

Morbilidad respiratoria tras el alta hospitalaria en prematuros (≤ 32 semanas) con displasia broncopulmonar

G. Pérez Pérez^a, M. Navarro Merino^a, M.^aM. Romero Pérez^a, C. Sáenz Reguera^b, A. Pons Tubío^a y J. Polo Padillo^c

Secciones de ^aNeumología Infantil y ^bNeonatología. Hospital Universitario Virgen Macarena.

^cFacultad de Medicina. Unidad de Investigación. Sevilla. España.

Antecedentes

La displasia broncopulmonar es la causa más frecuente de morbilidad respiratoria en los primeros 2 años en el niño pretérmino que sobrevive a los 28 días de vida.

Objetivos

Valorar la morbilidad respiratoria durante los primeros 2 años de vida en un grupo de niños pretérmino (≤ 32 semanas) con displasia broncopulmonar (necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posconcepcional), comparándola con la de niños pretérmino (≤ 32 semanas) sin displasia broncopulmonar y con un grupo control de nacidos a término sin enfermedad neonatal. Comprobar si la morbilidad respiratoria en los niños con displasia broncopulmonar disminuye a partir de los 2 años de edad.

Pacientes y método

Grupo I: niños pretérmino con displasia broncopulmonar ($n = 29$). Grupo II: niños pretérmino sin displasia broncopulmonar ($n = 29$). Grupo III: niños de peso y edad gestacional adecuados ($n = 32$). En los 3 grupos se realizó estudio longitudinal descriptivo durante 2 años, y en 17 niños del grupo I se realizó el mismo estudio hasta la edad de 4 años. Se analizaron las siguientes variables: sibilancias en al menos dos ocasiones, empleo de broncodilatadores inhalados, utilización de glucocorticoides inhalados durante más de 6 meses, ingresos hospitalarios por problemas respiratorios mediante test de chi cuadrado (χ^2) y test de Fischer.

Resultados

Tuvieron algún episodio de sibilancias 25 niños del grupo I (86,2 %) frente a 12 (41,4 %) del grupo II y 6 (18,8 %) del grupo III. Fueron tratados con glucocorticoides inha-

lados durante más de 6 meses, 19 niños del primer grupo (65,5 %) y ninguno de los otros 2 grupos ($p < 0,001$). Utilizaron broncodilatadores inhalados 25 niños del grupo I (86,2 %) frente a 12 (41,4 %) del grupo II y 6 (18,8 %) del grupo control ($p < 0,001$). Fueron hospitalizados por problemas respiratorios 12 niños del grupo I (41,3 %) frente a 8 (27,6 %) del grupo II, sin que ingresara ninguno del grupo control. De los niños con displasia broncopulmonar que recibieron profilaxis con palivizumab ninguno tuvo infección demostrada por virus respiratorio sincitial (VRS).

Se evaluaron hasta los 4 años de edad 17 niños con displasia broncopulmonar. Los episodios de sibilancias disminuyeron del 88,2 % en el primer año al 41 % entre el tercer y cuarto años ($p < 0,001$). Recibieron tratamiento con glucocorticoides inhalados durante más de 6 meses el 88,2 % en el primer año, el 41,2 % entre el primer y segundo años y ninguno a partir del segundo año ($p < 0,001$). Los ingresos hospitalarios por problemas respiratorios descendieron del 52,9 % en el primer año al 17,6 % en el segundo, y ningún niño necesitó ingreso a partir de los 2 años ($p < 0,001$).

Conclusiones

Durante los primeros 2 años, los niños con displasia broncopulmonar tienen mayor número de ingresos, más episodios de sibilancias y más necesidad de tratamiento médico; mejoran con la edad, aunque a los 4 años el 40 % tienen episodios repetidos de sibilancias.

Palabras clave:

Pretérmino. Displasia broncopulmonar. Enfermedad pulmonar crónica. Sibilancias. Broncodilatadores. Infección VRS. Palivizumab.

Correspondencia: Dra. G. Pérez Pérez.

Sección de Neumología Infantil. Hospital Universitario Virgen Macarena.

Avda. Dr. Fedriani, 3. 41071 Sevilla. España.

Correo electrónico: vallsper@arquimed.es

Recibido en septiembre de 2003.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2003.

RESPIRATORY MORBIDITY AFTER HOSPITAL DISCHARGE IN PREMATURE INFANTS BORN AT ≤ 32 WEEKS GESTATION WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Background

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most frequent cause of respiratory morbidity in the first 2 years of life among preterm infants who survive the first 28 days.

Objectives

To evaluate respiratory morbidity in the first 2 years of life in a group of preterm infants born at (32 weeks' gestation with BPD (oxygen requirement at 36 weeks' post-conceptual age) by comparing it with that in preterm infants born at (32 weeks without BPD and with a control group of full term infants without neonatal morbidity. To determine whether respiratory morbidity in children with BPD decreases after the age of 2 years.

Patients and method

Group I: preterm children with BPD (n = 29). Group II: preterm children without BPD (n = 29). Group III: children with appropriate gestational age and weight (n = 32). A cross-sectional, descriptive study of the three groups was performed over a 2-year period. In 17 children in group 1, the study was prolonged to the age of 4 years. We analyzed wheezing on at least two occasions, use of inhaled bronchodilators, use of inhaled glucocorticosteroids for more than 6 months, and hospitalization for respiratory illness. The chi-square test and Fischer's exact test were performed.

