

ARTÍCULO ORIGINAL

Epidemia de displasia broncopulmonar: incidencia y factores asociados en una cohorte de niños prematuros en Bogotá, Colombia

Juan G. Ruiz-Peláez^{1,2,3}, Nathalie Charpak⁴

¹ Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

² Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

³ Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Fundación Canguro, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Hay la percepción de que la frecuencia de displasia broncopulmonar en Bogotá ha aumentado notoriamente desde el año 2000. Este estudio estima su incidencia, la compara con datos históricos y describe factores asociados.

Materiales y métodos. Se ensambló una cohorte analítica de 12 instituciones de Bogotá en 2004. Los participantes eran prematuros de menos de 34 semanas de edad gestacional al nacer, sin malformaciones mayores. Los desenlaces estudiados fueron la incidencia y la gravedad de la displasia broncopulmonar. Se hizo una comparación estandarizada de incidencias con cohorte histórica (1994 a 1999).

Resultados. La mortalidad neonatal fue de 80/496 y la incidencia de displasia broncopulmonar, de 226/416 (54,3 %, IC_{95%}: 49,4-59,1). Los datos mostraron que nacer en una institución de baja mortalidad disminuía el riesgo de muerte (OR=0,308; IC_{95%}: 0,129-0,736), pero incrementaba el de displasia broncopulmonar moderada a grave (OR=1,797; IC_{95%}: 1,046-3,088). El riesgo de displasia broncopulmonar fue casi el doble del observado en la cohorte histórica (1994-1999) (RR=1,924; IC_{95%}: 1,686 a 2,196). El incremento fue uniforme en todas las edades gestacionales. El peso y la edad gestacional al nacer, la respiración mecánica, el retardo en el crecimiento intrauterino y el tipo de institución se asociaron independientemente con el desenlace de displasia broncopulmonar grave o muerte.

Conclusiones. La frecuencia de displasia broncopulmonar en Bogotá se ha incrementado por aumento en la supervivencia de niños más frágiles que si sobreviven, presentan secuelas respiratorias. Es probable que las prácticas de cuidado respiratorio agresivas y por debajo del nivel óptimo, asociadas con un reciente acceso irrestricto a la respiración mecánica en las unidades de recién nacidos en Bogotá, comprometan la calidad del cuidado respiratorio neonatal.

Palabras clave: prematuro, displasia broncopulmonar, método madre-canguro, salas cuna en hospital, estudios de cohortes, países en desarrollo.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i1.1463>

Bronchopulmonary dysplasia epidemic: Incidence and associated factors in a cohort of premature infants in Bogotá, Colombia

Introduction: There is a perception that bronchopulmonary dysplasia incidence has increased in Bogotá since 2000. This study estimates its incidence, compares it with historical data and describes associated factors.

Materials and methods: We carried out a prospective analytical cohort of preterm newborns ≤ 34 weeks of gestational age without major malformations from 12 health facilities from Bogotá in 2004. The main outcomes were incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia, which were compared with an historical cohort (1994-1999).

Results: Neonatal mortality was 80/496, and the bronchopulmonary dysplasia incidence was 54.3% (95% CI, 49.4–59.1). When controlling for type of institution (low and high mortality) it appeared that being born in an institution with low mortality decreased the risk for death (OR=0.308; 95% CI, 0.129-

Contribución de los autores:

Juan Gabriel Ruiz: diseño metodológico, incluida estrategia muestral y tamaño de muestra, identificación y definición de variables; supervisión de la calidad de registro de datos; estrategia y realización del procesamiento, análisis e interpretación de los datos.

Nathalie Charpak: proceso de diseño, identificación y especificación de variables; reclutamiento de las instituciones participantes; supervisión de los procesos de reclutamiento de sujetos y recolección de información; participación en procesamiento, análisis e interpretación de los resultados.

Ambos autores participaron en la preparación del manuscrito.

0.736) but increased the odds for moderate-severe bronchopulmonary dysplasia (OR=1.797; 95% CI, 1.046-3.088). The risk for bronchopulmonary dysplasia was higher than for the historical control cohort (RR=1.924; 95% CI, 1.686-2.196). Weight and gestational age at birth, mechanical ventilation, intrauterine growth restriction and type of institution (low vs. intermediate-high mortality) were independently associated with bronchopulmonary dysplasia of increasing severity or even death.

Conclusions: The frequency of bronchopulmonary dysplasia in Bogotá has increased markedly, and this cannot be explained solely by better survival of more fragile infants. Survivors—irrespective from gestational age— have more frequent and more severe respiratory sequels. Probably suboptimal aggressive respiratory care practices associated with a recent transition from restricted to almost universal access to mechanical ventilation in neonatal intensive care units in Bogota might be compromising the quality of neonatal respiratory care.

Key words: Infant, premature; bronchopulmonary dysplasia; kangaroo-mother care method; nurseries; hospitals; cohort studies; developing country.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i1.1463>

En 1967, Northway, *et al.* (1), describieron una enfermedad en niños prematuros llamada displasia broncopulmonar. Los hallazgos patológicos encontrados fueron bronquiolitis necrosante, daño endotelial e hipertensión pulmonar asociada, edema intersticial, infiltrados inflamatorios, alteraciones alveolares que alternaban entre la distensión excesiva y la atelectasia alveolar y fibrosis pulmonar (2). A medida que la supervivencia de niños más inmaduros aumentó y las prácticas respiratorias se hicieron más fisiológicas, el espectro de la enfermedad cambió (2) y se empezaron a utilizar términos tales como “displasia broncopulmonar atípica” (3) y “nueva displasia broncopulmonar” (4).

