% (23) de los controles, y de esta manera, aquellos que presentaron esta característica tienen 5 veces y medio más riesgo de desarrollar la patología en estudio que aquellos que utilizaron corticoterapia antenatal; y el mismo puede extrapolarse a toda la población es decir

tiene significancia estadística ($p < 0.05$), concluyendo que es un factor de riesgo asociado a displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

En cuanto a los estudios de referencia encontramos el de Cunha en el año 2013 quien describe que la ausencia de corticoterapia en el 54% de sus casos y en el 24% de sus controles con un OR de 2.3 con significación estadística; esto guarda similitud con lo descrito en nuestra serie respecto a esta variable; esta asociación puede entenderse si recordamos la asociación entre la corticoterapia antenatal y la disminución en la prevalencia de un gran grupo de complicaciones en los prematuros que a su vez están implicados en el desarrollo de displasia como son la enfermedad de membrana hialina y el neumotórax entre otras ⁽¹⁵⁾.

Tapia José y Kattan Javier, en el año 2003, manifiestan que el no uso de corticoterapia en el 67% de sus casos y en el 23% de sus controles con un OR de 4.3, presentan significación estadística; lo que significa que hay coherencia con los resultados obtenidos en el presente estudio. Actualmente, el empleo de corticoide como terapia de la DBP se ha generalizado. En redes neonatales norteamericanas se estima que entre un 19% y un 25% de los menores de 1 500 al nacer lo recibe en la actualidad, mientras que en una red neonatal sudamericana se estima que esto ocurre en el 9% de ellos. ⁽⁴²⁾

En cuanto al factor sepsis, se observó en el 52% (13) de los casos y sólo en el 20% (5) de los controles; con estas proporciones encontramos que, en la muestra, aquellos que presentaron sepsis expresaban 4 veces más riesgo de displasia, el mismo que tuvo significancia estadística ($p < 0.05$), suficiente para afirmar que la presencia de este factor, en la presente investigación, expresa un significativo riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar.

Respecto a publicaciones anteriores, Woynarowska en el año 2014, describe sepsis en el 70% de sus neonatos casos y en el 33% de sus neonatos controles, siendo esta diferencia de significancia estadística; en la misma tendencia Díaz, en el año 2015, identifica a la sepsis como un factor que expresó un OR de 7.67 para displasia broncopulmonar, estos estudios expresan la misma tendencia que lo identificado en nuestra muestra, y esto puede explicarse reconociendo que la sepsis independientemente del foco infeccioso; va a ejercer un efecto deletéreo en la

función pulmonar, condicionando la mayoría de las veces alguna medida de soporte, ya sea, a través de oxigenoterapia o a través de ventilación mecánica que serán punto de partida en el ulterior desarrollo de displasia en los prematuros^(17,19).

Naveda Omar, en el año 2016, en su publicación en la Revista Colombiana de Pediatría, manifiesta que en el 82% de sus neonatos casos y en el 18% de sus neonatos controles, con significancia estadística; identifica a la sepsis como un factor que expresó un OR de 8.12 para displasia broncopulmonar, expresando de similitud en los resultados obtenidos en el presente estudio. ⁽⁴³⁾

Respecto a la persistencia de ductus arterioso; estuvo presente en el 20% (5) de los casos y en el 8% (2) de los controles, identificando casi 3 veces más riesgo de displasia que aquellos sin esta complicación; sin embargo, este riesgo muestral no puede extrapolarse a toda la población, es decir, no tiene significancia estadística ($p>0.05$) y con esto afirmamos que la presencia de ductus arterioso no se constituye en un factor de riesgo asociado displasia en prematuros.

Al observar a los referentes; Woynarowska, en el año 2014, identifica que en el 51% de sus casos se evidencia la persistencia del conducto arterioso, pero sólo en el 20% de sus controles; además, Tapia, en el 2014, llega a establecer una asociación de significancia estadística entre ambas condiciones y en la misma línea aunque con mayor intensidad Díaz, en el año 2015, asigna al factor en estudio un OR de 12.3 para displasia broncopulmonar, es decir, en estos 3 referentes se describen un riesgo significativo entre ambas variables; esto es similar a lo encontrado en nuestra serie, si bien en nuestra investigación, este factor no alcanzó la significancia estadística esperada para arribar hacia esta conclusión el riesgo muestral que expresa es mayor a la unidad así que alguna tendencia de riesgo se llega a definir y la falta de intensidad en el riesgo, en todo caso, pareciera estar directamente relacionado con el tamaño muestral que ejerce una decisiva influencia en la asignación de la significancia estadística necesaria en la validación de un factor de riesgo ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Respecto a la variable sobrecarga de líquidos se identificó en el 24% (6) de casos y 12% (9) de controles; así quienes presentaron esta característica tenían poco más del doble de riesgo para displasia que aquellos sin esta complicación; y como era

de esperarse con un OR tan discreto; este riesgo no alcanzó significancia estadística ($p>0.05$), concluyendo que la sobrecarga de líquidos no se constituye en un factor de riesgo asociado displasia en prematuros.

