



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

“Incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo”

Tesis para obtener el título de subespecialidad en Neonatología

PRESENTA:

Dra. Patricia Alonso Juárez.

Residente de Neonatología

Asesor de tesis: Dra. Jeannette Cortés Miranda.

Médico Pediatra Neonatóloga.

Asesor metodológico: Dra. Lorena Padilla Martínez

Médico Pediatra-Maestra en Ciencias.

Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla; febrero 2021.

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla, bajo la dirección de la Dra. Jeannette Cortés Miranda y la Dra. Lorena Padilla Martínez con el título; “Incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo” en el periodo comprendido del 1° de julio 2019 al 30 de junio 2020 de la Dra. Patricia Alonso Juárez, hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

Dra. Jeannette Cortés Miranda

Asesor Experto

Médico Neonatólogo Pediatra

Dra. Lorena Padilla Martínez

Asesor Metodológico

Médico Pediatra-Maestra en Ciencias

Dr. Ary Pérez Jaramillo

Jefe del área de Neonatología

Médico Neonatólogo Pediatra

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mis padres y hermanos.

Jamás alcanzarían las palabras de agradecimiento y acciones de amor para poder corresponder todo su apoyo. Los amo inmensamente.

CONTENIDO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES GENERALES.....	4
INCIDENCIA.....	4
CLASIFICACIÓN	5
LA DBP FISIOLÓGICA.....	6
LA VIEJA DBP.....	7
LA NUEVA DBP.....	7
FACTORES DE RIESGO.....	7
CUADRO CLÍNICO.....	9
MECANISMOS DE LESIÓN EN LA DBP	10
PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR	11
TRATAMIENTO.....	14
PRONÓSTICO	16
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO.....	16
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
OBJETIVOS	23
OBJETIVO GENERAL.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
ASPECTOS ÉTICOS.....	26
RESULTADOS.....	27
VARIABLES DEMOGRÁFICAS EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	28
EVOLUCIÓN VENTILATORIA DE LOS RNP DE AMBOS GRUPOS	33
INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR	34
CORRELACIONES.....	35
OTRAS CORRELACIONES.....	36
COMORBILIDADES ASOCIADAS A PREMATUREZ.....	37

DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES.....	42
ANEXOS	43
REFERENCIAS.....	45

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Presión positiva continua de la vía aérea)
DBP	Displasia broncopulmonar
EG	Edad gestacional
EHE	Enfermedad hipertensiva del embarazo
ENG	Endoglina
EP	Esteroides prenatales
FiO ₂	Fracción inspiratoria de oxígeno
HTAP	Hipertensión arterial pulmonar
LISA	Less Invasive Surfactant Administration (Administración de surfactante mínimamente invasiva)
O ₂	Oxígeno
ON	Óxido nítrico
PCA	Persistencia del conducto arterioso
PE	Preeclampsia
PIGF	Placental Growing Factor (Factor de crecimiento placentario)
RN	Recién nacido
RNP	Recién nacido prematuro
ROP	Retinopatía del prematuro
SaO ₂	Saturación de oxígeno
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
sFlt-1	Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms)
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
VEGF	Vascular Endotelial Growth Factor (Factor de crecimiento vascular endotelial)
VEGFR-1	Vascular Endotelial Growth Factor Receptor-1 (Receptor-1 de factor de crecimiento vascular endotelial)

RESUMEN

“Incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo”.

INTRODUCCIÓN: La displasia broncopulmonar (DBP) es una complicación frecuente en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer derivada principalmente de la inmadurez pulmonar.

OBJETIVO: Determinar la incidencia de DBP en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación hijos de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo en el Hospital de la Mujer Puebla.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio comparativo, observacional, longitudinal, prospectivo, homodémico. Del 1 de julio de 2019 al 30 de junio de 2020. Ingresaron los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación hijos de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo y normotensas. Los datos fueron analizados con estadística paramétrica, t de Student y Chi-cuadrada, una $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS: Se estudiaron 110 pacientes, 27 fueron hijos de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo (grupo estudio) y 83 hijos de madres normotensas (grupo control). La incidencia de DBP en menores de 32 SDG en el grupo estudio fue del 74.1 % mientras que en el grupo control fue del 80.7 %, $p=0.58$, RR 0.68, IC 0.24-1.8. La incidencia de DBP fue inversamente proporcional a la edad gestacional y peso bajo al nacer. El 100 % de los menores de 28 SDG y con un peso menor de 1000 g al nacimiento presentaron algún grado de DBP.

CONCLUSIÓN: No se encontró relación entre la presencia de enfermedad hipertensiva del embarazo y el desarrollo de DBP. Se corroboró que los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación pulmonar son la prematurez, peso bajo al nacimiento y uso de oxígeno al igual que lo reporta la literatura.

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las pocas enfermedades de la medicina neonatal que ha seguido evolucionando desde su primera descripción hace 50 años. Los avances en la medicina como los esteroides prenatales y la terapia con surfactante exógeno han reducido significativamente la mortalidad neonatal y los límites de viabilidad para bebés prematuros (1,2).

Aunque la incidencia de DBP sigue siendo alta, especialmente en lactantes de muy bajo peso al nacer, el cuadro clínico se ha convertido en una enfermedad más leve, con baja mortalidad pero con morbilidades significativas (1,2). Esta enfermedad ocurre en casi la mitad de los prematuros extremos (<28 semanas) que egresan de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (1).

La DBP ocurría en los prematuros de mayor edad gestacional debido a que la sobrevivencia de los más inmaduros era muy baja; a esa DBP se le ha denominado la forma "clásica" (1). La nueva DPB, llamada así por los avances en medicina neonatal, es el resultado de interacciones entre un mal desarrollo del pulmón, disminución de la alveolarización, alteración en el desarrollo vascular, lesión por factores pre y posnatales, factores patógenos y procesos reparadores en el pulmón (1,2). Una limitación es la incapacidad de clasificar a los bebés que mueren por insuficiencia respiratoria antes de las 36 semanas de edad posmenstrual. Estos niños reflejan un conjunto significativo de recién nacidos extremadamente prematuros que tienen más probabilidades de tener mayor riesgo de desarrollar DBP si sobrevivieran (3).

Las intervenciones preventivas como células madre mesenquimales, exosomas, inmunomoduladores y factores de crecimiento, se encuentran en la etapa preclínica. Los desafíos futuros incluyen encontrar formas de definir la DBP en función de la gravedad de la patología pulmonar, que puede predecir mejor los resultados a largo plazo, el desarrollo de predictores de enfermedades pulmonares y búsqueda de estrategias de gestión además de prevención innovadora y basada en la evidencia (2).

ANTECEDENTES GENERALES

La displasia broncopulmonar (DBP), descrita por el radiólogo William Northway en 1967, es una de las secuelas más importantes de la prematuridad. Es un proceso complejo de origen multifactorial que interfiere en el desarrollo del árbol respiratorio inferior y conduce a una enfermedad pulmonar crónica, la cual se presenta en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria, tratados con alta concentración de oxígeno y/o ventilación mecánica. Esta patología ha sido objeto de numerosas revisiones para adaptarse a diferentes criterios. En 1978, una definición clínica basada en la dependencia de oxígeno a los 30 días con alguna anomalía radiográfica fue propuesta y ampliamente utilizada (1,4).

En 1988, Shennan informó que el uso de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual tuvo una mayor precisión para predecir problemas respiratorios a largo plazo que a los 28 días de edad. En 2001, un taller realizado por el Instituto Nacional de Salud de Norteamérica (NIH) propuso definir a la DBP como el uso de oxígeno a los 28 días y la clasificó en 3 niveles de gravedad (leve, moderada y grave) según el uso de oxígeno y/o apoyo a las 36 semanas posmenstruales. Se realizó una prueba de reducción de oxígeno también recomendado para confirmar el diagnóstico comentada más adelante (1,4).

INCIDENCIA

La DBP afecta de 10 000 a 15 000 bebés anualmente en los Estados Unidos. Aproximadamente el 40% de los pacientes con peso extremadamente bajo al nacer (<1000 g) desarrollan DBP (5). La incidencia general de DBP en los bebés nacidos entre 24 a 28 semanas de edad gestacional es entre 48 y 68 % y entre las semanas 28 a 32 es del 15 %, con una incidencia inversamente proporcional con la edad gestacional. En el año 2017 Foglia reportó que actualmente del 25 al 40 % de los pacientes sobrevivientes de muy bajo peso al nacer cursan con DBP (1,6). En México, la prevalencia de recién nacidos pretérmino (RNP) es de un 10 % de los recién nacidos (RN), de los cuales un 8 a 12 % son de muy bajo peso al nacer, menos de 1200 g o menor de 32 semanas de gestación (SDG), por lo que esta población es susceptible de desarrollar DBP, como una secuela de los que sobreviven en UCIN (7). La DBP es ahora poco frecuente entre los recién nacidos

que pesan > 1200 g o > 30 semanas de gestación. Con los avances en la atención neonatal, cada vez más bebés cuyo peso al nacer es menor a 1 kg y que haya nacido de menos de 28 semanas de gestación están sobreviviendo y se les diagnostica DBP (5).

CLASIFICACIÓN

En una revisión del 2001, Jobe y Bancalari miembros del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América, propusieron criterios de diagnóstico basados en la gravedad para la DBP (3) (tabla 1).

Tabla 1. Grados de severidad según edad posnatal, necesidad de oxígeno y edad gestacional al nacer.

Grado-severidad	Necesidad de O₂ según edad gestacional al nacer
Leve	<p><u>RNPT <32 semanas al nacer.</u> Necesidad de O₂ suplementario > 28 días, pero en aire ambiente a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><u>RNPT >32 semanas al nacer.</u> Necesidad de O₂ suplementario a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes.</p>
Moderado	<p><u>RNPT <32 semanas al nacer.</u> Necesidad de O₂ suplementario > 28 días y FiO₂ < 0.3 a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><u>RNPT >32 semanas al nacer.</u> Necesidad de FiO₂ <0.3 a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes.</p>
Grave	<p><u>RNPT <32 semanas al nacer.</u> Necesidad de O₂ durante > 28 días y FiO₂ < 0.3 y/o cpap nasal o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><u>RNPT >32 semanas al nacer.</u> Necesidad de FiO₂ <0.3 a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes.</p>

Fuente: Recomendaciones del VIII Consenso clínico de SIBEN para DBP.

De todos los niños con esta patología, el 35 % presentan DBP grave (1). Las formas más graves de DBP se asocian a peor pronóstico y a mayor número de secuelas. Los recién nacidos que necesitaron tratamiento con oxígeno durante más de 28 días, aun

cuando no lo necesitaran a las 36 semanas posmenstruales, deben de considerarse afectados, ya que pueden tener una lesión pulmonar residual, siendo una población de riesgo para desarrollar hiperreactividad bronquial y asma (2). La Red Canadiense Neonatal evaluó las definiciones de DBP y encontró que una valoración del soporte respiratorio a las 40 semanas posmenstruales predecía mejor la morbilidad respiratoria y el pronóstico del neurodesarrollo a los 18-21 meses de edad (5).

LA DBP FISIOLÓGICA

La definición basada exclusivamente en la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas posmenstruales, puede sobreestimar el diagnóstico de DBP, ya que recién nacidos que están con oxígeno suplementario pueden mantener una $SaO_2 > 90\%$ si respiran aire ambiente. Por ello, se estableció que a esta definición es correcto asociar una definición fisiológica de DBP, aplicando un test de reducción de oxígeno al llegar a la semana 36 posmenstrual para aquellos pacientes que necesitan oxígeno suplementario pero con una $FiO_2 < 30\%$ para mantener una $SaO_2 > 90\%$, y para aquellos otros que, necesitando una $FiO_2 > 30\%$, tienen una $SaO_2 > 96\%$. Los bebés entre la semana 35 y 37 de edad posmenstrual que dependen de $FiO_2 > 30\%$ y/o presión positiva para mantener una SaO_2 entre el 90 y el 96% se diagnostica de DBP sin necesidad de realizar ningún test (1,2).