La displasia broncopulmonar se convirtió en sinónimo de dependencia del oxígeno, es decir, necesidad de oxígeno suplementario en un prematuro durante, al menos, 28 días (5). Los *National Institutes of Health* de los Estados Unidos (6) recomendaron utilizar el término ‘displasia broncopulmonar’ en lugar de ‘enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad’, con el fin de diferenciarla de otras condiciones pulmonares crónicas de la infancia y establecer criterios claros para definir la presencia y gravedad de la displasia broncopulmonar de acuerdo con la edad gestacional y los requerimientos de oxígeno. En este momento, el término ‘displasia broncopulmonar’ abarca un amplio espectro de hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos que, al parecer, han cambiado desde que la enfermedad fue descrita por primera vez (7).

Correspondencia:

Juan Gabriel Ruiz, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N° 40-62, piso 2, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 320 8320, extensión 2802
jruiz@javeriana.edu.co

Recibido: 11/11/12; aceptado: 19/07/13

En los países desarrollados, la displasia broncopulmonar ‘clásica’ solía presentarse en niños de 32 a 34 semanas de edad gestacional al nacer que habían sido ventilados por enfermedad de membrana hialina y que posteriormente desarrollaban dependencia del oxígeno (8,9). Esta situación es ahora infrecuente (10), posiblemente por el uso sistemático de corticosteroides antenatales (11), reemplazo de surfactante (12-14) y un soporte respiratorio más fisiológico (15).

En la actualidad, la mayoría de los casos de displasia broncopulmonar se presentan en prematuros muy inmaduros, particularmente en aquellos de 23 a 28 semanas de edad gestacional al nacer (8,10), que no habrían sobrevivido en el tiempo del reporte de Northway, *et al.* Estos prematuros inmaduros usualmente no presentan dificultad respiratoria significativa al nacimiento y más bien muestran una alteración y detención de la génesis alveolar normal. Jobe llamó a esta condición ‘nueva displasia broncopulmonar’ (16).

En países de medianos y bajos ingresos, la displasia broncopulmonar es más frecuente y más grave y se presenta en prematuros más maduros (17-19). Datos no publicados de dos centros de cuidado ambulatorio de niños prematuros en Bogotá, señalan que el número de niños dado de alta de las unidades de cuidado intensivo neonatal con necesidad de oxígeno se ha incrementado durante los últimos años. Dado que la mayoría de estos niños son mayores de 28 días, se les diagnostica como casos de displasia broncopulmonar.

Ante estas diferencias en la epidemiología del padecimiento, y debido a la información que sugería un acentuado incremento en la frecuencia de displasia broncopulmonar en Bogotá en años recientes, se decidió adelantar un estudio de

incidencia en una muestra de niños prematuros tratados en las 12 unidades de cuidado intensivo neonatal más grandes de Bogotá, con el fin de estimar la incidencia acumulada de displasia broncopulmonar en una cohorte de niños prematuros (≤ 34 semanas de edad gestacional al nacer), comparar los datos con una estimación de incidencia en una cohorte histórica (1994-1999) y explorar localmente los factores asociados a la displasia broncopulmonar.

Materiales y métodos

Estrategia y población de estudio

Se ensambló una cohorte prospectiva de recién nacidos vivos con edad gestacional al nacer de 34 semanas o menos, sin malformaciones mayores y cuyos padres aceptaron participar, a la cual se hizo seguimiento para determinar la supervivencia, al menos, por 28 días. En los supervivientes se evaluó la necesidad de recibir oxígeno durante 28 días o más. En esta cohorte prospectiva se buscaba estimar la incidencia de la dependencia del oxígeno (como definición de displasia broncopulmonar) y explorar la presencia de factores asociados. En un análisis suplementario se comparó esta incidencia con la incidencia documentada en una cohorte histórica integrada por prematuros nacidos antes de las 35 semanas de edad gestacional atendidos entre 1994 y 1999 en una de las instituciones participantes.

Tamaño de la muestra

Se esperaba una incidencia de displasia broncopulmonar de 20 % a partir de los datos locales publicados y no publicados. Para estimar la incidencia actual de displasia broncopulmonar dentro de un intervalo de confianza de 95 % con una amplitud no mayor a ± 4 %, se determinó que sería necesario reclutar entre 900 y 1.000 niños. Como la frecuencia observada de dependencia del oxígeno fue mucho mayor (alrededor de 55 %), el reclutamiento se suspendió después de haber incluido a 516 niños.

Desenlaces

Displasia broncopulmonar, definida como la necesidad de oxígeno suplementario (cualquier cantidad y duración diaria) a los 28 días de edad posnatal para mantener la saturación arterial sanguínea de oxígeno por encima de 89 %, en concordancia con los valores de referencia para la oximetría de pulso en Bogotá (2.640 metros por encima del nivel del mar) (19).

Displasia broncopulmonar leve en niños de menos de 32 semanas de edad gestacional al nacer, definida como el destete del oxígeno suplementario antes de la semana 36 de edad gestacional; y en niños con edad de 32 o más semanas de edad gestacional al nacer, destete del oxígeno suplementario antes de los 56 días de edad posnatal.

Displasia broncopulmonar moderada a grave en niños de más de 32 semanas de edad gestacional al nacer, definida como la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional; en niños de 32 o más semanas de edad gestacional al nacer, como la necesidad de oxígeno suplementario a los 56 días de edad posnatal.

