

## Perfil epidemiológico de prematuros con displasia broncopulmonar en tercer nivel de atención

García-Morales Elisa, García-Camarena Horacio, Angulo-Castellanos Eusebio, Reyes-Aguirre Verónica, Barrera-De León Juan Carlos, Hernández-Concha Lilian, Jiménez-Uribe Marisa y Gopar-Aguilar Eréndira del Carmen.

### Autor para correspondencia

García-Morales Elisa, PNPC CONACyT Neonatología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: isagamor@yahoo.com,mx

**Palabras clave:** displasia broncopulmonar, prematurez, surfactante pulmonar, ventilación mecánica.  
**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, mechanical ventilation, premature, pulmonary surfactant.



## Perfil epidemiológico de prematuros con displasia broncopulmonar en tercer nivel de atención

García-Morales Elisa<sup>a</sup>, García-Camarena Horacio<sup>a</sup>, Angulo-Castellanos Eusebio<sup>a</sup>, Reyes-Aguirre Verónica<sup>a</sup>, Barrera-De León Juan Carlos<sup>b</sup>, Hernández-Concha Lilian<sup>a</sup>, Jiménez-Urbe Marisa<sup>a</sup> y Gopar-Aguilar Eréndira del Carmen<sup>a</sup>.

### Resumen

#### Introducción

La displasia broncopulmonar es causa importante de comorbilidad en la patología del recién nacido pretérmino <34 semanas de gestación. Su incidencia aumenta al disminuir la edad gestacional y el peso al nacer. La presencia de displasia broncopulmonar predice múltiples resultados adversos; por lo que es importante determinar las características epidemiológicas relacionadas a factores de riesgo en cada centro asistencial. Se realizó el presente estudio con el objetivo de describir las características epidemiológicas de los recién nacidos prematuros  $\leq 34$  semanas de gestación y su asociación con displasia broncopulmonar en un hospital de tercer nivel de atención.

#### Material y Métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo y analítico realizado en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde de Enero a Noviembre de 2016. Se incluyeron 57 recién nacidos pretérmino. Se identificaron neonatos con y sin displasia broncopulmonar. Se contrastó: género, edad gestacional, peso al nacimiento, edad materna, toxemia gravídica, tabaquismo, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas, uso de maduradores pulmonares y/o cafeína, persistencia de conducto arterioso, síndrome de dificultad respiratoria, ventilación mecánica, CPAP, uso de oxígeno, surfactante, transfusiones y/o sepsis. Se obtuvieron frecuencias,  $\chi^2$  y razón de momios mediante el software SPSS versión 24.

#### Resultados

La frecuencia de displasia broncopulmonar fue de 33.3%. De la población analizada, 63% fueron femeninos. El promedio de peso al nacer fue 1080g (590-1760g). Se encontraron diferencias con significancia estadística en: edad gestacional ( $p < 0.010$ ), síndrome de dificultad respiratoria (OR, 18.41 IC 95% 3.65-92.77  $p < 0.001$ ), antecedente de ventilación mecánica (OR 20, IC 95% 2.42-165.28  $p < 0.001$ ), uso de surfactante (OR 18.41 IC 95% 3.65-92.77  $p < 0.001$ ), antecedente de transfusiones (OR, 6.87 IC 95% 1.99-23.71  $p < 0.001$ ), diagnóstico de sepsis (OR 1.31, IC 95% 1.09-1.56  $p = 0.021$ ), reactantes de fase aguda positivos (OR 8.12, IC 95% 2.34-28.14  $p < 0.001$ ), edad al egreso ( $p = 0.040$ ) y dependencia de  $O_2$  (OR 1.81, IC 95% 1.35-2.40  $p = 0.001$ ).

#### Conclusiones

La frecuencia de displasia broncopulmonar fue mayor a la reportada por países con alto potencial económico pero similar a la reportada en otras unidades nacionales. Los factores de riesgo identificados fueron similares a lo previamente descrito. Hubo mayor prevalencia en el género femenino. Resaltó la asociación entre displasia broncopulmonar y el antecedente de transfusiones. Se sugiere la realización de un estudio de casos y controles para analizar variables de confusión como la persistencia de conducto arterioso, corticoides prenatales y uso de técnicas ventilatorias no invasivas.