Esta prueba fue descrita en 2003 y validado en 2004; comprende 4 fases: 1) basal: evaluación de FiO_2 y SaO_2 , 2) de reducción de FiO_2 , 3) de aire ambiente si el paciente tolera la reducción progresiva de FiO_2 hasta el 21 % y finalmente 4) vuelta a la FiO_2 inicial. Se realiza reduciendo la FiO_2 lentamente, hasta llegar a aire ambiente (1).

Si está respirando en cámara abierta, se reducirá en un 2% cada vez hasta aire ambiente y si está respirando con cánulas nasales disminuyendo el flujo, lo que condiciona descensos de la FiO_2 del 20% hasta alcanzar el 21% y posteriormente, se retiran las cánulas nasales. No se tiene en cuenta la administración de oxígeno durante la alimentación (1).

Mientras el RN tolere los descensos progresivos de FiO_2 se le sigue descendiendo cada 30 minutos en forma gradual. Se considera DBP fisiológica con fracaso al “destete”

si por 5 minutos continuos la SaO₂ se mantenía entre 80-89% o si la SaO₂ caía por debajo de 80%. El rango de saturación establecido en la definición fisiológica es del 88-92% para suspender la administración de oxígeno suplementario. Por otro lado, se define como “No DBP” cuando la SaO₂ se mantiene > 90% en aire ambiente por 30 minutos (1,2).

LA VIEJA DBP

Se caracterizaba por la inflamación de las vías respiratorias, fibrosis e hipertrofia del músculo liso secundaria a barotrauma y volutrauma, llamada así previo al uso de surfactante (8).

LA NUEVA DBP

Conocida desde 1999 como la “nueva DBP” cuya característica fundamental es la interrupción del crecimiento pulmonar distal, por alvéolos simplificados, capilares dismórficos, celularidad intersticial variable y fibroproliferación que resulta de la alteración del desarrollo alveolar y vascular durante las fases canalicular y sacular (2). Se manifiesta fisiológicamente como una reducción en la superficie de intercambio gaseoso con limitación funcional al ejercicio, hipertensión pulmonar y pobre tolerancia a las infecciones respiratorias (9).

FACTORES DE RIESGO

La inmadurez es el factor de riesgo más importante para desarrollar DBP, siendo su incidencia inversamente relacionada con la gestacional, ya que estos bebés nacen en las etapas canalicular tardía o sacular temprana del desarrollo pulmonar. Existe una evidencia epidemiológica y experimental de que factores prenatales como el tabaquismo materno, la hipertensión arterial, la raza blanca, el retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) y el sexo masculino son importantes contribuyentes para DBP (10).

La ventilación mecánica favorece el barotrauma, el volutrauma y el biotrauma, que es la respuesta inflamatoria del tejido pulmonar que ocasiona más daño pulmonar. Para disminuir la incidencia de DBP, es esencial calentar y humidificar los gases y ventilar adecuadamente (1). Los RNP tienen disminuida la función del sistema de defensa antioxidante, la lesión se debe al estrés oxidativo causado por la producción de especies reactivas del oxígeno y/o radicales libres de oxígeno. El daño celular ocurre por la

sobreproducción de los metabolitos citotóxicos que lesionan a los ácidos nucleicos, lípidos, proteínas y carbohidratos y directamente inducen alteración y remodelación estructural pulmonar. La concentración elevada y el tiempo de exposición, se asocian con DBP (1).

Hay controversia en cuanto a que la corioamnionitis sea un factor de riesgo ya que por definición causa una respuesta inflamatoria sin embargo se cree que el feto puede modular este riesgo, aunque hay estudios que si confirman su daño (8). La colonización prenatal por *Ureaplasma urealyticum* es controvertido; estudios en animales muestran que la colonización del pulmón por este agente patógeno aumenta la inflamación y altera el desarrollo alveolar; otros estudios si lo aceptan como un riesgo. La infección por estafilococo coagulasa negativo ha demostrado estar asociada con DBP (8). Existe un interés en el microbioma pulmonar ya que puede ser alterado por uso de antibióticos, la nutrición y la sepsis (10).

También se correlacionan con la presencia de DBP los niveles elevados de interleucina 1b en muestras obtenidas de lavados de tráquea de neonatos y la presencia en el líquido amniótico de mediadores inflamatorios 5 días antes del parto (IL-6, 1b u8 y factor de necrosis tumoral). Finalmente, los niveles elevados de citoquinas en sangre fetal y neonatal se asocian con más DBP (1).

En cuanto a la predisposición genética, en caso de embarazo múltiple, si el primer gemelo presenta DBP, la probabilidad de que el segundo gemelo la presente también es del 65% y cuando no se diagnostica DBP en el primer gemelo, la probabilidad de que ocurra en el segundo gemelo es de sólo 8%. Así mismo, los neonatos que tienen antecedentes familiares de hiperreactividad de las vías aéreas son más susceptibles a desarrollar DBP, lo cual podría interpretarse como cierta predisposición genética y la interacción con factores ambientales (1).

Se ha encontrado una expresión alterada de genes relacionados con vías bioquímicas y moleculares del desarrollo y la morfogénesis pulmonar y una expresión disminuida de factores de crecimiento relacionados con la vasculogénesis, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la enzima óxido nítrico sintasa endotelial. Los

genes que están relacionados con apoproteínas del surfactante y genes pro inflamatorios, como el 6A6 de la proteína del surfactante A-1, se han asociado con mayor incidencia de DBP (10).

También se han identificado algunos genes que podrían ser responsables de un mayor daño oxidativo, independientemente del nivel de FiO_2 . El factor de transcripción NrF2 (factor nuclear eritroide 2) activa el sistema antioxidante enzimático pulmonar y es fundamental ante la exposición al oxígeno. Existen deleciones en el gen NrF2 que altera la transcripción de factores protectores contra el estrés oxidativo. Así mismo podrían alterarse los efectores de NrF2. La expresión génica de los diferentes factores de transcripción, depende de características genéticas individuales y, por lo tanto, la respuesta a similares concentraciones de FiO_2 puede variar (10,11).

En cuanto a la persistencia del conducto arterioso (PCA), el aumento del flujo sanguíneo pulmonar debido a la derivación ductal izquierda-derecha puede disminuir la distensibilidad pulmonar y aumentar la resistencia de las vías respiratorias, lo que a su vez puede prolongar la necesidad de ventilación mecánica y suplementos de oxígeno por el edema pulmonar, aumentando el riesgo de lesión pulmonar (8). Se ha demostrado que el tratar una PCA moderado o grande en los primeros 7 días de vida disminuye el riesgo de presentar DBP (11).

CUADRO CLÍNICO

En la fase aguda la enfermedad no tiene características propias, por lo que no se puede establecer un diagnóstico. En la fase crónica se encuentran alteraciones en la funcionalidad y/o morfología pulmonar; a veces la única manifestación es una dependencia absoluta y persistente del oxígeno. Pueden presentar taquicardia, taquipnea, retracciones o tiraje y aleteo nasal que son comunes, debido a que hay una alteración en la relación ventilación-perfusión y un incremento en el espacio muerto. Por todo esto, suele haber hipoxemia o episodios frecuentes de desaturación e hipercapnia. Las sibilancias y estertores pueden estar presentes (1,7).

Los RNP con formas moderadas a severas presentan irritabilidad, dificultad para alimentarse, un patrón de sueño irregular o interrumpido, fallo en el crecimiento, cianosis recurrentes causados por obstrucción laringotraqueal y en algunos casos severos se acompaña de hipertensión pulmonar (7). La radiografía es muy variable y depende de la etapa en curso y de la severidad. En fases iniciales puede existir leve opacidad difusa y uniforme en ambos campos pulmonares, lo que también se observa en la nueva DBP. En etapas más tardías puede haber híperexpansión y hasta lesiones compatibles con fibrosis y quistes pulmonares que expresan ausencia de parénquima pulmonar (1).

MECANISMOS DE LESIÓN EN LA DBP

En el desarrollo normal del pulmón humano, la alveolarización comienza a las 36 semanas de gestación. En la nueva DBP, el desarrollo del pulmón se detiene antes de la alveolarización, y los pulmones tienen alvéolos más grandes pero mucho menos que los pulmones normales (4).

La DBP es un síndrome de lesión superpuesto al crecimiento y maduración pulmonar esencial para la supervivencia. El sustrato para la DBP es un pulmón muy prematuro incluso si hay suficiente maduración para apoyar el intercambio de gases. La corioamnioitis puede causar inflamación pulmonar antes del nacimiento; la restricción del crecimiento puede interferir con el desarrollo estructural pulmonar y enfermedades vasculares maternas como la preeclampsia que puede interrumpir el desarrollo vascular pulmonar fetal aumentando el riesgo de DBP. Los principales factores de lesión del pulmón fetal son la inflamación, las alteraciones del desarrollo como la restricción del crecimiento y la exposición a la nicotina. La hiperoxia afecta negativamente a la vasculatura pulmonar por mecanismos como la supresión del endotelio vascular, factor de crecimiento e inducción de angiopoyetina 2 (12).

La ventilación mecánica produce un mayor daño pulmonar a través de mecanismos como la inducción de reguladores de la angiogénesis como la endogлина (CD105) y la matriz metaloproteínasa (11).

Tanto la ventilación como la lesión mediada por oxígeno activan las vías inflamatorias que pueden ampliar una lesión preexistente (corioamnioitis) (12).

El examen patológico del tejido pulmonar revela bronquiolitis necrotizante, cambios vasculares compatibles con hipertensión pulmonar, infiltración con células inflamatorias y áreas alternas de sobreinsuflación alveolar y atelectasia con fibrosis pulmonar (12).

Los niveles de cortisol en recién nacidos con muy bajo peso al nacer se correlacionan con PCA y el riesgo de DBP, lo que indica que la insuficiencia suprarrenal temprana puede explicar la asociación entre estas dos patologías (11).

PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Dado que la prematuridad es un requisito previo para el desarrollo de DBP, cualquier estrategia que pueda disminuir el parto prematuro es crucial para reducir la incidencia de DBP.

Corticoides prenatales: fármacos antiinflamatorios pleiotrópicos potentes que también son disruptores del desarrollo de las vías respiratorias y desarrollo microvascular (12). Se han utilizado para acelerar la madurez pulmonar desde 1970 en embarazadas a las 24 a 34 semanas de gestación, reduciendo la mortalidad y otras morbilidades neonatales, excepto la displasia broncopulmonar, pero si modifican la gravedad de la misma (10).

Macrólido: tienen efectos antibióticos y antiinflamatorios, son activos contra las infecciones por Ureaplasma. En ensayos clínicos, los RN intubados que recibieron eritromicina no presentaron reducción del riesgo de DBP. El tratamiento con azitromicina, demuestra reducción y muerte, pero en un ensayo controlado aleatorio, no se encontró significancia estadística al dar a los recién nacidos de muy bajo peso al nacer un ciclo de azitromicina de 6 semanas en comparación con placebo (8). El tratamiento con claritromicina también fue asociado con una menor incidencia de DBP en bebés prematuros con un peso entre 750 y 1250 g (13).

Estrategias de apoyo ventilatorio: evitar la ventilación mecánica invasiva usando alternativas como la presión positiva continua en las vías respiratorias es una de las mejores estrategias para la prevención de la enfermedad pulmonar crónica. Existe evidencia de que el uso de ventilación oscilatoria de alta frecuencia y el modo de ventilación con volumen en vez de presión pueden conducir a una pequeña reducción en

DBP (10). La ventilación con presión positiva intermitente nasal o la cánula nasal de alto flujo, no reducen la incidencia de DBP pero evitan la ventilación mecánica (2).

