



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE POSTGRADO  
SEDE ARAGUA**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES RECIÉN NACIDOS  
PRETÉRMINOS DE MUY BAJO AL NACER CON DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR EN LA TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL  
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA**

**INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY  
ABRIL – JULIO 2015**

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA INTEGRAL**

**Autor:** Alexandra del Valle Mata Padrón  
**Tutor:** Manuel Vicente Lovera

Maracay, Marzo 2016

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES RECIÉN NACIDOS  
PRETÉRMINOS DE MUY BAJO AL NACER CON DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR EN LA TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL  
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA**

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY  
ABRIL – JULIO 2015

**Resumen**

**Introducción** A pesar de todos los avances en el cuidado de los bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, incluyendo el uso de esteroides prenatales y manejo temprano con surfactante pulmonar, la Displasia Broncopulmonar (DBP) sigue siendo una de las principales causas de morbilidad crónica entre esta población.

**Objetivo** Determinar los factores de riesgo asociados en pacientes recién nacidos pretérminos de bajo peso al nacer con DBP en la terapia intensiva neonatal del servicio de neonatología del Hospital Central de Maracay desde el mes de abril hasta el mes de julio del año 2015. **Materiales y Métodos** Estudio observacional, transversal (sub-modelo casos-control) que incluyó recién nacidos pretérminos de muy bajo peso al nacer, precisándose los factores de riesgo que se asocian a la aparición de la enfermedad. **Resultados** Los factores de riesgo para DBP con significancia estadística fueron síndrome de escape aéreo y el uso de ventilación mecánica más CPAP nasal por más de 7 días. **Conclusión** se correlacionó la aparición de DBP en recién nacidos pretérminos con síndrome de escape aéreo y ventilación mecánica prolongada.

**Palabras Clave:** Displasia Broncopulmonar, recién nacido pretérmino, factor de riesgo

**ASSOCIATED RISK FACTORS IN PATIENTS NEWBORN PRETERM  
VERY LOW BIRTH WITH DYSPLASIA BRONCHOPULMONARY  
NEONATAL INTENSIVE CARE IN THE SERVICE NEONATOLOGY  
INDEPENDENT INSTITUTE CENTRAL HOSPITAL MARACAY  
APRIL - JULY 2015**

**Abstract**

**Introduction** Despite all the advances in the care of premature infants with respiratory distress syndrome, including the use of antenatal steroids and early management with pulmonary surfactant, the Dysplasia Bronchopulmonary (DBP) remains a major cause of chronic morbidity this population. To determine the risk factors associated in patients preterm infants of low birth weight infants with BPD in the neonatal intensive care neonatology service of the Central Hospital of Maracay from April to July 2015. **Materials and Methods** observational, cross-sectional study (sub-model case-control) that included preterm infants with very low birth weight, specifying the risk factors that are associated with the onset of the disease. **Results** Risk factors for BPD were statistically significant air leak syndrome and mechanical ventilation using nasal CPAP for more than 7 days. **Conclusion** the appearance of BPD in preterm infants correlated with prolonged air leak syndrome and mechanical ventilation.

**Key words: Bronchopulmonary dysplasia, newborn preterm risk factor**

## **INTRODUCCCIÓN**

La Displasia Broncopulmonar (DBP) representa, una complicación importante en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer en las unidades de terapia intensiva neonatal (1). Es la enfermedad pulmonar crónica que más frecuentemente ocurre en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso, que han necesitado ventilación mecánica y oxígeno suplementario por un distrés respiratorio (2). A pesar de todos los avances en el cuidado de los bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, incluyendo el uso de esteroides prenatales y manejo temprano con surfactante pulmonar, la DBP sigue siendo una de las principales causas de morbilidad crónica entre esta población (3). Esta enfermedad fue descrita por Northway y col, hace más de 40 años en un grupo de 32 recién nacidos pretérmino con peso mayor de 1.500 g, que presentaron dificultad respiratoria severa y recibieron ventilación mecánica prolongada y agresiva con presiones inspiratorias elevadas y altas concentraciones de oxígeno (mayor de 80%) (4). Otra definición describe la DBP como un cuadro de insuficiencia respiratoria neonatal prolongada en un neonato que habiendo necesitado ventilación mecánica por algunos días inicialmente, persiste con requerimientos de oxígeno y alteraciones radiológicas a los 28 días de vida (5). Recientemente Walsh y col., introdujeron el término de definición fisiológica de la DBP. Al aplicar esta definición fisiológica en un estudio prospectivo en 17 centros americanos la incidencia promedio de DBP se redujo en un 10% (35% a 25%). Esta definición se basa en reducir el oxígeno en aquellos recién nacidos con diagnóstico de DBP a las 36 semanas de edad postconcepcional que requieren 30% de oxígeno o menos, y