Results

At least one episode of wheezing occurred in 25 children (86.2 %) in group I compared with 12 children (41.4 %) in group II and 6 (18.8 %) in group III. Nineteen children (65.5 %) in group I and none in the remaining two groups received treatment with inhaled glucocorticosteroids for more than 6 months ($p < 0.001$). Inhaled bronchodilators were used by 25 children (86.2 %) in group I compared with 12 (41.4 %) in group II and 6 (18.8 %) in the control group ($p < 0.001$). Twelve children (41.3 %) in group I were hospitalized for respiratory illness compared with 8 (27.6 %) in group II. There were no admissions among the control group. None of the children with BPD who received prophylaxis with palivizumab contracted respiratory syncytial virus infection.

Seventeen children with BPD were evaluated until the age of 4 years. Episodes of wheezing decreased from 88.2 % in the first year to 41 % between the third and fourth years ($p < 0.001$). Treatment with inhaled glucocorticosteroids for more than 6 months was given to 88.2 % in the first year, 41.2 % between the first and second year and to 0 % after the second year ($p < 0.001$). Hospital admissions for respiratory illness decreased from 52.9 % in the first year to 17.6 % in the second year. None of the children were hospitalized after the age of 2 years ($p < 0.001$).

Conclusions

During the first 2 years of life, children with BPD showed a greater number of admissions and episodes of wheezing

and a greater need for medical treatment. Respiratory morbidity improved with age, 40 % showed recurrent wheezing episodes at the age of 4 years.

Key words:

Preterm. Bronchopulmonary dysplasia. Chronic pulmonary disease. Wheezing. Bronchodilators. RSV infection. Palivizumab.

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar es la causa más frecuente de morbilidad respiratoria en el niño pretérmino que sobrevive a los 28 días de vida. La incidencia actual de displasia broncopulmonar en nuestro medio es del 14 % en el grupo de recién nacidos con peso neonatal inferior a 1.500 g¹.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Northway et al² en 1967 al observar un nuevo síndrome pulmonar en niños prematuros de 31-34 semanas que habían recibido oxígeno y ventilación mecánica tras ser diagnosticados de enfermedad de la membrana hialina. Posteriormente Bancalari et al³ en una Reunión de Consenso en 1979 definen la displasia broncopulmonar como la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida y cambios radiológicos característicos en un niño prematuro que ha requerido al menos 3 días de ventilación mecánica. Con la supervivencia cada vez mayor de niños muy inmaduros, se ha ido comprobando que a los 28 días de vida algunos niños necesitan oxígeno más por su inmadurez que por tener displasia broncopulmonar, por lo que Shennan et al⁴ en 1988 sugirieron el término enfermedad pulmonar crónica, para referirse a un subgrupo de niños que todavía a las 36 semanas de edad posconcepcional precisan suplementos de oxígeno y tienen algún signo de disfunción pulmonar.

Este término se ha utilizado en los últimos años de forma casi generalizada por ser más predictivo de morbilidad respiratoria posterior al alta. Los avances en la prevención y en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina han permitido que sobrevivan niños cada vez más inmaduros, por lo que la incidencia de displasia broncopulmonar no ha disminuido en los últimos años, sino que incluso va en aumento, sobre todo en los menores de 1.500 g. El riesgo de desarrollar displasia aumenta en los niños con menor peso y edad gestacional. En algunas series varían desde el 50 % en neonatos con peso entre 700-900 g hasta el 5 % en los superiores a 1.250 g⁵. Las nuevas formas de displasia broncopulmonar en recién nacidos muy inmaduros⁶ y la aparición de formas atípicas⁷ explican los intentos de unificar criterios para definir la enfermedad, como los expuestos por Jobe y Bancalari⁸. Según estos autores, mejor que el término enfermedad pulmonar crónica, sería aconsejable volver a usar el de displasia broncopulmonar para no confundir con otras enfermedades respiratorias crónicas del lactante.

La morbilidad respiratoria durante los primeros años de vida es frecuente en estos niños y está relacionada sobre todo con un síndrome de obstrucción bronquial, comprobado por las pruebas de función pulmonar tanto en el período neonatal como en edades posteriores. Existen estudios de seguimiento de estos niños tras el alta de las unidades neonatales que encuentran episodios repetidos de sibilancias e infecciones de vías respiratorias con mayor frecuencia que en el resto de prematuros y niños a término^{9,10}. El 80 % desarrolla alguna infección de vías respiratorias bajas en el primer año de vida y un porcentaje elevado de ellos requieren hospitalización por causa respiratoria sobre todo en el primer y segundo años^{11,12}. La mejoría parece evidente a partir de los 2 años de edad en la mayoría de los estudio llevados a cabo, si bien persisten síntomas en la edad escolar¹³ y alteraciones de la función pulmonar en adolescentes jóvenes¹⁴.