Surfactante: es una de las terapias más importantes, reduce la fibrosis pulmonar además de la gravedad del SDR y la mortalidad, pero sin ninguna reducción en la incidencia de DBP en los pacientes supervivientes, debido probablemente a una mayor supervivencia de los lactantes extremadamente prematuros con el uso de tensoactivo (3). Las técnicas menos invasivas para aplicación de surfactante como LISA por sus siglas en inglés Less Invasive Surfactant Administration (LISA) evita la necesidad de intubación endotraqueal y riesgos asociados de lesión pulmonar (10).

Cafeína: los efectos sobre la DBP incluyen la estimulación de la respiración, la disminución de la necesidad de ventilación mecánica, acción antiinflamatoria y diurética. En el ensayo internacional de la cafeína para la apnea del prematuro se comparó la cafeína con el placebo administrado dentro de los primeros 10 días después del nacimiento, se observó una reducción significativa de la DBP a las 36 semanas de edad posmenstrual (36% vs 47%) por lo que se recomienda su uso de forma temprana en RNP < 1500 g dentro de las primeras 12 a 48 horas. Se desconoce el mecanismo por el cual la cafeína disminuye el riesgo de DBP (8).

Pentoxifilina: inhibidor de la fosfodiesterasa, se ha demostrado que reduce la inflamación pulmonar, tiene propiedades inmunomoduladores. En un estudio donde compara su eficacia en nebulización frente a dexametasona intravenosa o placebo, la pentoxifilina disminuyó el riesgo de DBP en un 27% (8).

Vitamina A: participa en la diferenciación celular, regulación del desarrollo pulmonar y la reparación de lesiones. Se ha demostrado que la administración profiláctica disminuye significativamente el riesgo de desarrollo de DBP en RNPT con bajo peso al nacer pero sin diferencias en el desarrollo neurológico (13).

Vitamina E y Selenio: el selenio actúa sinérgicamente con la vitamina E para prevenir la formación de peróxido, sin embargo los estudios son inconsistentes (8).

Nutrición: datos de la Red Neonatal Alemana, mostró que los bebés alimentados exclusivamente con sucedáneo en fórmula habían incrementado 2.6 veces el riesgo de

desarrollar DBP que los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna. La malnutrición se asocia a disrupción de la formación alveolar, interfiere con el crecimiento corporal, la maduración del pulmón y la reparación de las lesiones pulmonares potenciando el efecto del oxígeno y el volutrauma (14). Es necesario fortificar la leche para compensar las calorías ya que en la DBP se puede necesitar hasta un 20% a un 40% más de kilocalorías de lo normal. El 30% a 65% de estos bebés presentaran un retraso en el crecimiento poco después del alta hospitalaria. La ingesta excesiva de líquidos en los primeros 10 días después del nacimiento se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar DBP (14).

Células madre mesenquimales (MSC): los principales efectos de las MSC pueden ser paracinos con secreción de factores antiinflamatorios y tróficos que están contenidos en vesículas de tamaño nanométrico como exosomas, reducen la lesión pulmonar y la preservación de la estructura y función pulmonar protegiendo a los neumocitos tipo II (13).

Proteína clara cell: tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Es una proteína secretada por células epiteliales de los bronquiolos; es una de las proteínas más abundantes dentro del líquido que recubre el epitelio pulmonar y se ha demostrado que se encuentra en menor cantidad en aspirados traqueales de pacientes prematuros que desarrollaron DBP. Actúa modulando la inflamación, aumentando la expresión de proteínas tensoactivas y factor de crecimiento endotelial vascular. Se administra vía endotraqueal (14,15).

Antagonista del receptor de leucotrienos: los leucotrienos son potentes broncoconstrictores, promueven inflamación, permeabilidad microvascular y secreción de moco, por lo que su inhibición ha sido beneficiosa en enfermedades respiratorias como el asma. Se evaluó el fármaco montelukast, un inhibidor de leucotrienos sobre el desarrollo de DBP y en un ensayo clínico piloto de 66 neonatos no se observó diferencia entre los grupos (16).

Factor de crecimiento endotelial vascular: aumenta la supervivencia, promueve la angiogénesis pulmonar y previene el daño alveolar en la lesión pulmonar inducida por

hiperoxia, lo que proporciona evidencia del vínculo entre angiogénesis y alveolarización (8).

TRATAMIENTO

Múltiples tratamientos farmacológicos y no farmacológicos se han propuesto con el objetivo no solo de apoyar la supervivencia, sino también minimizar una mayor lesión pulmonar y facilitar recuperación.

Corticoides posnatales: reducen la DBP pero con el riesgo potencial de daño neurológico en los bebés expuestos a dosis altas de dexametasona. Las dosis más bajas de dexametasona después de la primera semana posnatal puede ser seguro y mejorar los resultados (10).

Bassler y cols. disminuyeron la DBP al usar budesonide en aerosol, Baud y cols. usaron infusión de hidrocortisona en dosis bajas durante 10 días a partir del nacimiento, sin embargo una revisión de Cochrane sistemática reveló que no hay evidencia de que el tratamiento con corticoides inhalados de manera temprana (<2 semanas después del nacimiento) disminuya la incidencia de DBP (7).

Yen y cols. utilizaron la aplicación de budesonide con surfactante con buenos resultado (12). Una revisión Cochrane demuestra que si los esteroides son administrados después de los 7 días de edad, las tasas de DBP disminuyen sin aumento del deterioro del desarrollo neurológico (11). Otros estudios reportan que la administración de corticosteroides no disminuyó el riesgo de DBP pero facilitó la extubación más temprana (8).

Diuréticos: se utilizan en un intento de disminuir el edema intersticial con disminución de la resistencia vascular y mejora la función pulmonar. Una revisión sistemática de ensayos clínicos investigaron el uso de furosemida intravenosa y no reveló ningún efecto, solo mejora transitoriamente la mecánica pulmonar con una dosis de 1 mg/kg. No se recomiendan el uso de este diurético ya que sus efectos adversos pueden ser desequilibrio hidroelectrolítico, ototoxicidad, nefrocalcinosis y osteopenia (13). El uso combinado de tiazidas más espironolactona en lactantes que tienen DBP moderada y una revisión Cochrane reveló que su administración en RN mayores de 3 semanas de edad

mejoran la función pulmonar. La administración durante 4 semanas mejoró la distensibilidad pulmonar y disminuyó la incidencia de muerte, pero no hay evidencia que demuestre que esta combinación mejore el resultado a largo plazo en los recién nacidos prematuros que tienen DBP (16).

Broncodilatadores: Los broncodilatadores inhalados, comúnmente los b-agonistas adrenérgicos, pueden ayudar a corto plazo a mejorar la función pulmonar y puede ser útiles durante las exacerbaciones agudas de DBP. Un ensayo controlado aleatorio multicéntrico que investigó el papel de los broncodilatadores inhalados en la prevención de DBP no revelaron diferencias en la aparición de DBP, mortalidad, duración del soporte ventilatorio y extensión de la oxigenoterapia entre los recién nacidos prematuros ventilados que recibieron 28 días de salbutamol más placebo, salbutamol más beclometasona, placebo más placebo o placebo más beclometasona (13,16). El papel terapéutico de los broncodilatadores en los pacientes con DBP es para el tratamiento de enfermedades agudas, exacerbaciones y no cuidados crónicos (13).

Óxido nítrico inhalado (ON): es un vasodilatador pulmonar selectivo utilizado en pacientes con DBP con un mayor riesgo de hipertensión pulmonar secundaria, debido a episodios de hipoxia intermitente, que provocan vasoconstricción pulmonar. Tiene efectos sobre la modulación inmunitaria y alveolar y crecimiento vascular. En una revisión sistemática Cochrane, no hubo una mejoría a largo plazo en la mortalidad o la incidencia y gravedad de DBP cuando se utilizó como terapia de prevención o rescate (13).

Sildenafil: promueve la vasodilatación pulmonar mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 5, lo que produce un aumento de los niveles de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Se ha demostrado que el tratamiento con sildenafil en modelos animales de DBP y hernia diafragmática es beneficioso al mediar el crecimiento alveolar, preservar el crecimiento vascular y disminuir la hipertensión pulmonar (13,16).

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3: el ácido docosahexaenoico (DHA), son abundantes en el pescado y el aceite de pescado y tienen efectos antiinflamatorios. La suplementación con DHA en roedores ha demostrado atenuar la lesión pulmonar inducida por hiperoxia. Además, la disminución de los niveles de DHA

se ha asociado con una mayor incidencia de enfermedad pulmonar a largo plazo en bebés prematuros (16).

Citrulina: es un aminoácido que se produce a partir de ornitina y carbamoil fosfato en el ciclo de la urea y como subproducto del metabolismo de L-arginina durante la producción endógena de ON en las células endoteliales. La suplementación con L-citrulina mejora la hipertensión pulmonar tanto en modelos de roedores con lesión pulmonar inducida por hipoxia como por hiperoxia (16).

PRONÓSTICO

La DBP además, tiene un amplio espectro de severidad. Las formas severas se asocian con mayor frecuencia a un aumento de la mortalidad y a diversas morbilidades, como internaciones prolongadas, insuficiencia respiratoria crónica, alteraciones del crecimiento y del neurodesarrollo. Los bebés que tienen DBP tienen un alto riesgo de secuelas cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial pulmonar (HTAP), cor pulmonale e hipertensión sistémica. Los estudios revelan que entre el 25% y el 43% de los pacientes con DBP desarrollan HTAP (5).

Los bebés prematuros tienen un mayor riesgo de retraso del lenguaje y un aumento de la discapacidad motora gruesa (8). Antes de cumplir el año de vida, los RNP con DBP tienen dos veces más posibilidades de ser hospitalizados nuevamente luego de ser dados de alta de la UCIN comparados con los prematuros sin DBP. Además, se duplican la posibilidad de muerte o discapacidad antes de los 5 años de vida y presentan alteraciones de la función pulmonar durante la infancia (10).

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO

La hipertensión es el trastorno médico más común del embarazo con prevalencia estimadas entre 10 a 22 % y complica 1 de cada 10 gestaciones. Mundialmente, cada año, los desórdenes hipertensivos durante el embarazo representan 50,000 muertes maternas y 900,000 perinatales, considerados la segunda causa de muerte materna. En Latinoamérica y el Caribe, la preeclampsia es la causante de su incidencia en 25 %, así mismo se considera que cerca de 50 a 100 de ellas desarrollarán secuelas y 1 fallecerá. En México, la preeclampsia representa hasta 34 % del total de muertes maternas (17,18).

Este tipo de desórdenes hipertensivos está aumentando, debido a un incremento global de la edad materna, la obesidad, la tecnología de reproducción asistida y las comorbilidades que predisponen a la preeclampsia, como la diabetes, la hipertensión y la enfermedad renal. La preeclampsia es más común en las mujeres afro-caribeños, multigestantes y primigrávidas (17). Un desorden hipertensivo, se diagnostica cuando las cifras tensionales están por encima de 140/90 mm Hg después de la semana 20 de gestación, al menos en 2 tomas con 4 horas de diferencia en paciente previamente normotensa, sin proteinuria (18).

La causa aun es desconocida, se asocia a una placentación anómala que condiciona hipoxia e isquemia placentaria, asociado a disfunción del endotelio materno, posiblemente incrementada por predisposición inmunogenética y una exagerada respuesta inflamatoria sistémica. Los desórdenes hipertensivos están asociados con severas complicaciones maternas y contribuyen la mortalidad materna, así mismo incrementan la presencia de parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso para la edad gestacional y muerte perinatal (17,18).