mantenerlos por un período de 30 minutos respirando aire ambiental con control de saturometría y frecuencia cardíaca permanente. Aquellos niños que mantenían durante esa media hora de análisis, saturometría sobre 90%, se consideraban que no presentaban DBP (6). Actualmente se pueden distinguir 2 presentaciones: la DBP clásica y la nueva DBP (2). La DBP clásica es aquella que se presenta en RN prematuros sobrevivientes a un distrés respiratorio severo que han requerido ventilación mecánica con parámetros elevados: altas concentraciones de oxígeno y de presiones inspiratorias, con persistencia de síntomas y signos de dificultad respiratoria y dependencia de oxígeno adicional por períodos prolongados; junto con alteraciones radiológicas crónicas, entre las cuales se pueden observar, imágenes quísticas con hiperinsuflación pulmonar y líneas intersticiales que corresponden a fibrosis pulmonar. La nueva DBP ocurre en neonatos generalmente de extremo bajo peso con dificultad respiratoria inicial leve o ausente, que mejora rápidamente con la administración de surfactante, que luego de algunos días o semanas, con o sin el apoyo de ventilación mecánica, sin oxígeno adicional o con mínimos requerimientos (período de luna de miel), inicia nuevamente dificultad respiratoria y aumento de los requerimientos de oxígeno. En este tipo de DBP los cambios radiológicos suelen ser sutiles, con leve aumento de la densidad pulmonar o infiltrados intersticiales bilaterales e hiperinsuflación (2). Mientras que en la clásica DBP el evento fisiopatológico central era la fibrosis pulmonar con enfisema, la nueva DBP se caracteriza por un parénquima más uniforme con disminución de la alveolización, se observan alveolos más grandes y simples, en especial si la noxa ocurre en el período

canalicular del desarrollo embrionario, y el dismorfismo vascular que no es más que la disminución del crecimiento de los vasos sanguíneos que adoptan una apariencia dilatada y con localización profunda en septos alveolares delgados sin ningún tipo de organización (7,8,9,10). Speer describió estos cambios como una detención del desarrollo vascular y alveolar con aumento de la musculatura lisa vascular y bronquial que trae como consecuencia aumento de la resistencia vascular pulmonar y atrapamiento aéreo (11). Actualmente se conoce que el evento principal en la DBP es el desbalance entre factores proinflamatorios y factores antiinflamatorios. La infección del amnios, la hiperoxia, la ventilación mecánica y el edema pulmonar van a producir un aumento en la producción de moléculas de adhesión (ICAM) y factores quimiotácticos (IL 1, IL 6, IL 8, C5a, Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ , leucotrieno B4, proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$ , factor activador de plaquetas, fibronectina, elastina y productos de lipoxigenasa) (11,12,13) que van a atraer a neutrófilos y macrófagos al parénquima pulmonar generando así un círculo vicioso que producirá mayor inflamación del tejido con aumento del Factor de Crecimiento Transformador  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) inhibidor de la ramificación dicotómica de los bronquiolos y de la diferenciación de los neumocitos tipo II, se produce así surfactante pulmonar deficiente con daño vascular, intersticial y de la vía aérea (14,15,16,17). Rojas y col. realizaron un análisis multivariable que demostró que la rotura prematura de membranas, la exposición a la ventilación mecánica después de haber recibido CPAP nasal, no haber tenido ninguna exposición surfactante, el uso de surfactante de rescate (en lugar de surfactante temprano), el ductus arterioso persistente, la sepsis y la FIO2

