

Cribioli, Carolina Marcela

Incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos de muy bajo peso al nacer antes y después de la implementación de un programa de mejora de calidad

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2021

Cita sugerida: Cribioli CM. Incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos de muy bajo peso al nacer antes y después de la implementación de un programa de mejora de calidad [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 25 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20210721152958/tesis-cribioli-carolina.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



**INCIDENCIA DE DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS
DE MUY BAJO PESO AL NACER ANTES Y
DESPUÉS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN
PROGRAMA DE MEJORA DE CALIDAD**

**MAESTRÍA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
INSTITUTO UNIVERSITARIO
HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES**

COHORTE AÑO: 2014

MAESTRANDO: Carolina M. Cribioli. Médica. Servicio de Neonatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

TUTORA: Verónica Peuchot. Médica Pediatra. Servicio de Clínica Médica, staff del Área de Investigación Clínica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

DIRECTOR: Gonzalo Mariani. Médico. Jefe del Servicio de Neonatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

ÍNDICE:

Resumen.....	Página 2
Introducción: Planteamiento del problema.....	Página 4
Hipótesis de estudio y Objetivos.....	Página 6
Metodología y Diseño de Estudio	Página 7
Resultados.....	Página 9
Discusión y conclusión.....	Página 15
Bibliografía.....	Página 19
Anexo.....	Página 22

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: A comienzos del 2000, se registró una alta incidencia de Displasia Broncopulmonar (DBP) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) del Hospital Italiano de Buenos Aires, comparada con otras de la Red Neonatal Sudamericana, NEOCOSUR de la que es parte. Se trata de una enfermedad que afecta principalmente a prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional (EG) y muy bajo peso al nacer (menores de 1500 gramos). A su vez se encuentra asociada a alteraciones del neurodesarrollo. Dado que la patogénesis es multifactorial, la prevención se basa en estrategias que tienen en cuenta la aplicación de prácticas potencialmente mejores (PPMs) para reducir su incidencia.

OBJETIVOS: 1) Comparar la incidencia de DBP moderada a severa en recién nacidos pretérminos (RNPT) menores de 1500 gramos al nacer, sobrevivientes a las 36 semanas de EG y del resultado combinado DBP/ muerte antes y después de la implementación de PPMs en sala de partos y unidad de cuidados intensivos. 2) Identificar los factores de riesgo asociadas a DBP moderada a severa en nuestra población de pacientes.

DISEÑO/ MÉTODOS: Estudio cuasi experimental sobre una cohorte de RNPT. Se compararon dos períodos antes y después de la implementación (2001-2005 vs 2011-2015). En 2005, enfermeros y neonatólogos iniciaron un proceso de mejora de la calidad evaluando evidencia y proponiendo PPMs para disminuir DBP, seguido de la implementación y su vigilancia. La intervención que se realizó se describe a continuación: intubación selectiva y extubación temprana, adopción de recomendaciones nacionales de límites de oximetría de pulso, uso temprano de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), uso de ventilación sincronizada con sensores de flujo proximal, uso de nutrición parenteral agresiva y control de infecciones, entre otras. Estas PPMs se aplicaron gradualmente entre los años 2006 y 2010. A su vez, se realizó un análisis post hoc de la variable pequeño para la edad gestacional (PEG) estratificando por EG y se exploró la interacción de estos estratos y PEG para el riesgo de desarrollar DBP. Por último se ajustó esta interacción con un modelo de regresión logística para evaluar riesgo.

RESULTADOS: Durante el período 2001 a 2015, nacieron 606 pacientes, de los cuales 576 fueron incluidos en el estudio. 138 pacientes pertenecían al período pre intervención (2001-2005) y 240 pacientes al período post intervención (2011-2015). El resto de los pacientes pertenecieron al período intermedio donde se introdujeron la mayoría de las prácticas de manera gradual. La incidencia de DBP moderada a severa en sobrevivientes a las 36 semanas de EG y DBP/muerte mostró una reducción clínica y estadísticamente significativa entre los dos períodos de estudio, a favor del grupo post intervención, OR= 0.48 (IC 95% 0.28-0.83) y 0.6 (IC 95% 0.37-0.94) respectivamente. Los sobrevivientes con DBP fueron más inmaduros: EG 27 ± 2.3 vs 30 ± 2.2 ($p=0.0001$) y tuvieron menos peso de nacimiento (PN): 914 gramos (IIQ: 490-1490) vs 1204 gramos (IIQ: 585-1500) $p=0.0001$. Además la DBP moderada a severa se asoció a mayor frecuencia de uso de ventilación mecánica (VM) (OR 6,84; IC 95%: 3,37-15), más días de VM (mediana 26,8 días (IIQ: 0-118) vs 2,5 (IIQ: 0-42) $p = 0,0001$. El uso de CPAP precoz (OR 0,44; IC 95%: 0,23-0,83), la VM sincronizada (OR

0,48; IC 95%: 0,25-0,94), la vigilancia epidemiológica (OR 0,47; IC 95%: 0,27-0,82), el uso de objetivos de saturación de oxígeno (OR 0,43; IC 95%: 0,23-0,79) y el uso de mezclador aire-oxígeno en sala de partos y durante el traslado (OR 0,54; IC 95%: 0,30-0,96 y 0,51; IC 95% 0,29-0,90) se asociaron a menor DBP moderada a severa. Los factores de riesgos asociados de manera independiente a DBP fueron DAP (OR: 2,5 IC 95%:1,33-4,82), peso de nacimiento (0,994 IC 95%: 0,993-0,996) y el sexo femenino se comportó como factor protector (OR: 0,40 IC 95%: 0,21-0,75). Luego de estratificar PEG en 2 grupos, menor a 32 semanas (n=304) y mayor o igual a 32 semanas (n=75). La presencia de PEG se comporta de diferente manera según el estrato de EG: en el subgrupo de pacientes menores de 32 semanas con PEG el OR de DBP es de 24,92 (IC 95%: 2,91-212,81), (p=0,003) y en el grupo de menores de 32 semanas sin PEG el OR de DBP es de 11,57 (IC 95%: 1,54-86,85), (p=0,01). En los mayores o iguales de 32 semanas con PEG el OR de DBP es: 0,61 (IC 95%: 0,03-10,22), (p=0,73).

CONCLUSIÓN: La implementación de PPMs se asoció con disminución significativa de DBP moderada-severa y del resultado combinado de DBP/mortalidad. El Uso de VM, días de VM y días de oxígeno se asociaron significativamente con mayor riesgo de DBP. Los factores de riesgos asociados de manera independiente a DBP fueron DAP, PN y sexo femenino. PEG se asoció como factor de riesgo para DBP en el grupo de pacientes menores de 32 semanas de EG y se comporta como modificador de efecto.

Palabras claves, términos MESH: bronchopulmonary dysplasia, premature, respiratory care, potentially better practices, quality improvement.

INTRODUCCIÓN: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas los grandes avances en el manejo prenatal y en el cuidado intensivo neonatal han mejorado la supervivencia y el pronóstico de los recién nacidos. Estos cambios han modificado el tipo de población de pacientes internados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), incrementándose la sobrevida de recién nacidos pre término (RNPT) con el concomitante aumento de su morbilidad. Uno de los mayores desafíos de la Neonatología moderna, habiendo mejorado la sobrevida, es alcanzar el egreso hospitalario de este grupo de pacientes, libre de secuelas. La Displasia Broncopulmonar (DBP) es la causa más frecuente de morbilidad respiratoria crónica, en RNPT (1, 2).

En el año 2001 se desarrolló un consenso organizado principalmente por el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) de los Estados Unidos para acordar una definición para DBP con el fin de unificar criterios, comparar incidencias en los distintos Centros y realizar un correcto análisis de los estudios de investigación (3). Posteriormente, en el año 2005 se publicó la validación de esta clasificación (4). Se considera DBP en los RNPT menores de 32 semanas, que hayan requerido oxigenoterapia durante al menos 28 días y se la clasifica en leve, moderada o grave en función de los requerimientos de asistencia respiratoria a las 36 semanas de edad gestacional (2, 5).