La preeclampsia (PE) complica entre el 6% y el 10% de todos los embarazos en los Estados Unidos, la incidencia es aún mayor en los países subdesarrollados; se manifiesta como una enfermedad hipertensiva materna con o sin anomalías multisistémicas y efectos cardiovasculares (17,19). La patogenia subyacente no está completamente descrita, pero se considera que existen diferentes mecanismos involucrados que conducen al síndrome clínico de preeclampsia: la respuesta inmune en la interfase placenta-madre, placentación superficial con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, un desbalance entre factores angiogénicos y estrés oxidativo que desencadena inflamación sistémica (20).

El mecanismo de placentación y angiogénesis necesita un balance entre factores angiogénicos y antiangiogénicos, el cual se ve alterado en la displasia broncopulmonar: En esta etapa, las células natural killer (NK) se acumulan alrededor de las células del citotrofoblasto, y cooperan para remodelar a las arterias espirales, sufriendo éstas una transición epitelial a endotelio a través de la liberación de citocinas creadas por el citotrofoblasto que están involucradas directamente en la angiogénesis tales como el

factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta) y endoglina soluble (ENG) (20,21).

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y sus receptores juegan un papel esencial en la función normal y patológica del endotelio. El receptor antiangiogénico tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (sFlt-1) es un receptor con múltiples ligandos tales como el factor de crecimiento placentario (PIGF), VEGF-A y VEGF-B (factores proangiogénicos) y se encuentra marcadamente elevada en la circulación de mujeres con preeclampsia; atrapa a sus receptores VEGF y PIGF reduciendo su libre circulación por debajo de un nivel crítico (20,22).

La placenta tiene el más alto nivel de expresión de ácido ribonucleico mensajero (RNAm) de sFlt-1 en comparación con otros tejidos y la expresión está sobreexpresada por la hipoxia, la cual eleva la expresión del gen sFlt-1 en el 80% de la placenta (22). La endoglina es un auxiliar del receptor celular de superficie para el TGF-beta 1 y TGF-beta 3 que son potentes inhibidores de la migración y diferenciación del trofoblasto. La endoglina inhibe la acción de TGF-beta 1 y TGF-beta 3. La expresión de ENG y su producción está sobreexpresada en la preeclampsia. El sFLT1, VEGF, PIGF y ENG aumentan 4 a 8 semanas antes de que aparezca la preeclampsia (20).

Aunque más del 90% de las muertes fetales ocurren en las primeras 20 semanas de gestación, la tasa de muerte fetal es aproximadamente de 3 por 1000 nacidos vivos después de las 28 semanas de gestación. La evidencia sugiere que a partir de aproximadamente las 36 semanas, el riesgo de muerte fetal intrauterina aumenta significativamente. La preeclampsia grave representa un factor de riesgo significativo de muerte fetal intrauterina, con una tasa de mortinatalidad estimada de 21 por 1000. En la preeclampsia severa, el riesgo de muerte fetal supera los beneficios potenciales de la prolongación del embarazo. Sin embargo, en los casos de preeclampsia leve, el riesgo de muerte fetal es más del 50% menor que en los embarazos con preeclampsia grave (23).

Tabla 2. Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo.

CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN
Hipertensión gestacional	Hipertensión que se presenta después de la semana 20 de gestación, proteinuria negativa. En el postparto, antes de las 12 semanas debe presentar con cifras tensionales normales.
Preeclampsia	Cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 mmHg, proteinuria mayor a 300 mg/24h, creatinina sérica elevada (>30mg/mmol) en la gestante con embarazo mayor a 20 semanas o hasta 2 semanas postparto.
Preeclampsia con criterios de severidad	Cifras tensionales mayor o igual 160/110 mmHg y síntomas de compromiso de órgano blanco. Cefalea, visión borrosa, fosfenos, dolor en flanco derecho, vómito, papiledema, clonus, mayor o igual a 3, hipersensibilidad hepática, Sx Hellp, trombocitopenia (plaquetas menores de 150 mil, elevación de LDL, enzimas hepáticas elevadas (ALT o AST).
Eclampsia	Es una complicación de la preeclampsia severa, acompañada de convulsiones, hiperreflexia, cefalea, alteraciones visuales, enfermedad cerebro vascular, edema pulmonar, abrupcio placentae.
Hipertensión crónica	Hipertensión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg antes del embarazo, antes de la semana 20 de gestación o hasta la 6ª semana postparto, asociado o no a proteinuria.
Hipertensión crónica más preeclampsia sobregregada	Presencia de preeclampsia o eclampsia en una mujer con hipertensión crónica preexistente.

Fuente: Guía de práctica clínica. Detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo.

México: IMSS-058-08.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Estudios recientes sugieren que los RNP menores de 32 semanas de gestación de madres con preeclampsia tienen un mayor riesgo de desarrollar DBP en comparación de los hijos de madres normotensas (23). La evidencia sugiere que la placentación anormal, caracterizada por una invasión superficial de las arterias maternas, compromete el flujo sanguíneo uterino a expensas del crecimiento de la placenta y del feto. La hipoxia y la isquemia resultantes pueden restringir la angiogénesis fetal (24).

El desarrollo pulmonar fetal normal depende de una señalización estrecha entre el epitelio en desarrollo y su vasculatura, y la angiogénesis pulmonar juega un papel crucial en el desarrollo alveolar normal. Dado que el desarrollo de las vías respiratorias y alveolar es paralelo al crecimiento vascular, el entorno intrauterino antiangiogénico afecta el desarrollo pulmonar fetal (15). Esto puede predisponer a los bebés prematuros extremos a una insuficiencia respiratoria más grave poco después del nacimiento y más tarde, a un desarrollo anormal de las estructuras alveolares y vasculares del pulmón (9).

La patogenia entre la preeclampsia y la displasia broncopulmonar se ha explicado mediante anomalías en la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que es imprescindible para el desarrollo pulmonar (15). La preeclampsia se ha asociado a la tirosina quinasa 1 soluble tipo fms unida a la membrana (sFlt-1) que es una proteína proangiogénica con actividad antagonista para el factor de crecimiento placentario (PIGF) y VEGF, ya que es el receptor de ambos. En la preeclampsia, el sFlt-1 es producida por el trofoblasto y se encuentra en el líquido amniótico el cual se difunde en el pulmón en desarrollo (14,15).

Comparado con madres sanas, aquellas con preeclampsia suministran a sus fetos niveles disminuidos de PIGF y VEGF, con aumento de niveles de sFlt-1 y endoglina soluble a través de la sangre de cordón umbilical que contribuye a alteraciones en el desarrollo posterior de DBP (15). Se ha demostrado que la concentración de sFlt-1 circulante materna se correlaciona con la gravedad de la enfermedad materna y es mayor cuando la preeclampsia o la hipertensión gestacional ocurren prematuramente, sin embargo, en

comparación con el suero materno, los niveles de sFlt1 en sangre del cordón umbilical son muy bajos (25).

Ciertos estudios revelaron que el VEGF está disminuido en el líquido traqueal de prematuros que estaban en riesgo de desarrollar DBP; y el VEGF pulmonar y la expresión de VEGFR-1 disminuyó en niños con DBP que fallecieron (15). En estudios con animales, se ha identificado que la hiperoxia disminuye la expresión de VEGF alveolar y la inhibición selectiva de VEGFR-1 reduce el crecimiento vascular pulmonar y la alveolarización. Esto sugiere que la comunicación entre el endotelio y epitelio, particularmente a través de la señalización de VEGF es fundamental para el crecimiento normal de los pulmones después del nacimiento y la interrupción de la señalización de VEGF altera el crecimiento vascular de los pulmones y alveolarización (15).

La exposición de las células epiteliales bronquiales a citocinas proinflamatorias aumenta los niveles de PlGF en las células, y cuando se mantienen los estímulos de PlGF y citocinas, sus niveles de expresión de VEGF se reducen drásticamente, lo que conduce a una proliferación celular y un aumento de apoptosis de las células epiteliales pulmonares (26). Normalmente, existe una correlación entre la exposición en el útero a un ambiente rico en VEGF y una mayor producción de surfactante. Por lo que las altas concentraciones de sFlt-1 de mujeres con hipertensión gestacional pretérmino o preeclampsia al inhibir la señalización de VEGF lleva a una deficiencia de tensoactivo (9,27).

También, las alteraciones en la señalización de VEGF contribuye a enfermedades inducidas por hiperoxia vascular en pacientes con DBP y retinopatía del prematuro (ROP) (15).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad hipertensiva del embarazo es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo, la cual se manifiesta con o sin anomalías multisistémicas, debido a un estado angiogénico en desequilibrio. El desarrollo pulmonar normal depende de una señalización entre el epitelio en desarrollo y su vasculatura. El ambiente intrauterino de la preeclampsia afecta el desarrollo pulmonar, predisponiendo a los bebés prematuros extremos a una insuficiencia respiratoria. La presencia de hipertensión arterial sistémica y la enfermedad hipertensiva del embarazo 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 enfermedad hipertensiva también se asocia a nacimientos prematuros, retraso en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacimiento siendo estos factores de riesgo para el recién nacido.

En el Hospital de la Mujer de Puebla la incidencia de la prematuridad es alta y el diagnóstico de madres preeclámpticas es cada vez mayor, además no contamos con un estudio que correlacione la displasia broncopulmonar en prematuros hijos de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo, con base en esto, resulta importante contar con la información de las características epidemiológicas de los recién nacidos prematuros menor de 32 semanas de gestación con displasia broncopulmonar en el Hospital de la Mujer de Puebla por lo cual se realiza la siguiente pregunta:

¿Cuál es la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación de madre con enfermedad hipertensiva del embarazo?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Reportar la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reportar las principales variables demográficas en ambos grupos de estudio (peso, edad gestacional, peso para la edad, uso de surfactante, vía de nacimiento, edad de la madre, corioamnionitis, control prenatal, esteroides prenatales, genero, aplicación de surfactante, etc).
- Reportar la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos menores de 32 SDG de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo comparado con el grupo control.
- Reportar la evolución ventilatoria de los recién nacidos prematuros de ambos grupos.
- Reportar factores de riesgo asociados al desarrollo de displasia broncopulmonar en este estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio por su diseño fue comparativo, longitudinal, prospectivo y homodémico; se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer Puebla en el periodo comprendido entre julio 2019 a junio 2020 en el área de Neonatología. Se incluyeron al estudio RNP menores de 32 semanas de gestación hijos de madres con EHE (grupo estudio) y de madres normotensas (grupo control), se excluyeron a los RNP menores de 32 SDG con malformaciones incompatibles con la vida y con criterios de asfixia y se eliminaron a RNP menores de 32 SDG referidos a otra unidad hospitalaria, con expediente incompleto y finados sin cumplir criterios para clasificarlos con DBP.

Se investigaron las variables demográficas como peso, género, peso para la edad al nacimiento, vía de nacimiento, edad materna, corioamnionitis, aplicación de esteroides prenatales (tipo de esteroide, esquema completo o incompleto), aplicación de surfactante y técnica de aplicación: 1) intubación orotraqueal: administración de surfactante a través de una cánula endotraqueal (IOT), 2) INSURE: instilación de surfactante endotraqueal mediante el método según las siglas en inglés: INTubation-SURfactant-Extubation y 3) técnica LISA: administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva con sonda orogástrica estando el paciente conectado a ventilación no invasiva, conocida por sus siglas en inglés (Less Invasive Surfactant Application), también se investigó la persistencia del conducto arterioso como comorbilidad asociada a la DBP.

Aplicación de surfactante: variable nominal. Con y sin aplicación de surfactante. Definición: sustancia biológica compleja que cubre la superficie alveolar del pulmón, su principal función es reducir la tensión de superficie en la interfase aire líquido del alvéolo, lo que previene el colapso alveolar a la espiración que resulta indispensable para la adaptación del feto al medio externo.

Esteroides prenatales: variable nominal. Con y sin aplicación de esteroides prenatales. Definición: sustancia que aumenta las concentraciones de cortisol y corticosteroides conjugados, producidos principalmente por el feto. El efecto bioquímico mejor descrito es la inducción de células alveolares tipo II que incrementan la producción de surfactante.

