



## ORIGINAL

# Epidemiología y factores de riesgo asociados a displasia broncopulmonar en prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional



Andrea Sucasas Alonso<sup>a</sup>, Sonia Pérttega Díaz<sup>b</sup>, Rebeca Sáez Soto<sup>a</sup>  
y Alejandro Ávila-Álvarez<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, A Coruña, España

<sup>b</sup> Unidad de Apoyo a la Investigación, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), SERGAS. Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), SERGAS, A Coruña, España

Recibido el 7 de enero de 2021; aceptado el 2 de marzo de 2021

Disponible en Internet el 2 de abril de 2021

## PALABRAS CLAVE

Displasia  
broncopulmonar;  
Factores de riesgo;  
Prematuridad;  
Ventilación mecánica

## Resumen

**Objetivos:** Describir los factores de riesgo de displasia broncopulmonar en las primeras semanas de vida en grandes prematuros.

**Material y métodos:** Estudio observacional de cohortes, retrospectivo, en recién nacidos  $\leq 32$  semanas y  $\leq 1.500$  g. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística para identificar factores de riesgo independientes en las primeras semanas de vida.

**Resultados:** Se incluyeron 202 recién nacidos con una edad gestacional media de  $29,5 \pm 2,1$  semanas. El 61,4% de los pacientes no recibió ventilación mecánica invasiva. El 28,7% fue diagnosticado de displasia broncopulmonar y el 10,4% de displasia broncopulmonar moderada-grave.

La edad gestacional ( $p < 0,001$ ; OR = 0,44 [IC 95% = 0,30-0,65]), la ventilación mecánica en el día 1 ( $p = 0,001$ ; OR = 8,13 [IC 95% = 2,41-27,42]), la sepsis nosocomial ( $p < 0,001$ ; OR = 9,51 [IC 95% = 2,99-30,28]) y la FiO<sub>2</sub> en el día 14 ( $p < 0,001$ ; OR = 1,39 [IC 95% = 1,16-1,66]) fueron los factores de riesgo independientes de displasia broncopulmonar. La ventilación mecánica el día 1 ( $p = 0,008$ ; OR = 5,39 [IC 95% = 1,54-18,89]) y 3 de vida ( $p = 0,001$ ; OR = 9,99 [IC 95% = 2,47-40,44]) y la sepsis nosocomial ( $p = 0,001$ ; OR = 9,87 [IC 95% = 2,58-37,80]) se asociaron al desarrollo de displasia broncopulmonar moderada-grave.

**Conclusiones:** La edad gestacional, la ventilación mecánica en los primeros días de vida y la sepsis nosocomial son factores de riesgo precoces de displasia broncopulmonar. El análisis de datos clínicos sencillos y objetivos nos permite seleccionar a un grupo de pacientes con alto

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alejandro.avila.neonatologia@gmail.com](mailto:alejandro.avila.neonatologia@gmail.com) (A. Ávila-Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.03.002>

1695-4033/© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar, en el que podría estar justificado actuar de forma más agresiva y nos muestra áreas de mejora para prevenir su desarrollo o disminuir su gravedad.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Bronchopulmonary dysplasia;  
Risk factors;  
Prematurity;  
Mechanical ventilation

## Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation

### Abstract

**Objectives:** To describe risk factors of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants in the first weeks of life.

**Material and methods:** Retrospective cohort study of preterm infants  $\leq 32$  weeks of gestational age and birth weight  $\leq 1500$  g. A multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent risk factors for bronchopulmonary dysplasia in the first weeks of life.

**Results:** A total of 202 newborns were included in the study (mean gestational age  $29.5 \pm 2.1$  weeks), 61.4% never received invasive mechanical ventilation. The incidence of bronchopulmonary dysplasia was 28.7%, and 10.4% of the patients were diagnosed with moderate–severe bronchopulmonary dysplasia.

Bronchopulmonary dysplasia was independently associated with gestational age at birth ( $p < 0.001$ ; OR = 0.44 [95% CI = 0.30–0.65]), the need for mechanical ventilation on the first day of life ( $p = 0.001$ ; OR = 8.13 [95% CI = 2.41–27.42]), nosocomial sepsis ( $p < 0.001$ ; OR = 9.51 [95% CI = 2.99–30.28]) and  $\text{FiO}_2$  on day 14 ( $p < 0.001$ ; OR = 1.39 [95% CI = 1.16–1.66]). Receiving mechanical ventilation at the first day of life ( $p = 0.008$ ; OR = 5.39 [95% CI = 1.54–18.89]) and at the third day of life ( $p = 0.001$ ; OR = 9.99 [95% CI = 2.47–40.44]) and nosocomial sepsis ( $p = 0.001$ ; OR = 9.87 [95% CI = 2.58–37.80]) were independent risk factors for moderate–severe bronchopulmonary dysplasia.