La definición adoptada por el consenso del NICHD fue evaluada mostrando que al estar basada en criterios de gravedad, resulta adecuada para identificar niños en riesgo de morbilidad pulmonar y de alteraciones del neurodesarrollo en la infancia temprana (2). Esta definición es la que se utiliza en la UCIN del Hospital Italiano como referencia al momento de evaluar la DBP en los pacientes. La incidencia de este trastorno en los pacientes menores de 1500 gramos al nacer, que sobrevivieron al período neonatal inmediato, se estima entre un 25 % a un 45% según los datos reportados por las grandes redes neonatales de los Estados Unidos (NICHD) (6), Canadá (Red Canadiense) (7) y Sudamérica (Red Neocosur) (8).

Hace 20 años, la unidad de Neonatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, miembro de la red neonatal Neocosur, presentaba una alta incidencia de DBP comparada con la media reportada por la misma. Esto motivó el desarrollo de un programa de mejora, compuesto por prácticas que potencialmente podrían disminuir la incidencia de DBP en la UCIN.

La DBP es una patología multicausal acerca de la cual aún no se conocen todas las medidas para su adecuada prevención, pero si existen varios factores de riesgo ampliamente estudiados.

A continuación se enumeran aquellos factores de riesgo más relevantes y las prácticas que potencialmente podrían contrarrestar dichos factores de riesgo para disminuir la incidencia de DBP:

- Volutrauma y barotrauma en pulmones inmaduros, generados por el uso de ventilación mecánica (VM) como apoyo respiratorio, incluso desde sala de partos (9).

- La oxigenoterapia es otro factor de riesgo que provocaría daño tisular al aumentar la exposición del tejido pulmonar a grandes concentraciones de radicales libres (10)

- Otro factor de riesgo es la malnutrición temprana que representa efectos negativos a largo plazo en el desarrollo y el crecimiento del sistema nervioso central. (11).

-La sepsis neonatal, otro factor importante para el desarrollo de DBP por la activación de la cascada inflamatoria sistémica. La sepsis neonatal es una entidad relacionada con DBP y constituye una complicación asociada al cuidado de este grupo de pacientes (12).

- Además otros factores asociados al desarrollo de DBP son: ductus arterioso permeable (DAP), corioamnionitis materna, la edad gestacional, el peso al nacer, la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), el sexo masculino y factores genéticos. (13)

Dentro de las estrategias que potencialmente podrían disminuir DBP se pueden mencionar:

- La VM en modalidad sincronizada, siendo una estrategia que ayudaría a disminuir el daño pulmonar ocasionado por el respirador al tejido pulmonar inmaduro. En esta modalidad el apoyo del respirador es gatillado por el esfuerzo respiratorio del neonato (14). Los equipos incorporados en la UCIN son capaces de detectar cambios generados por el paciente prematuro al respirar y así poder enviar el apoyo sincronizado.

- El monitoreo adecuado con oximetría de pulso, respetando rangos consensuados de saturación colaboraría disminuyendo el riesgo (15-16).

- El uso de NPT agresiva. La calidad de la nutrición parenteral (NP) y su temprana iniciación son fundamentales para proporcionar los sustratos para un desarrollo apropiado de los diferentes sistemas (17). Resulta importante para esto la inclusión de nutrición parenteral agresiva desde el primer día de vida. (17,18). Es una estrategia que ha demostrado ser beneficiosa en el manejo de recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN), es decir, aquellos con peso menor a 1500 gramos. En numerosos estudios se ha demostrado el beneficio de iniciar la NP con altas concentraciones de proteínas y lípidos y la pronta iniciación de la alimentación enteral (18,19).

- Los Programas de Vigilancia Epidemiológica, orientados al control de las infecciones en este grupo de pacientes, tienen gran relevancia para disminuir el daño generado por factores inflamatorios y por ende disminuir el riesgo de DBP (12).

- El monitoreo de dióxido de carbono mediante capnografía manteniendo valores permisivos de presión de dióxido de carbono en sangre, también contribuiría a disminuir el riesgo de desarrollar DBP (20, 21).

- El uso de CPAP (por sus siglas en inglés: Continuous Positive Airway Pressure) temprano o precoz como estrategia ventilatoria es una modalidad no invasiva que brinda presión positiva continua al final de la espiración. El mecanismo se basa esencialmente en el aumento del volumen residual pulmonar para evitar el colapso de la pequeña vía aérea en RNPT. Estudios de gran alcance como SUPPORT, COIN y otros de las redes neonatales de Vermont Oxford y Neocosur, mostraron menor riesgo de DBP o de muerte cuando se aplicaba estabilización

temprana con CPAP y/o administración selectiva de surfactante pulmonar (agente tensioactivo) a neonatos que requerían intubación (15, 22).

Si bien la bibliografía en este campo es extensa (23-25), realizar una revisión de los factores de riesgo más prevalentes asociados a DBP en nuestra población de prematuros resulta de vital importancia a la hora de planificar estrategias de prevención. Existen numerosos estudios mostrando diferentes estrategias ya mencionadas para intentar disminuir la incidencia de DBP, por ejemplo el uso de “ventilación gentil”, CPAP precoz, oxigenoterapia adecuada, uso y administración de surfactante, entre otras. Sin embargo, en numerosas publicaciones se demostró cómo estas prácticas serían más eficaces cuando forman parte de un paquete de medidas de cuidado. (25-27).

HIPÓTESIS:

COMPONENTES DE LA HIPÓTESIS:

Población de estudio: RNPT menores de 1.500 gramos al nacer sobrevivientes a las 36 semanas de EG.

Evento: DBP (Displasia broncopulmonar) moderada/severa.

Exposición: Implementación de prácticas potencialmente mejores (PPMs) para disminuir DBP moderada/severa.

Hipótesis Nula: La incidencia de DBP moderada/severa en RNPT con la implementación de PPMs es **igual** a la incidencia de DBP moderada/severa en RNPT sin la implementación de dichas prácticas.

Hipótesis Alternativa: La incidencia de DBP moderada/severa en RNPT con la implementación de PPMs es **distinta** a la incidencia de DBP moderada/severa en RNPT sin la implementación de dichas prácticas.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

Objetivos primarios:

- Comparar la incidencia de DBP moderada/severa en sobrevivientes a las 36 semanas de edad postmenstrual, en RNPT menores de 1500 gramos al nacer, en los períodos antes y después de la implementación de un programa de PPMs para su disminución.
- Comparar la incidencia del resultado combinado DBP moderada-severa y/o muerte intrahospitalaria, en RNPT menores de 1500 gramos al nacer, en los períodos antes y después de la implementación de un programa de PPMs para su disminución.

Objetivo secundario:

- Explorar los factores de riesgo más frecuentemente asociados a DBP moderada/severa en la población de RNPT menores de 1500 gramos al nacer.

METODOLOGÍA DE ESTUDIO:

Diseño: Estudio cuasi experimental del tipo antes / después sobre una cohorte dinámica retrospectiva de RNPT de menos de 1500 gramos al nacer, con fecha de ingreso correspondiente a la fecha de nacimiento y con fecha de egreso administrativa correspondiente al desarrollo de displasia, muerte o fin de seguimiento. Los períodos considerados fueron de enero 2001 a Diciembre 2005, el primero y el segundo de Enero 2011 a Diciembre 2015. Existe un período intermedio entre 2006 y 2010 durante la implementación de las PPMs ya que la mayoría ocurrieron en esos años y la introducción de cada medida se realizó gradualmente, llamado período “wash out”.

Ámbito: La UCIN del Hospital Italiano de Buenos Aires pertenece a un nivel asistencial 3B de alta complejidad con ingreso de aproximadamente 50 prematuros menores de 1500 gramos al nacer por año. A su vez, colabora con redes internacionales de Neonatología como la red Latinoamericana Neocosur y la red internacional de Vermont Oxford.

Población de estudio: Todos los RNPT vivos menores de 1500 gramos al nacer, que hayan nacido en nuestra Institución. Criterios de elegibilidad: Se excluyen de la ecuación: fallecidos en sala de partos, prematuros que no hayan alcanzado las 36 semanas de edad postmenstrual y aquéllos que presentaron malformaciones congénitas mayores.

Intervención: La intervención fue un paquete de medidas que se incorporaron de manera paulatina y progresiva a partir del año 2005. Las intervenciones incorporadas fueron: CPAP precoz, uso de respiradores sincronizados con sensor de flujo proximal, y medida del volumen tidal espirado en los pacientes ventilados, medición del coeficiente de la difusión de dióxido de carbono (DCO_2) en pacientes en ventilación en alta frecuencia, mezclador de aire-oxígeno durante la recepción y el traslado, sensor de dióxido de carbono transcutáneo (TCO_2), Vigilancia Epidemiológica, Nutrición Parenteral Agresiva, intubación selectiva y extubación temprana y rangos de saturimetría de oxígeno recomendados por el Ministerio Nacional de Salud. Estas intervenciones se encuentran detalladas en el anexo.