La observación de esta variable realizada por Tapia, en el año 2014, identificó una asociación de significancia estadística; esta tendencia es similar a lo encontrado por nosotros en cuanto a la tendencia del riesgo; aun cuando de todos los factores en estudio corresponde al de menos intensidad; motiva a tomarlo en cuenta en posteriores estudios y su justificación se sustenta en que el aporte inadecuado de fluidos endovenosos implica el riesgo de propiciar congestión en el lecho vascular sistémico y pulmonar; lo cual sería el punto de partida de la injuria que desencadenaría luego algún grado de displasia broncopulmonar⁽¹⁸⁾.

V. CONCLUSIONES

1. La edad gestacional promedio en la muestra de estudio es 30.4 semanas que si presentan DBP, comparado con el 32.8 semanas que no lo presentan.
2. El peso promedio en gramos al nacer es de 1696 gr. En pacientes que si presentan DBP, comparado con 1884 que no lo presentan.
3. La necesidad de ventilación mecánica constituye un factor de riesgo asociado a displasia broncopulmonar en neonatos a pretérmino ($p < 0.01$).
4. El no uso de corticoides constituye un factor de riesgo asociado a displasia broncopulmonar en neonatos a pretérmino ($p < 0.05$).
5. La sepsis constituye un factor de riesgo asociado a displasia broncopulmonar en neonatos a pretérmino ($p < 0.05$).
6. La presencia de ductus arterioso persistente no constituye un factor de riesgo asociado a displasia broncopulmonar en neonatos a pretérmino ($p > 0.05$).
7. La sobrecarga de liquidos no constituye un factor de riesgo asociado a displasia broncopulmonar en neonatos a pretérmino ($p > 0.05$).

VI. RECOMENDACIONES

1. La presencia de los factores de riesgo encontrados debieran ser tomados en cuenta en los neonatos a pretérmino y su presencia orientar la decisión de emprender conductas de vigilancia y profilaxis para prevenir el desarrollo de esta patología.
2. Dada la importancia de conocer los factores de riesgo asociados a la aparición de displasia broncopulmonar en este grupo específico de pacientes se recomienda la realización de estudios multicéntricos o de muestra poblacional prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y conocer el comportamiento de la tendencia a través del tiempo (años) de estas condiciones de riesgo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY: Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-68.
- 2.-Jobe AH: The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641-3.
- 3.-Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS: Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.
- 4.-Walsh M, Yao Q, Gettner P, et al: Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *Pediatrics* 2004; 114: 1305-11.
- 5.-Tapia J, Agost D, Alegría A, et al: Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 15-20.
- 6.-Lemons A, Bauer CR, Oh W, et al: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107: 1-8.
- 7.-Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8:83-91.
- 8.-Bancalari E, Claure N, González A: Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005; 88: 192-201.
- 9.-Hu C, Bancalari A: Incidencia y Factores Asociados a Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76:662 A.
- 10.-Lyon A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intrauterine infection. *Eur J Pediatr*. 2000;159:789-802.
- 11.-Papoff P. Infection, neutrophils, and hematopoietic growth factors in the pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *Clin Perinatol*. 2000;27:717-31.
- 12.-Cools F, Askie LM, Offringa M, Asselin JM, Calvert SA, Courtney SE, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2010;375(9731):2082-91.

- 13.-Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM: Oxygen-saturation targets and outcomes in extremelypreterm infants. *N Engl J Med* 2003; 349: 959-67.
- 14.-Rojas M, González A, Bancalari E, et al: Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-10.
- 15.-Gicelle S. Cunha, Francisco MezzacappaFilho, José D. Ribeiro. Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *Jornal de Pediatria - Vol. 79, N°6, 2013. Pags:550-556.*
- 16.-Irwin Reiss. Eva Landmann. Matthias Heckmann. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *ArchGynecolObstet* (2013) 269:40–44.
- 17.-Woynarowska M, Rutkowska M, SzamotulskaK. Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates]. *MedWiekuRozwoj.* 2014 Oct-Dec;12(4 Pt 1):933-41.
- 18.-Carlos Antonio Tapia-Rombo, Norma Elisa Córdova-Muñiz, Julio César Ballesteros-Del-Olmo. Factores predictores para la producción de displasia broncopulmonar en el recién nacido de pretérmino. *Revista de Investigación Clínica. Volumen 61 Nro 6. 2014 .466-475.*
- 19.-Danieli Dias Gonçalves, LuizGuilherme Pessoa da Silva, Glaucio de Moraes Paula. Ruptura prematura das membranas amnióticas no pré-termo: fatores associados à displasia broncopulmonar. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015; 32(10):497-503.
- 20.-Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *NEngl J Med* 2007;357(19):1946-55.
- 21.-Merrit TA, Deming DD, Boynton BR. The ‘new’ bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(6):345-57.
- 22.-Saugstad OD, Aune D. In Search of the Optimal Oxygen Saturation for Extremely Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2010;100(1):1-8.
- 23.-Primhak R. Oxygen titration strategies in chronic neonatal lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2010;11(3):154-7.