Fases de ventilación: variable ordinal: fase I (casco cefálico u oxígeno indirecto), fase II (cpap nasal), fase III (intubación orotraqueal). Definición: manejo ventilatorio en el recién nacido con síndrome de dificultad respiratorio, se consideran tres fases ventilatorias ya mencionadas.

Se recolectaron datos de RNP de 32 semanas de gestación nacidos en el área de tococirugía del Hospital de la Mujer Puebla en el periodo de tiempo ya determinado, se midieron las variables demográficas maternas como edad materna, control prenatal, corioamnioitis, vía de nacimiento, enfermedad hipertensiva del embarazo, aplicación y tipo de esteroides prenatales, y variables del recién nacido como género, peso al nacimiento, edad gestacional, uso de surfactante, se incluyó el diagnóstico de persistencia del conducto arterioso y se tomó en cuenta la fase de ventilación a lo largo de la estancia del paciente, los días de utilización y de hospitalización.

Se utilizó como técnica, la revisión documental de historias clínicas y como instrumento, un formato de recolección de datos elaborada en base a los objetivos de la investigación. Una vez determinado el grupo de análisis, se obtuvieron las características a estudiar de la muestra a partir de la revisión de historias clínicas y se agruparon según las variables demográficas, se determinaron los pacientes que desarrollaron displasia broncopulmonar a partir de los antecedentes y factores de riesgo.

Para reportar la incidencia de DBP en menores de 32 SDG se determinó a partir de la clasificación de Eduardo Bancalari recabando los datos de la hoja de recolección, tomando en cuanto las variables demográficas. Se utilizó la hoja de recolección de datos donde se reportaron las principales variables demográficas en ambos grupos de estudio (peso, edad gestacional, peso para la edad, uso de surfactante, vía de nacimiento, edad de la madre, corioamnioitis, persistencia del conducto arterioso, esteroides prenatales, genero, fase de ventilación).

Al final de la recolección de datos se correlacionó la presencia de enfermedad hipertensiva del embarazo con el grado de la displasia broncopulmonar. Se reportó el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar con las diferentes fases de ventilación de acuerdo a los días de utilización de oxígeno. Se comparó a los pacientes con displasia

broncopulmonar hijos de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo con aquellos que son hijos de madres normotensas.

Los datos fueron capturados y analizados en programa Excel y SPSS versión 23, se realizó estadística descriptiva, paramétrica, para variables numéricas, promedios y desviación estándar, “t” de Student para diferencia de promedios, para variables nominales Chi cuadrada, así como análisis de riesgo, una $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativa. Los resultados fueron presentados en cuadros y figuras representativas.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio respetó la confidencialidad y la información de expedientes clínicos de los pacientes dentro de la recolección de datos, ajustándose a las “Normas éticas en materia de investigación científica en seres humanos”, de acuerdo a la Convención de Helsinki y las de la Ley General de Salud vigente en nuestro país. Los procedimientos están aprobados por los Comités de Investigación y Bioética Institucionales. El estudio se catalogó como investigación de riesgo mínimo. Se aplicaron las normas institucionales y se realizó el estudio posterior a su aprobación por el comité local de investigación. El estudio se aprobó por el Comité Local de Investigación en Salud de la unidad (2105). Este proyecto está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

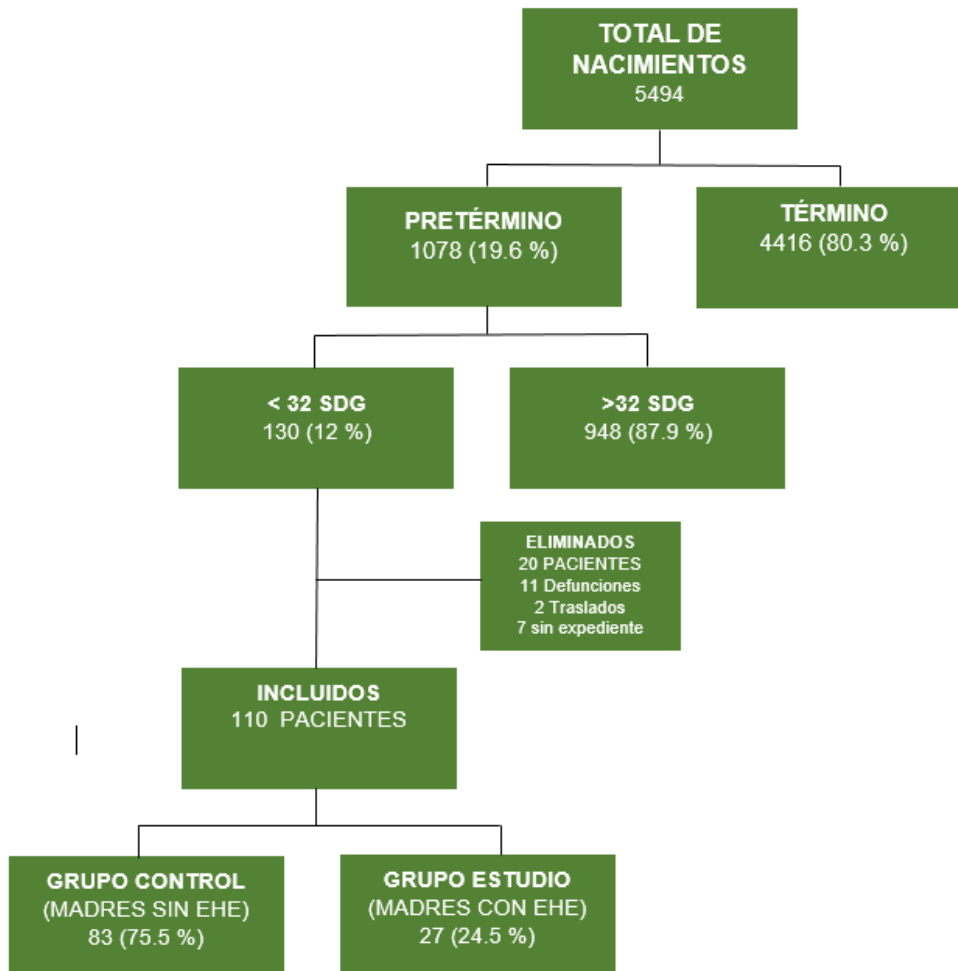
Reglamento de la ley General de Salud: de acuerdo al reglamento de la “Ley General de Salud en Materia de Investigación”, para la salud, títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma técnica no. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000, que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial titulado: “Todos los sujetos en estudio (las madres) firmarán el consentimiento informado autorizando el uso de datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron un total de 5494 recién nacidos vivos, de los cuales 1078 tuvieron una edad menor a 37 SDG (19.6 % de prematurez), de estos RNP, 130 fueron menores de 32 semanas. Sin embargo, solo ingresaron 110 pacientes a este estudio.



Fuente: Área de estadística.

El grupo de RNP con madres con EHE (grupo de estudio) correspondió al 24.5 % de la muestra, el trastorno hipertensivo más frecuente fue la preeclampsia con 81.4 % (22/27).

VARIABLES DEMOGRÁFICAS EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO

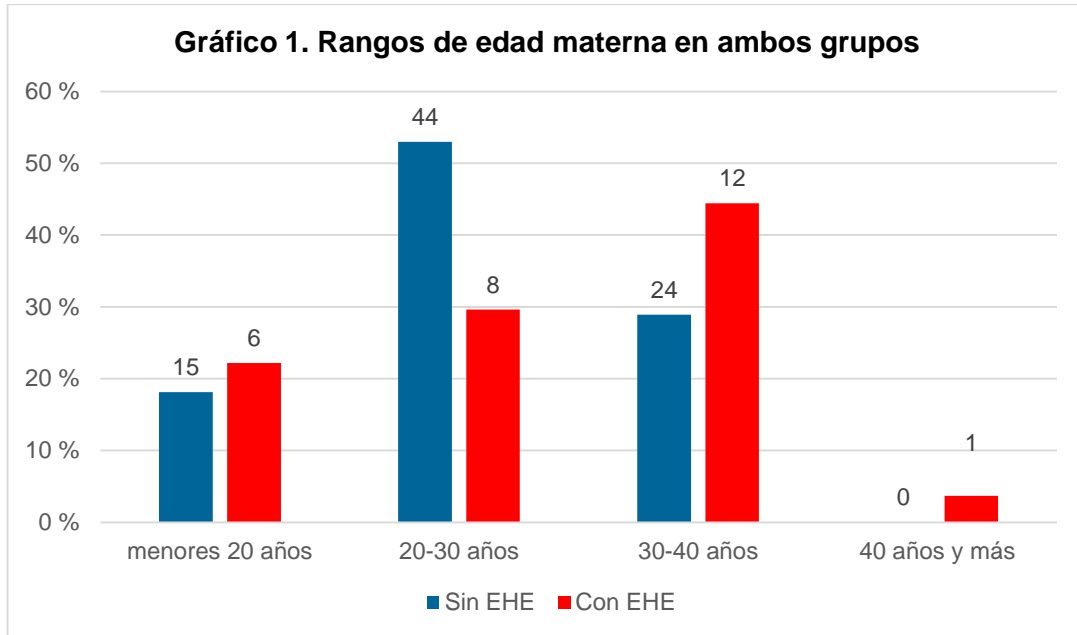
Se investigaron las siguientes variables prenatales:

Las características en ambos grupos son muy similares, en cuanto a la edad materna se puede observar mayor rango de edad en el grupo con EHE, es decir madres de 15 años a más de 40 años. Ambos grupos con adecuado control prenatal, sin presencia de corioamnioitís. El 100 % de los RNP del grupo de estudio nacieron vía cesárea comparado con el 78.3 % del grupo control. La cobertura de maduradores pulmonares fue discretamente mayor en el grupo de estudio que en el grupo control 74.1 % vs 69.9 %, solo se aplicó esquema completo en el 48.1% del grupo de estudio y 38.6% del grupo control. El esteroide utilizado con mayor frecuencia fue betametasona (tabla 1).

TABLA 1. VARIABLES DEMOGRAFICAS PRENATALES

VARIABLES	GRUPO ESTUDIO N=27 (24.5 %)	GRUPO CONTROL N=83 (75.5 %)
Edad materna, media (DE)	28.11 (7.8)	25.9 (6.3)
Mínima	15	14
Máxima	44	39
Control prenatal		
Si	88.9 % (24)	91.6 % (76)
No	11.1 % (3)	8.4 % (7)
Corioamnioitís		
Si	7.4 % (2)	7.2 % (6)
No	92.6 % (25)	92.8 % (77)
Vía de nacimiento		
Parto	0 % (0)	21.7 % (18)
Cesárea	100 % (27)	78.3 % (65)
Esteroides prenatales		
Si	74.1 % (20)	69.9 % (58)
No	25.9 % (7)	30.1 % (25)
Esquema de esteroide		
Completo	48.1 % (13)	38.6 % (32)
Incompleto	25.9 % (7)	31.3 % (26)
No se aplicó	35.9 % (7)	30.1 % (25)
Tipo de esteroide		
Betametasona	74.1 % (20)	65.1 % (54)
Dexametasona	0 % (0)	4.8 % (4)
Ninguno	25.9 % (7)	30.1 % (25)

Realizando un análisis por rangos de edad materna, se observó el predominio de madres de 30 a más de 40 años en el grupo de estudio comparado con el grupo control donde predominaron madres de 20 a 30 años con 53 % (44/83) (gráfico 1).