Procedimiento

Las 14 unidades de cuidado intensivo neonatal más grandes de Bogotá fueron invitadas a participar y 12 de ellas aceptaron hacerlo. Durante el 2004, los observadores revisaron diariamente la lista de nacimientos y admisiones a estas unidades e invitaron a todos los niños potencialmente elegibles a participar. Después de obtener el consentimiento informado por escrito de los padres, se registró la información de base y se hizo seguimiento de todos los niños hasta conocer su desenlace vital y el estado de su dependencia del oxígeno. A los niños que egresaron antes de los 28 días de edad y seguían requiriendo oxígeno se les hizo seguimiento hasta determinar el momento de la discontinuación del oxígeno ya fuera en el centro de atención ambulatoria o telefónicamente.

La información pertinente fue recolectada diariamente durante la estancia hospitalaria, incluidos antecedentes perinatales, asfixia neonatal y resucitación, medidas antropométricas, condiciones respiratorias, uso de surfactante, administración de oxígeno y soporte respiratorio, condiciones y complicaciones pulmonares y no pulmonares intercurrentes, aporte hídrico y medicación. Los observadores del estudio no estaban involucrados en el cuidado clínico de los pacientes; sin embargo, realizaron, al menos, una medición de oximetría de pulso diaria en cada unidad. En el día 28 y al egreso se realizaron oximetrías de pulso dinámicas (despierto, dormido y alimentándose) para evaluar la necesidad de oxígeno suplementario.

El Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana aprobó tanto el protocolo de estudio como los formatos de consentimiento informado.

Procesamiento y análisis de datos

La información se recolectó en formatos previamente codificados y se verificó su calidad e integridad. Con el fin de identificar los factores asociados con la displasia broncopulmonar, se compararon los diversos grupos de niños sin displasia broncopulmonar y con ella de diferente gravedad. Para incluir a los niños con la forma más grave de la enfermedad, el análisis tuvo en cuenta a los pacientes que murieron antes de los 28 días de edad posnatal. Se computaron razones de momios (*odds ratio*) crudas y ajustadas (regresión logística binomial o multinomial según fuera apropiado) con intervalos de confianza (IC) de 95 %.

Resultados

Características generales de los niños estudiados

Durante el 2004 se identificaron 516 niños elegibles con 34 semanas de edad gestacional o menos. Veinte de ellos fueron remitidos a otras instituciones y a los 496 restantes se les incluyó e hizo seguimiento para determinar su estado

vital y dependencia del oxígeno; 80 murieron antes de alcanzar los 28 días de edad posnatal y se determinó la incidencia de displasia broncopulmonar en los 416 niños restantes. Doce más murieron después de los 28 días de edad y antes del egreso hospitalario para una tasa de mortalidad global de 92/496 (18,5 por 100 niños; IC_{95%}, 15,2-22,2) (figura 1).

Las 80 muertes ocurridas antes de los 28 días representan una tasa de mortalidad neonatal de 16,1 % (IC_{95%}, 13-19,7). En el cuadro 1 se presentan las tasas de mortalidad de acuerdo con la edad gestacional y el peso al nacer.

En el cuadro 2 se describen las características basales de los 416 niños supervivientes. De estos, 298 (71,6 %) desarrollaron alguna forma de dificultad respiratoria en las primeras 24 horas de vida y en la mayoría de los casos (238/298, 80 %) se hizo el diagnóstico de enfermedad de membrana hialina. Doscientos veinticinco niños (54,1 %) requirieron respiración mecánica asistida durante, al menos, un día.