**Palabras clave:** *displasia broncopulmonar, prematuridad, surfactante pulmonar, ventilación mecánica.*

a. PNPC CONACYT Neonatología Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco, México.

b. Servicio Unidad Médica de alta especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

#### Autor para correspondencia

García-Morales Elisa, Servicio de Neonatología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: isagamor@yahoo.com.mx

# Epidemiological profile of premature infants with bronchopulmonary dysplasia in a tertiary health care institution

## Abstract

### Introduction.

Bronchopulmonary dysplasia is an important cause of comorbidity in the <34 weeks of gestation preterm infant. Its incidence increases with decreasing gestational age and birth weight. The presence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants predicts multiple adverse outcomes; therefore it is important to determine the epidemiological characteristics related to risk factors in each care center. The present study aimed to describe the epidemiological characteristics of preterm infants  $\leq 34$  weeks of gestation and its association with bronchopulmonary dysplasia in a tertiary health care institution.

### Material and Methods.

This is an observational retrospective and analytical study performed at the "Fray Antonio Alcalde" Civil Hospital of Guadalajara from January to November 2016. We included 57 preterm infants. Neonates with and without bronchopulmonary dysplasia were identified. Gender, gestational age, birth weight, maternal age, gravid toxemia, smoking, chorioamnionitis, premature rupture of membranes, use of pulmonary maturators and/or caffeine, persistent ductus arteriosus, respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, CPAP, oxygen use, surfactant, transfusions and/or sepsis were evaluated. Rates,  $\chi^2$  and odds ratios were obtained using SPSS software version 24.

### Results.

The frequency of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants  $\leq 34$  weeks of gestation was 33.3%. Of the analyzed population, 63% were female. The average birth weight was 1080g (590-1760g). Differences with statistical significance were found in: gestational age ( $p < 0.010$ ), respiratory distress syndrome (OR 18.41, CI 95% 3.65-92.77  $p < 0.001$ ), history of mechanical ventilation (OR 20, CI 95% 2.42-165.28  $p < 0.001$ ), use of surfactant (OR 18.41, CI 95% 3.65-92.77  $p < 0.001$ ), antecedent of transfusions (OR 6.87, CI 95% 1.99-23.71  $p = 0.001$ ), diagnosis of sepsis (OR 1.31, CI 95% 1.09-1.56  $p = 0.021$ ), positive acute phase reactants (OR 8.12, CI 95% 2.34-28.14  $p < 0.001$ ), age at discharge ( $p = 0.040$ ) and oxygen dependence (OR 1.81, CI 95% 1.35-2.40  $p = 0.001$ ).

### Discussion.

The frequency of bronchopulmonary dysplasia was higher than that reported by countries with high economic potential but similar to that reported in other nations. The risk factors identified were similar to those previously described. There was greater prevalence in the female gender. The association between bronchopulmonary dysplasia and the history of transfusions was highlighted. It is suggested to carry out a case-control study to analyze confounding variables such as persistent ductus arteriosus, prenatal corticosteroids and the use of non-invasive ventilatory techniques.

**Key Words:** bronchopulmonary dysplasia, mechanical ventilation, premature, pulmonary surfactant

## Introducción

La displasia broncopulmonar (DBP) es una causa común de morbilidad y mortalidad en recién nacidos pretérmino (RNPT) menores de 34 semanas de gestación (SDG) y de peso muy bajo con enfermedad respiratoria, la cual incrementa los días de hospitalización y costos para los servicios de salud, así como la carga emocional y económica para sus familiares. El promedio de hospitalización en aquellos menores de 1000 gr., es de aproximadamente 60 días con altas probabilidades de requerir soporte médico incluyendo re-hospitalización en el 49% de los casos.<sup>1</sup>