El objetivo de este estudio ha sido, en primer lugar, valorar la morbilidad respiratoria tras el alta de la unidad neonatal durante los primeros 2 años de vida en niños prematuros con displasia broncopulmonar teniendo en cuenta los ingresos hospitalarios por causa respiratoria, la presencia de sibilancias y la necesidad de tratamiento (glucocorticoides y broncodilatadores inhalados), comparándola con la de niños de la misma edad gestacional sin displasia broncopulmonar y con la de niños nacidos a término sin ninguna enfermedad neonatal; en segundo lugar, valorar la evolución hasta los 4 años en los niños de displasia broncopulmonar que ya habían cumplido dicha edad en el momento en que se realizó este estudio.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo y observacional en niños con displasia broncopulmonar nacidos en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de enero de 2001, realizando un punto de corte a los 2 años de vida para comparar la morbilidad respiratoria con un grupo de niños pretérmino sin displasia y otro grupo de niños de peso y edad gestacional normal nacidos en las mismas fechas. Estos últimos 2 grupos se estudiaron de forma retrospectiva (todos habían cumplido 2 años de edad) mediante revisión médica y de la historia clínica. También se valoró la evolución hasta los 4 años en aquellos niños con displasia broncopulmonar que ya habían cumplido esta edad en el momento de realizar el estudio. La muestra poblacional se distribuyó en los siguientes grupos:

1. Grupo I: recién nacidos de menos o igual a 32 semanas de edad gestacional diagnosticados de displasia broncopulmonar, definida como necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posconcepcional (n = 29).

2. Grupo II: recién nacidos de menos o igual a 32 semanas de edad gestacional que no tuvieron displasia broncopulmonar (n = 29).

3. Grupo III (grupo control): formado por 32 niños nacidos con peso y edad gestacional adecuados (n = 32).

El grupo I fue seleccionado de la consulta monográfica de displasia broncopulmonar recogiendo todos los niños nacidos entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de enero de 2001 con menos o igual a 32 semanas de edad gestacional que habían acudido a todas las revisiones programadas; se perdieron 5 niños porque dejaron de acudir a la consulta: tres de ellos por pertenecer a otra provincia y dos por decisión paterna al no considerar necesarios los controles, ya que eran niños con displasia broncopulmonar leve. El grupo II se seleccionó del registro del servicio de neonatología, recogiendo un número de niños similar al del grupo I y que hubieran nacido en fechas lo más cercanas posibles, con una diferencia no superior a 30 días; para ello fueron llamados telefónicamente un total de 35 niños, seis no fueron localizados, el resto (hasta 29) fueron entrevistados correctamente. El grupo III o grupo control fue recogido de una consulta de atención primaria de la propia área sanitaria, seleccionando niños nacidos a término sin enfermedad neonatal que hubieran nacido en las mismas fechas que los dos grupos anteriores. No se incluyó en el estudio ningún niño que tuviera otra enfermedad de base.

Los niños del grupo I han sido controlados de manera prospectiva tras el alta de la unidad neonatal en la consulta monográfica de displasia broncopulmonar de la sección de neumología infantil, realizándose consultas programadas cada 3 meses el primer año, cada cuatro el segundo año y cada 6 meses hasta los 4 años. De ellos, 20 (69 %) recibían algún tipo de tratamiento farmacológico al alta y tres (10,3 %) necesitaban oxigenoterapia domiciliaria. Desde el año 1999 todos los niños recibieron vacuna antigripal a partir de los 6 meses de vida de forma sistemática. Los nacidos a partir del 1 de enero de 2000 (n = 11) recibieron profilaxis con palivizumab durante la estación epidémica del virus respiratorio sincitial (VRS) (una dosis mensual de 15 mg/kg desde octubre hasta marzo) siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología. Todos los padres y cuidadores fueron instruidos en cuanto a medidas higienicoambientales para prevención de infecciones respiratorias y evitando irritantes ambientales y exposición al humo del tabaco.

Los niños del grupo II fueron entrevistados telefónicamente, y los que habían tenido algún problema respiratorio o ingreso hospitalario (n = 12) se citaron para visita médica. Los datos perinatales se obtuvieron de la historia clínica del hospital (unidad neonatal). Ningún niño de este grupo recibió vacuna antigripal ni profilaxis con palivizumab.

Los niños del grupo III nacidos en el mismo período que los anteriores fueron seleccionados de una consulta de pediatría de atención primaria de nuestra área sanitaria.

ria mediante revisión de historia clínica junto con su pediatra y visita médica. Ningún niño de este grupo recibió vacuna antigripal ni profilaxis con palivizumab.

En los grupos I y II se recogieron las siguientes variables: edad gestacional en semanas, peso al nacimiento, enfermedad de la membrana hialina, necesidad de ventilación mecánica, días totales de oxígeno superior al 21 % para mantener saturaciones transcutáneas de oxígeno (StcO₂) superior al 92 %, madre fumadora en el embarazo.

La morbilidad respiratoria tras el alta se valoró mediante las siguientes variables: sibilancias en dos o más ocasiones, empleo de broncodilatadores inhalados en alguna ocasión, utilización de glucocorticoides inhalados durante más de 6 meses e ingresos hospitalarios durante más de 24 h por causa respiratoria. También se recogieron otra serie de variables en los grupos I y II que pudieran constituir factores de riesgo para el posterior desarrollo de sibilancias, con independencia de la prematuridad, entre ellas: antecedentes familiares de atopia (padres o hermanos diagnosticados de asma, rinitis o eccema atópico por un

médico), madre fumadora en el embarazo, otros fumadores en el domicilio, ventilación mecánica en el período neonatal y bronquiolitis (con o sin ingreso hospitalario).