media diaria elevada se asociaron con un mayor riesgo de DBP (18). Normalmente, la primera manifestación clínica de DBP comienza a los 8-14 días después del nacimiento, y en los primeros días y semanas de vida de los recién nacidos pretérminos, con pulmones vulnerables que están expuestos a injuria (19). Así el modo de ventilación en sala de partos (20), la ventilación mecánica (21,22), el tratamiento con oxígeno, infecciones prenatales (23) y neonatales (24), pueden todas (25) influenciar el desarrollo y la severidad de la DBP. También juegan un papel, la nutrición y la herencia (19). Friedman y colaboradores trataron de disminuir su tasa de Broncodisplasia sin incrementar la tasa de mortalidad o morbilidad, con la combinación de CPAP nasal, surfactante pulmonar y extubación inmediata en sala de partos (estrategia INSURE, intubación para administración de surfactante y la extubación inmediata) (26). En la actualidad, la incidencia estimada de DBP definida como la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual en Estados Unidos es de aproximadamente de 30% para pretérminos con un peso menor a 1000 gramos y menor de 7% en recién nacidos con peso al nacer mayor a 1250 gramos o que tenían al menos 30 semanas de edad gestacional (14,27). El reporte más reciente de DBP en Latinoamérica proviene del NEOCOSUR, un grupo de estudio neonatal realizado en 1825 recién nacidos de muy bajo peso nacidos en 16 hospitales de Argentina, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay. Los autores encontraron una incidencia de DBP del 24,4% (28). Un estudio controlado aleatorizado de uso de CPAP nasal y surfactante pulmonar en recién nacidos pretérminos realizados en tres diferentes ciudades en Colombia encontró una incidencia de DBP de 44% (29). En

Venezuela no existen investigaciones publicadas, ni registros estadísticos acerca de DBP. En el Instituto Autónomo Hospital Central de Maracay la incidencia varía reportándose una incidencia de 15 casos en el año 2012 y 23 casos en los años 2013 y 2014 datos aportados por el servicio de historias médicas para la actualidad. El siguiente estudio se realizó en el Instituto Autónomo Hospital Central de Maracay, en recién nacidos pretérminos de bajo peso al nacer con diagnóstico de DBP en la terapia intensiva neonatal durante el periodo de abril a julio del año 2015, tendrá como objetivo determinar los factores de riesgo para DBP, enfermedad con incidencia en ascenso a nivel mundial. Esperamos que este estudio contribuya a conocer las características de los recién nacidos de bajo peso al nacer en la Ciudad de Maracay, determinar las causas de morbi-mortalidad en estos pacientes y conocer la incidencia de DBP en nuestra población.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Determinar los factores de riesgo asociados en pacientes recién nacidos pretérminos de bajo peso al nacer con Displasia Broncopulmonar en la terapia intensiva neonatal del servicio de neonatología del Hospital Central de Maracay desde el mes de abril hasta el mes de julio del año 2015

### **Objetivo Específicos**

1. Caracterizar las madres de los recién nacidos con Displasia Broncopulmonar.
2. Identificar los factores de riesgo para Displasia Broncopulmonar en recién nacidos pretérminos de bajo peso al nacer.



3. Correlacionar factores de riesgo y la aparición de Displasia Broncopulmonar.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio observacional, transversal (sub-modelo casos-control) que incluyó recién nacidos pretérminos de bajo peso al nacer, de ambos géneros, atendidos en la Terapia Intensiva del Instituto Autónomo Central de Maracay, en el Estado Aragua-Venezuela, con Displasia Broncopulmonar (casos) y sin Displasia Broncopulmonar (controles), durante el período abril 2015- julio 2015, precisándose los factores de riesgo que se asocian a la aparición de la enfermedad. Se incluyeron un total de 22 pacientes, 11 con diagnóstico de displasia broncopulmonar y 11 controles sin diagnóstico de displasia broncopulmonar. Fue incluido todo recién nacido pretérmino con peso igual o menor de 2500 gr que ingresó en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal y que posteriormente fue trasladado a Cuidados Intermedios. Se excluyeron a aquellos nacidos a término con peso adecuado, mayor a 2500 gramos, que recibió o no oxígeno desde el nacimiento.

Se estableció como criterio diagnóstico de DBP definido por Bancalari como la necesidad de oxígeno por más o igual a 7 días con menos de 36 semanas de edad postmenstrual. Los siguientes datos fueron recogidos en una ficha: procedencia, edad de la madre, tipo de parto, número de gestaciones, peso al nacer, edad gestacional, género, diagnóstico de crecimiento fetal restringido, rotura prematura de membranas y duración, puntaje de Apgar al primer y quinto minuto, tipo de soporte ventilatorio y duración, uso de surfactante pulmonar, los datos fueron recogidos de la historia clínica de los pacientes con más de 7 días de oxigenoterapia y con diagnóstico