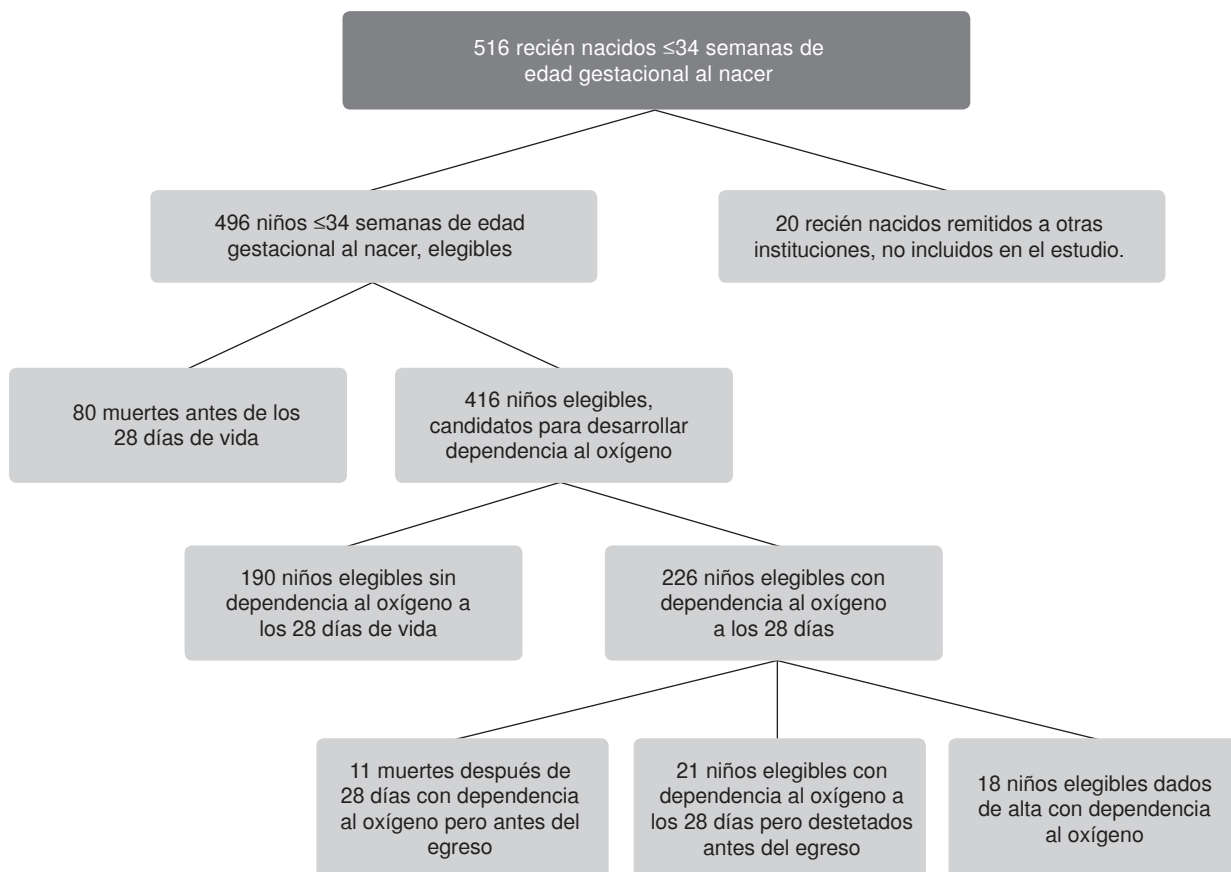


Figura 1. Diagrama de flujo de participantes incluidos en el estudio

Cuadro 1. Tasa de mortalidad neonatal (primeros 28 días de vida) según edad gestacional y peso al nacer

Edad gestacional (semanas)	Muertes n/N (%)	IC _{95%}
≤28	38/81 (46,9)	35,7-58,3
29 a 30	19/75 (25,3)	16-36,7
31 a 32	15/131 (11,5)	6,6-18,2
33 a 34	8/209 (3,8)	1,7-7,4
Peso (g)		
≤1.000	46/86 (53,5)	42,4-64,3
1.000 a 1.500	24/171 (14,0)	9,2-20,2
≥1.500	10/239 (4,2)	2-7,6

Incidencia de displasia broncopulmonar en supervivientes hasta, al menos, 28 días de edad posnatal

De los 226/416 (54,3 %; IC_{95%}, 49,4-59,2) supervivientes que desarrollaron displasia broncopulmonar, 70/416 (16%, IC_{95%}, 26,5-35,5) presentaron enfermedad moderada a grave. Solamente 129 casos contaron con un registro de diagnóstico clínico o radiológico de displasia broncopulmonar en la historia clínica y los casos restantes fueron considerados como hipertensión pulmonar (25 casos) o sin diagnóstico (79 casos); en consecuencia, si solamente se hubiera utilizado

el diagnóstico clínico o radiológico para determinar la frecuencia de displasia broncopulmonar, la incidencia se hubiera subestimado de forma radical (31 en lugar de 54,3 por 100 infantes).

Efecto de la institución participante

Las 12 unidades participantes diferían ampliamente en cuanto al número de pacientes admitidos, la tasa de mortalidad y la incidencia y gravedad de la displasia broncopulmonar. La incidencia de displasia broncopulmonar varió entre 11,9 y 76,9 %. Gran parte de las unidades con incidencias bajas de displasia broncopulmonar tenían tasas de mortalidad más altas: por ejemplo, una institución tuvo 5/57 casos de displasia broncopulmonar (la frecuencia más baja), pero 15/57 (26,3 %) muertes (la mortalidad más alta). Para explorar el efecto de esta heterogeneidad, las instituciones fueron agrupadas según la mortalidad neonatal observada en baja mortalidad (≤10 %) y alta mortalidad (≥10 %). Cinco instituciones de baja mortalidad contribuyeron con 187 niños al estudio, y siete unidades de alta mortalidad contribuyeron con 309 niños.

La frecuencia de asfixia neonatal fue similar en los dos tipos de institución. Sin embargo, los niños en las unidades de alta mortalidad recibieron de

Cuadro 2. Características basales de los 416 niños que sobrevivieron 28 días o más después del nacimiento.

Característica	Número ¹	%	Media ²	Mínimo-máximo
Edad de la madre (años)	—	—	26,76	14-45
Embarazos múltiples	52	12,5	—	—
Corticosteroides prenatales	252	60,6	—	—
Cesárea	304	73,1	—	—
Masculino	212	51,2	—	—
Peso al nacer (g)	—	—	1.560	600-2.540
Distribución de peso al nacer (g)			—	—
<1.000	40	9,6		
1.000 a 1.499	149	35,9		
≥1.500	227	54,5		
Edad gestacional (semanas)	—	—	31,9	23-34
Distribución de edad gestacional (semanas)				
≤28	43	10,3		
29 a 30	57	13,7		
31 a 32	115	27,6		
33 a 34	201	48,3		
Apgar 1 minuto ≤3	74	17,8	—	—
Administración de oxígeno al nacer				
Ninguno	32	8		
Flujo libre	194	46,6		
Bolsa y máscara	115	27,6		
Tubo endotraqueal	61	14,7		
Datos faltantes	14	3,4		
Dificultad respiratoria en las primeras 24 horas				
Total	298/416	71,6		
Enfermedad de membrana hialina	239/298	80		
Otros	59/298	20		

¹ Las variables discretas que se resumen con frecuencias absolutas y relativas (%) se incluyen aquí.

² Las variables continuas que se resumen con medias, máximos y mínimos se incluyen en esta columna

manera más frecuente y prolongada resucitación respiratoria al nacer y una proporción mayor desarrolló dificultad respiratoria después del nacimiento, con mayor incidencia de barotrauma. Al combinar en una sola categoría los casos de displasia broncopulmonar moderada a grave y a los pacientes fallecidos antes del día 28 (desenlace de displasia broncopulmonar grave o muerte), las proporciones en los dos tipos de institución fueron similares (44,9 % vs. 49,2 % en instituciones de baja y alta mortalidad, respectivamente). Así, los niños más inmaduros, menos saludables, que tenían mayor probabilidad de desarrollar displasia broncopulmonar grave tuvieron más probabilidades de sobrevivir en las instituciones de baja mortalidad, contribuyendo, por tanto, a una mayor frecuencia de displasia broncopulmonar moderada a grave, mientras que en las instituciones de alta mortalidad la frecuencia de displasia broncopulmonar grave fue menor, presumiblemente porque esos sujetos tenían más probabilidades de fallecer.