El análisis estadístico se ha desarrollado bajo soporte SPSS versión 10.0®: para las variables cualitativas, tablas de contingencia y análisis de las diferencias significativas mediante el test de la chi cuadrado (χ^2), con la corrección de Yates en el caso de tablas 2 x 2, o el test exacto de Fisher en el caso de tablas 2 x 2 con frecuencias observadas pequeñas; para variables cuantitativas, t de Student para datos independientes, verificando previamente la normalidad (test de Shapiro-Wilks) y la homogeneidad de varianzas (test de Lévene).

RESULTADOS

Las características demográficas poblacionales en el período perinatal se exponen en la tabla 1: los niños del grupo I tienen menor peso al nacimiento, más incidencia de enfermedad de la membrana hialina, más necesidad de ventilación mecánica, mayor número de días de oxigenoterapia, así como mayor porcentaje de madre fumadora que los niños del grupo II. La edad gestacional es similar en ambos grupos.

Los parámetros de morbilidad respiratoria en los primeros 2 años de vida se especifican en las tablas 2 y 3: 25 niños del primer grupo con displasia broncopulmonar (86,2 %) tuvieron algún episodio de sibilancias frente a 12 (41,4 %) del segundo grupo y 6 (18,8 %) del grupo control, siendo estadísticamente significativa la diferencia tanto al comparar el primer grupo con cada uno de los otros dos, como al comparar el grupo pretérmino sin displasia broncopulmonar con el grupo control ($p < 0,001$). También es significativa la diferencia cuando se valora la media de episodios de sibilancias entre los 3 grupos ($p < 0,001$).

TABLA 1. Características perinatales en los grupos I y II

| | Grupo I* | Grupo II** | p |
|-----------------------------------|------------|------------|-------|
| Edad gestacional (semanas) | 29,5 | 29,8 | NS |
| Peso recién nacido (g) | 1.192 | 1.401 | 0,024 |
| Enfermedad de la membrana hialina | 27 (93,15) | 15 (51,7%) | 0,001 |
| Ventilación mecánica | 24 (82,8%) | 18 (62,1%) | NS |
| Oxígeno (días) | 35,7 | 11,7 | 0,001 |
| Madre fumadora | 12 (41,4%) | 10 (34,5%) | NS |

*Displasia broncopulmonar.

**Pretérmino.

NS: no significativo.

TABLA 2. Morbilidad respiratoria en los primeros 2 años de vida

| | Displasia broncopulmonar (n = 29) | Pretérmino (n = 29) | Término (n = 32) | p |
|---|-----------------------------------|---------------------|------------------|---------|
| Episodios de sibilancias | 25 (86,2)* | 12 (41,4)** | 6 (18,8) | < 0,001 |
| Broncodilatadores | 25 (86,2)* | 12 (41,4)** | 6 (18,8) | < 0,001 |
| Glucocorticoides inhalados | 26 (89,7)* | 10 (34,5)** | 3 (9,4) | < 0,001 |
| Glucocorticoides inhalados más de 6 meses | 19 (65,5)* | 0 (0) | 0 (0) | < 0,001 |
| Ingresos por causa respiratoria | 12 (41,4) | 8 (27,6) | 0 (0) | < 0,001 |

Los resultados vienen expresados en números; las cifras entre paréntesis corresponden al porcentaje.

*Displasia broncopulmonar/pretérmino/término.

**Pretérmino/término.

TABLA 3. Morbilidad respiratoria en los primeros 2 años de vida

| | Displasia broncopulmonar (n = 29) | Pretérmino (n = 29) | Término (n = 32) | p |
|---|-----------------------------------|---------------------|------------------|---------|
| Número de episodios de sibilancias (media) | 3,3 ± 2,5* (0-8) | 2,6 ± 3,8** (0-13) | 0,3 ± 0,8 (0-4) | < 0,001 |
| Número de ingresos por causa respiratoria (media) | 0,8 ± 1,3 (0-5) | 0,5 ± 1,2 (0-5) | 0 | NS |

*Displasia broncopulmonar/pretérmino/término.

**Pretérmino/término.

NS: no significativo.

Recibieron tratamiento con broncodilatadores inhalados (salbutamol y/o bromuro de ipratropio) por presentar sibilancias 25 niños del grupo con displasia broncopulmonar (86,2%) frente a 12 (41,4%) del segundo grupo y 6 (18,8%) del grupo control ($p < 0,001$ al comparar cada grupo con otro). Tratamiento con glucocorticoides inhalados durante más de 6 meses 19 niños del primer grupo (65,5%) y ninguno de los otros 2 grupos ($p < 0,001$).

En cuanto a los ingresos hospitalarios por procesos respiratorios, 12 niños del primer grupo (41,3%) ingresaron en alguna ocasión frente a 8 (27,6%) del segundo grupo, sin que ingresara ninguno del grupo control; las diferencias no fueron significativas desde el punto de vista estadístico.