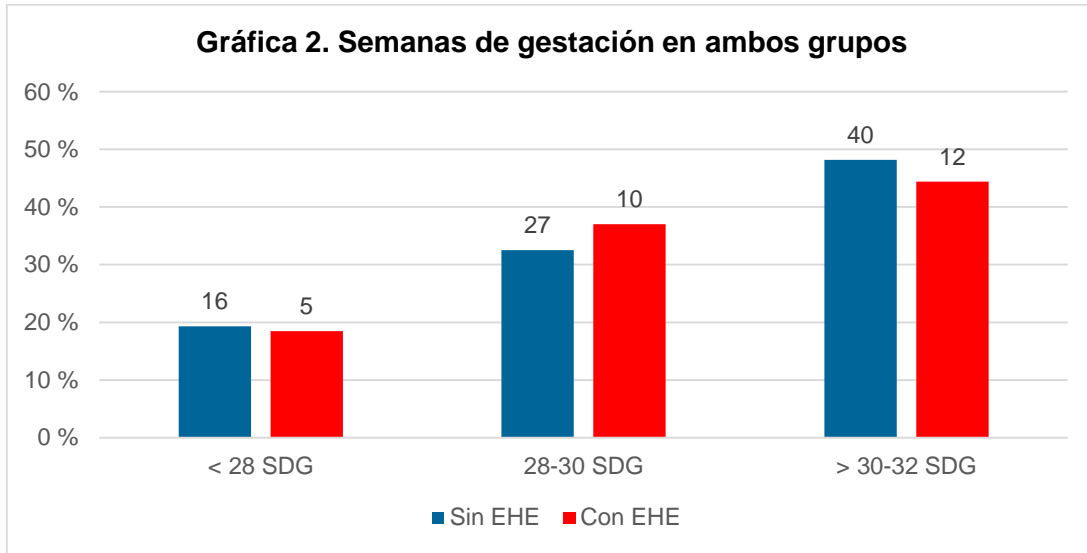
En la tabla 2 se observan las variables demográficas del recién nacido. El 61.8 % fue de sexo masculino (68/110). En el grupo de estudio, las semanas de gestación (SDG) oscilaron entre 25 a 32 SDG con media de 29.5, similar al grupo control. No hubo diferencia significativa en la mortalidad en ambos grupos. El promedio del peso al nacer de los RNP del grupo de estudio fue menor comparado con el control 1053 vs 1206 g respectivamente; el porcentaje de RN con peso bajo para la edad gestacional fue mayor en el grupo de madres hipertensas. Hubo menor necesidad de aplicación de surfactante en los RNP en el grupo de estudio 51.9 % comparado con el 69.9 % del grupo control.

TABLA 2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS DEL RECIÉN NACIDO

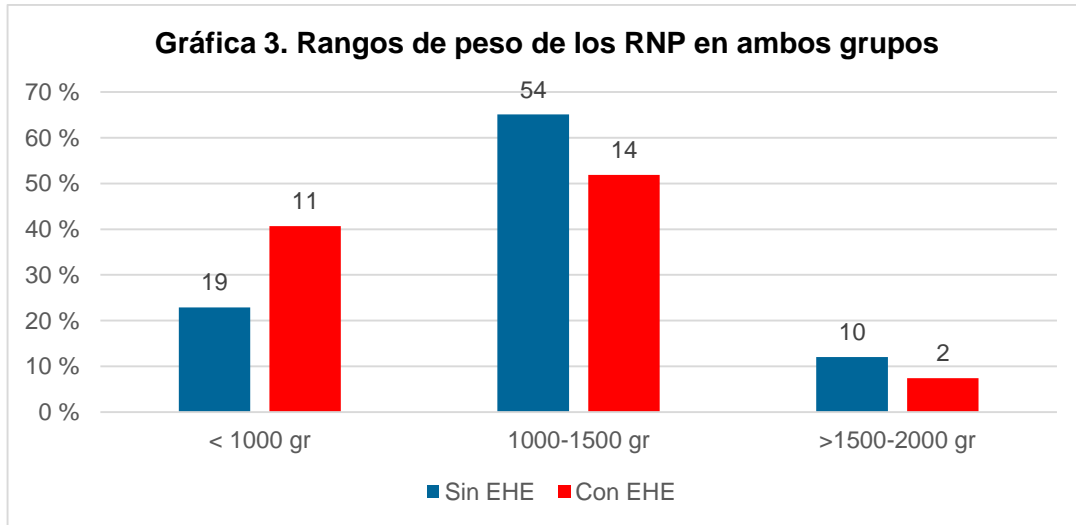
VARIABLES	GRUPO ESTUDIO N=27 (24.5 %)	GRUPO CONTROL N=83 (75.5 %)
Sexo		
Femenino	48.1 % (13)	34.9 % (29)
Masculino	51.9 % (14)	65.1 % (54)
Defunciones		
Si	3.7 % (1)	1.2 % (1)
No	96.3 % (26)	98.8 % (82)
p=0.43, RR 1.51 (IC 0.37-6.09)		
SDG, media (DE)	29.5	29.6
Mínimo	25	26
Máximo	32	32
Peso, media (DE) g.	1053 (287)	1206 (263)
Mínimo	600	660
Máximo	1670	1850
Peso para la edad		
Adecuado	77.8 % (21)	90.4 % (75)
Bajo	22.2 % (6)	9.6 % (8)
p=0.103		
Apgar, mediana (RIQ)		
1 Minuto	7 (3-8)	7 (3-8)
5 Minutos	8 (7-9)	8 (5-9)
Aplicación de surfactante		
Si	51.9 % (14)	69.9 % (58)
No	48.1 % (13)	30.1 % (25)

RIQ: rango intercuartílico.

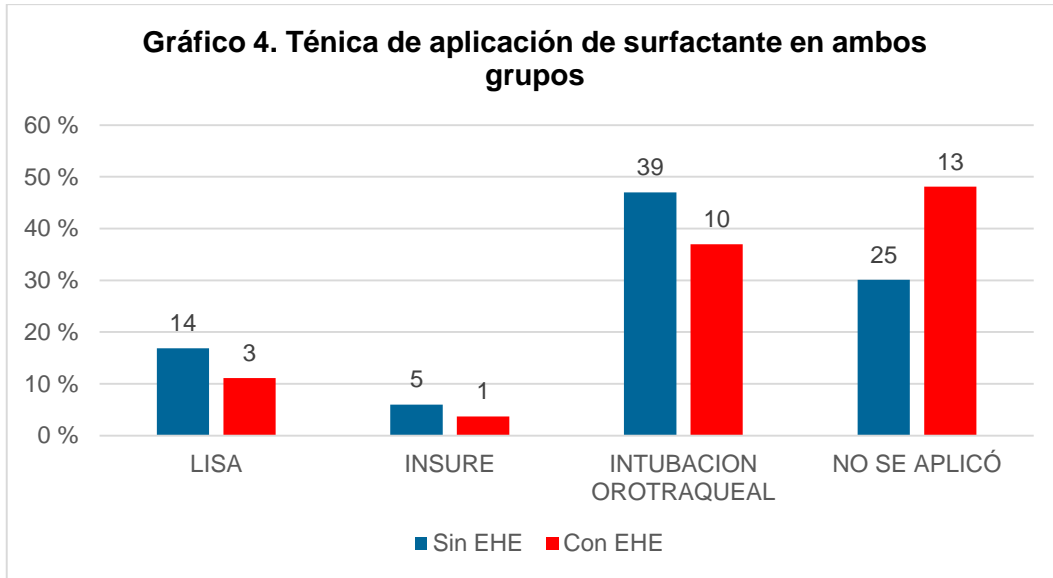
De acuerdo a rangos de semanas de gestación, hubo predominio en ambos grupos de RNP de 30 a 32 SDG en un 44.4 % en el grupo con EHE (12/27) y 48.2 % (40/83) en el grupo control, los menores de 28 SDG solo representaron el 19.1 % en ambos grupos (gráfica 2).



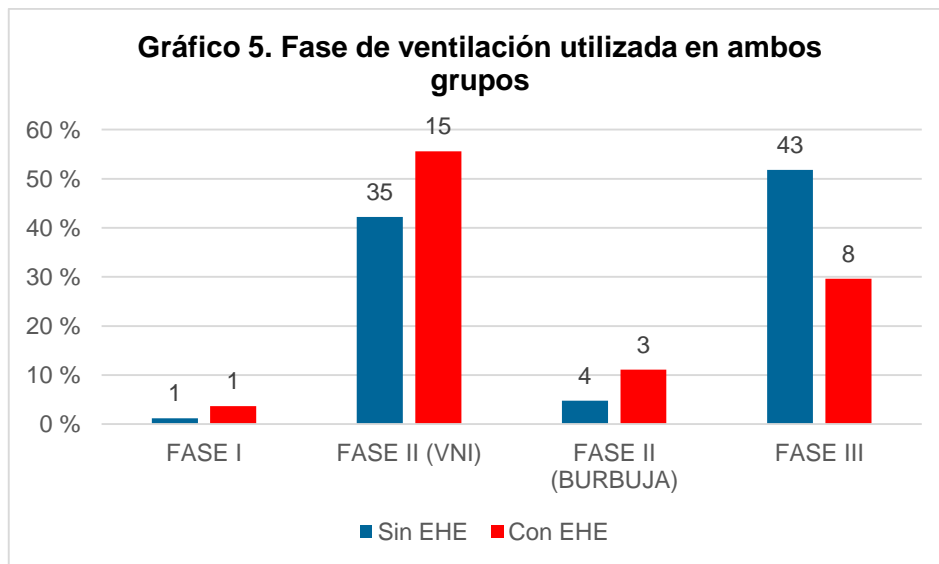
El rango de peso que predominó en ambos grupos fue de 1000 a 1500 gramos, 65.1 % (54/83) en grupo control y 51.9 % (14/27) en el grupo de estudio (gráfica 3).



El 65.5 % de los RNP ameritó aplicación de surfactante para manejo de SDR. La técnica más utilizada en ambos grupos fue a través de IOT 68 % (49/72) (gráfica 4).



La fase de ventilación utilizada posterior al nacimiento y a la aplicación de surfactante, en este estudio fue más frecuente a través de ventilación mecánica no invasiva (45.5 %), el uso de CPAP de burbuja se utiliza cada vez menos (6.4 %) (gráfica 5).



EVOLUCIÓN VENTILATORIA DE LOS RNP DE AMBOS GRUPOS

Se realizó *t* de Student para variables numéricas. No hubo diferencia significativa en el promedio de FiO₂ al inicio de la ventilación entre ambos grupos ($p= 0.062$). En fase III los RNP del grupo con EHE permanecieron un promedio de 14.5 días comparados con 22.6 días en el grupo control y se destetaron de O₂ 8 días antes que el grupo control sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.072$ y 0.36). La PIM al inicio de la ventilación fue muy similar en ambos grupos. Hubo una diferencia en el promedio de días de O₂ entre el grupo de estudio y control de 8 días, a favor del grupo de estudio, al igual que la estancia hospitalaria, egresándose en promedio 6 días antes que los del grupo control (tabla 3).

TABLA 3. FASES Y PARÁMETROS VENTILATORIOS ENTRE GRUPOS

VARIABLES NUMERICAS	GRUPO ESTUDIO N=27	GRUPO CONTROL N=83	p=valor
FiO₂ INICIAL			
Media (DE)	40.4 (15.4)	46.9 (20.2)	0.062
Fase I, días			
Media (DE)	23.3 (14.5)	25.0 (15.1)	0.92
Fase II, días			
Media (DE)	14.4 (10.6)	12.6 (9)	0.29
Fase III, días			
Media (DE)	14.5 (19.0)	22.6 (26.5)	0.072
Oxígeno, días			
Media (DE)	52.4 (30.5)	60.5 (35.8)	0.36
PIM inicio			
Media (DE)	12.3 (5.4)	13.2 (5.0)	0.60
Estancia hospitalaria,dias			
Media (DE)	66.9 (29.7)	73.6 (33)	0.48

INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La incidencia de DBP en este estudio fue de **79.1 %**, no hubo diferencia entre grupos con 74.1 % en el grupo estudio y 80.7 % en el grupo control ($p= 0.58$, RR 0.68 IC 0.24-1.8) (tabla 4).