Incremento en la incidencia

Para explorar si en realidad la incidencia de displasia broncopulmonar estaba aumentando, se compararon los datos de la cohorte de 2004 con una cohorte histórica de 4.542 prematuros de 34 o menos semanas de edad gestacional al nacer, atendidos entre los años 1994 y 1999 en una de las instituciones participantes. De estos, 450 fallecieron antes de cumplir 28 días y los restantes 4.092 sobrevivieron y en ellos se determinó la frecuencia de displasia broncopulmonar.

En esta cohorte histórica se definió la dependencia del oxígeno como la necesidad de uso de oxígeno suplementario a la semana 36 de gestación o a los 28 días de edad posnatal, definición que puede sobreestimar la frecuencia de displasia broncopulmonar, sobre todo en prematuros mayores de 32 semanas de edad gestacional al nacer. A pesar de este hecho, hubo una elevación clara y significativa de displasia broncopulmonar en la cohorte de 2004: 226 casos en 416 supervivientes (54,3 %) contra 1.095 casos en 4.092 supervivientes (26,8 %) en la cohorte histórica ($p < 0,0001$). La edad gestacional promedio en la cohorte de 2004 fue de 31,4 semanas ($IC_{95\%}$, 31,2-31,6) y en la histórica fue de 31,9 semanas ($IC_{95\%}$, 31,7- 31,9) ($p < 0,0001$).

Una explicación plausible sería que en la cohorte actual los prematuros muy inmaduros sobrevivieran con más frecuencia (de ahí la ligera

disminución en la edad gestacional promedio) y la mayor susceptibilidad a desarrollar displasia broncopulmonar explicaría el incremento. Para evaluar dicha hipótesis se compararon entre las dos cohortes tanto el riesgo de displasia broncopulmonar como la mortalidad según estrato de edad gestacional. Las razones del riesgo de mortalidad (globales y específicas por edad gestacional) fueron ligeramente mayores en la cohorte de 2004, haciendo muy improbable que se pueda atribuir el incremento reciente en el riesgo de displasia broncopulmonar al aumento en la supervivencia (cuando, de hecho, la supervivencia es ligeramente inferior).

La probabilidad de desarrollar displasia broncopulmonar fue mayor en la cohorte de 2004, tanto de manera global como en cada estrato de edad gestacional. La relativa mayor frecuencia de displasia bronco-pulmonar en el 2004 no dependió de un mayor número de casos debido a una mayor frecuencia de niños inmaduros, pues todos los estratos de edad gestacional contribuyeron a dicho incremento (cuadro 3.)

Hay, sin embargo, un problema en esta comparación: los niños de la cohorte actual (2004) provienen de instituciones diferentes, con riesgos de mortalidad y de displasia broncopulmonar diversos (véase la sección anterior sobre el efecto de la institución participante), mientras que los de la cohorte histórica fueron reclutados en una sola institución que formaría parte del grupo de las de baja mortalidad tanto en 1994-1999 como en 2004. Es plausible que tanto las diferencias en mortalidad como en incidencia de displasia broncopulmonar se originen en la heterogeneidad de la cohorte de 2004 (instituciones de baja y alta mortalidad), en tanto que el referente histórico era homogéneo y clasificaba como institución de baja mortalidad.

Cuadro 3. Riesgos relativos de displasia broncopulmonar en la cohorte actual y la histórica según categorías de edad gestacional al nacer.

Edad gestacional (semanas)	Riesgo relativo de desarrollar displasia broncopulmonar (cohorte actual/histórica)	$IC_{95\%}$
≤28	1,747	1,518 a 2,009
29 a 30	1,991	1,707 a 2,232
31 a 32	2,142	0,935 a 2,523
33 a 34	1,872	1,528 a 2,293
Global*	1,945	1,770 a 2,137

*Estimador de la razón de Mantel-Haenszel
Heterogeneidad: $\chi^2 = 3,550$; grados de libertad: 3; $p = 0,314$.

Con el fin de evaluar este posible factor de confusión se realizó un modelo de regresión logística incondicional para identificar factores asociados con el exceso de mortalidad observado en 2004 y controlar potenciales factores de confusión o modificadores de efecto. Si bien la edad gestacional al nacer, la presencia de restricción de crecimiento intrauterino y el sexo se asociaron independientemente con el riesgo de morir, no generaron confusión en cuanto a la asociación entre cohorte y mortalidad: los OR tanto crudos como ajustados fueron muy similares (OR crudo de morir según cohorte: 1,63; IC_{95%} 1,31-2,03; OR ajustado: 1,5; IC_{95%} 1,120-2,013).

El factor “institución de alta mortalidad”, por su parte, explica el exceso de mortalidad documentado en la cohorte de 2004: el OR de mortalidad según tipo de institución fue 3,542 (IC_{95%} 1,79-7,00 –alta mortalidad *versus* baja mortalidad–), y al tener en cuenta la contribución de este factor para ajustar el OR de mortalidad entre la cohorte 2004 y la cohorte 1994-1999, este cayó hasta 0,60 (IC_{95%} 0,32-1,11). Esto significa que en las unidades neonatales de baja mortalidad hubo una disminución de la mortalidad en 2004 que bordeó la significación estadística. Por este motivo se decidió restringir la comparación entre la cohorte actual y la histórica a las instituciones clasificadas como de baja mortalidad.