Del total de niños con displasia broncopulmonar ($n = 29$) recibieron profilaxis con palivizumab los nacidos a partir del 1 de enero del año 2000, constituyendo 2 subgrupos dentro del grupo con displasia broncopulmonar: subgrupo 1, niños nacidos entre el día 1 de enero de 1996 y 31 de diciembre de 1999 ($n = 18$), no tratados con palivizumab; y subgrupo 2, nacidos entre el 1 de enero de 2000 y 31 de enero de 2001 ($n = 11$), tratados todos con palivizumab. Al analizar los ingresos hospitalarios en ambos subgrupos se observa que de los 12 niños que ingresaron en todo el período, 11 pertenecían al subgrupo 1, lo que supuso un 61,1% (11/18) siendo la bronquiolitis por VRS la causa del ingreso en cinco de ellos. Sólo ingresó un niño (9,09%) del subgrupo 2 (1/11) y ninguno tuvo infección demostrada por VRS. Los 5 niños ingresados por infección por VRS representan una tasa de hospitalización del 27,7% (5 de 18) en el período 1996-1999. Dicha tasa desciende al 0% en el período 2000-2001.

Aunque las sibilancias fueron más frecuentes en el grupo displasia broncopulmonar (86,2%), se ha observado que también los niños pretérmino sin displasia broncopulmonar tuvieron sibilancias en un porcentaje elevado (41,4%), por lo que se analizó si el hecho de presentar sibilancias (independientemente de tener o no displasia broncopulmonar) tenía alguna relación con una serie de factores potenciales de riesgo. En el total de niños pretérmino ($n = 58$) se encontraron los siguientes resultados (tabla 4): de 22 que tenían antecedentes de atopía (padres y/o hermanos), 19 (86,4%) presentaron sibilancias y tres (13,6%), no ($p < 0,007$). La madre fumó durante el embarazo en 22 niños y, de ellos, 15 (68,2%) presentaron sibilancias frente a siete que no (31,6%). De 36 niños que estaban expuestos al tabaco en su domicilio, 23 presentaron sibilancias (63,9%) y 13 (36,1%) no. Tuvieron bronquiolitis 17 niños y, de ellos, 14 tuvieron sibilancias posteriormente (82,4%) ($p < 0,01$).

En los niños con displasia broncopulmonar que habían cumplido 4 años cuando se inició este estudio ($n = 17$) se analizó la evolución de la morbilidad respiratoria (sibilancias, necesidad de broncodilatadores inhalados y corticoides e ingresos hospitalarios, así como la me-

TABLA 4. Factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias

| Displasia broncopulmonar + pretérmino ($n = 58$) | Sibilancias | No sibilancias | p |
|--|-------------|----------------|-------|
| Antecedentes familiares de atopía (22) | 19 (86,4) | 3 (13,6) | 0,007 |
| Madre fumadora en embarazo (22) | 15 (68,2) | 7 (31,6) | NS |
| Tabaco en el domicilio (36) | 23 (63,9) | 13 (36,1) | NS |
| Ventilación mecánica en el período neonatal (42) | 29 (69) | 13 (31) | NS |
| Bronquiolitis (17) | 14 (82,4) | 3 (17,6) | 0,01 |

NS: no significativo.

TABLA 5. Morbilidad respiratoria en los primeros 4 años en 17 niños con displasia broncopulmonar

| | 0-1 año | 1-2 años | 2-3 años | 3-4 años | p |
|------------------------------------|---------|----------|----------|----------|---------|
| Sibilancias (%) | 88,2 | 64,7 | 47 | 41 | < 0,001 |
| Número de episodios (media) | 2,76 | 1,47 | 0,71 | 0,69 | < 0,001 |
| Broncodilatadores (%) | 88,2 | 64,7 | 47 | 41 | < 0,001 |
| Corticoides superior a 6 meses (%) | 88,2 | 41,2 | 0 | 0 | < 0,001 |
| Ingresos (%) | 58,8 | 17,6 | 0 | 0 | < 0,001 |
| Número de ingresos (media) | 0,94 | 0,24 | 0 | 0 | 0,009 |

dia de ingresos) año por año, obteniendo los resultados que se exponen en la tabla 5: los episodios de sibilancias descendieron a lo largo de los años desde un 88,2% en el primer año hasta un 41% entre el tercer y cuarto años ($p < 0,001$). La media de episodios de sibilancias fue descendiendo desde 2,76 en el primer año hasta 0,69 entre el tercer y cuarto años ($p < 0,001$). La necesidad de broncodilatadores y glucocorticoides inhalados fue descendiendo en relación a los episodios de sibilancias, de manera que a partir del segundo año ningún niño requirió glucocorticoides inhalados durante más de 6 meses ($p < 0,001$) debido al descenso en el número de sibilancias. Los ingresos hospitalarios por causa respiratoria descendieron de nueve en el primer año (58,8%) a tres en el segundo (17,6%), sin que ningún niño necesitara ingreso hospitalario a partir de los 2 años ($p < 0,001$). La media del número de ingresos y del número de episodios de sibilancias se exponen gráficamente en las figuras 1 y 2.

Al analizar en este mismo grupo los potenciales factores de riesgo, se obtuvieron los siguientes resultados: de los casos que tenían antecedentes familiares de atopía (padres y/o hermanos), un 80% tuvo sibilancias después del segundo año de vida. De los niños cuya madre fumó en el embarazo, la mitad tuvo sibilancias y la otra mitad, no. De los niños expuestos al tabaco en su domicilio, el 70% tuvo sibilancias frente a un 30% que no las tuvo.

