



Frecuencia de factores de riesgo en pacientes con displasia broncopulmonar

José Alfonso Maya-Barrios,¹ Jimena Perdigón-Lagunes,² Patricia Torres-Narváez,³
Lorena Hernández-Delgado,⁴ Irma Jiménez-Escobar^{5,*}

¹ *Pediatra adscrito a la Dirección Médica;* ² *Residente de tercer año de Pediatría, Subdirección de Pediatría;*

³ *Jefe de la División de Neonatología, Subdirección de Pediatría;* ⁴ *Subdirector de Pediatría;* ⁵ *Director Médico. Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México.*

RESUMEN

Antecedentes: La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica con dependencia de oxígeno suplementario a los 28 días de vida. La ventilación mecánica es el principal factor de riesgo. **Objetivo:** Identificar la frecuencia de los factores de riesgo conocidos en pacientes con diagnóstico de DBP. **Métodos:** Este estudio observacional, descriptivo y retrospectivo se realizó utilizando los datos de los pacientes con diagnóstico de DBP en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de enero de 2009 a diciembre de 2014. La muestra fue de 69 expedientes. Recabamos información de diferentes variables y realizamos el análisis estadístico descriptivo. **Resultados:** El 60.9% fue del sexo masculino, 15.9% tuvo esteroides prenatales, la edad gestacional fue de 32.8 ± 2.3 semanas y el peso al nacimiento de $1,438.1 \pm 559.9$ gramos. Recibió ventilación mecánica el 94.2%, con una duración media de 18.2 días. Las comorbilidades más frecuentes fueron sepsis o neumonía, anemia, retinopatía del prematuro y hemorragia intraventricular. **Conclusiones:** En nuestro estudio se presentaron comúnmente los factores de riesgo asociados a la DBP, siendo los más importantes los relacionados a la prematuridad y las comorbilidades propias de la misma.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar, recién nacido pretérmino, factores de riesgo.

ABSTRACT

Background: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease that depends on supplementary treatment with oxygen at 28 days of life. Mechanical ventilation is the main risk factor to develop this pathology. **Objective:** Identify the frequency of the most common risk factors associated with BPD in patients with such diagnostic. **Methods:** This study was observational, retrospective and descriptive. Data was collected from medical records with BPD diagnostic from General Hospital "Dr. Manuel Gea González" between January 2009 to December 2014. 69 patients were sampled. Different variables were analyzed with descriptive statistics. **Results:** 60.9% were males, 15.9% used prenatal steroid therapy, mean gestational age was 32.8 ± 2.3 weeks, weight birth $1,438.1 \pm 559.9$ g, 94.2% required mechanical ventilation with an average of 18.2 days. The most frequent comorbidities were sepsis or pneumonia, anemia, retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage. **Conclusions:** In this study we found the most frequently associated risk factors to BPD being the prematurity related the most common of them all.

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

* Correspondencia: IJE, jamayab@hotmail.com, irma.jimeneze@hotmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen. Citar como: Maya-Barrios JA, Perdigón-Lagunes J, Torres-Narváez P, Hernández-Delgado L, Jiménez-Escobar I. Frecuencia de factores de riesgo en pacientes con displasia broncopulmonar. 2015; 82(6):192-196.

[Frequency of risk factors in patients with bronchopulmonary dysplasia]

Financiamiento: No tuvo financiamiento público ni privado.

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) se define como una enfermedad pulmonar crónica que ocurre principalmente en los recién nacidos pretérmino que requieren de ventilación mecánica y oxígeno como tratamiento para la dificultad respiratoria aguda. Dicha patología suele asociarse a parto pretérmino, pero puede desarro-