- 24.-Acuña R, Pedraza AM, Cortés M. Identificación factores de riesgo para hospitalización por causa respiratoria en una cohorte de niños con displasia broncopulmonar. *RevistaNeumologíaPediátrica*2010;5:20-1.
- 25.-Kleinbaum DG. Statistics in the health sciences: Survival analysis. New York: Springer-Verlagpublishers; 1996.p78.
- 26.-Madden J, Minich MN, Schluchter M, Wilson-Costello D, Hack M. Improved weight attainment of extremely low-gestationalage infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2010; 30: 103-111
- 27.- Ceriani Cernadas, José María. 3a ed. “Neonatología Práctica”. Buenos Aires: Panamericana; 1999.
- 28.- Colin J. Mc Mahon, Daniel J. Penny, David P. Nelson. Anne M. Ades, Salim Al Maskary, Michel peer, Julie Katkin and Anthony C. chang. “Preterm Infants with Congenital Heart Disease and Bronchopulmonary Dysplasia”. *Pediatrics* 2005: 101; 423-430
- 29.- Carlos E. Sabogal Rosas ; Isaac Talmaciu. “Bronchopulmonary dysplasia” (pulmonologist’s point of view). *Rev. Peru. Pediatr.* 2008: 61.
- 30.- María Silvia Lule Morales, Alberto Martín Guzman Grenfell, Martha Patricia sierra Vargas, Jessica D. Torres Ramos. “La Nueva Displasia Broncopulmonar”. *Rev Inst Nal Enf Resp.* 2008; 21:221-234.
- 31.- Ministerio de Salud de Chile. (2010). Guía Clínica Prevención Parto Prematuro.
- 32.-Palau, E. (2004). Aspectos básicos del desarrollo infantil: la etapa de 0 a 6 años. España: Ceac, 16-20.
- 33.-Rodriguez, G; Cúneo, L; Schapira, I. (2009). Lista acotada de adquisiciones motoras del desarrollo durante el primer año. *Rev. Hops. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 28 (4), 169-173.
- 34.- Drs. Roberto González I, Emilio Alarcón C, René Saldías F, Enrique Seguel s, Aleck Stockins I, Alberto Gyhra s, Als. Galia Gutiérrez J, Lorena Martínez r. “Ductus Arterioso Persistente”. *Rev. Chil. De Ciru.* 2004:56;134-141.
- 35.- Leal soliguera,maría del Carmen. “Peso Bajo al nacer”. *Rev. Cubana* 2008:34;864-3466

36. Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, et al: "Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates". *Pediatrics* 93:712-718, 2014
- 37.- O'Brodovich HM, Mellins RB. "Bronchopulmonary dysplasia". Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132:694-709.
- 38.- Colin J. Mc Mahon, Daniel J. Penny, David P. Nelson. Anne M. Ades, Salim Al Maskary, Michel peer, Julie Katkin and Anthony C. Chang. "Preterm Infants with Congenital Heart Disease and Bronchopulmonary Dysplasia". *Pediatrics* 2015; 101; 423-430
- 39.- E. Bancalari, "Bronchopulmonary Displasia; old problema, new presentation". *J Pediatric* 2012; 82; 2-3.
- 40.- Jose L Tapia, Daniel Agost, Angelica Alegría, Jane Standen, Marisol Escobar, Carlos Grandi, Gabriel Musante, Jaime Zegarra, Alberto Estay. "Bronchopulmonary Dysplasia". *Jorn. Pediatr.* 2014; 82; 15-20
- 41.- Sabogal C. y Talmaciu I. "Bronchopulmonary dysplasia (pulmonologist's point of view)". *Semin Perinatol* 2011; 30:185-191. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rpp/v61n3/pdf/a07v61n3.pdf>
- 42.- Tapia J. y Kattan J. "Corticoides Postnatal y Displasia Broncopulmonar". 2003. *Rev. chil. pediatr.* v.74 n.1 Santiago. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062003000100010
- 43.- Naveda O. "Factores asociados a displasia broncopulmonar: un estudio de casos y controles". 2016. *Revista Pediatría de Colombia.* Volume 49, Issue 1. January-March 2016. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012049121600015X>

VIII. ANEXOS

ANEXO I:

“Determinación de Factores de riesgo asociados a displasia broncopulmonar en neonatos a pretérmino”

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Nombres y apellidos: _____

1.3. Edad: _____ semanas

1.4. Género: Masculino () Femenino ()

II.-ANTECEDENTES:

Uso de corticoterapia:.....

III.-EXAMEN FISICO:

Peso al nacer en gramos:.....

Edad gestacional en semanas:.....

IV.-COMPLICACIONES:

Uso de Ventilación mecánica:.....

Persistencia de ductus arterioso.....

Sobrecarga de líquidos.....

Sepsis neonatal:.....

V.-DIAGNOSTICO FINAL:

Displasia broncopulmonar:.....