**Conclusions:** Gestational age at birth, mechanical ventilation in the first days of life and nosocomial sepsis are early risk factors for bronchopulmonary dysplasia. The analysis of simple and objective clinical data, allows us to select a group of patients at high risk of bronchopulmonary dysplasia in whom it could be justified to act more aggressively, and shows areas for improvement to prevent its development or reduce its severity.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que afecta alrededor del 50% de los recién nacidos pretérmino menores de 28 semanas de edad gestacional, y en torno a un 30% de los menores de 32 semanas<sup>1,2</sup>. Los recién nacidos afectados de DBP tienen una mayor mortalidad<sup>3</sup>, y los que sobreviven lo hacen a costa de un aumento de morbilidad pulmonar, cardiovascular y sobre el neurodesarrollo, que se asocia con una peor calidad de vida y un mayor consumo de recursos<sup>4–6</sup>.

La fisiopatología de la DBP es multifactorial y todavía no está claramente establecida<sup>7</sup>. El eje central es el nacimiento prematuro<sup>8</sup>, sobre el cual influyen diferentes factores pre y posnatales, que modulan la probabilidad basal de desarrollar la enfermedad<sup>9</sup>. A pesar de que se han estudiado múltiples terapias para prevenir o tratar la DBP, todavía no disponemos de un tratamiento seguro y eficaz, y cada vez hay más evidencia de que existe una ventana de oportunidad que es muy anterior al diagnóstico clínico de DBP<sup>10</sup>.

Higgins et al.<sup>9</sup> proponen que las estrategias encaminadas a prevenir la DBP deben ser intervenciones prenatales o en los primeros días de vida, en torno a la primera semana. Medidas realizadas en este sentido han contribuido a disminuir la mortalidad neonatal y algunas complicaciones asociadas con la prematuridad<sup>11,12</sup>. Sin embargo, esto no se ha traducido en una reducción significativa de las tasas de DBP. Una mayor supervivencia de los recién nacidos extremadamente prematuros, en los que la enfermedad es más prevalente, justificaría en parte estos resultados, pero también reflejan nuestra incapacidad para prevenir el desarrollo de DBP<sup>13,14</sup>.

Por tanto, identificar a los neonatos con mayor riesgo de desarrollar DBP es uno de los retos de la neonatología actual y ha sido estudiado en múltiples ocasiones<sup>15</sup>, con un doble interés. Por un lado, a nivel clínico, al permitirnos determinar a los pacientes en los que los beneficios de las terapias actualmente disponibles pueden superar a los potenciales riesgos<sup>16</sup>. Por otro lado, a nivel de investigación, al permitirnos seleccionar adecuadamente los candidatos a las nuevas terapias en estudio en el contexto de los ensayos clínicos.

En este estudio, nuestro objetivo fue conocer la incidencia, características clínicas y los factores de riesgo de DBP y DBP moderada-grave en una muestra contemporánea de recién nacidos muy prematuros, analizando variables prenatales y relacionadas con la evolución neonatal en las primeras semanas de vida.

## Material y métodos

### Diseño y población de estudio

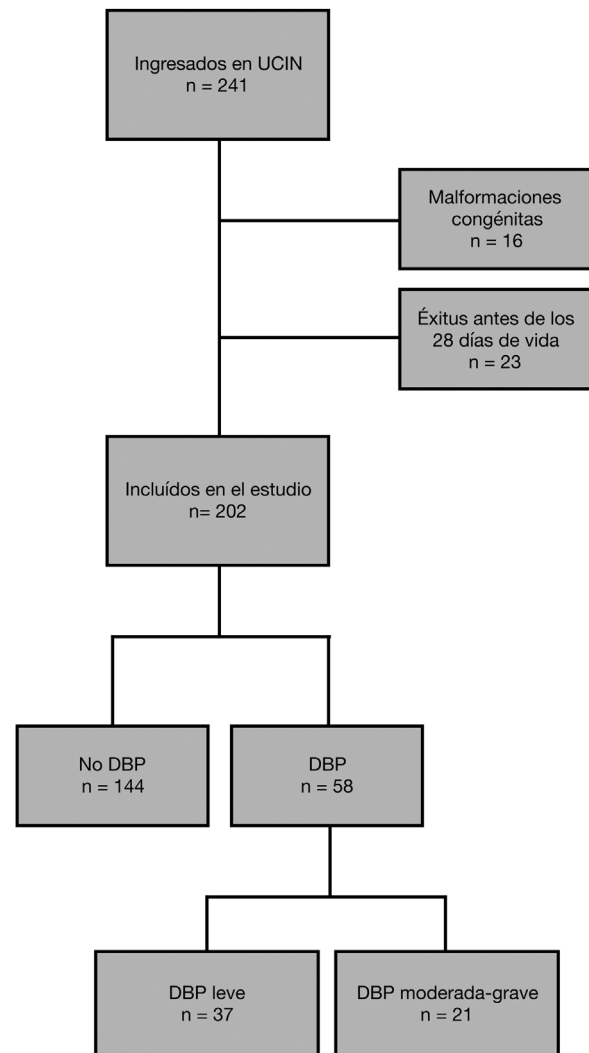
Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo, en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de nivel IIIC de un hospital de la red sanitaria pública española. Se incluyeron en el estudio aquellos recién nacidos pretérmino  $\leq 32$  semanas de edad gestacional y peso al nacimiento  $\leq 1.500$  g, que nacieron en el hospital del estudio e ingresaron en su UCIN entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de agosto de 2020. Se excluyeron aquellos recién nacidos con malformaciones congénitas mayores y los fallecidos antes de los 28 días de vida. Con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se incluyeron en el estudio  $n = 202$  pacientes, tamaño suficiente para estimar la incidencia de DBP con una seguridad del 95% y una precisión de  $\pm 6,5\%$ , así como para detectar como estadísticamente significativos valores de riesgo relativo [RR]  $\geq 1,65$  asociados con un factor de riesgo presente en el 50% de la población estudiada, con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de referencia previo a su realización.