llarse en cualquier recién nacido que requiera de apoyo ventilatorio agresivo.¹ En 2001 se definió a través de un consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), la nueva displasia broncopulmonar, categorizándola según su requerimiento de oxígeno al cumplir las 36 semanas de gestación (SDG) o al alta del paciente, cumpliendo los 28 días de vida. Se refiere que es leve, cuando el requerimiento de la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) es de 21%, moderada cuando es menor a 30%, y severa mayor al 30% con o sin ventilación con presión positiva.³ La introducción del uso de esteroides prenatales, uso de factor surfactante, nuevas estrategias ventilatorias y mejoría en el manejo de la nutrición, ha llevado a un pronóstico más favorable; a pesar de esto, la incidencia de la DBP no ha disminuido en la última década.⁴ La DBP tiene una etiología multifactorial, desencadenada por mecanismos de inflamación que llevan a la producción del factor de transcripción nuclear (NF-κB), mediador celular de la inflamación y estrés oxidativo. NF-κB se encuentra inactivo en el citoplasma celular unido a un receptor de membrana de la familia IκB. Al ser activado, NF-κB, se transloca al núcleo celular y se une al ADN incrementando la transcripción de genes proinflamatorios, por lo que se cree que agentes que inhiben la función de dicha molécula tienen un papel protector contra el desarrollo de la DBP.⁷ Otra causa relacionada con la inflamación, que lleva a esta patología, es el uso de ventilación mecánica, la cual produce volutrauma, principalmente al manejar altos volúmenes ticiales $\geq 8 \text{ mL/kg}$. Los daños asociados con volutrauma, barotrauma y la toxicidad de los radicales de oxígeno llevan a la presencia de incremento en la producción de otros mediadores proinflamatorios como citocinas IL-1β, IL-6, ICAM-1, lo cual perpetúa la respuesta inflamatoria y promueve la presencia de TNFα, generando una producción incrementada de colágena por los fibroblastos.¹ Se ha descubierto también una gran asociación a la presencia de conducto arterioso persistente (PCA), por presencia de sobrecarga hídrica, así como polimorfismos en los genes que codifican el factor surfactante en el intrón 4 del Gen SP-B y SP-C. Dentro de la presentación clínica, los signos y síntomas respiratorios se caracterizan por taquipnea, dificultad respiratoria, estertores bronquiales y sibilancias. Estos signos y síntomas se relacionan con un incremento en el espacio muerto, y heterogenicidad en el daño pulmonar, con zonas mal perfundidas y alteraciones en la relación ventilación-perfusión (V/Q). Así mismo, se presenta disminución en la distensibilidad pulmonar por presencia de fibrosis intersticial, edema y atelectasias, llevando a una

enfermedad mixta con características obstructivas y restrictivas. Entre las repercusiones a largo plazo de la enfermedad son comunes las alteraciones pulmonares crónicas con rehospitalizaciones frecuentes. Se conoce que hasta el 49% de los pacientes con diagnóstico de DBP reingresará durante el primer año de vida, principalmente asociado a cuadros infecciosos secundarios a virus sincitial respiratorio (VSR). Otras alteraciones que se han identificado son anomalías persistentes del desarrollo de la función pulmonar, con presencia de tos crónica, sibilancias y uso de medicamentos broncodilatadores, con una alta incidencia de asma al llegar a la edad escolar.⁵ Hay algunos factores que se han identificado frecuentemente en el desarrollo de la DBP,¹⁰ dentro de los que se encuentran la edad gestacional, el sexo masculino, y la persistencia de conducto arterioso (PCA). Otros autores mencionan que los neonatos de menor edad gestacional, con madres que tuvieron enfermedad hipertensiva o hemorragia prepardo y que requirieron resucitación avanzada en sala, fueron los que tuvieron mayor riesgo para desarrollar DBP.¹³ Recientemente, se identificó la asociación de la enfermedad con la edad materna joven.¹³ Existe asociación de la DBP con otras morbilidades comunes en el neonato pretérmino como son la hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, apnea, enterocolitis necrosante, crisis convulsivas y anemia. De estas asociaciones, la presencia de conducto arterioso persistente (PCA), neumotórax en las primeras 48 horas de vida, neumonía o sepsis en periodo neonatal han sido estadísticamente significativas en diferentes estudios.^{12,15}

En este trabajo realizamos un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo con el objetivo de identificar la frecuencia de los factores de riesgo conocidos en recién nacidos con diagnóstico de DBP en la unidad de cuidados neonatales en un periodo de cinco años.