registrado de Displasia Broncopulmonar leve, moderada y severa. Se realizó un análisis de las variables cuantitativas, se calculó los estadísticos descriptivos media aritmética desviación estándar, error estándar, valores máximos y mínimos para ambos grupos. Con las variables cualitativas se realizaron gráficos de barra y tablas de distribución de frecuencia. Para verificar si existieron diferencias entre los grupos casos-control entre las variables cuantitativas se aplicó la prueba de *t* de Student o la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney según la variable sea cuantitativa o cualitativa medida en escala ordinal, respectivamente. Se construyeron las tablas de contingencia cruzando los resultados para los grupos y cada uno de los factores de riesgo, sobre estas tablas se aplicó la prueba de independencia de chi- cuadrado, y para las tablas de dimensión 2x2 se calcularan las odds- ratio y su correspondiente intervalo al 95 % de confianza; para las tablas de dimensión mayor que presentaron asociación significativa se construyó el gráfico factorial del análisis de correspondencia simple para caracterizar la asociación detectada. Se trabajó al nivel de significación de 5%, por lo cual una diferencia o asociación se decretó como significativa siempre que  $p \leq 0,05$ . Para realizar el análisis de los datos se utilizó el SPSS 19 para Windows.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La edad materna de los pacientes con DBP estuvo representada en el grupo etario de entre 15 y 35 años de edad, dada por 82% de los casos. El tipo de parto fue igual en ambos grupos de pacientes observándose que el 73 % de los pacientes fueron

obtenidos por cesárea, con respecto a el número de partos las madre de los hijos con DBP tenían entre II y IV gestas con un 64%.

Tabla 1. Características epidemiológicas maternas de los pacientes con DBP

<b>Características</b>	<b>Casos n = 11</b>	<b>Controles n = 11</b>	<b>DBP p</b>
<b>Edad materna</b>			
15 o menos	1 (9%)	0	0,310
15-35	9 (82%)	7 (64%)	
35 o más	1 (9%)	4 (36%)	
<b>Tipo de Parto</b>			
Vaginal	3 (27%)	3 (27%)	1
Césarea	8 (73%)	8 (73%)	
<b>Número de Gestas</b>			
I	3 (27%)	4 (36%)	0,724
II-IV	7 (64%)	5 (45%)	
Más de V	1 (9%)	2 (18%)	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

De la muestra analizada 45.4% (n=5) eran de sexo femenino y 54.6% (n=6), masculino; el peso al nacer de los casos de entre 1001 y 1499 gramos fue de 54,5 %. La edad gestacional del recién nacido tuvo un comportamiento homogéneo en ambos grupos y no hubo asociación significativa con la aparición de displasia broncopulmonar. No hubo asociación significativa entre el sexo del recién nacido y la broncodisplasia ( $\chi^2=0,19$ ; 1 gdl;  $p=1,0000$ ) a diferencia de los hallazgos de Tapia y col. que indica que la mayor frecuencia de DBP en el sexo masculino es una señal de factores genéticos involucrados en la patogenia de la DBP (28), sin embargo la forma por la cual el género masculino predispondría al desarrollo de DBP aún no está claramente precisada (2). Al evaluar el peso al nacer no hubo asociación estadística

para displasia broncopulmonar con  $\chi^2=3,81$ ; 2 gdl;  $p=0,2337$ . A diferencia de lo encontrado por Bancalari y Rojas quienes determinaron una incidencia de DBP mayor mientras menor es la edad gestacional y el peso de nacimiento (18,30) y por Randazzo quien halló que el riesgo de DBP es inversamente proporcional al peso al nacer (31). No hubo relación entre crecimiento fetal restringido y la aparición de la enfermedad el comportamiento fue homogéneo en ambos grupos con  $\chi^2=0,18$ ; 1 gdl;  $p=1,0000$ , a pesar de ser un factor de riesgo demostrado por Tapia y Zhang (28,32). Cuando se evaluó el uso de esteroides prenatales, considerado un factor protector para el desarrollo de DBP se evidenció que no hubo asociación significativa entre el uso de esteroides y la aparición de la enfermedad ( $\chi^2=0,04$ ; 1 gdl;  $p=1,0000$ ), el grupo NEOCOSUR aunque registró mayor porcentaje de pacientes con maduración pulmonar (76%) en el grupo sin DBP con respecto a quienes si presentaron la enfermedad (75%) la diferencia tampoco resultó significativa (28). En cuanto a los antecedentes infecciosos la rotura prematura de membranas se observó que fue más frecuente en el grupo de los casos representado por un 54,5 % y en los controles se observó solo en 9% ; sin embargo, la prueba de independencia de  $\chi^2$  mostró que no hay asociación significativa entre la RPM y la DBP ( $\chi^2=5,67$ ; 3 gdl;  $p=0,0959$ ), por otra parte, es probable que este comportamiento se hiciera significativo con un tamaño de muestra mayor, ya que el valor  $p$  está relativamente cercano al nivel de significación de 5%. Sin embargo, según Speer y Bancalari la inflamación del pulmón es uno de los principales factores de riesgos involucrados en la patogénesis