Variables de resultado de los objetivos primarios: Se definió DBP moderada/severa en sobrevivientes a las 36 semanas de edad postmenstrual: como pacientes que hayan sobrevivido durante la internación y hayan alcanzado las 36 semanas de edad postmenstrual con requerimiento de oxígeno mayor a 0,3 de FiO_2 y/o requerimiento de presión positiva, ya sea con VM o CPAP.

Se definió el resultado combinado DBP moderada/severa o muerte intrahospitalaria a pacientes que hayan tenido DBP moderada a severa o hayan fallecido antes de alcanzar las 36 semanas de EG. Se confeccionó dicha variable ya que mortalidad y la DBP moderada a severa son variables que compiten entre sí. Es decir, el aumento de la mortalidad puede dar como resultado menos casos de DBP y en este caso no sería

por un descenso en la incidencia de la enfermedad sino por el aumento en la mortalidad.

Confeccionamos una base de datos a partir del registro de los pacientes aportados por la institución a la base de datos Neocosur. Se revisaron todas las historias clínicas (HC) para asegurar que los pacientes cumplieran con los criterios de elegibilidad y confirmar las variables de resultado de interés.

Consideraciones éticas:

El protocolo fue aprobado por el comité de Ética del Hospital (número 2801). El trabajo adhirió a las normas y leyes nacionales e internacionales de buenas prácticas clínicas y protección de pacientes.

Por el tipo de diseño no se requirió de consentimiento informado.

Este manuscrito se reportó siguiendo la guía de reporte SQUIRE 2.0 (Standards for Quality Improvement Reporting Excellence).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se reportaron las variables numéricas continuas con las medidas de tendencia central (media-mediana) y de dispersión (desvío estándar e intervalo intercuartil) según su distribución. Los resultados de variables dicotómicas se reportan con medidas de frecuencias absolutas y relativas.

Se construyó la incidencia de DBP de cada período utilizando como numerador a los recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos al nacer con DBP moderada a severa y como denominador a todos los nacidos vivos prematuros menores de 1500 gramos al nacer, ingresados en UCIN que hayan alcanzado las 36 semanas de EG postmenstrual durante la internación.

Se realizó un análisis bivariado para la comparación de las incidencias según el período mediante un test de χ^2 . Se compararon las características de cada período con t-test o Mann Whitney en las variables numéricas continuas y con test de χ^2 o exacto de Fisher (según supuestos) en las variables categóricas.

Se construyó la incidencia de DBP/muerte de cada período utilizando como numerador a los recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos al nacer con DBP moderada a severa o fallecidos y como denominador a todos los nacidos vivos prematuros menores de 1500 gramos al nacer, ingresados en UCIN.

Se realizó un análisis multivariado con regresión logística para evaluar factores de riesgo asociados a DBP de manera independiente.

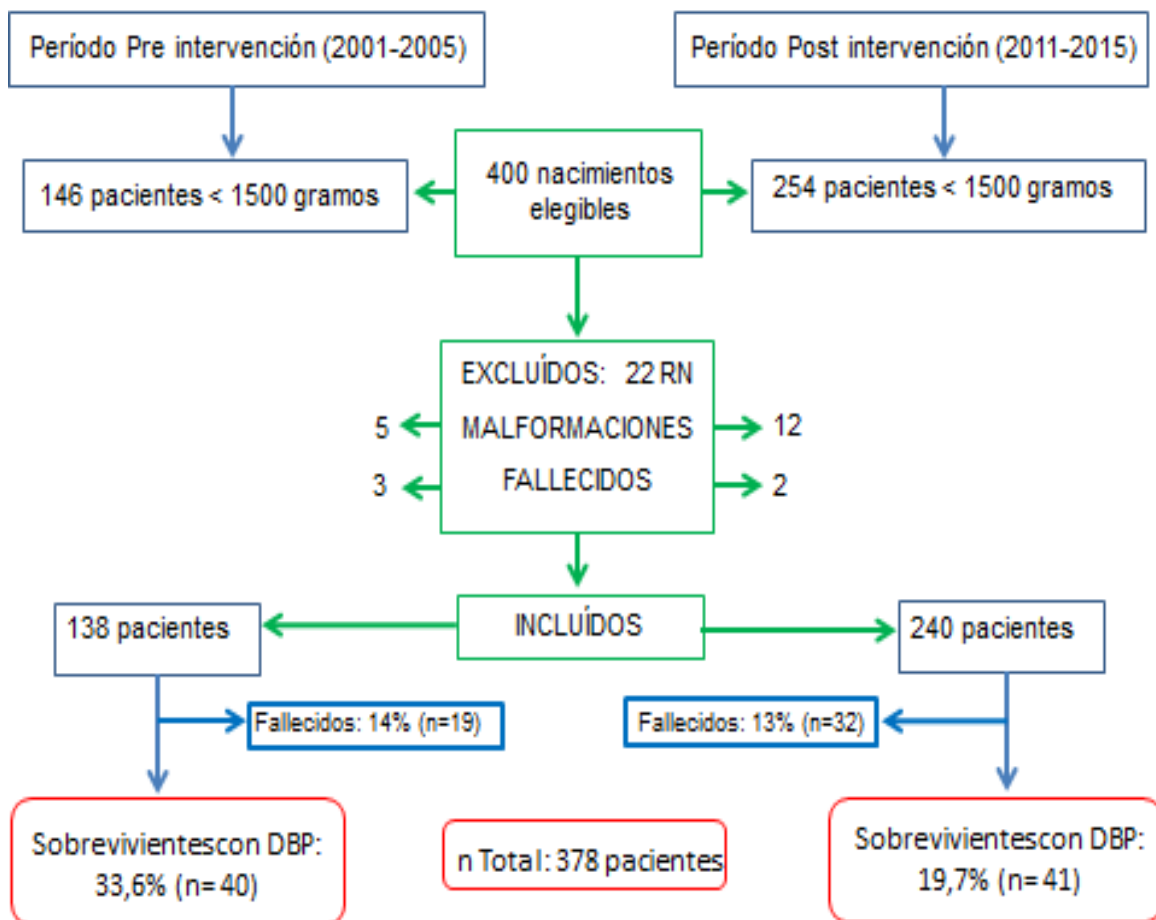
No se realizó cálculo del tamaño muestral, ya que se incluyeron consecutivamente todos los pacientes que cumplían criterios de elegibilidad durante todo el período de estudio.

Para los análisis se utilizó el software STATA versión 13.

RESULTADOS:

Durante el período 2001 a 2015, nacieron 606 pacientes, de los cuales 576 fueron incluidos en el estudio. Se analizaron 138 pacientes pertenecientes al primer período sin la intervención (2001-2005) y 240 se incluyeron en el período post intervención (2011-2015). Se consideró un período intermedio de implementación del programa (2006-2010), que se considera período *wash out* con 198 pacientes. En la figura 1 puede observarse el flujograma de pacientes.

Figura 1: Flujo de pacientes:



En la tabla 1 se observan las características demográficas comparando los dos períodos, observando que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las variables EG, PN, sexo, uso de corticoide prenatal y número de cesáreas. Sin embargo, hubo mayor número de embarazos gemelares y menor incidencia de DAP en el segundo período con respecto al período pre PPMs ($p= 0,001$ y $p=0,002$ respectivamente).

Tabla 1: Características demográficas comparando el período pre PPMs con el período post PPMs.

Variables	Período de estudio pre PPMs (2001-2005) n=138	Período de estudio post PPMs (2011-2015) n=240	P valor	OR crudo (IC 95%)
EG media (\pm DE)	28,6 \pm 2,6	29,1 \pm 2,6	0,4*	n/a
PN media (\pm DE)	1077 \pm 266	1077 \pm 279	0,98*	n/a
Femenino n (%)	73 (53%)	123 (51%)	0,76**	0,93 (0,6-1,4)
Gemelaridad n (%)	27 (19,6%)	92 (38,2%)	0,001**	2,55 (1,5-4,2)
Corticoides prenatales n (%)	96 (70%)	160 (69%)	0,92**(1)	0,97 (0,6-1,5)
PEG n (%)	51 (40%)	95 (39,5%)	0,59**	1,13 (0,7-1,8)
Cesárea n (%)	118 (85%)	216 (90%)	0,19**	1,5 (0,76-3,01)
Sepsis n (%)	35 (25%)	56 (23%)	0,65**	0,89 (0,53-1,5)
DAP n (%)	57 (41%)	63 (26%)	0,002**	0,5 (0,3-0,8)
ECN n (%)	14 (10%)	23 (9,5%)	0,87**	0,94 (0,4-2,05)

Abreviaciones: EG: Edad gestacional; PN: peso de nacimiento; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino. Corticoides prenatales: Al menos una dosis.