Las tasas de parto prematuro han aumentado en casi todos los países en los últimos 20 años, de tal manera que aproximadamente 15 millones (11,1%) de los recién nacidos que nacieron en el mundo en el año 2010, fueron prematuros.<sup>2</sup> La incidencia de DBP en diferentes países es similar; en México, en el Instituto Nacional de Perinatología esta patología se presenta en 20-40% de los recién nacidos con peso menor de 1,500 gr. al nacimiento y 40 a 60% en menores

de 1,000 gr. Se ha reportado que 30 a 50% de los prematuros con peso menor a 1,500 gr., requieren oxígeno a los 28 días y a las 36 semanas de gestación corregidas (SDGc) la dependencia disminuye del 40 al 30%. La incidencia de DBP en prematuros de 500 y 750 gr. es de 52% y disminuye hasta llegar a 7% en aquellos con pesos entre 1,250 y 1,500 gr. Cuando se administra surfactante y se utiliza la ventilación mecánica, la incidencia sube al 60% a los 28 días y a las 36 SDGc desciende a 30%.

La DBP en Estados Unidos de América afecta de 10,000 a 15,000 niños anualmente, incluyendo aproximadamente 50% de los recién nacidos de peso menor a 1000 gr.<sup>3</sup> Una característica importante que se ha observado, es que, en los países de medianos y bajos ingresos, la DBP es más frecuente y más grave y se presenta en prematuros más maduros.<sup>4</sup>

En más de un reporte se han descrito las características epidemiológicas de los prematuros con DBP, así mismo, se han determinado factores de riesgo que predisponen de

manera contundente a la DBP. Estos factores de riesgo los dividen en prenatales (restricción del crecimiento intrauterino, falta de corticoides prenatales, Ruptura Prematura de Membranas (RPM), corioamnionitis, exposición prenatal a humo de tabaco, estados hipertensivos maternos y diabetes) y postnatales (peso muy bajo y extremadamente bajo al nacimiento, menores de 34 SDG, sexo masculino, síndrome de distrés respiratorio del recién nacido, falta de uso de surfactante, hospital de nacimiento, ventilación mecánica, oxígeno suplementario, infecciones nosocomiales, Persistencia de Conducto Arterioso (PCA) sintomático y reflujo gastroesofágico).<sup>3-7</sup>

La introducción de corticoides antenatales, el uso postnatal de surfactante exógeno y de nuevos modos de asistencia ventilatoria mecánica; junto con estrategias ventilatorias más conservadoras o gentiles, han contribuido al notorio aumento en la supervivencia de los prematuros, especialmente aquellos con peso extremadamente bajo. La incidencia de la DBP es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento.<sup>8,9</sup> Se han encontrado un mayor número de células y sustancias proinflamatorias en lavados bronquiales de recién nacidos muy pequeños en comparación a los de mayor peso y edad, asociándose esto a la predisposición a DBP.<sup>10,11</sup>

Reportes recientes manifiestan que existen eventos pre y posnatales que contribuyen al desarrollo de DBP en neonatos prematuros, sobre todo aquellos procesos que llevan a desencadenar una respuesta inflamatoria como es el caso de las infecciones con resultados variados en modelos animales y en humanos.<sup>7,9-14</sup>

Los factores clave en la patogénesis del DBP son la inmadurez pulmonar extrema, la inflamación prenatal y postnatal y los efectos del oxígeno y la ventilación mecánica. La lesión pulmonar inducida por el ventilador es un factor principal que contribuye a la DBP, incluso un período corto de 24 horas de ventilación mecánica podría predisponer importantemente a esta patología. El manejo respiratorio temprano en los neonatos prematuros puede afectar los

resultados pulmonares.<sup>15-18</sup>

La presencia de hipertensión arterial y la preeclampsia materna son controversiales en relación al pronóstico del neonato, ya que se han asociado a una mayor madurez pulmonar presuponiendo que tendrían menor enfermedad respiratoria al nacimiento, sin embargo, la hipertensión arterial y preeclampsia materna también se asocian a nacimientos prematuros, restricción en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacimiento, siendo estos grupos también susceptibles a daño pulmonar.<sup>4,12,19-20</sup>

Con base en esto, resulta importante contar con la información de las características epidemiológicas de los RNPT de  $\leq 34$  SDG con DBP en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde (HCGFAA).

### Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo y analítico, realizado en el periodo de enero a noviembre de 2016. Se incluyeron todos los expedientes de recién nacidos menores o igual a 34 SDG que ingresaron al servicio de terapia intensiva o intermedia neonatal del HCGFAA. Se identificaron a los recién nacidos  $\leq 34$  SDG que presentaron diagnóstico de DBP y los que no lo tenían. Se obtuvieron frecuencias y se contrastó la presencia de los diferentes factores epidemiológicos con DBP, con la prueba de chi cuadrada y razón de momios (RM) como variables dependientes. La información se analizó en el software IBM SPSS versión 24.

Tabla 1. Características generales y displasia broncopulmonar

	con DBP n=19	sin DPB n=38	OR (IC 95%)	Valor p
<b>Sexo</b>				
Masculino, n (%)	7 (37)	19 (50)	0.58	0.347
Femenino, n(%)	12 (63)	19 (50)	(0.18-1.80)	
<b>Edad gestacional (SDG)</b>				
Mediana (rango)	30 (27-34)	33 (32-34)		0.010*
<b>Peso nacimiento (g)</b>				
Mediana (rango)	1080 (590-1760)	1560 (920-2240)		0.340
<b>Edad al egreso (días)</b>				
Mediana (rango)	47 (30-82)	25 (10-58)		0.040*
<b>Edad materna (años)</b>				
Mediana (rango)	25 (18-42)	23 (16-41)		0.716

n, número; g, gramos; SDG, semanas de gestación; OR, Odds Ratio. \*p: <0.05 estadísticamente significativa. IC 95%= Intervalo de Confianza. DBP: Displasia Broncopulmonar.

Tabla 2. Distribución de las características maternas según el estado de DBP

	con DBP n=19	sin DBP n=38	OR (IC 95%)	Valor p
<b>HTA</b>				
Si n (%)	3 (16)	3(8)	2.18	0.360
No n (%)	16 (84)	35 (92)	(0.39-12.04)	
<b>Preeclampsia</b>				
Si n (%)	4 (21)	11 (29)	0.16	0.523
No n (%)	15 (79)	27 (71)	(0.17-2.21)	
<b>Tabaquismo</b>				
Si n (%)	2 (11)	4 (10)	1.00	1.000
No n (%)	17 (89)	34 (90)	(0.16-6.01)	
<b>Corioamnionitis</b>				
Si n(%)	19 (100)	1 (3)	1.02	0.476
No n(%)	0 (0)	37 (97)	(0.97-1.08)	
<b>RPM</b>				
<18 Hrs n (%)	2 (10)	2 (5)		0.281
>18 Hrs n (%)	7 (37)	8 (21)		
No n (%)	10 (53)	28 (74)		
<b>Maduradores pulmonares</b>				
Si n (%)	14 (74)	27 (71)	1.14	0.835
No n (%)	5 (26)	11 (29)	(0.33-3.93)	

RPM, ruptura prematura de membranas; HTA, hipertensión arterial; Hrs, horas; OR, Odds ratio. \*p: <0.05 estadísticamente significativa. IC 95%= Intervalo de Confianza.



Tabla 3. Características durante la hospitalización

	con DBP n=19	sin DBP n=38	OR (IC 95%)	Valor p
<b>Cafeína</b>			1.26	0.695
Si n (%)	13 (68)	24 (63)	(0.39-4.07)	
No n (%)	6 (32)	14 (37)		
<b>PCA</b>			3.37	0.185
Si n (%)	3 (16)	2 (5)	(0.51-22.19)	
No n (%)	16 (84)	36 (96)		
<b>SDR</b>			18.41	0.000*
Si n (%)	17 (90)	12 (32)	(3.65-92.77)	
No n (%)	2 (11)	26 (68)		
<b>VM</b>			20	0.000*
Si n (%)	18 (95)	16 (47)	(2.42-165.28)	
No n (%)	1 (5)	20 (53)		
<b>CPAP</b>			1.18	0.067
Si n (%)	19 (100)	32 (84)	(1.03-1.36)	
No n (%)	0 (0)	6 (16)		
<b>Oxígeno</b>			1.02	0.467
Si n (%)	19 (100)	37 (97)	(0.97-1.08)	
No n (%)	0 (0)	1 (3)		
<b>Surfactante</b>			18.41	0.000*
Si n (%)	17 (89)	12 (32)	(3.65-92.77)	
No n (%)	2 (11)	26 (68)		
<b>Transfusiones</b>			6.87	0.001*
Si n (%)	14 (74)	11 (29)	(1.99-23.71)	
No n (%)	5 (26)	27 (71)		
<b>Sepsis</b>			1.31	0.021*
Si n (%)	19 (100)	29 (76)	(1.09-1.56)	
No n (%)	0 (0)	9 (24)		