de la DBP; habiéndose demostrado una clara asociación entre infección prenatal y postnatal y el desarrollo de DBP (11,30). El soporte ventilatorio utilizado si mostró asociación estadísticamente significativa con la aparición de la enfermedad obteniéndose mayor número de casos de DBP en aquellos pacientes que se empleó CPAP nasal y ventilación mecánica a diferencia en los que sólo se empleo el uso de CPAP nasal con  $\chi^2=12,77$ ; 2 gdl;  $p=0,0010$ . Similar a lo encontrado por Kirpalani en el metaanálisis quien demostró que el uso de CPAP nasal temprano en comparación con la intubación y ventilación reduce el riesgo de displasia broncopulmonar (33). Con respecto a la aparición de síndrome de escape aéreo y DBP si hubo asociación significativa con una ( $\chi^2=6,47$ ; 1 gdl;  $p=0,0351$ ), que difiere a lo encontrado por Rojas y col. donde no hubo diferencia estadística en los pacientes que desarrollaron DBP y el grupo de casos que presentaron síndrome de escape aéreo (18).El uso de la ventilación mecánica sólo se empleo en el grupo de los casos, siendo el tiempo de utilización mayor a 7 días en el 72,7 % similar al estudio de Randazzo, donde se encontró que el apoyo ventilatorio a los recién nacidos pretérmino del grupo con DBP fue prestado en promedio por 10.7 días. Se usó surfactante pulmonar exógeno sólo en el 45,4% de los recién nacidos con DBP, porcentaje debajo de la cifra reportada por Zhang y colaboradores que fue de 71,4%. Los tipos de la displasia de los recién nacidos evaluados en este estudio fue de 45,4 % leves y 27,2 % leves y moderadas.

Tabla 2. Factores de riesgo del recién nacido con DBP

	<b>Casos (n=11)</b>	<b>Controles (n=11)</b>	<b>Total (n=22)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>				1
Masculino	6 (55%)	7 (64%)	13 (59%)	
Femenino	5 (45%)	4 (36%)	9 (41%)	
<b>Edad Gestacional (sem)</b>				1
30 o menos	1 (9%)	0	1 (5%)	
31-34	7 (64%)	8 (73%)	15 (68%)	
35-36	3 (27%)	3 (27%)	6 (27%)	
<b>Peso al nacer (gr)</b>				0,233
Menos de 1000	1 (9%)	1 (9%)	2 (9%)	
1001-1500	5 (45%)	9 (82%)	14 (64%)	
Mayor a 1500	5 (45%)	1 (9%)	6 (27%)	
<b>CFR</b>	5 (45%)	6 (55%)	11 (50%)	1
<b>Esteroides Prenatales</b>	5 (45%)	4 (36%)	9 (41%)	1
<b>RPM</b>				
24 o menos	3 (27%)	1 (9%)	4 (18%)	
25- 48	2 (18%)	0	2 (9%)	0,095
72 o más	1 (9%)	0	1 (5%)	
<b>Síndrome de escape aéreo</b>	5 (45%)	0	5 (23%)	0,035
<b>Soporte Ventilatorio</b>				0,001
nCPAP	3 (27%)	11 (100%)	14 (64%)	
nCPAP y VM	8 (63%)	0	8 (36%)	

CFR: Crecimiento fetal restringido; RPM: Rotura prematura de membranas

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

- No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a las características edad, tipo de parto y número de gestas de las madres de los recién nacidos con DBP, sin embargo se recomienda realizar otros estudios donde se analicen características socioeconómicas y demográficas, que puedan estar relacionadas con la aparición de la enfermedad en estudio.
- No hubo relación estadísticamente significativa para la aparición de DBP en los recién nacidos pretérminos que tuvieron crecimiento fetal restringido, esteroides antenatales y rotura prematura de membranas, por lo tanto se advierte que deben ejecutarse nuevas investigaciones de tipo prospectivo con poblaciones de mayor número o en diversos centros asistenciales, y así ampliar la población muestral.
- Los factores de riesgo para DBP identificados para la aparición de la enfermedad fueron síndrome de escape aéreo y el uso de ventilación mecánica más CPAP nasal por más de 7 días, por lo que se sugiere realizar protocolos de atención para el recién nacido pretérmino y de bajo peso, que incluyan la estrategia ENSURE, y así prevenir el uso de la ventilación mecánica de forma precoz y por tiempo prolongado.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Martin JA, Kung H, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, Sutton SR. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics* 2008;121(4):788-801.
2. Bancalari A. Actualización en Presentación y Patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2009;(3):213-224.