*T-Test **Chi2 (1) n analizados: 367 con tratamiento completo de corticoides prenatales. n/a: no aplica

En cuanto a los objetivos principales, como se muestra en la tabla 2, tanto la DBP moderada/severa en los sobrevivientes a las 36 semanas de edad postmenstrual, como la incidencia de DBP moderada/severa y/o muerte (resultado combinado) disminuyeron significativamente entre los dos períodos de estudio sin haber diferencias significativas en mortalidad entre ambos grupos.

En la misma tabla se observa que aquellos prematuros que nacieron en la época en la cual ya estaban implementadas las PPMs presentaron menor uso de VM ($p= 0,0002$) y tanto los días de oxígeno como los días de VM disminuyeron significativamente en el período posterior a la implementación de las medidas ($p= 0,002$ y menor a 0,0001 respectivamente).

Tabla 2: Resultados comparando el período pre intervención (PPMs) y post intervención.

VARIABLES	Período de Estudio pre PPMs (2001-2005) n=138	Período de Estudio post PPMs (2011-2015) n=240	P valor	OR crudo (IC 95%)
Uso de VM n (%)	104 (75%)	135 (56%)	0,0002**	0,42 (0,25-0,7)
Días de VM mediana (RIC)	3,5 (0-20)	1 (0-5)	0,0001***	n/a
Días de O ₂ mediana (RIC)	17 (2-64)	6 (1-36)	0,002**	n/a
Mortalidad n (%)	19 (14%)	32 (13%)	0,9**	0,96 (0,5-1,89)
DBP (sobrevivientes) n (%)	40 (33,6%) ⊥	41(19,7%) ⊥⊥	0,005** (2)	0,48 (0,28-0,83)
DBP y/o Muerte n (%)	59(43%)	74 (31%)	0,02**	0,6 (0,37-0,94)

Abreviaciones: VM: ventilación mecánica; O₂: oxígeno; DBP: Displasia broncopulmonar.

*n analizada **Chi2 ***Mann Whitney (2) Sobrevivientes a las 36 semanas de edad postmenstrual y al alta: 327 analizados ⊥119 / ⊥⊥ 208

En la tabla 3, se exponen los resultados del análisis bivariado entre DBP moderada/severa y las medidas incluidas en el programa de mejoras. Se puede observar que el uso de CPAP precoz, la vigilancia epidemiológica, el uso de mezclador aire-oxígeno tanto en sala de partos como durante el traslado, la incorporación de rangos de saturación objetivo al administrar oxígeno y el uso de VM sincronizada con sensor de flujo proximal se asociaron con una disminución significativa de la incidencia de DBP moderada/severa en la población de estudio.

Tabla 3: Análisis Bivariado de las variables utilizadas en el paquete de medidas para reducir DBP en pacientes sobrevivientes que desarrollaron DBP con los que no presentaron DBP. Excluyendo a los pacientes del período intermedio (*wash out*)

VARIABLES del Paquete de mejoras	Sobreviviente con DBP (n=81)	Sobreviviente sin DBP (n=246)	p valor	OR (IC 95%)**
Rango de Saturación	48/81 (59%)	141/183 (77%)	0,003	0,43 (0,23-0,79)
Uso de CPAP precoz	46/77 (59%)	121/157 (77%)	0,005	0,44 (0,23-0,83)
VM Sincronizada	40/72 (55%)	85/118 (72%)	0,02	0,48 (0,25-0,94)
Mezclador en SP	41/80 (51%)	120/182 (65%)	0,02	0,54 (0,30- 0,96)
Mezclador en transporte	41/81 (50%)	120/180 (66%)	0,01	0,51 (0,29-0,90)
Vigilancia Epidemio	41/81 (50%)	168/246 (68%)	0,004	0,47 (0,27-0,82)
Extubación precoz	25/51 (49%)	19/29 (65%)	0,15	0,50 (0,17-1,42)
DCO ₂	13/15 (86%)	11/13 (84%)	0,87	1,18 (0,07-18,75)
TCO ₂	11/71 (15%)	30/121 (24%)	0,12	0,55 (0,23-1,25)
NPT Agresiva	36/81 (44%)	132/246 (53%)	0,15	0,69 (0,40-1,18)

Abreviaciones: SP: sala de partos. DCO₂: Difusión de dióxido de carbono. TCO₂: Transcutáneo de dióxido de carbono. **Chi2

En la figura 2 y más en detalle en la figura 3, con sus respectivos IC 95%, podemos observar que la incidencia de DBP entre los períodos de estudio presentó diferencias estadísticamente significativas. En este gráfico se incluyó también al período "wash out".

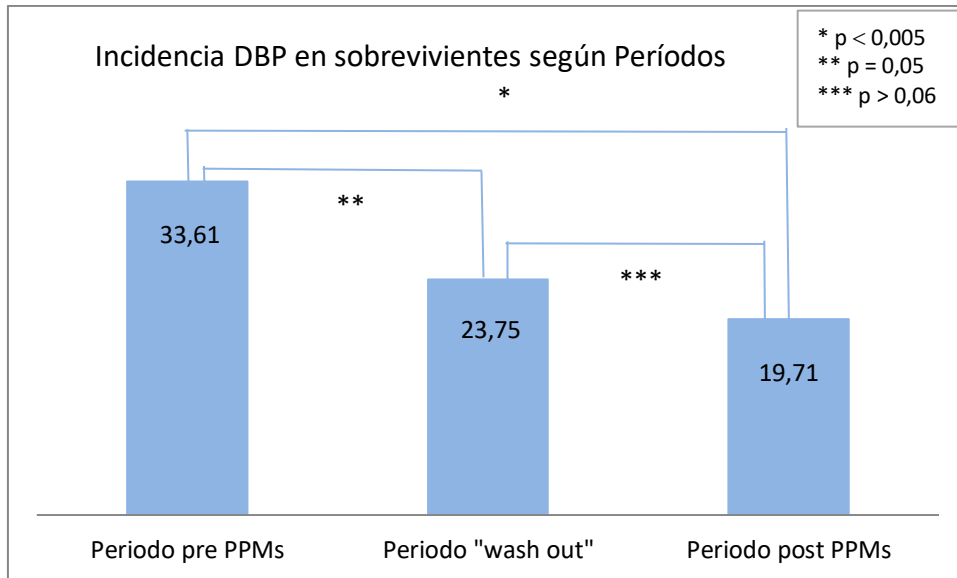


Figura 2: Diferencias en las Incidencias de DBP según período. Previo a las PPMs, intermedio o wash out y posterior a la aplicación de las PPMs.