MÉTODOS

Durante el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2014, en la división de neonatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, se recabó el número de expediente de todos los recién nacidos que ingresaron al servicio provenientes de la Unidad Tocoquirúrgica, y que tuvieron una estancia de más de 28 días a partir del nacimiento. Estos expedientes constituyeron el universo del estudio. Para conformar la población del estudio, se seleccionaron solamente los expedientes de los pacientes que durante su estancia

fueron diagnosticados con displasia broncopulmonar y que tuvieran información completa. En cada uno de los expedientes clínicos se recabó información de cada paciente organizada en las siguientes categorías: antecedentes perinatales, condiciones clínicas del paciente y tratamiento establecido en el paciente. Dentro de los antecedentes perinatales se consideraron las siguientes variables: edad materna, control prenatal, esteroides prenatales, corioamnionitis, infección urinaria materna, ruptura prematura de membranas, hipertensión materna, diabetes gestacional y tipo de nacimiento; en las condiciones clínicas del paciente se consideró: peso al nacimiento, edad gestacional, Apgar al minuto, sexo, neumotórax, sepsis/neumonía, persistencia de conducto arterioso, hemorragia intraventricular, retinopatía de prematuro, enterocolitis necrosante, crisis convulsivas y anemia; finalmente, en el tratamiento del paciente se tomó en cuenta: resuscitación avanzada, surfactante, ventilación mecánica, días de ventilación mecánica, CPAP, aporte de líquidos > 130 mL/kg/día en el día siete de vida y días de hospitalización. Se completó la base de datos con las variables antes mencionadas y se realizó el análisis con estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Previo a todos los procedimientos del estudio, se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

RESULTADOS

Entre enero de 2009 y diciembre de 2014, 102 pacientes con estancia mayor a 28 días en neonatología tuvieron diagnóstico de displasia broncopulmonar. De éstos, 69 tuvieron información completa en el expediente clínico y fueron considerados para el estudio. El 60.9% (42) fue del sexo masculino. La media de edad materna fue de 26.1 años, la mayoría nació por cesárea (73.9%), la edad gestacional promedio fue de 32.8 ± 2.3 semanas y el peso al nacimiento en promedio fue de 1,438.1 gramos. La media de la puntuación de Apgar al primer minuto fue de 5.8 (*Cuadro 1*). Los antecedentes prenatales de la población de estudio muestran que la mayoría llevó control prenatal (92.8%). El 15.9% tuvo esteroides prenatales, el 44.9% de las madres cursó con infección urinaria durante el embarazo, el 13% con corioamnionitis y en el 28.9% se identificó ruptura prematura de membranas. Solamente el 1.4% tenía diabetes gestacional y el 15.9% enfermedad hipertensiva del embarazo (*Cuadro 2*). El tratamiento en todos los

Cuadro 1. Datos demográficos y características al nacimiento de la población de estudio.

Parámetro	Pacientes con DBP (n=69)
Edad materna (años)	26.1 ± 7.1 *
Sexo	
Masculino	42 (60.9%)
Femenino	27 (39.1%)
Embarazo gemelar	4 (5.8%)
Edad gestacional (semanas)	32.8 ± 2.3*
Menos de 28 semanas	1 (1.4%)
28.1 a 32 semanas	24 (34.8%)
32.1 a 34 semanas	28 (40.6%)
34.1 a 36 semanas	10 (14.5%)
Más de 36.1 semanas	6 (8.7%)
Vía de nacimiento	
Vaginal	18 (26.1%)
Cesárea	51 (73.9%)
Peso al nacimiento (gramos)	1,438.1 ± 559.9 *
Apgar al 1 ^{er} min	5.8 (0 - 9)**

DBP: displasia Broncopulmonar

* Datos mostrados como media ± desviación estándar

** Datos mostrados como media (intervalo)

Cuadro 2. Antecedentes prenatales en la población de estudio.

Parámetro	Pacientes con DBP (n=69)
Control prenatal	64 (92.8%)
Esteroides prenatales	11 (15.9%)
Corioamnionitis	9 (13%)
Infección urinaria materna	31 (44.9%)
RPM	20 (28.9%)
EHE	11 (15.9%)
Diabetes gestacional	1 (1.4%)

DBP: displasia broncopulmonar; RPM: ruptura prematura de membranas; EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo.

pacientes fue intrahospitalario teniendo una media de 71.4 días de estancia (intervalo de 36 a 149 días). Fue necesaria la ventilación mecánica en la mayoría de los casos (94.2%), con una media de 18.2 días, siendo el

Cuadro 3. Maniobras terapéuticas y comorbilidades en la población de estudio.