SDR, síndrome de distrés respiratorio; PCA, persistencia del conducto arterioso; VM, Ventilación Mecánica; CPAP, presión positiva continua de la vía aérea; OR: Odds ratio; DP, displasia broncopulmonar. \*p: <0.05 estadísticamente significativa. IC 95%= Intervalo de Confianza.

## Resultados

Durante este periodo se hospitalizaron un total de 461 pacientes de todas las edades gestacionales, se excluyeron 75 pacientes por no encontrarse información completa dentro de la base de datos al momento del análisis estadístico, encontrándose dentro de los excluidos 18 pacientes  $\leq 34$  semanas de gestación. De 386 pacientes que contaban con información completa dentro de la base de datos se ingresaron al análisis los expedientes de 57 pacientes  $\leq 34$  SDG.

### Referencias bibliográficas

1. Davison Lauren M. and Berkelhamer Sara K. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes *J. Clin. Med.*, 2017;6(4):1-20.
2. Simpson, S., Hall, G. and Wilson, A. Lung function following very preterm birth in the era of 'new' bronchopulmonary dysplasia. *Respirology*, 2015;20(4):535-540.
3. Duck-Hernández E, Cullen-Benitez, P. J. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. *An Med (Mex)*, 2012;57(3):223-231
4. Ruiz-Peláez, J. & Charpak, N. Epidemia de displasia broncopulmonar: incidencia y factores asociados en una cohorte de niños prematuros en Bogotá, Colombia. *Biomedica*, 2013;34(1):29.
5. Jensen, E. & Schmidt, B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2014;100(3):145-157.
6. 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(5):578-581.
7. Zhang, H., Fang, J., & Su, H. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at 1500g (1999-2009). *Pediatrics International*, 2011;53(6):915-920.
8. Farstad, T., Bratlid, D., Medbo, S., & Markestad, T. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatrica*, 2010;100(1): 53-58.
9. Kinsella, J., Greenough, A., & Abman, S. Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet*, 2006;367(9520):1421-1431
10. Hilgendorff, A. & Reilly, M. Bronchopulmonary Dysplasia Early Changes Leading to Long-Term Consequences.

Del grupo analizado, 19 recién nacidos (33.3%) tuvieron DBP. De estos, 12 (63%) eran femeninos y el resto masculino. El peso al nacimiento promedio fue de 1080 gr.; el promedio de edad al egreso fue de 47 días y el promedio de edad materna fue de 25 años. (Tabla 1)

Al analizar las características maternas: hipertensión arterial, preeclampsia, consumo de tabaco, antecedente de RPM y antecedente de corioamnionitis, ninguna mostró significancia estadística. (Tabla 2)

En las variables analizadas de los recién nacidos durante su hospitalización (Tabla 3), se encontró que 90% de ellos tuvieron Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) [OR 18.41;  $_{IC95\%}$ (3.65-92.77) p=0.000]; el 95% estuvo bajo ventilación mecánica [OR 20;  $_{IC95\%}$ (2.42-165.28) p=0.000] y 89% recibieron tratamiento con surfactante [OR 18.41;  $_{IC95\%}$ (3.65-92.77) p=0.000]. El 74% de los recién nacidos recibieron transfusiones [OR 6.87;  $_{IC95\%}$ (1.99-23.71) p=0.001]; el 100% de los pacientes tuvo sepsis ya fuese por un episodio temprano o tardío [OR 1.31;  $_{IC95\%}$ (1.09-1.56) p=0.021]; más de la mitad presentó alteración en los reactantes de fase aguda (53%) [OR 8.12;  $_{IC95\%}$ (2.34-28.14) p=0.000] y el 100% tuvieron dependencia de oxígeno [OR 1.81;  $_{IC95\%}$ (1.35-2.40) p=0.001].