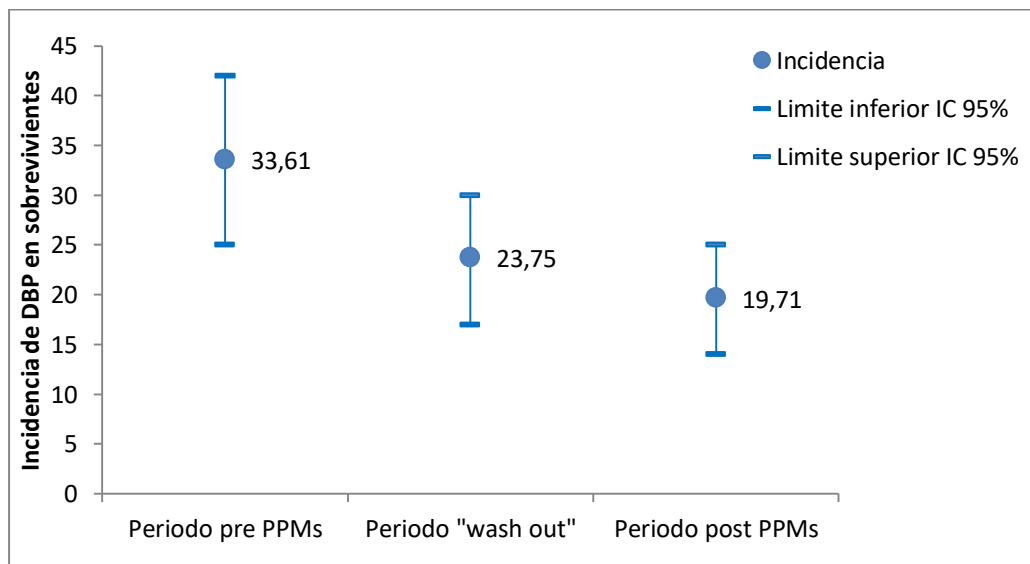


Figura 3: Incidencia de DBP y sus intervalos de confianza 95%, comparando el período pre PPMs con el periodo de wash out y post PPMs

En la tabla 4 se muestran los resultados del análisis bivariado para evaluar la asociación de factores de riesgo con la presencia de DBP moderada/severa en sobrevivientes. La DBP moderada/severa se asoció significativamente a pacientes más inmaduros y con menor peso de nacimiento ($p=0,001$). Además, los pacientes sobrevivientes a las 36 semanas de edad gestacional que presentaron DBP moderada a severa utilizaron con mayor frecuencia ventilación mecánica y estuvieron más días en respirador ($p=0,0001$). Los mismos presentaron más frecuentemente de manera significativa comorbilidades asociadas como DAP, Sepsis y ECN comparados con los sobrevivientes sin DBP.

Al explorar la asociación entre la variable PEG ($n=70$) y DBP moderada/severa en sobrevivientes, no se encontró asociación significativa (OR: 0,61 IC del 95%: 0,31-1,18 $p=0,14$). Por ende se decidió realizar un análisis estratificado según EG y explorar la interacción de estos estratos y PEG con el riesgo de desarrollar DBP. La estratificación se realizó en 2 grupos, menor a 32 semanas ($n=304$) y mayor o igual a 32 semanas ($n=75$). La presencia de RCIU se comporta de diferente manera según el estrato de EG: en el subgrupo de pacientes menores de 32 semanas con PEG el OR de DBP es de 24,92 IC 95%: 2,91-212,81 $p=0,003$ y en grupo de menores de 32 semanas sin PEG el OR de DBP es de 11,57 IC 95%: 1,54-86,85 $p=0,01$). En los mayores o iguales de 32 semanas con PEG el OR de DBP es: 0,61 IC 95%: 0,03-10,22 $p=0,73$).

Tabla 4: Análisis bivariado de las características clínicas de los pacientes sobrevivientes que desarrollaron DBP con los que no la presentaron. Excluyendo a los pacientes del período intermedio (*wash out*).

	Sobreviviente con DBP (n=81)	Sobreviviente sin DBP (n=246)	p valor	OR (IC 95%)
EG (Media/DE)	27 \pm 2,3	30 \pm 2,2	0,0001*	n/a
PN (Mediana/ IIQ 25-75%)	914 (490-1490)	1204 (585-1500)	0,0001*	n/a
Femenino	35 (43,2%)	142 (57,5%)	0,025**	0,56 (0,32- 0,96)
Corticoide prenatal (n=224)	60/80 (75%)	164/238 (69%)	0,30**	1,35 (0,73-2,54)
Cesárea	71 (24,3%)	221 (75,7%)	0,64**	0,83 (0,36- 2,04)
PEG (n=70)	13 (16%)	57 (23%)	0,14**	0,61 (0,31-1,18)
Uso de Alta Frec.	15/80 (18%)	13/246 (5%)	0,0002**	4,13 (1,72-9,92)
Uso de VM	70 (86%)	119 (48%)	0,0001**	6,84 (3,37-14,96)
Días de VM	26,8 (0-118)	2,5 (0-42)	0,0001***	n/a
Uso de O ₂	69 (86%)	165 (67%)	0,001**	2,8 (1,41-6,04)
Días de O ₂	83 (21-158)	10 (0-74)	0,0001***	n/a
Sepsis	32(39%)	37 (15%)	0,0001**	3,70 (2,01-6,77)
DAP	42 (51%)	52 (20%)	0,0001**	4,13 (2,34-7,30)
ECN	9 (11%)	10 (4%)	0,0001**	2,95 (1,01-8,39)

Abreviaciones: EG: Edad gestacional. PN: Peso al nacer. RCIU: restricción de crecimiento intrauterino. DAP: Ductus arterioso permeable. ECN: Enterocolitis necrotizante.

*T-Test **Chi2 ***Mann Whitney Sobrevivientes a las 36 semanas de edad postmenstrual y al alta: 327 analizados

Las variables sexo femenino y DAP se asociaron de manera independiente al desarrollo de DBP en RNPT sobrevivientes a las 36 semanas de EG postmenstrual, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Análisis multivariado. Factores de riesgo asociados a desarrollo de DBP en RNPT sobrevivientes a las 36 semanas de EG postmenstrual.

Factores demográficos y comorbilidades	ORa (IC 95%)	p valor
Peso de nacimiento	0,994 (0,003-0,996)	0,0001
Sexo femenino	0,40 (0,21-0,75)	0,005
DAP	2,5 (1,33-4,82)	0,005
ECN	2,12 (0,66-6,73)	0,20
Sepsis	1,64 (0,80-3,35)	0,17

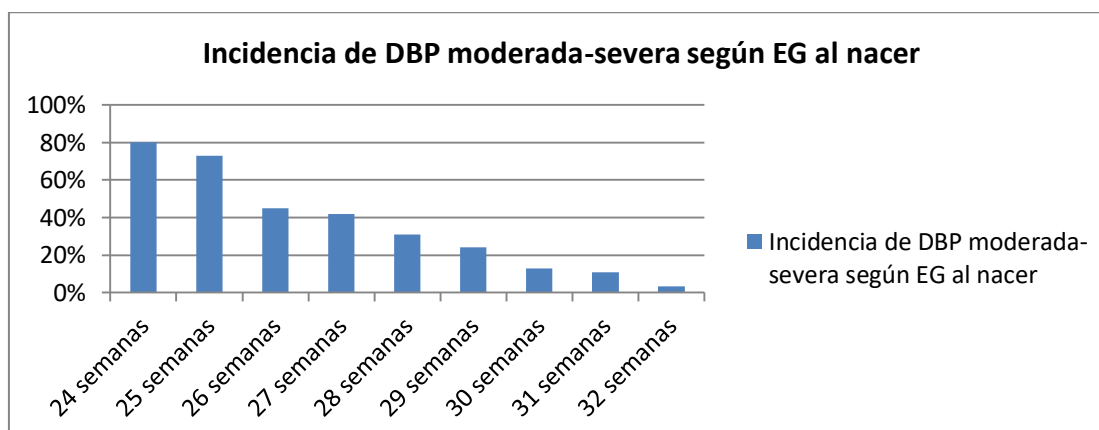
Area bajo la curva: 0,85. Test de Hosmer-Lemeshow p=0,98

En la tabla 6 se observa cómo a medida que la edad gestacional y el peso de nacimiento aumentaron, disminuyó tanto la DBP como la mortalidad. Los datos de peso al nacer corresponden a media, desvío estándar y rangos intercuartiles.

Tabla 6. Displasia broncopulmonar y mortalidad según edad gestacional y peso al nacer.

EG (sem.)	n (%)	Peso al nacer en gramos	Mortalidad n (%)	DBP n (%)
24	41 (7,4)	693 ± 83	26 (63,5)	12/15 (80)
25	36 (6,5)	782 ± 132,6	17 (47)	15/19 (79)
26	43 (7,8)	850 ± 150	12 (28)	15/31 (48,5)
27	72 (13)	952 ± 208	8 (11)	27/64 (42)
28	47 (8,5)	1032 ± 230	5 (10,5)	13/42 (31)
29	60 (10,8)	1153 ± 205	2/60 (3,3)	14/58 (24)
30	76 (13,7)	1177 ± 195	0/76 (0)	10/76 (13)
31	76 (13,7)	1295 ± 160	3/76 (4)	8/73 (11)
32	55 (10)	1280 ± 182	2/55 (3,5)	2/53 (4)
33	32 (5,8)	1314 ± 162	0/32 (0)	1/32 (3)

En la figura 4 se graficó la incidencia de DBP según la edad gestacional al nacer a lo largo de todo el periodo de estudio.