Parámetro	Pacientes con DBP (n=69)
RCP avanzado al nacer	20 (29%)
Uso de surfactante	59 (85.5%)
CPAP	21 (30.4%)
LT al día 7 > 130mL/kg/24h	54 (78.2%)
Ventilación mecánica	65 (94.2%)
Duración de ventilación (días)	18.2 ± 16.9*
Tiempo de hospitalización (días)	71.4 ± 24.5*
Neumotórax	1 (1.4%)
Sepsis/Neumonía	61 (88.4%)
PCA	9 (13%)
Hemorragia intraventricular	15 (21.7%)
Retinopatía del prematuro	18 (26%)
Enterocolitis necrosante	8 (11.6%)
Crisis convulsivas	23 (33.3%)
Anemia	66 (95.6%)

DBP: displasia broncopulmonar; RCP: reanimación cardiopulmonar; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; LT: líquidos totales; PCA: persistencia de conducto arterioso.

* Datos mostrados como media ± desviación estándar

intervalo de 1 a 91 días. Se utilizó CPAP en el 30.4% de los pacientes y surfactante en el 85.5%. El aporte de líquidos totales en el día siete rebasó los 130 mL/kg/24 horas en el 78.2%. (*Cuadro 3*). Finalmente, los pacientes con broncodisplasia pulmonar tuvieron además algunas comorbilidades; en el 88.4% se encontró sepsis o neumonía, el 95.6% tuvo algún tipo de anemia, persistencia del conducto arterioso en 13% de los casos y solamente 1.4% presentó neumotórax. Con respecto a las patologías propias del recién nacido pretérmino, se pudo hallar que el 26% tuvo retinopatía del prematuro, el 21.7% hemorragia intraventricular y el 11.6% enterocolitis necrosante (*Cuadro 3*).

DISCUSIÓN

Se conoce en la literatura que la DBP es una enfermedad pulmonar crónica que ocurre, principalmente, en los recién nacidos pretérmino que requieren de ventilación mecánica y oxígeno como tratamiento para la dificultad respiratoria aguda. Se han publicado recientemente diversos trabajos que demuestran la

asociación entre algunas condiciones del recién nacido pretérmino y el desarrollo de esta enfermedad. Dentro de las principales características en el nacimiento que se han considerado como factores de riesgo se encuentra la edad gestacional, reportándose en algunos estudios la siguiente frecuencia de acuerdo con ésta: 67.3% de los pacientes de 22-25 semanas de gestación (SDG),¹⁰ 26-27 SDG 26.1%, 28-29 SDG 11.6% y de 30-32 SDG 4.1%.¹³ Algunos autores consideran que el riesgo de desarrollar DBP es 54% mayor por cada semana más de prematuridad en el producto (OR 1.54/semana: IC95% 1.45 a 1.64).¹² En nuestro estudio, detectamos una mayor frecuencia en el grupo de 32.1-34 SDG (40.6% de los neonatos de ese grupo tuvo la enfermedad). En la población estudiada, la edad gestacional promedio fue de 32.8 semanas ± 2.3, y solamente un paciente fue menor a 28 SDG, esto posiblemente ocurrió porque la mortalidad en este grupo de edad es mayor y no llegan a los 28 días de vida. Continuando con variables demográficas, se considera en otros estudios que la DBP es significativamente más frecuente en varones (63%),^{11,13} sin embargo, el género femenino no es un factor protector cuando la edad gestacional es menor a 25 semanas de gestación.¹⁰ En este estudio encontramos preponderancia del sexo masculino (60.9%). Los factores de riesgo estudiados se dividieron en tres categorías principales: los factores prenatales, natales y comorbilidades asociadas. Dentro de los factores de riesgo prenatales se ha mencionado que la edad materna, cuando es menor de 25 años, posee casi el doble de riesgo para presentar DBP (OR 1.53: IC95% 1.33-1.77),¹³ en nuestro estudio la edad materna fue de 26.1 ± 7.1 años (promedio ± DE). Otros de los principales factores maternos que se han asociado en otros trabajos son los datos de infección materna, como corioamnionitis (13% de nuestra población tuvo este antecedente), así como infección de vías urinarias (44.9% de nuestra muestra). Otras características presentes en nuestra población asociadas a la DBP fueron: la ruptura prematura de membranas (28.9%), la presencia de diabetes (1.4%) e hipertensión durante el embarazo (15.9%). En países desarrollados el seguimiento prenatal es fundamental para decidir oportunamente el uso de esteroides prenatales en nacimientos pretérmino; en nuestra población el uso de esteroides prenatales no fue tan frecuente (15.9%) a pesar de que la mayoría de los pacientes se trataba de recién nacidos pretérmino. En este sentido, en varias referencias se menciona que la ausencia de tratamiento corticosteroide antenatal es un factor de riesgo significativo para desarrollar DBP.^{11,13,15} Pensamos que las madres de los pacientes