## Discusión y conclusiones

La frecuencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos <34 SDG encontrada en este estudio fue similar a la reportada por otros centros a nivel nacional e internacional, no obstante, mayor a la reportada en países con alto potencial económico. Se analizó la edad gestacional <34 semanas, el SDR, el uso de ventilación mecánica, administración de surfactante, el antecedente de transfusiones y el diagnóstico de sepsis. El perfil epidemiológico tuvo mucha similitud con los reportes existentes, excepto que encontramos mayor frecuencia en el género femenino, lo cual pudo deberse al tamaño de nuestra muestra. Resalta la asociación entre DBP y el antecedente de transfusiones lo cual genera varias preguntas interesantes (tipo y número de transfusiones) fuera del objetivo de este estudio, también el uso de antibióticos y los reactantes de fase aguda positivos. Se sugiere la realización de un estudio de casos y controles con un adecuado tamaño de muestra para analizar variables de confusión como la PCA, corticoides prenatales y uso de técnicas ventilatorias no invasivas.

Es importante mantener vigente la calidad de atención en este grupo etario, mediante la capacitación permanente del personal médico y paramédico así como el seguimiento de protocolos de manejo ventilatorio, con énfasis en las técnicas de ventilación no invasiva y monitoreo de la  $FiO_2$ .

- Frontiers In Medicine*, 2015;2(2):1-10.
11. Speer, C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2006;11(5):354-362.
  12. Yeh, T., Chen, C., & Wu, S. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016;193(1):86-95
  13. Bancalari M, A. Actualización en Presentación y Patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Revista Chilena De Pediatría*, 2009;80(3):213-224.
  14. Jobe, A. Animal Models, Learning Lessons to Prevent and Treat Neonatal Chronic Lung Disease. *Frontiers In Medicine*, 2015;2(49):1-13.
  15. López, E., Rodríguez, E., Navarro, C., & Sánchez-Luna, M. Initial respiratory management in preterm infants and bronchopulmonary dysplasia. *Clinics*, 2011;66(5):823-827.
  16. Subramanian, S., El-Mohandes, A., & Dhanireddy, R. Association of Bronchopulmonary Dysplasia and Hypercarbia in Ventilated Infants with Birth Weights of 500 1,499g. *Maternal and Child Health Journal*, 2011;15(S1):17-26.
  17. König, K. & Guy, K. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants managed with non-invasive ventilation or surfactant and a brief period of mechanical ventilation: a 6-year cohort study. *J Matern-fetal neo m*. 2013;27(6):608-611.
  18. Rojas M, Rojas M, Lozano J, Rondón M, Charry L. Regional Variation on Rates of Bronchopulmonary Dysplasia and Associated Risk Factors. *ISRN Pediatr*. 2012;2012:1-9.
  19. Ozkan, H., Cetinkaya, M., & Koksall, N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. *J Matern-fetal neo m*. 2012;25(12):2681-2685.
  20. Madoglio, R., Rugolo, L., & Kurokawa, C. Inflammatory and oxidative stress airway markers in premature newborns of hypertensive mothers. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2016;49(9):1-7.
  21. Singh, S., Gundavarapu, S., & Saeed, A. Gestational Exposure of Mice to Secondhand Cigarette Smoke Causes Bronchopulmonary Dysplasia Blocked by the Nicotinic Receptor Antagonist Mecamylamine. *Environmental Health Perspectives*, 2013;121(8):957-964.
  22. Martinez, S. & Garcia-Meric, P. Tobacco smoke in infants with bronchopulmonary dysplasia. *European Journal Of Pediatrics*, 2015;174(7):943-948.