DISCUSIÓN:

La DBP es una enfermedad multifactorial que afecta a recién nacidos prematuros. El aumento en la supervivencia de estos niños prematuros de muy bajo peso en las últimas décadas, resultó en un aumento de comorbilidades como la DBP.

El presente estudio muestra que la implementación de un paquete de PPMs para disminuir DBP se asoció con menor incidencia de la misma en RNPT menores de 1500 gramos al nacer, sobrevivientes a las 36 semanas de EG.

También se observó disminución del resultado combinado de DBP y/o mortalidad, lo cual le brinda al estudio fortaleza ya que la DBP moderada/severa y la mortalidad son variables que compiten entre sí. Es decir, si la mortalidad a las 36 semanas aumentara, la incidencia de DBP podría ser menor por ese motivo y no por la intervención. En este estudio, la mortalidad fue similar en ambos grupos y la DBP disminuyó significativamente al comparar antes y después de la implementación de las PPMs. Por esta razón la disminución de DBP se puede interpretar como secundaria a dicha intervención.

Al realizar un análisis incluyendo el período intermedio, podemos observar que si bien entre el período intermedio (*wash out*) y el período post intervención la diferencia no logra significancia estadística, la diferencia observada puede llegar a ser clínicamente relevante ($p= 0,06$). Estos resultados reflejan que la DBP comenzó a disminuir con la implementación gradual de las medidas y esta tendencia continuó luego de finalizar la implementación de las PPMs.

Este estudio demostró que al haber implementado un paquete de medidas basado en la educación, la mejor evidencia científica y la participación en equipo, es posible descender de manera significativa la incidencia de DBP moderada a severa atribuida al tipo de cuidado brindado.

Nuestros resultados son coincidentes con los estudios previamente reportados, como el de Birenbaum HJ et al., donde la implementación de un paquete de medidas en un solo centro mostró mejoras en la incidencia de DBP. El paquete de medidas del estudio incluyó intubación electiva en sala de partos, uso de CPAP precoz en sala de partos y UCIN, extubación precoz y adopción de nuevos rangos de saturación de oxígeno, demostrando una reducción del riesgo relativo del 55,8% de DBP en 2005 comparado con el período 2002 previo a la implementación.

En el estudio de Mola SJ. et al. (26) se obtuvo un resultado similar luego de la implementación de las PPMs. Los autores del estudio participaron de una iniciativa de la red neonatal de Vermont Oxford y evaluaron por períodos el antes y después de la implementación de PPMs, encontrando menor tiempo de VM y mayor uso de CPAP, al igual que nosotros, con disminución de DBP en el período post PPMs.

En este sentido, el presente estudio brinda evidencia sobre la importancia de evaluar los datos propios y cómo la información regional junto con la literatura internacional colaboran para elaborar programas de mejoras en la atención, siendo relevante adaptar las prácticas nuevas a las necesidades locales. Como mencionan Picarillo A. y Carlo W, "*la disparidad entre iniciativas locales exitosas y la ausencia de*

generalización en las mejoras, probablemente resaltan la importancia del contexto local. Aunque cualquier esfuerzo de mejora de la calidad necesita estructurar sus medidas e intervenciones específicas al entorno local, esto puede ser particularmente cierto en el caso de los cuidados respiratorios neonatales, donde la naturaleza compleja de la enfermedad pulmonar crónica requiere intervenciones específicas y un cambio de cultura que puede no ser fácil de trasladar de una UCIN a otra". (27).

Otros estudios como el de Payne NR. et al., han llegado a resultados similares y han descrito que una iniciativa local de mejora de la calidad, utilizando la mejor evidencia disponible, junto con la participación multidisciplinaria de los miembros del equipo puede conducir al éxito en disminuir la incidencia de DBP (28).

Si bien la etiología de la DBP presenta un componente fijo sobre el cual no se puede modificar (carga genética, epigenética, fenotipo, factores prenatales, etc.) es importante evaluar los factores de riesgo modificables para prevenirla.

Dentro de estos factores, encontramos que la incidencia de DBP aumenta con el uso de VM, los días de VM, un inadecuado uso de oxígeno suplementario, lo cual refleja que las oportunidades de intervención efectiva están presentes tanto en sala de partos, como en las primeras etapas de la vida en UCIN. Como menciona la autora Higgins RD et al., los modos de soporte respiratorio menos invasivos, la "ventilación gentil" y el uso de monitores de función respiratoria para guiar la atención en el período postnatal inmediato son parte de las prácticas para prevenir DBP (29).

A su vez, dentro del paquete de medidas propuesto en este estudio se incluyeron el uso de respiradores sincronizados con sensor de flujo proximal y medida del volumen tidal espirado en los pacientes ventilados, medición del coeficiente de difusión de dióxido de carbono (DCO_2) en aquellos ventilados con modalidad de alta frecuencia, sensor de dióxido de carbono transcutáneo (TCO_2) y programación de alarmas de oxímetros respetando los rangos de saturimetría recomendados. Estas medidas incluidas en un paquete de mejoras, podrían influir en la prevención de DBP, dado que los monitores de función respiratoria que incluyen mediciones de presión, flujo y volumen hacen más precisa la atención de estos pacientes. Sin duda la mejor estrategia para el apoyo respiratorio dependerá de la etapa de desarrollo y el estado pulmonar individual de cada paciente (distrés, infección, hipoplasia y otras enfermedades pulmonares). (29).

Con respecto a la implementación del paquete de medidas, no solo se trabajó en la adquisición de nuevas herramientas tecnológicas, optimizando el manejo respiratorio sino que además se realizaron estrategias basadas en educación y mejora de la calidad, como por ejemplo: control de infecciones, mejoras en la nutrición de los pacientes a través de cambios incorporados a la nutrición parenteral y la alimentación de los prematuros y educación del equipo tratante. Cabe destacar que en los últimos años se han incorporado terapeutas respiratorios a la UCIN, lo cual podría influir de manera positiva en la adherencia a las prácticas y en disminuir la incidencia de DBP en UCIN.

A pesar de que la bibliografía sobre factores de riesgo asociados a DBP es extensa, es valioso analizarlos y reportarlos periódicamente en forma local para evaluar posibles estrategias de prevención (22-24, 30). Implementando medidas propias que se ajusten más a la realidad local puede, a su vez, despertar entusiasmo en el equipo tratante.

Uno de los hallazgos descubiertos en el presente estudio, al evaluar otras morbilidades asociadas, fue la menor frecuencia de DAP estadísticamente significativa en el período post PPMs con respecto al período previo. En el presente estudio se definió DAP cuando el mismo fue tratado con medicación o quirúrgicamente (es decir DAP tratado y no solo DAP presente). Una posible explicación es que la conducta de tratamiento de DAP en UCIN se ha modificado en los últimos años. En la actualidad el tratamiento es más conservador y expectante. Es probable que este cambio en la conducta se refleje en la menor incidencia de la variable en el período post PPMs. Se puede interpretar que la menor incidencia se deba a la definición de la variable y no a la real disminución de esta morbilidad. La asociación de DAP y DBP aún no resulta clara y se requieren estudios especialmente diseñados para investigarla. Sin embargo, nuestros resultados, coinciden con otros autores que reportan la misma asociación (25, 29).

La variable PEG se definió, para este estudio, como percentilo menor a 10 en las curvas de Fenton. En un primer análisis bivariado explorando variables asociadas a DBP observamos que no existe asociación. Esto resulta contrario a lo descrito en la bibliografía (31), por lo que se decidió analizar la variable ajustada por estratos. Una vez hecho este análisis, se puede observar que PEG se comporta como modificador de efecto para DBP según la EG, estratificada en 2 grupos menor a 32 y mayor o igual a 32 semanas de EG postmenstrual. Es probable que en el primer análisis no se haya encontrado asociación debido a un tamaño muestral bajo para lograr significancia estadística. Bose C, et al., mostró que al haber restricción de crecimiento intrauterino existe más riesgo de DBP en menores de 28 semanas de EG en una población de 1241 pacientes. Además en su estudio dicha variable se definió con los resultados ecográficos prenatales y no solo con el peso de nacimiento y las curvas de Fenton (31). Como este dato no fue planteado a priori en el actual estudio, no fue posible analizarlo del mismo modo.