DISPLASIA BRONCOPULMONAR	Grupo control	Grupo de estudio	Total
No	16 (19.3 %)	7 (25.9 %)	23 (20.9 %)
Si	67 (80.7 %)	20 (74.1 %)	87 (79.1 %)
Total	83 (100 %)	27 (100 %)	110 (100 %)

TABLA 4. INCIDENCIA DE DBP EN AMBOS GRUPOS.

 $p= 0.58$, RR 0.68 (IC 0.24-1.8)

La DBP moderada fue el grado de presentación más frecuente en ambos grupos con 52.9 % (tabla 5).

GRADO DE DBP	Grupo control	Grupo estudio	Total
Leve	11 (16.4 %)	4 (20 %)	15 (17.2 %)
Moderada	36 (53.7 %)	10 (50 %)	46 (52.9 %)
Grave	20 (29.9 %)	6 (30 %)	26 (29.9 %)
Total	67 (100 %)	20 (100 %)	87 (100 %)

TABLA 5. GRADO DE DBP EN AMBOS GRUPOS.

 $p = 0.87$

CORRELACIONES

Se realizaron correlaciones en búsqueda de factores para DBP, se encontró que el 100 % de los RNP menores de 28 SDG (21/21) desarrollaron algún grado de DBP y la incidencia disminuyó significativamente en los RNP de 30 a 32 SDG a 63.5 % ($p=0.00$) (tabla 6).

DESARROLLO DE DBP	< 28 SDG	28 a 30 SDG	> 30 a 32 SDG	Total
No	0 (0 %)	4 (10.8 %)	19 (36.5 %)	23 (20.9 %)
Si	21 (100 %)	33 (89.2 %)	33 (63.5 %)	87 (79.1 %)
Total	21 (100 %)	37 (100 %)	52 (100 %)	110 (100 %)

TABLA 6. DESARROLLO DE DBP Y SEMANAS DE GESTACIÓN.

 $p = 0.00$

Los RNP menores de 28 SDG desarrollaron DBP grave en 52.4 % (11/21), a diferencia de los RNP mayores de 28 SDG en los cuales predominó la DBP moderada ($p=0.00$) (tabla 7).

GRADO DE DBP	< 28 SDG	28 a 30 SDG	> 30 a 32 SDG	Total
Leve	3 (14.3 %)	6 (16.2 %)	6 (11.5 %)	15 (13.6 %)
Moderada	7 (33.3 %)	22 (59.5 %)	17 (32.7 %)	46 (41.8 %)
Grave	11 (52.4 %)	5 (13.5 %)	10 (19.2 %)	26 (23.6 %)
Total	21 (100 %)	37 (100 %)	52 (100 %)	110 (100 %)

TABLA 7. GRADO DE DBP Y SEMANAS DE GESTACIÓN.

 $p = 0.00$

Al correlacionar el peso y la DBP se observó que el 100 % de los RNP menores de 1000 g desarrollaron algún grado de DBP y la probabilidad disminuyó significativamente a 41.7 % en los RNP mayores de 1500 g ($p=0.00$) (tabla 8).

DESARROLLO DE DBP	< 1000 g	1000 a 1500 g	> 1500 a 2000 g	Total
No	0 (0 %)	16 (23.5 %)	7 (58.3 %)	23 (20.9 %)
Si	30 (100 %)	52 (76.5 %)	5 (41.7 %)	87 (79.1 %)
Total	30 (100 %)	68 (100 %)	12 (100 %)	110 (100 %)

TABLA 8. DESARROLLO DE DBP Y RANGOS DE PESO.

 $p = 0.00$

De igual forma los RNP menores de 1000 g presentaron en mayor porcentaje DBP grave (50 %), mientras que esta probabilidad de daño disminuye a la mitad en los RNP mayores de 1500 g (25 %) ($p=0.00$) (tabla 9).

GRADO DE DBP	< 1000 g	1000 a 1500 g	> 1500 a 2000 g	Total
Leve	4 (13.3 %)	10 (14.7 %)	1 (8.3 %)	15 (13.6 %)
Moderada	11 (36.7 %)	32 (47.1 %)	3 (25 %)	46 (41.8 %)
Grave	15 (50 %)	10 (14.7 %)	1 (8.3 %)	26 (23.6 %)
Total	30 (100 %)	68 (100 %)	12 (100 %)	110 (100 %)

TABLA 9. GRADO DE DBP Y RANGOS DE PESO.

 $p = 0.00$

Al correlacionar la aplicación de surfactante y desarrollo de DBP, en este estudio se reportó que aproximadamente el 10 % de los RNP menores de 32 SDG que recibieron surfactante no desarrolló dicha complicación, sin embargo el riesgo de desarrollar DBP en los que no fue aplicado fue de 57.9 % (tabla 10).

DESARROLLO DE DBP	No aplicación de surfactante	Si aplicación de surfactante	Total
No	16 (42.1 %)	7 (9.7 %)	23 (20.9 %)
Si	22 (57.9 %)	65 (90.3 %)	87 (79.1 %)
Total	38 (100 %)	72 (100 %)	110 (100 %)

TABLA 10. APLICACIÓN DE SURFACTANTE Y DBP.

 $p = 0.00$

OTRAS CORRELACIONES

CORRELACIÓN	p =valor
TÉCNICA APLICACIÓN SURFACTANTE (IOT)/DBP	0.001
FASE VENTILATORIA (FASE III) /DBP	0.00
PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO/DBP	0.057
APLICACIÓN ESTEROIDES PRENATALES/DBP	0.87
DIAS TOTALES DE OXIGENO /DBP	0.00

COMORBILIDADES ASOCIADAS A PREMATUREZ

Se investigó la presencia de otras comorbilidades relacionadas a prematurez. Siendo la PCA una patología frecuente del prematuro, reportando una incidencia de 24.5 % (27/110) en este estudio.

Se observó que el 92.6 % de los RNP con PCA desarrolló algún grado de DBP, mientras que el riesgo fue de 74.7 % en los RNP sin PCA (tabla 11).

DESARROLLO DE DBP	Sin PCA asociada	Con PCA asociada	Total
No	21 (25.3%)	2 (7.4 %)	23 (20.9 %)
Si	62 (74.7 %)	25 (92.6 %)	87 (79.1 %)
Total	83 (100 %)	27 (100 %)	110 (100 %)

TABLA 11. ASOCIACIÓN ENTRE PCA Y DESARROLLO DE DBP

El 74% del diagnóstico de PCA se realizó antes de los 10 días de vida lo que dio lugar al inicio de tratamiento (paracetamol IV 20/27). El 70.4 % de los RNP fueron tratados con tratamiento farmacológico (19/27), con una efectividad del 73.6 % (14/19) y en el 78.6 % con respuesta exitosa con un ciclo de tratamiento.

El 40.7 % (11) de los RNP con PCA requirieron tratamiento quirúrgico para el cierre del mismo; del 45.4 % (5) de estos pacientes fue a causa de tratamiento farmacológico no exitoso (tabla 12).

TRATAMIENTO QUIRURGICO	Tx paracetamol exitoso	Tx paracetamol no exitoso	Sin paracetamol	Total
Sin cierre Qx	14 (100 %)	0 (0 %)	2 (25 %)	16 (59.3 %)
Con cierre Qx	0 (0 %)	5 (100 %)	6 (75 %)	11 (40.7 %)
Total	14 (100 %)	5 (100 %)	8 (100 %)	27 (100 %)

TABLA 12. TRATAMIENTO DE PCA: QUIRÚRGICO * PARACETAMOL

DISCUSIÓN

La prematurez es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en los países desarrollados, y es responsable de la mayor parte de las muertes de recién nacidos sin malformaciones y de la mitad de las discapacidades neurológicas congénitas. De acuerdo con la literatura mundial, la incidencia de prematurez se estima, aproximadamente, entre el 5 y 10 %. En México, el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) reportó una incidencia de prematurez de 19.7 % y el Instituto Mexicano del Seguro Social reporta una frecuencia de 8 %.

En nuestro hospital se recibieron 5494 recién nacidos durante el periodo de estudio, con una incidencia de prematurez del 19.6 % (1078) similar a la reportada en el INPer.

Una de las principales causas del parto prematuro son los trastornos hipertensivos durante la gestación. Existen pocos estudios que correlacionen a la EHE con el desarrollo de complicaciones propias de la prematurez como es la DBP. En este estudio se logró obtener información interesante que nos permite analizar la evolución y comportamiento de los RNP cuyas madres desarrollaron problemas hipertensivos. De los 110 pacientes incluidos en nuestro estudio, el 24.5 % (27/110) fueron hijos de madres hipertensas y 75.5 % (23/100) fueron hijos de madres normotensas. Desde el control prenatal se observó que existe actualmente mejor control durante el embarazo (mayor a 90%), y en el caso de madres hipertensas hubo una mejor cobertura con el esquema de esteroide como parte de la prevención y tratamiento de partos prematuros.

Según Saadat y Cetinyaka además del estudio del Victorian Infant Collaborative, reportaron que la cesárea fue la vía de nacimiento más frecuente en madres con enfermedad hipertensiva del embarazo (28,29). Estos datos coinciden en nuestro hospital, ya que la cesárea parece ser indicación para el nacimiento de hijos de madres hipertensas.

Al parecer existen 2 factores que predisponen a las madres a desarrollar problemas hipertensivos durante el embarazo como es la edad avanzada y el índice de masa corporal (IMC), si bien en nuestro estudio solo se encontró esta correlación entre la edad avanzada

y EHE, en un estudio llevado a cabo en este hospital durante los años 2019 a 2020 donde se estudiaron los “efectos de la exposición gestacional a contaminantes ambientales en el RN” se observó que un IMC mayor a 25 estuvo correlacionado con mayor presencia de preeclampsia en las madres y un 25 % de los RNP hijos de madre obesa e hipertensa fueron de peso bajo al nacer. Otro estudio de Marcondes reportó que el rango de edad fue mayor en las madres con trastornos hipertensivos en comparación con aquellas que no lo son (30), lo cual también ocurre en nuestro estudio, donde se observó mayor porcentaje de madres de 30 a más 40 años que presentaron EHE.

Anand mostró que la incidencia de recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional fue cuatro veces más frecuente en el grupo hipertenso (31). Odegard reportó que los embarazos complicados por preeclampsia severa tenían un peso al nacer 12 % menor de lo esperado (32). En nuestro hospital, los recién nacidos con peso bajo al nacimiento y el retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) predominan en las madres hipertensas con el 22.2 % vs 9.6 % en el grupo control. Esto es importante ya que Bose y Soliman reportaron en un estudio multicéntrico de EUA que el RCIU era un factor de riesgo para DBP (20, 33).

Se reportó de manera discreta, una edad gestacional y peso menores en el grupo estudio en comparación con el grupo control (25-32 SDG vs 26-32 SDG y 1053 g vs 1206 g respectivamente). Ozkan reportó datos similares en donde las madres hipertensas tenían hijos más pequeños (9). Concluyéndose una relación entre la existencia de preeclampsia, el bajo peso y menor edad gestacional al nacimiento.

Se observó que el grupo de estudio requirió casi 20 % menor aplicación de surfactante en comparación con el grupo control, si bien también hubo un 10% más de cobertura completa del esquema de esteroides prenatales, también fueron los RNP del grupo de estudio los de menor peso y edad gestacional.

Hiett afirmó que el inicio de la ventilación mecánica fue significativamente mayor en los bebés prematuros nacidos de madres preeclámpticas (34). Aunque Ozkan concluyó en su estudio que la fase III de ventilación fue requerida de manera similar en ambos grupos (9). Nosotros reportamos un mayor porcentaje de RNP del grupo control (51.8 %) que

requirieron fase III de ventilación y aplicación de surfactante, lo que hace pensar que existe la posibilidad de mayor maduración pulmonar en los hijos de madres hipertensas.