Al realizar este análisis hubo una reducción en la mortalidad (ajustada por edad gestacional) de 40 %, lo cual es congruente con la conjetura de que el aparente aumento en la frecuencia de displasia broncopulmonar pueda atribuirse, al menos en parte, a la mejoría en la proporción de supervivencia de niños más frágiles. Además, al computarse el RR para displasia broncopulmonar (controlando por edad gestacional) se demostró un incremento neto de casi el doble en la frecuencia de displasia broncopulmonar en 2004 comparado con la cohorte histórica (1,92, IC_{95%} 1,69-2,19).

Dado que después de controlar la potencial confusión por el efecto de la heterogeneidad de las instituciones en la cohorte de 2004 se presentó un incremento en la displasia broncopulmonar y una disminución en la mortalidad neonatal (28 días), se decidió intentar cuantificar qué proporción del aumento en la incidencia de displasia broncopulmonar podría atribuirse al incremento en la supervivencia de los más susceptibles y cuánto del exceso de riesgo seguía sin explicación. En consecuencia,

Cuadro 4. Riesgos relativos de displasia broncopulmonar o fallecimiento en la cohorte actual (solo instituciones de baja mortalidad) y en la histórica (baja mortalidad) según categorías de edad gestacional al nacer

Edad gestacional (semanas)	Riesgo relativo de desarrollar displasia broncopulmonar (cohorte actual/histórica)	IC _{95%}
≤28	1,380	1,303 a 1,461
29 a 30	1,792	1,557 a 2,063
31 a 32	1,916	1,578 a 2,420
33 a 34	1,435	1,037 a 1,984
Global*	No reportado	-

**El estimador de la razón de Mantel-Haenszel no se reporta debido a la presencia de interacciones significativas entre cohorte y estratos de edad gestacional. Se usan riesgos relativos específicos por estrato. Heterogeneidad: $\chi^2=5,406$; grados de libertad: 3; $p<0,00001$.

se calcularon los RR de presentar el desenlace combinado “muerte o displasia broncopulmonar” en la cohorte de 2004 y en la histórica.

Si la totalidad del exceso de riesgo dependiera de la disminución en la mortalidad, se esperaría que la frecuencia global de muerte o displasia broncopulmonar no cambiara entre la cohorte histórica y la actual (los supervivientes de 2004 que hubieran muerto en la cohorte histórica desarrollarían displasia broncopulmonar en la cohorte actual). Después de controlar por el efecto de la disminución en la mortalidad, quedó un exceso de riesgo de displasia broncopulmonar no explicado que correspondería a otro origen relacionado con factores de riesgo diferentes de la supervivencia de los más frágiles (cuadro 4).

Factores asociados con displasia broncopulmonar

Se realizó un análisis bivariable que no encontró asociaciones entre las variables demográficas y el riesgo de displasia broncopulmonar. El cuidado prenatal y los eventos prenatales se distribuyeron uniformemente entre los niños con displasia broncopulmonar y sin ella, excepto el sufrimiento fetal agudo que fue más frecuente en niños con displasia broncopulmonar: 43/181 (23,8 %) Vs. 79/211 (37,4 %) ($p=0,004$).

La mayoría de las diferencias se encontraron en la frecuencia, la gravedad y el manejo de los eventos neonatales. Los niños con displasia broncopulmonar presentaron frecuencias más elevadas de asfixia neonatal, requirieron con más frecuencia e intensidad resucitación cardiaca y respiratoria en el momento del parto y tuvieron una probabilidad mayor de requerir cuidado intensivo.

Aunque la incidencia de dificultad respiratoria inmediatamente después del nacimiento fue similar en todas las unidades, los prematuros con displasia broncopulmonar subsecuente recibieron surfactante y fueron ventilados más frecuentemente y por más tiempo, recibieron más ciclos de corticosteroides posnatales y tuvieron estancias hospitalarias más largas, también presentaron más episodios de infecciones hospitalarias (quizá asociados a hospitalización y respiración prolongadas) y una incidencia mucho más alta de barotrauma (17 % Vs. 2,6 %). Después de ajustes realizados por medio de regresión logística, las únicas variables independientemente asociadas con displasia broncopulmonar fueron el peso y la edad gestacional al nacer, la respiración mecánica y la administración posnatal de corticosteroides.

Aunque la frecuencia global de displasia broncopulmonar fue casi idéntica en instituciones de baja y alta mortalidad, la distribución de la gravedad (tomando las muertes neonatales como la forma más grave de displasia broncopulmonar) fue acentuadamente diferente: la tasa de supervivencia más alta en instituciones de baja mortalidad estaba acompañada por más casos de displasia broncopulmonar moderada a grave. Teniendo en cuenta que la gravedad de la enfermedad cambia el tipo y la magnitud de la asociación con potenciales predictores de displasia broncopulmonar, los análisis previos se repitieron al contemplar la gravedad de la displasia broncopulmonar como una variable de desenlace clasificada como no displasia broncopulmonar, displasia broncopulmonar leve o displasia broncopulmonar moderada-grave y muerte neonatal. Se desarrolló un modelo de regresión logística multinomial que identificó cinco variables independientemente asociadas con displasia broncopulmonar de gravedad creciente: peso y edad gestacional al nacer, presencia y duración de respiración mecánica, retardo del crecimiento intrauterino y tipo de

institución (baja Vs. alta mortalidad). Nuevamente, después de controlar factores de confusión, ser atendido en una institución de baja mortalidad disminuyó el riesgo de muerte neonatal pero incrementó la probabilidad de desarrollar displasia broncopulmonar moderada a grave (cuadro 5).