estudiados acuden a urgencias para el nacimiento del producto con un control prenatal inadecuado (aunque el 92.8% refirió al menos una consulta prenatal). Dentro de los factores natales, el peso bajo al nacimiento es una característica relevante para la patología. En nuestro estudio, el peso promedio fue < 1,500 gramos, siendo de $1,438.1 \pm 559.9$ gramos. Así mismo, se ha reportado que por cada punto menos de la escala de Apgar al minuto de vida se incrementa el riesgo de DBP en 16% (OR 1.16, IC95% 1.1-1.3), encontrándose que en nuestro estudio el rango fue de 0-9, con un promedio de 5.8. Otro de los factores natales es el empleo de pasos avanzados de resucitación al momento del nacimiento,^{12,13} los cuales fueron requeridos en el 29% de los pacientes incluidos en el estudio. De manera clásica se ha relacionado al apoyo mecánico ventilatorio como un factor de riesgo importante para la DBP, en nuestro estudio, el 94.2% de los pacientes estuvo con asistencia mecánica ventilatoria durante 18.2 ± 16.9 días (promedio \pm DE). Finalmente, de las principales comorbilidades que se han relacionado con la DBP tenemos a la hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, sepsis o neumonía,^{12,14,15} enterocolitis necrosante, crisis convulsivas, anemia y conducto arterioso persistente (PCA) (OR 3.5, IC95% 2.1-6.0).^{10,14,15} En nuestra población, la comorbilidad identificada con más frecuencia fue la anemia (95.6%), seguida de sepsis/neumonía (88.4%) y tan sólo el 13% de los pacientes estudiados se identificaron con PCA.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la población de nuestro estudio presentó los factores de riesgo asociados comúnmente a la DBP, siendo los más importantes los relacionados con la prematuridad y las comorbilidades asociadas. El uso de ventilación mecánica es un factor del cual se conoce que aumenta el riesgo, y en nuestra población se utilizó frecuentemente. Aunque se ha relacionado el uso de esteroides prenatales como un factor protector para el desarrollo de DBP en neonatos pretérmino, éstos fueron utilizados en pocos pacientes en nuestro estudio, posiblemente relacionado con el deficiente seguimiento prenatal de las madres de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Kinsella PJ, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006; 367: 1421-1431.
2. Northway WH Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967; 276: 357-368.
3. Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD workshop summary: bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1723-1729.
4. Gien J, Kinsella J. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(3): 305-313.
5. Jansen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Research (Part A)*. 2014; 100: 145-157.
6. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100(3): 189-201.
7. Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? *Pediatrics*. 2011; 128(1): 111-126.
8. Ghanta S, Tropea K, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013; 37(2): 115-123.
9. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116: 1353-1360.
10. Farstad T, Bratild D, Medbo S, Markestad T et al. Bronchopulmonary dysplasia- prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatrica*. 2011; 100: 53-38.
11. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(2): e143676.
12. Landry JS, Chan T, Lands L, Menzies D. Occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome after a preterm birth. *Can Respir J*. 2011;18(5):265-270.
13. Klinger G, Skolover N, Boyko V, Sirota L et al. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208: 115e1-9.
14. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro J. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *J Trop Pediatr*. 2005; 51(6): 334-340.
15. Shima, Y, Kumasaka S, Migita M. Perinatal risk factors for adverse long-term pulmonary outcome in premature infants: comparison of different definitions of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Pediatrics International*. 2013; 55: 578-581.
16. Li Yanhong, Yan J, Li M, Xiao Z et al. Addition of SNAP to perinatal risk factors improves the prediction of bronchopulmonary dysplasia or death in critically ill preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013; 13: 138.