3. Winter P, Machteld A, Zimmermann L. Noninvasive respiratory support in newborns. *European Journal Pediatrics* 2010;(169):777-782.
4. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY: Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967.
5. Bancalari E, Abdenour G, Feller R, Gannon J: Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *J Pediatrics* 1979;(95):819-23.
6. Walsh M, Yao Q, Gettner P, et al: Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *Pediatrics* 2004;(114): 1305-11.
7. Sosenko I, Bancalari E. New developments in the presentation, pathogenesis, epidemiology and prevention of bronchopulmonary dysplasia. En: Polin R, Editor. *The newborn lung neonatology questions and controversies*. Philadelphia: El Servier; 2008
8. Abman S. Bronchopulmonary Dysplasia a vascular hypothesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1755-56
9. Groothuis J, Makari D. Definition and outpatient management of the very low-birth-weight infant with bronchopulmonary dysplasia. *Adv Ther* 2012;29(4):297-311.
10. Jobe A. Antenatal associations with lung maturation and infection. *Journal of Perinatology* 2005;25:31-35.
11. Speer C. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology* 2006;26:57-62.
12. Burón E, Blanco A, Garrote J, Oyagüez P, Fernández J. Citocinas y displasia broncopulmonar. *An Esp Pediatr* 1998;49:116-19.
13. Popova A, Bozyk P, Kelley J, Linn M, Goldsmith A, Schumacher R, et al. Isolation of tracheal aspirate mesenchymal stromal cells predicts bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2010 Oct;126:1127–33
14. Jobe A, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-29



15. Bancalari E. Pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. En: Polin R, Fox W, Abman S, Editores. Fetal and neonatal physiology. 4 ed. Vol 1. Philadelphia: El Servier; 2011. p. 1054-62
16. Wu S, Josseph T, Kamat M, Pyati S, Yeh T. Postnatal corticosteroid to prevent or treat chronic lung disease in preterm infants. *Neonatology Today* 2009 Nov;4:1-8.
17. Khilfeh M, Agrawal V, Yeh T. Pharmacological treatment and preventions of chronic lung disease in preterm infants. *Neonatology Today* 2010 Abr;5:1-8.
18. Rojas M, Rojas A, Lozano J, Rondón M and Charry L. Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors. *International Scholarly Research Network* 2012;685151, 9 pages doi:10.5402/2012/685151
19. Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica* 2009;(98):1400-1408.
20. Bjorklund L, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;(42):348–55.
21. Bohlin K, Bohaufs RK, Jarstrand C, Curstedt T, Blennow M, Robertson B. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. *Pediatr Res* 2005; (57):624–30.
22. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology* 2008;(94):190–6.
23. Jobe A. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;(8): 9–17.

24. Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stutzer B, Goetze-Speer B, Speer CP. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001;(31): 331–8.
25. Torday JS, Rehan VK. Developmental cell / molecular biologic approach to the etiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2007;(62): 2–7.
26. Friedman CH, Menchaca R, Baker M, Rivas C, Laberge R, et al. Bubble Nasal CPAP, Early Surfactant Treatment, and Rapid Extubation Are Associated With Decreased Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia in Very-Low-Birth-Weight Newborns: Efficacy and Safety Considerations. *Respiratory Care* 2013;(58):1134-1142.
27. Ehrenkranz R, Walsh M, Vohr B, et al., “Validation of the National Institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia”. *Pediatrics* 2005;(116):1353–1360
28. Tapia, J, Agost D, Alegria A. et al., “Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants”. *Jornal de Pediatria* 2006;(82):15–20.
29. Winter P, Machteld A, Zimmermann L. Noninvasive respiratory support in newborns. *European Journal Pediatrics* 2010;(169):777-782..
30. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS: Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; (8):63-71.
31. Randazzo A. Factores de riesgo en Displasia broncopulmonar. Hospital Central De Maracay. Septiembre 2011-septiembre 2012.
32. Zhang H, Fang J, Su H, Chen M. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at  $\leq 1500$  g (1999–2009). *Pediatrics International* 2011;53:915–920.
33. Kirpalani H, Millar D, Lemire B, Yoder B, Chiu A, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterms infants 2013;(369):611-620