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio difieren notablemente de los reportados en países de altos ingresos, tanto en lo que respecta a la frecuencia de displasia broncopulmonar como a las características de los recién nacidos afectados. Asimismo, la incidencia de displasia broncopulmonar excede ampliamente a la reportada en otros países de ingresos medios (18, 20-22). Los niños estudiados fueron atendidos en las unidades neonatales más grandes de Bogotá. Dado que todos los recién nacidos vivos menores de 35 semanas de edad gestacional eran elegibles, y ninguna de las familias rehusó su participación, la incidencia reportada no puede atribuirse a sesgos de selección; tampoco puede atribuirse a un sobrediagnóstico de la dependencia del oxígeno, ya que los observadores del estudio verificaron con pruebas fisiológicas (oximetría dinámica estandarizada) que los niños verdaderamente requirieran oxígeno suplementario.

Los casos encontrados de displasia broncopulmonar en este estudio incluyen prematuros nacidos entre las 32 y 34 semanas de edad gestacional; tales casos rara vez se ven en los países desarrollados. La frecuencia de displasia broncopulmonar observada fue muy alta (alrededor de 57 % de los niños nacidos a las 31-32 semanas de edad gestacional y cerca de 36 % para aquellos nacidos entre las 33-34 semanas); además, predominaron los casos moderados o graves. Este estimativo probablemente refleja la verdadera incidencia de la displasia “atípica” o “nueva” junto con la supuestamente desaparecida displasia típica o clásica.

Cuadro 5. Razones de momios (OR) ajustadas para DBP leve, DBP moderada a grave y muerte neonatal comparadas con las de sobrevivientes sin DBP para factores asociados en el análisis bivariado (regresión logística multinomial)

Factor	Displasia broncopulmonar leve OR (IC _{95%})	Displasia broncopulmonar moderada o grave OR (IC _{95%})	Muerte OR (IC _{95%})
Edad gestacional al nacer (semanas)	0,950 (0,746-1,209)	0,667 (0,541-0,823)	0,567 (0,438-0,733)
Respiración mecánica (días)	1,199 (1,087-1,324)	1,174 (1,065-1,294)	1,072 (0,964-1,191)
Peso al nacer (hg)	0,835 (0,740-0,941)	0,879 (0,790-0,978)	0,750 (0,641-0,878)
Cuidado en instituciones de baja mortalidad	0,906 (0,481-1,706)	1,797 (1,046-3,088)	0,308 (0,129-0,736)
Retardo del crecimiento intrauterino	1,151 (0,417-3,178)	2,881 (1,202-6,907)	2,418 (0,812-7,200)

Una explicación posible es que la combinación de una ubicación a gran altitud por encima del nivel del mar y prácticas clínicas neonatales por debajo del nivel óptimo (inadecuada utilización de corticosteroides prenatales, surfactante y soporte respiratorio) aumente el riesgo de displasia broncopulmonar en niños prematuros nacidos en Bogotá. La disminución en la población infantil secundaria a tasas de mortalidad relativamente altas, especialmente para los niños más inmaduros con mayor susceptibilidad para displasia broncopulmonar, puede explicar en alguna medida la tasa relativamente baja de displasia broncopulmonar observada en Bogotá durante la década de los 90.

De acuerdo con esta hipótesis, el incremento en la incidencia que documentamos en la década del 2000 puede reflejar simplemente el incremento en la supervivencia, sin modificaciones significativas en otras variables. Las diferencias en la incidencia de displasia broncopulmonar moderada a grave entre instituciones de baja y alta mortalidad podría apoyar esta interpretación. En las instituciones con baja mortalidad el número de muertes disminuye a expensas de presentaciones más graves de displasia broncopulmonar en los supervivientes, fenómeno descrito en otros países como Corea (18). Sin embargo, la incidencia global de displasia broncopulmonar es similar en los dos tipos de instituciones, y esto sugiere que en las instituciones de alta mortalidad se ha presentado un incremento en la incidencia de displasia broncopulmonar que no puede explicarse por una mayor supervivencia de niños más frágiles (que mueren más frecuentemente en estas instituciones).

La etiología de la displasia broncopulmonar ha sido materia de controversia desde su descripción inicial. Northway, *et al.*, la atribuían a inmadurez pulmonar y toxicidad del oxígeno (1,23), mientras que otros grupos consideraban como causa principal la lesión mecánica a los pulmones (24). La contribución de la toxicidad del oxígeno y del trauma por respiración asistida no ha sido explicada (8), aunque algunos experimentos en modelos animales muestran que los cambios patológicos típicos de la displasia broncopulmonar clásica se presentan con la administración de oxígeno al 100 % (25). La infección intrauterina también ha sido relacionada con el incremento en la incidencia de displasia broncopulmonar (26). Recientemente se ha invocado la susceptibilidad genética al trauma ocasionado por la prematuridad, la elevada tensión parcial de oxígeno y la exposición prematura de la vía aérea al intercambio gaseoso (27).

Ninguno de estos factores explicaría el incremento observado en la incidencia de displasia broncopulmonar en Bogotá. La alta frecuencia de intubación temprana, el acceso casi ilimitado a respiración mecánica (que no estaba disponible para todos los niños en los años 90 en Bogotá), el uso insuficiente de surfactante profiláctico y terapéutico y la tolerancia a períodos prolongados de hiperoxia pueden haber contribuido al incremento en la frecuencia de displasia broncopulmonar en nuestro estudio. Las prácticas no fisiológicas de respiración también pueden jugar un papel. Al parecer, los médicos tratantes aceptan y manejan la dependencia del oxígeno como una molestia menor; tanto es así que durante el estudio se evidenció que el diagnóstico de displasia broncopulmonar con base en la dependencia del oxígeno por 28 o más días (documentada en una alta proporción de pacientes con displasia broncopulmonar) no se registraba en las historias clínicas de los participantes.