Otro hallazgo en el estudio fue la diferencia estadísticamente significativa de gemelos, con mayor frecuencia en el período post intervención. La incidencia de gemelaridad se asocia a mayor riesgo de prematuridad (32). Sin embargo en el presente estudio la EG no varió significativamente entre los grupos, lo cual hace que sean comparables entre sí y podríamos asumir que el aumento de gemelaridad no ha sido un factor que influya en el grado de inmadurez de la población de estudio. Sin duda, es probable que sí haya influido en el mayor número de pacientes del período post PPMs. El aspecto positivo de este hallazgo, es que a pesar de existir más gemelos, esto no se asoció a la presencia de mayor comorbilidad en la población de estudio, comparado con el período pre PPMs. El período post PPMs podría coincidir con un avance ocurrido en los últimos años en los tratamientos de fertilidad, siendo el Hospital Italiano un lugar de referencia para estas prácticas. Sin embargo esta información no fue analizada.

Una limitación es que por el tipo de diseño de este estudio no se puede asegurar inequívocamente causalidad entre la implementación del paquete y la disminución de la incidencia de DBP. No obstante, se cumplen varios de los criterios de causalidad de Bradford Hill (33) con lo cual la asociación encontrada toma más fuerza. Existe consistencia con investigaciones previas (25-28) y temporalidad ya que la variable de estudio precede a la de resultado; también es clara la plausibilidad y el gradiente biológico observado en el tipo de asociación entre las variables. Por otro lado, los estudios cuasi experimentales están considerados como la mejor alternativa para generar asociación causal cuando no se pueden llevar a cabo ensayos clínicos por motivos éticos, económicos o de tiempo (34). Tienen como característica ser pragmáticos y entonces en ocasiones sus resultados adquieren mayor validez externa que los aleatorizados, con mejor posibilidad de generalización.

En el presente estudio se decidió no realizar un análisis de regresión logística como herramienta de ajuste para evaluar asociaciones independientes de las variables del paquete, ya que al incluir las más relevantes baja sustancialmente la n del modelo con respecto a la n total de pacientes incluidos. Esto se debe a que no todos los pacientes estaban expuestos a las mismas medidas por las que se pretendía ajustar (ya que las mismas se fueron incorporando gradualmente). La asignación de la medida a la que estuvo expuesto cada paciente se realizó según el año en que éste había nacido.

Dentro de las limitaciones, también se puede mencionar que al tratarse de una investigación de implementación en una UCIN, se contó como población accesible a la población cautiva asistida en esa UCIN que aportó un número de pacientes determinado, siendo el tipo de muestreo consecutivo por conveniencia.

Actualmente, el Hospital Italiano se encuentra acreditado por la *Joint Commission International* y el servicio de Neonatología ha adoptado la incidencia de DBP como indicador de estándar de cuidado en la UCIN. Los resultados son compartidos a través de informes expuestos dentro de la UCIN para todo el equipo tratante. Es probable que el hecho de compartir con médicos y enfermeros los resultados estimule la adherencia al programa y sea sostenido en el tiempo.

Este trabajo apoya la importancia de poseer datos locales para la toma de decisión y adaptar las recomendaciones internacionales a la realidad local. Asimismo, es relevante la vigilancia continua y estandarizada para construir los indicadores que permitan evaluar la efectividad de las implementaciones.

CONCLUSIÓN: La implementación de PPMs se asoció con disminución significativa de DBP moderada-severa y del resultado combinado de DBP/mortalidad. El Uso de VM, días de VM y días de oxígeno se asociaron significativamente con mayor riesgo de DBP. Los factores de riesgo asociados de manera independiente a DBP fueron: DAP, PN y sexo, femenino (como protector). PEG se asoció como factor de riesgo para DBP en los grupos de pacientes menores de 32 semanas de EG.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bancalari A. Update on Presentation and Pathogenesis of Brochopulmonary Dysplasia. *Revista Chilena de Pediatría*. 2009; 80: (3) 213-224.
2. Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NIH Workshop summary: Bronchopulmonary Displasia. *Am Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2001; 163: 1723-1729.
3. Sahni R, Ammari A, Suri MS, Milisavljevic V, Ohira-Kist K, Wung MA, Polin RA. Is the New Definition of Bronchopulmonary Dysplasia More Useful? *Journal of Perinatology*. 2005; 25: 41–46.
4. Ehrenkranz RA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116: (6) 1353-60.
5. Jobe AH, Steinhorn R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? *The journal of pediatrics*. 2017; 188: 19-23
6. Ambalavanan N, Walsh M, Bobashev G, Das A, Levine B, Carlo WA, et al. Intercenter differences in bronchopulmonary dysplasia or death among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2011; 127: (1) 106-16.
7. Shah PS, Sankaran K, Aziz K, Allen AC, et al. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? *J. Perinatol*. 2012; 32: (2) 132-8.
8. Fernández R, D'Apremontb I, Domínguez A, Tapia JL y Red Neonatal Neocosur. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112: (5) 405-412.
9. Musante G. Ventilación Asistida en Neonatología. Alternativas a la asistencia respiratoria convencional. Argentina: Editorial Panamericana 2002. Proneo. Ciclo 2, Fascículo 4. 75-127.
10. Vento M, Escobar J, Cernada M, Escrig R, Aguar M. The use and misuse of oxygen during the neonatal period. *Clinics in Perinatology*. 2012; 39: (1) 165-76.
11. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Seminars in Perinatology*. 2006; 30 (4): 200-208
12. Fernández Jonusas SA, Brener Dik PH, Mariani GL, Fustiñana CA† , Marcó del Pont J. Infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Neonatales: Programa de Vigilancia Epidemiológica. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2011; 109: (5) 398-405
13. Bancalari E, Del Moral T. Displasia Broncopulmonar. PRONEO. Argentina: Editorial Panamericana; 2001. Ciclo 2; Fascículo 1. 13-44.
14. Reyes ZC, Claire N, Bancalari E, Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics*. 2006; 111: (4) 1409-1417.

15. Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, Carlo WA, et al. Neurodevelopmental Outcomes in the Early CPAP and Pulse Oximetry Trial. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2495-2504.
16. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld S K, Cohen-Wolkowicz M, Smith P B and Laughon M M. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *Journal of Perinatology.* 2014; 34: 705–710.
17. ElHassan NO, Kaiser JR. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews.* . 2011; 12: (3) 130-140.
18. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Largaia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology.* 2006; 26: 436–442.
19. Brener Dik PH, Galletti MF, Fernández Jonusas SA, Alonso G, Mariani GL, Fustiñana CA†. Early hypophosphatemia in preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition. *Journal of Perinatology.* 2015; 35: 712–715
20. Mariani GL, Davin Miller J, Carlo WA. Permissive Hypercapnia in Neonates: Specific Experience and Limitations. En Peter C. Rimensberger. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation.* Berlin Heidelberg. Editorial: Springer; 2015. 743-757.
21. Ulrich H Thome, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 534–543
22. Pfister RH, Soll RF. Pulmonary Care and Adjunctive Therapies for Prevention and Amelioration of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neoreviews.* 2011; 102: (1) 635-643.
23. Perez GP, Navarro Merino M. Bronchopulmonary Dysplasia and Prematurity. Short-and Long-term Respiratory changes. *Anales de Pediatría.* 2010; 1 (72): 72-79.
24. Payne NR, La Corte M, Karna P, Chen S, Finkelstein M, Goldsmith JP, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics.* 2006; 118 (2): 73-77.
25. Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, Helou S, Pane MA, Starr K, et al. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2009; 123 (1): 44-50.
26. Mola SJ, Annibale DJ, Wagner CL, Hulsey TC, Taylor SN. NICU Bedside Caregivers Sustain Process Improvement and Decrease Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia in Infants less than 30 Weeks Gestation. *Respiratory Care.* 2015; 60 (3): 309-320.
27. Picarillo AP, Carlo WA. Using Quality Improvement Tools to Reduce Chronic Lung Disease. *Clin Perinatol.* 2017; 44: 701–712.