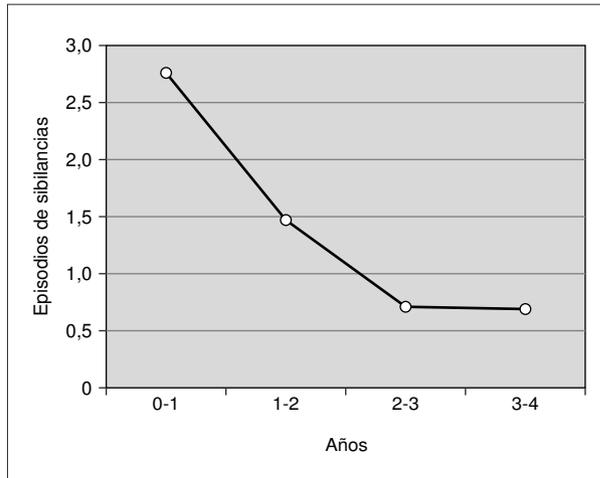


Figura 1. Episodios de sibilancias durante 4 años en 17 niños con displasia broncopulmonar.

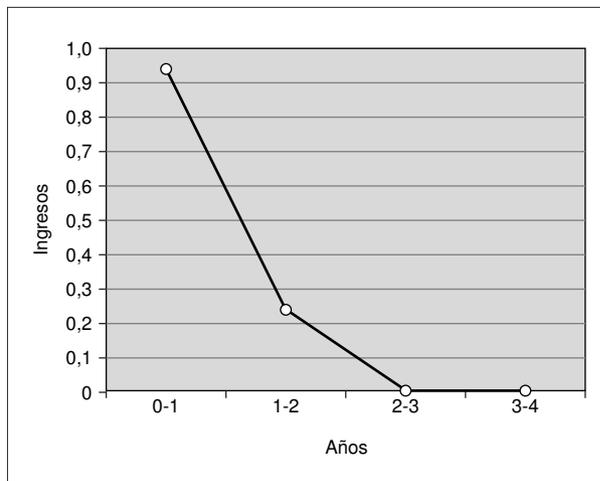


Figura 2. Ingresos por causa respiratoria durante 4 años en 17 niños con displasia broncopulmonar.

De los que tuvieron bronquiolitis, un 67% tuvo sibilancias después de los 2 años.

DISCUSIÓN

Al igual que en otros trabajos^{9,15,16}, se confirma también en nuestro estudio que la morbilidad respiratoria es frecuente en los lactantes y en los niños nacidos prematuramente, aumentando de forma importante cuando éstos desarrollan displasia broncopulmonar.

En nuestra serie, el 86,2% de los niños del grupo I presentó dos o más episodios de sibilancias en los primeros 2 años frente al 41,4% de los niños del grupo II y al 18,8% del grupo control. La diferencia entre los 3 grupos fue significativa. Los 2 grupos de prematuros tienen mayor número de sibilancias que los niños del grupo control, lo cual coincide con lo publicado en la literatura médica donde se considera que la prematuridad en sí es

causa importante de morbilidad respiratoria en el primer y segundo años de vida^{11,15,17}, empeorándose la situación si además existe displasia broncopulmonar.

De Boeck et al¹⁸ encontraron sibilancias recurrentes en el primer año de vida en el 59% de niños con displasia frente al 30% de prematuros sin displasia ($p < 0,04$); estas cifras podrían ser muy similares a las nuestras, pero sólo se refieren al primer año y además han considerado la displasia broncopulmonar como la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida, y se ha comprobado en algunas series que considerar la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posconcepcional es más predictivo de morbilidad respiratoria posterior que el considerarla a los 28 días de vida, por lo que las cifras de morbilidad van a ser distintas^{4,8,19}.

Se estima que el riesgo de hospitalización en niños prematuros es mayor que el de la población normal, aumentando a medida que disminuye la edad gestacional y el peso al nacer^{15,20,21}. En nuestro estudio, el número de ingresos hospitalarios por causa respiratoria en los primeros 2 años fue del 41,4% en los niños con displasia broncopulmonar frente al 27,6% en los niños prematuros sin displasia, no ingresando ningún niño del grupo control. Nuestras cifras son algo menores que las referidas en otros estudios^{9,12,13,16,22}, donde estiman que sólo en el primer año de vida el 50% de los niños con displasia broncopulmonar necesitan ingreso hospitalario debido a infección aguda de vías respiratorias asociadas la mayoría de las veces a sibilancias y dificultad respiratoria. Solamente en la serie de De Boeck et al¹⁸, las tasas de hospitalización son inferiores a las nuestras y a las del resto de lo publicado, seguramente por el mismo hecho de considerar la displasia broncopulmonar como la necesidad de oxígeno a los 28 días en vez de a las 36 semanas.

La causa más frecuente de infección de vías respiratorias bajas en los niños prematuros y con displasia broncopulmonar es la infección por VRS, por lo que al analizar más detalladamente los ingresos del grupo displasia encontramos que de los 12 niños que ingresaron en los primeros 2 años, 11 habían nacido entre 1996 y 1999 (11 de 18) y sólo 1 entre 2000-2001 (1 de 11). De los 11 ingresados del primer período (1996-1999), en cinco de ellos la causa del ingreso fue bronquiolitis por VRS, lo que representa un 27,7% del total de niños de este período (5 de 18). No hubo ningún caso de infección por VRS en el período 2000-2001. Estas cifras del primer período en cuanto a ingresos por infección por VRS coinciden con lo publicado, considerándose las infecciones por virus, sobre todo el VRS, como una de las causas más frecuentes de ingreso en los niños prematuros con displasia broncopulmonar, sobre todo en los de menor edad gestacional²³.