Después del advenimiento del acceso ilimitado a respiración mecánica en Bogotá parecería ser que en muchas de las instituciones participantes se considerara el soporte respiratorio no invasivo, particularmente la presión positiva continua en la vía aérea, como una práctica por debajo del nivel óptimo, mientras que la respiración mecánica parecería reconocerse como un marcador de sofisticación tecnológica y cuidado óptimo.

Esta percepción puede estar asociada a una insuficiente experiencia para brindar una respiración mecánica de alta calidad, a la heterogeneidad en las prácticas de atención y a las variaciones en el tipo y entrenamiento del personal encargado del manejo de los respiradores. También se documentó una tendencia a intubar a los niños de manera temprana (por ejemplo, para la administración de surfactante), y una vez intubados, a retrasar el retiro del tubo después del procedimiento y entonces proseguir con la respiración mecánica. Además, en la mayoría de las instituciones participantes se presentaron casos en los que los niños no recibieron gases apropiadamente humidificados y tibios a través de la respiración mecánica, intubación o presión positiva continua en la vía aérea nasal, y no todos los parámetros importantes para respiración fueron monitorizados. Estas observaciones son consistentes con la hipótesis de que la transición de un medio en donde había gran restricción en el acceso a respiración mecánica a la situación de Bogotá después del año 2000, en que la disponibilidad de medios de respiración mecánica neonatal es casi

universal sin que esta se haya acompañado en todos los casos de aseguramiento de la calidad en la provisión del servicio y de suficiente personal apropiadamente calificado para su manejo óptimo, podría estar comprometiendo la calidad del cuidado. Es clara, entonces, la necesidad de incrementar la conciencia sobre los factores de riesgo, el efecto de las prácticas clínicas y el reconocimiento temprano de la displasia broncopulmonar entre el personal de salud en la unidades de cuidado neonatal.

Agradecimientos

Reconocemos las contribuciones del personal del Programa Madre Canguro y de Sylvia Motta, quien coordinó el trabajo de campo, y la recolección y registro de datos. También agradecemos a Fabián Gil, del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, por sus valiosos comentarios y sugerencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de intereses que pueda comprometer nuestra imparcialidad en la conducción y análisis de este estudio.

Financiación

Este proyecto de investigación fue financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias, proyecto 545-2002, Código 22880413000.

Referencias

- 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
- Bancalari E, Claure N, Sosenko IR.** Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003;8:63-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S1084-2756\(02\)00192-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1084-2756(02)00192-6)
- Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL.** Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics.* 1999;103:759-65.
- Jobe AH.** The New BPD. *Neo Reviews.* 2006;7:e531-e45. <http://dx.doi.org/10.1542/neo.7-10-e531>
- Bancalari E, Claure N.** Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:164-70. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2006.05.002>
- Jobe AH, Bancalari E.** Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
- Ambalavanan N, Carlo WA.** Bronchopulmonary dysplasia: New insights. *Clin Perinatol.* 2004;31:613-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2004.05.003>
- Tanswell AK, Jankov RP.** Bronchopulmonary dysplasia: One disease or two? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1-2. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2210005>
- Hodgman JE.** Relationship between Wilson-Mikity syndrome and the new bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2003;112:1414-5.
- Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B.** Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:115-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.026>
- Roberts D, Dalziel S.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004454. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub2>
- McColley SA.** Bronchopulmonary dysplasia. Impact of surfactant replacement therapy. *Pediatr Clin North Am.* 1998;45:573-86.
- Kresch MJ, Clive JM.** Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol.* 1998;18:276-83.
- Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Krueyer L, O'Shea TM.** Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: A North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104:1345-50. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.104.6.1345>
- Jobe AH, Ikegami M.** Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13:124-9.
- Jobe AH.** The new BPD: An arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46:641-3.
- Abrams SA.** Chronic pulmonary insufficiency in children and its effects on growth and development. *J Nutr.* 2001;131:938S-41S.
- Choi CW, Kim BI, Kim EK, Song ES, Lee JJ.** Incidence of bronchopulmonary dysplasia in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012;27:914-21. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2012.27.8.914>
- Palomino MA, Morgues M, Martinez F.** Management of infants with chronic lung disease of prematurity in Chile. *Early Hum Dev.* 2005;81:143-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.12.003>
- Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, 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. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1431>
- Cunha GS, Mezzacappa FF, Ribeiro JD.** Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:550-6.
- Gonzaga AD, Duque Figueira BB, Sousa JM, de Carvalho WB.** Duration of mechanical ventilation and development of bronchopulmonary dysplasia. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53:64-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302007000100022>
- Bonikos DS, Bensch KG, Northway WH, Jr., Edwards DK.** Bronchopulmonary dysplasia: The pulmonary pathologic sequel of necrotizing bronchiolitis and pulmonary fibrosis.

- Hum Pathol. 1976;7:643-66. [http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(76\)80077-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(76)80077-9)
24. **Taghizadeh A, Reynolds EO.** Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol.* 1976;82:241-64.
25. **Chang LY, Subramaniam M, Yoder BA, Day BJ, Ellison MC, Sunday ME, et al.** A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:57-64. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200203-232OC>
26. **Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T.** Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F8-17. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.210187>
27. **Somaschini M, Castiglioni E, Volonteri C, Cursi M, Ferrari M, Carrera P.** Genetic predisposing factors to bronchopulmonary dysplasia: preliminary data from a multicentre study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl.4):127-30. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.714995>