28. Payne NR. et al. Evaluation and Development of Potentially Better Practices to Reduce Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2006; 118: 65-72.
29. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018 June ; 197: 300–308.
30. Brener Dik P. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115 (5): 476-482.
31. Bose C, Van Marter LJ et al. For the Extremely low gestational age newborn study investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009; 124 (3): 450-458.
32. Ceriani Cernadas JM., El notable y significativo aumento de los embarazos múltiples y sus desfavorables consecuencias. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3)194-195
33. Bradford-Hill A. Ambiente y enfermedad: ¿asociación o causación? *Bol Oficina Sanit Panam*. 1992; 113: 233-242.
34. Bärnighausen T, et al. Quasi-experimental study designs series. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017; 89: 21-29
35. Greenough A, Ahmed N. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med*. 2013; 41 (1): 19-26.
36. Sweet DG et al. European Concensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome Update. *Neonatology*. 2019; 115: 432- 451.
37. Pfister RH, Goldsmith JP, Quality Improvement in Respiratory Care: Decreasing Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 273–293
38. Horbar JD, Rogowski J et al. Collaborative Quality Improvement for Neonatal Intensive Care. *Pediatrics*. 2001; 107 (1): 14-22.
39. Miller TA. Decreasing Chronic Lung Disease Associated with Bubble CPAP Tchnology: Experience at Five Years. *Pediatrics Quality and Safety Journal*. 2020; 5 (2): 281-287.
40. Bancalari E, Claire N. Advances in respiratory support for high risk newborn infants. *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology*. 2015; 1 (13): 1-10.
41. Alvira CM, Morty RE. Can We Understand the Pathobiology of Bronchopulmonary Dysplasia? *The journal of pediatrics*. 2017; 190: 27-38.

ANEXO:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Variables demográficas:

- Edad gestacional: Se considerará la Edad Gestacional (EG) recabada de la historia clínica obstétrica, por la fecha de última menstruación (FUM). Al ser en nuestro medio embarazos adecuadamente controlados, consideramos este método el más fidedigno para establecerla. En caso de FUM incierta, la EG será la referida en base a la mejor estimación obstétrica en función de mediciones ecográficas. Variable numérica continua.
- Peso de Nacimiento: Peso tomado al momento de nacer en sala de partos o a su ingreso en la terapia intensiva neonatal con balanza digital, medido en gramos. Variable numérica continua.
- Sexo: Es el determinado por fenotipo de genitales externos al momento del nacimiento. Variable dicotómica: femenino/masculino.
- Gemelaridad: Producto de un embarazo múltiple. Variable dicotómica: Si/No.
- Corioamnionitis: Por diagnóstico recabado de la historia clínica obstétrica, a través del resultado de anatomía patológica. Variable dicotómica: Si/No.
- Pequeño para la edad gestacional (PEG): Se define como crecimiento somático por debajo del percentil 10 en la curvas de crecimiento intrauterino de Fenton para peso, talla y perímetro cefálico según la edad gestacional. Variable dicotómica: Si/No.
- Malformaciones congénitas mayores: Se consideran aquellas incluidas en el Manual operativo de Vermont Oxford Network, edición 2015. Apéndice C, página 82. (<https://help.vtoxford.org/nightingale/help/#cmal.htm>)
- Vía de Parto: Nacimiento por parto vaginal o por cesárea. Variable dicotómica.
- Días de ARM: Días en que el paciente permaneció intubado y conectado a un apoyo respiratorio invasivo, si se extubó y luego reingresa al respirador se contabilizan los días totales que estuvo intubado. Variable numérica continua.
- Días de Oxígeno: Días totales en que el paciente recibió una fracción inspirada de oxígeno (Fio₂) mayor a 0,21 estando con un dispositivo de apoyo respiratorio invasivo o no invasivo, es decir en ARM (cualquier modalidad), CPAP, CPAP ciclado o cánula nasal. Variable numérica continua.

Variables de resultado:

- Displasia Broncopulmonar (DBP): La DBP fue definida y clasificada según el consenso de NICHD como DBP leve cuando el requerimientos de oxígeno es en RNMBPN menor de 28 días pero no a las 36 semanas, DBP moderada cuando el requerimientos de oxígeno es menor o igual a 0,3 de la fracción inspirada (FiO₂) a las 36 semanas y DBP grave: cuyo requerimientos de oxígeno es mayor a 0,3 de FiO₂ y/o requiere presión positiva (ARM o CPAP) a las 36 semanas. La reportaremos como variable categórica dicotómica: moderada/severa (O2 a las 36 semanas de EG): Si/No
- Mortalidad: Ausencia de signos vitales positivos. Variable categórica dicotómica: Si/No.
- Retinopatía del prematuro: Es una alteración en la vascularización de la retina inmadura, en su patogénesis influyen las fluctuaciones de hipoxia / hiperoxia, la sepsis y el uso de ARM. Es evaluada y diagnosticada por un oftalmólogo especialista en prematuros. Variable categórica dicotómica: Si/No.
- Enterocolitis Necrotizante: se utilizan los criterios de Bell. Se reporta presente si es mayor al estadio IIB. Variable dicotómica: Si/No.
- Sepsis clínica o documentada: Se define la misma como la presencia de signo-sintomatología y laboratorio compatible (leucopenia/leucocitosis: GB<5000 ;>15000, recuento plaquetario <100000, acidosis metabólica, proteína c reactiva ultrasensible elevada) con hemocultivo positivo. En ausencia de hemocultivo positivo con tratamiento antibiótico completo se considera sepsis clínica. Variable categórica dicotómica: Si/No.
- DAP: Se define ductus arterioso permeable cuando requiere tratamiento con indometacina o cirugía para su cierre. Variable categórica dicotómica: Si/No.

Variables incluidas en el Programa de PPM

- Rango de saturometría: Rangos de oximetría de pulso recomendado por el Ministerio de Salud de la Nación para prematuros recibiendo oxigenoterapia. Adoptados por nuestro servicio a partir del año 2004. Variable dicotómica: Si/No.
- CPAP precoz: Se define “precoz” cuando se coloca luego del nacimiento (con reanimador con pieza en T incorporado a nuestra sala de Partos en 2005) o al llegar a la unidad de terapia intensiva, como alternativa previa al ingreso en respirador si el paciente presentara signos de dificultad respiratoria. Variable categórica dicotómica: Si/No.

- ARM Sincronizado con sensor de flujo proximal: Modalidad del respirador que sincroniza el apoyo al paciente con las respiraciones espontáneas que éste pudiera ejercer. Se incorporaron respiradores con sensor de flujo proximal para la sincronización en el año 2005. Variable dicotómica: Si/No.
- Mezclador de aire-oxígeno en sala de partos: Posibilidad de administrar O₂ mezclado con aire en sala de Partos, para generar fracción de oxígeno deseada, según el requerimiento del paciente establecido por oximetría de pulso. Incorporado en el año 2006. Variable dicotómica: Si/No.
- Vigilancia Epidemiológica: Programa que permite la detección de infecciones nosocomiales y además posibilita implementar medidas para su reducción y prevención. Contamos en nuestra Unidad con un Programa de este tipo a partir del año 2006. Variable dicotómica: Si/No.
- Mezclador de aire-oxígeno durante el traslado: Posibilidad de administrar la fracción de oxígeno deseada al mezclar los gases oxígeno con aire comprimido; desde sala de Partos a la Terapia neonatal, según el requerimiento del paciente establecido por oximetría de pulso. Se incorporó a la incubadora de transporte en el año 2007. Variable dicotómica: Si/No.
- Intubación electiva y extubación rápida: Estrategia de selección de pacientes con signos clínicos y exámenes complementarios compatibles con dificultad respiratoria, para su ingreso a ARM. Previo a su adopción sostenida, hacia el año 2008, los prematuros extremos menores de 1000 gramos incluidos en nuestro estudio ingresaban a ventilación mecánica sin criterio de selección. Variable dicotómica: Si/No.
- Monitoreo continuo de Dióxido de carbono (CO₂): La llegada de los respiradores a la unidad en 2009 con la capacidad de medir CO₂ espirada a través del parámetro de "DCO₂" (difusión de CO₂) en la modalidad de Alta Frecuencia. Posteriormente la concentración de Co₂ pudo ser monitorizada además con un dispositivo no invasivo que cuantifica el nivel de CO₂ en sangre de forma transcutánea (año 2014). Variable categórica dicotómica: Si/No.
- Nutrición Parenteral Agresiva: Se denomina "agresiva" cuando desde su inicio (primer día de uso) presenta alta concentración de proteínas y lípidos en la fórmula (3 a 4 gramos por kilo de proteínas y 2 a 3 gramos por kilo de lípidos). Se indica durante las primeras 24 a 48 horas de vida del paciente. Adoptamos esta estrategia en el año 2012. Variable dicotómica: Si/No.