La probabilidad de hospitalización por infección por VRS en niños menores de 1 año con edad gestacional de menos o igual a 32 semanas se estima entre el 11 y

el 13% en la mayoría de las series, incluido el estudio multicéntrico IRIS realizado en España²⁴. Se consideran factores de riesgo la menor edad gestacional, la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida o más y el ser dados de alta en los meses previos a la estación epidémica del VRS.

Según Joffe et al²⁵, el riesgo de hospitalización por VRS es del 24,6% para los niños de menos o igual a 32 semanas que han necesitado oxígeno durante 28 días o más y que han sido dados de alta meses previos a la epidemia por VRS. Este riesgo de hospitalización se reduce hasta un 1,2% en los mayores de 32 semanas que no han necesitado oxígeno a los 28 días de vida y que han sido dados en el resto de los meses.

Stevens et al²⁶ evalúan retrospectivamente el riesgo de hospitalización por VRS en el primer año en 1.029 niños de menos o igual a 32 semanas, encontrando en el 11,2% el riesgo de hospitalización en la población total del estudio; este riesgo varió considerablemente en función de la edad gestacional y de la presencia o no de displasia broncopulmonar (necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posconcepcional). El riesgo para los niños con displasia broncopulmonar fue de un 24,4% frente al 9% para los que no tuvieron displasia broncopulmonar, independientemente de la edad gestacional.

En nuestra serie, coincidiendo con lo publicado, la tasa de hospitalización por infección por VRS en niños con displasia broncopulmonar fue de un 27,7% cuando aún no se utilizaba la profilaxis con palivizumab; estas cifras se redujeron a un 0% en los nacidos entre 2000-2001 cuando se realizó la profilaxis de forma sistemática en todos los niños con displasia broncopulmonar.

Debido a la presencia de sibilancias, el 86,2% de los niños del grupo con displasia broncopulmonar y 41,4% del grupo de prematuros sin displasia necesitaron broncodilatadores inhalados en alguna ocasión frente al 18,8% del grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Este parámetro lo consideramos secundario a la presencia de sibilancias y no es por sí mismo un signo de morbilidad, si bien Gross et al¹³ también encuentran que los niños prematuros con displasia broncopulmonar usaron broncodilatadores como tratamiento para las exacerbaciones agudas de asma de forma significativamente mayor que el resto de los otros prematuros y niños a término. Lo mismo ocurre con la utilización de los glucocorticoides inhalados, ya que en los niños con displasia broncopulmonar controlados en nuestra consulta los hemos utilizado de la misma manera que en los niños con asma bronquial, tras tener varios episodios de sibilancias, y quizás esto haya también contribuido al menor número de ingresos hospitalarios, sobre todo en los últimos años.

En cuanto a los posibles factores de riesgo que analizamos en los 2 grupos de prematuros para ver si podían guardar alguna relación con la presentación o no de sibi-

lancias, encontramos que todos los factores analizados eran más frecuentes en los niños con sibilancias (antecedentes familiares de atopia, madre fumadora en el embarazo, tabaquismo pasivo, ventilación mecánica en el período neonatal, bronquiolitis). Sin embargo, sólo fueron estadísticamente significativos los antecedentes familiares de atopia, y el haber padecido bronquiolitis. Greenough et al¹⁵ encuentran en su serie que los antecedentes de atopia en los padres o hermanos parecen influir en la posterior aparición de sibilancias. En nuestro estudio, nos llamó la atención que a pesar de las recomendaciones repetidas sobre los efectos adversos del tabaquismo pasivo, un 62% de los padres de los niños prematuros fumaba en su domicilio. En la serie de Greenough lo hacían también un 35% de los padres.

En el grupo de niños con displasia broncopulmonar que hemos controlado hasta los 4 años (tabla 5) vemos cómo a medida que van cumpliendo años va disminuyendo la morbilidad respiratoria, en cuanto a los episodios de sibilancias, la necesidad de broncodilatadores y corticoides inhalados y el número de ingresos. A partir del segundo año ningún niño necesitó corticoides inhalados de forma continua ni requirió ingreso hospitalario. Sin embargo, a pesar de esta evidente mejoría, el porcentaje de niños que a los 4 años aún sigue teniendo sibilancias es elevado (41%). Estos datos coinciden con la mayoría de los autores que han controlado niños más allá de la primera infancia^{15,21}. Gross et al¹³, en un estudio longitudinal prospectivo de 96 niños pretérmino (43 con y 53 sin displasia broncopulmonar) comparados con un grupo control de niños a término y seguidos hasta los 7 años de edad, encuentran que los prematuros sin displasia se comportan igual que los del grupo control, pero el 47% de los prematuros con displasia broncopulmonar, a los 7 años tiene hiperreactividad bronquial con respuesta positiva a los broncodilatadores e intolerancia al ejercicio.