Bursal reportó que la preeclampsia amplía la duración de la ventilación mecánica en los RNP menores de 32 semanas (35). Esto difiere en nuestro estudio, ya que los RNP hijos de madres con EHE requirieron menor número de días de permanencia en fase III que los de madres normotensas, lo que refuerza nuevamente nuestra teoría acerca de la madurez pulmonar secundario al estrés de la hipertensión. En este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa, esto probablemente se relacione con el tamaño de la muestra (grupo de estudio se mantuvo por 14.5 días y el grupo control 22.6 días promedio en fase III, $p=0.072$).

Aún existe controversia en cuanto a si los trastornos hipertensivos son un factor protector para DBP. Yen demostró en su estudio multicéntrico que la exposición fetal a la preeclampsia se asoció a un menor riesgo de DBP en los bebés de muy bajo peso al nacer (36). Soliman con un estudio en Australia y O'Shea en sus tres cohortes del Victorian Infant Collaborative Study, no encontraron ninguna asociación entre la preeclampsia y la DBP en RNP de peso extremadamente bajo al nacer (<28 semanas/<1000 g) (28, 29). Dravet mencionó que la hipertensión crónica, la hipertensión crónica con preeclampsia agregada y la hipertensión gestacional no mostraron una asociación significativa con la DBP (35).

Al contrario de Ozkan, Tagliaferro, Marcondes y Hansen mostraron resultados en los que la preeclampsia tenía una asociación significativa con el desarrollo de DBP (9,28,30,37).

En el Hospital de la Mujer Puebla, la incidencia general de displasia broncopulmonar fue del 79.1 %, esto quiere decir que aproximadamente 8 de cada 10 RNP menores de 32 SDG presentará esta patología. No hubo diferencia en la incidencia de DBP en el grupo de estudio comparado con el control (74.1 % vs 80.7 %, $p=0.58$, RR0.68, IC 0.24-1.8), e incluso fue 6.5 % menos frecuente lo que determina que la EHE no constituye un factor de riesgo para el desarrollo de DBP, si bien el RR es menor a la unidad tampoco constituye ser un factor protector.

En nuestro estudio, el desarrollo de DBP se presentó en el 100 % de los RNP de 28 SDG y en aquellos con un peso al nacimiento menor de 1000 gramos; por lo que se demostró que el incremento de la incidencia de DBP es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento, siendo estas, causas directas de displasia broncopulmonar.

A pesar de las medidas utilizadas actualmente para la prevención del desarrollo de DBP en el prematuro, no se ha logrado hasta ahora combatir la problemática ya que en este estudio se observó que solo el 10 % de los RNP a los que se les aplicó surfactante no desarrolló DBP.

Aunque la incidencia de DBP continúa siendo elevada en nuestra unidad , el grado de severidad que se presenta actualmente es la DBP moderada, mientras que la DBP grave ha disminuido considerablemente, esto debido también al uso cada vez más frecuente de ventilación mecánica no invasiva en el nacido prematuro de peso muy bajo para edad gestacional. Ozkan y Wilmink reportaron que en sus estudios predominó el grado leve, posteriormente el grave y al último el moderado (9,38).

Una comorbilidad muy frecuentemente asociada a prematurez fue la presencia de conducto arterioso ya que 1 de cada 4 RNP la presentó en nuestro estudio (24.5 %), en algunos estudios señalan que dicha patología constituye un factor de riesgo para DBP. También se observó que los RNP con presencia de PCA tienen 92.6 % más probabilidad de desarrollar DBP comparado con el 74.7 % de los que no la presentan sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa, al contrario de lo que Torchin y Milhirch reportaron en su estudio, donde existe una relación entre la presencia PCA y gravedad del DBP (39,40).

CONCLUSIONES

- La enfermedad hipertensiva del embarazo no fue factor de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar en RNP menores de 32 semanas de gestación.
- Hubo datos que sugieren que los RNP de madres con EHE tienen mayor madurez pulmonar ya que tuvieron menor necesidad de aplicación surfactante, menos días de estancias en fase III, destete de O₂ y egreso hospitalario 8 días antes que el grupo control.
- El embarazo en una edad materna avanzada predispone cada vez más a presentar EHE.
- 8 de cada 10 RNP en este estudio presentó algún grado de DBP.
- La displasia broncopulmonar moderada fue la presentación más frecuente.
- El grado de severidad de DBP fue inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacimiento.
- Los RNP que no recibieron surfactante tuvieron 57.9 % más de probabilidad de desarrollar DBP.
- Hubo mayor frecuencia de DBP en los RNP con presencia de PCA.
- Hubo consistencia en nuestro estudio al demostrar que los principales factores de riesgo para la DBP son la prematurez, peso bajo, uso prolongado de oxígeno y uso de ventilación mecánica invasiva.

ANEXOS

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
NOMBRE DEL PACIENTE:		Número de expediente:
Fecha de nacimiento: Días de estancia intrahospitalaria:		Fecha de ingreso: Fecha de egreso:
Peso al ingreso:	P EG	SDG al ingreso:
Peso al egreso:	P EG	SDG al egreso:
FACTORES PRENATALES	Edad materna	
	Control prenatal	Si: No:
	Preeclampsia	Si: No:
	Eclampsia	Si: No:
	Hipertensión gestacional	Si: No:
	Sx Hellp	Si: No:
	Esteroides prenatales	Si: No: Dexametasona: Betametasona:
	Corioamnionitis	Si: No:
FACTORES NEONATALES	Tipo de nacimiento	Parto: Cesárea:
	Semanas de gestación	
	Peso al nacer	
	Sexo	Femenino: Masculino:
	Apgar 1 minuto	
	Apgar 5 minutos	
MANEJO VENTILATORIO	Surfactante	Si: No:
	Técnica de aplicación:	IOT:

		INSURE: LISA:
	O ₂ en las primeras 24 h Parámetros del inicio:	Si: No: Fase de inicio: PIM: FiO ₂
	Fase 1:	Días:
	Fase 2:	Días:
	Fase 3:	Días:
	VAFO	Días:
PCA	Diagnóstico de PCA	Si: No: Días al dx:
	Tratamiento farmacológico	Si: No: Días al tx: Ciclos de paracetamol:
	Tratamiento quirúrgico	Si: No: Días al tx:
GRADO DE DPB	Leve	Si: No:
	Moderada	Si: No:
	Severa	Si: No:

REFERENCIAS

1. Sola A. Sergio Golombek y cols. Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para displasia broncopulmonar. *NeoReviews* (2018); 19: e712-e734.
2. Sanchez M. Moreno J. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *Asociación Española de Pediatría*. (2013); 79: 262.e1-262.e6.
3. Bancalari E. Jain D. Bronchopulmonary dysplasia: can we agree on a definition ?. *American Journal of Perinatology* (2018); 35: 537-540.
4. Isayama T. K. Shoo. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia. Effects changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatrics* (2017); 171: 271-279.
5. Higgins R. Jobe A. Bronchopulmonary dysplasia: Executive summary of a workshop. *The Journal of Pediatrics*. (2018); 197: 300-308.
6. Foglia EE. Jensen EA. Delivery rooms interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *American Journal of Perinatology* (2017); 37: 1171-1179.
7. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la displasia broncopulmonar en niñas/niños menores de 2 años en el Segundo y tercer nivel de atención. Guía de practica clinica. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015.
8. Kair L. Leonard D. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics in Review*. (2012); 33: 255-264.
9. Ozkan H. Cetinkaya M. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. (2012); 25: 2681-2685.
10. Bancalari E. Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 years after the Original Description. (2019); 115: 384-391.
11. Day C. Ryan R. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again. *Pediatric Research* (2017); 81: 210-213.
12. Jobe Alan H. Mechanisms of lung injury and broncopulmonary dysplasia. *American Journal of Perinatology* (2018); 33: 1076-1078.

13. Bronchopulmonary dysplasia: an update of current pharmacologic therapies and new approaches. Michael Z. Spyropoulos F. *Clinical Medicina Insights Pediatrics* (2018); 12:1-12.
14. Poets C. Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* (2018); 103:F285-F291.
15. Banu A. Qing X. Bronchopulmonar dysplasia: pathogenesis and treatment (review). *Experimental and therapeutic medicine*. (2018); 16:4315-4321.
16. Alvira C. Morty R. Can we understand the pathobiology of broncopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatrics*. (2017); 190; 27-37.
17. Detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo. Guía de práctica clínica. México: IMSS-058-08.
18. Abuabara Y. Carballo V. Hipertensión en embarazo. *Acta Médica Colombiana*.(2019); 44:71-75.
19. Mol B. Roberts C. Preeclampsia. *Seminar The Lancet* (2016); 387:999-1011.
20. González P. Martínez G. García O. Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Revista Mexicana de Anestesiología*. (2015); 38:S118-S127.
21. Villasmil R. Mejía E. Santos B. Factor de crecimiento vascular endotelial y Doppler de las arterias uterinas en preeclámpticas y embarazadas normotensas. *Avance en Biomedicina Universidad de los Andes*. (2014); 3; 76-83.
22. Vázquez L. Estados hipertensivos del embarazo. *Revista Médica Sinergia*. (2017): 2:12-15.
23. Mandell E. Kratimenos P. Drugs for the prevention and treatment of broncopulmonary dysplasia. *Clinical perinatology*. (2019); 46: 291-310.
24. Backes C. Markham K. *Journal pregnancy*. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes.(2011); 2011:1-7.
25. Wang A. Holston A. Circulating anti-angiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. (2012); 25:1447-1452.

26. Hansen A. Barnés M. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics* (2017); 156:532-536.
27. Kim. D. Han S. Association of increased cord blood soluble endoglin with the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with maternal preeclampsia. *Elsevier* (2018); 13: 148-153.
28. Soliman N. Chaput K. Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infant less than 32 weeks gestation. *The Journal perinatology*.(2017);34: 585-592.
29. O´Shea J. Davis P. Maternal preeclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia en preterm infants. *Pediatric Research*. (2011); 71: 210-214.
30. Rocha G: Flor De Lima F. Preeclampsia predicts higher incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology* (2018) 1-9.
31. Wilmink F. Reijnierse J. Preeclampsia and risk of developing bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates. *Elsevier*. (2019) 57-63.
32. Yen T. Yang H. Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: a population based study. *Research gate* (2013); 8:1-7.
33. Torchin H. Yves P. Placental complications and bronchopulmonary dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort study. *Official journal of the American academy of pediatrics*. (2016); 137:1-10.
34. Huang H. Angiogenic factors in bronchopulmonary dysplasia. *Elsevier*. (2015); 56:367-368.
35. Dravet P. Torchin H. Bronchopulmonary dysplasia in neonates born to mothers with preeclampsia: impact of small for gestational age. *Research article*. (2018); 13; 1-12.
36. Li Y. Cui Y. Wang. C. A risk factor analysis on disease severity in 47 premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Intractable and rare diseases research*. (2015); 4: 82-86.
37. Tagliafemo T. Bancalari E. Maternal preeclampsia and respiratory outcomes in extremely premature infants. *Pediatric research*. (2019); 56; 1-4.

38. Bursal B. Bilgin L. Neonatal outcomes of preterm infants born to preeclamptic mothers. *Marmar Medical Journal*. (2017); 30:8-13.
39. Wilink F. Dekker H. Maternal blood pressure and hypertensive disorders during pregnancy and childhood respiratory morbidity. The generation r study. *European respiratory journal*. (2018). 1-63.
40. Marcondes G. Flor De Lima F. Hypertensive disorders during pregnancy and risk of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. *American Journal of perinatology*. (2018) 1-8.