Hakulinen et al²⁷ analizaron la morbilidad respiratoria y la función pulmonar en 72 niños cuando tenían entre 6 y 9 años. De ellos, 42 eran pretérmino y dentro de este grupo, 10 habían tenido displasia broncopulmonar, 19 necesitaron ventilación mecánica en el período neonatal pero no desarrollaron displasia broncopulmonar y 13 no tuvieron ningún problema respiratorio en el período neonatal. El resto (30 niños) eran nacidos a término sin ninguna enfermedad. El 40% de los niños con displasia broncopulmonar tuvieron sibilancias recurrentes hasta los 6 años, lo que coincide en gran parte con nuestra serie, y un 50% tuvo algún ingreso por causa respiratoria, cifras significativamente más elevadas que en el resto de los otros grupos; también en el grupo de displasia broncopulmonar se encontraron valores más bajos de conductancia específica (sGaw) y más elevados de capacidad residual funcional (FRC) y volumen residual (RV). El grupo de niños prematuros que necesitaron ventilación me-

cánica en el período neonatal, aunque tuvieron menos sibilancias a los 7 años (32%) y menores tasas de hospitalización (42%) que los del grupo con displasia, estas cifras son más elevadas que en los otros 2 grupos. Esto sugiere que la morbilidad respiratoria entre los 6 y los 9 años de edad no dependía sólo de la prematuridad en sí, sino de la enfermedad pulmonar en el período neonatal.

Cuando se analizaron los posibles factores de riesgo que pudieran influir en la persistencia de sibilancias después de los 2 años, los antecedentes de atopía, el tabaquismo pasivo y el haber tenido bronquiolitis, parecen tener relación con la persistencia de estas sibilancias; sin embargo, no encontramos significación estadística en nuestro estudio, posiblemente por el escaso tamaño de la muestra.

En resumen, aunque la morbilidad respiratoria es elevada en los prematuros menores de 32 semanas, la displasia broncopulmonar aumenta de forma significativa este riesgo, presentando estos niños mayor número de ingresos, más episodios de sibilancias y en consecuencia más necesidad de tratamiento médico. Los niños con displasia broncopulmonar mejoran de forma significativa con la edad, si bien a los 4 años aún hay un 40% de los niños con episodios recidivantes de sibilancias. Consideramos que la disminución del número de ingresos entre el primer período (1996-1999) y el segundo (2000-2001) guarda relación con las medidas preventivas y el mejor control que reciben estos niños en la consulta monográfica de displasia broncopulmonar en los últimos años.

BIBLIOGRAFÍA

- Valls i Soler A, Páramo Andrés S, Fernández-Ruonava B, Morcillo Sopena F, Monleón Alegre FJ, Carretero Díaz V, et al. Grupo Colaborativo Español EURAIL. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:45-51.
- Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95:819-23.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-32.
- Avery ME, Tooley WH, Keller JB. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.
- Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schmidt B, Dowyle L, Kirpalani H. Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2002;140:555-60.
- Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-65.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- Eber E, Zach MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001;56:317-23.
- Fernández Nieves F, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (Chronic lung disease of infancy). An update for the pediatrician. *Clin Pediatr* 2002;41:77-85.
- Cambonie G, Counil F. Devenir respiratoire des prématurés: Evolution jusqu'à l'âge de 2 ans. *Arch Pédiatr* 2002;9(Suppl 2):74-7.
- Furman L, Baley J, Borsioski-Clark E. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1996;128:447-9.
- Gross SJ, Ianuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: A prospective controlled study. *J Pediatr* 1998;133:188-92.
- Northway WH, Moss RB, Carlisle SB, Parker BR, Popp RI, Pitlick P, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793-9.
- Greenough A, Giffin FJ, Yüksel B. Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr* 1996;85:772-7.
- Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 week's gestational. *Pediatrics* 1991;88:527-32.
- Hack M, Weissman B, Breslau N, Klein N, Borawski-Clark E, Fanaroff A. Health of very low birth weight children during their first eight years. *J Pediatr* 1993;122:887-92.
- De Boeck K, Smith J, Van Lierde S, Devlieger H. Response to bronchodilators in clinically stable 1-year-old patients with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 1998;157:75-9.
- Gómez Llorente MA, Pérez Pérez G, Navarro Merino M, Sáenz Reguera C, Ramos Sánchez I. Morbilidad respiratoria y secuelas neurosensoriales en recién nacidos menores de 1.500 gramos. Seguimiento durante los 2 primeros años de vida. Abstract. *An Esp Pediatr* 2000;52(Supl 2):42.
- Yüksel B, Greenough A. Birthweight and hospital readmission of infants born prematurely. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;18:489-94.
- McCormick MC, Workman-Daniels K, Brooks-Gunn J, Peckman GJ. Hospitalization of very low birth weight children at school age. *J Pediatr* 1993;122:360-5.
- Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986;109:1040-6.
- Razafimahefa H, Lacaze-Masmonteil T. Les infections respiratoires chez l'ancien prématuré. *Arch Pédiatr* 2002;9(Supl 2):80-3.
- Carbonell Estrany X, Quero J, and the IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infections in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:874-9.
- Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Armstrong MA, Lieu TA. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics* 1999;104:894-9.
- Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 week's gestation of earlier. *Arch Pediatr Adolesc* 2000;154:55-61.
- Hakulinen AL, Heinonen K, Länsimies E, Kiekara O. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr Pulmonol* 1990;8:226-32.