### Variables y definiciones

Se recogieron variables demográficas, características prenatales y obstétricas, datos sobre la reanimación en sala de partos y el soporte respiratorio en las primeras dos semanas de vida (días 1, 3, 7 y 14), así como los principales resultados relacionados con la prematuridad. Las variables resultado principales fueron la DBP y la DBP moderada-grave. Se definió la DBP como la necesidad de oxigenoterapia suplementaria a los 28 días de vida (de acuerdo con la base de datos nacional SEN1500) y se clasificó en función de los requerimientos de oxígeno y del soporte respiratorio a las 36 semanas: leve si ya no existía dependencia de oxígeno, moderada si la fracción inspiratoria de oxígeno ( $FiO_2$ ) era  $< 30\%$  y grave si precisaba  $FiO_2 \geq 30\%$  o VMI<sup>17</sup>. Se consideró enterocolitis necrotizante (ECN) al grado  $\geq 2$ , según la clasificación de Bell<sup>18</sup>. El ductus arterioso persistente (DAP) se diagnosticó mediante ecocardiografía realizada a criterio clínico, y se trató según el protocolo de la unidad. La hemorragia intraventricular (HIV) se definió según los grados de Volpe<sup>19</sup>. A todos los recién nacidos se les realizó cribado de retinopatía de la prematuridad (ROP) y se clasificó según las guías nacionales<sup>20</sup>. La restricción al crecimiento intrauterino (RCIU) se definió como un peso al nacimiento  $< -1,5$  z-score, según las gráficas de crecimiento de Fenton<sup>21</sup>. La sepsis nosocomial se diagnosticó con el resultado positivo de un hemocultivo. Se diagnosticó la enfermedad mineral ósea con base en los niveles de fósforo y fosfatasa alcalina en la tercera semana de vida<sup>22</sup>.

## Pautas de manejo respiratorio

No se realizaron cambios relevantes durante el periodo de estudio en el manejo respiratorio. La reanimación en sala de partos se realizó según las recomendaciones del grupo de reanimación de la Sociedad Española de Neonatología, utilizando soporte no invasivo con *continuous positive airway pressure/noninvasive positive pressure ventilation* (CPAP/NIPPV) con mascarilla y resucitador en T como terapia inicial<sup>23,24</sup>. En UCIN, se utilizó la NIPPV como terapia de rescate precoz previo a considerar intubación orotraqueal (IOT) ante una evolución desfavorable de la enfermedad de membrana hialina. Se administró surfactante en las primeras horas de vida cuando los requerimientos de oxígeno fueron superiores al 30% en ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o si se precisó IOT. La técnica de elección en neonatos no intubados fue la de intubar-surfactante-extubar (INSURE), manteniendo la VMNI durante el procedimiento, evitando la ventilación con presión positiva intermitente a través del tubo endotraqueal y bajo premedicación con cafeína,



**Figura 1** Diagrama de flujo de la población de estudio. DBP: displasia broncopulmonar; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

fantano y atropina. Se administró cafeína de forma profiláctica a todos los recién nacidos < 28 semanas de edad gestacional y a los < 32 semanas si presentaron apneas de la prematuridad. Se consideró administrar una pauta de 22 días de hidrocortisona (dosis total 72,5 mg/kg) en neonatos intubados y con FiO<sub>2</sub> > 30% en la tercera semana de vida<sup>25</sup>. Dos pacientes recibieron terapia experimental con células mesenquimales intravenosas en el contexto de un ensayo clínico.

## Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó expresando las variables cuantitativas como media ± desviación típica y las variables cualitativas como valor absoluto y porcentaje. Para el análisis univariante se aplicaron los test correspondientes: *t* de Student o *U* de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Se consideraron como estadísticamente

significativos valores de *p* < 0,05. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para identificar factores de riesgo independientes de DBP. Se incluyeron en este análisis las variables previas al diagnóstico de DBP que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante, así como aquellas que no teniendo asociación estadísticamente significativa, fueron consideradas clínicamente relevantes. Se excluyeron las variables con alta colinealidad. Se calculó en área bajo la curva (ABC) ROC para los modelos finales y se aplicaron a la muestra dos modelos de predicción de DBP previamente descritos<sup>26,27</sup> para su comparación. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 24 (IBM Corp, Armonk, NY).

## Resultados

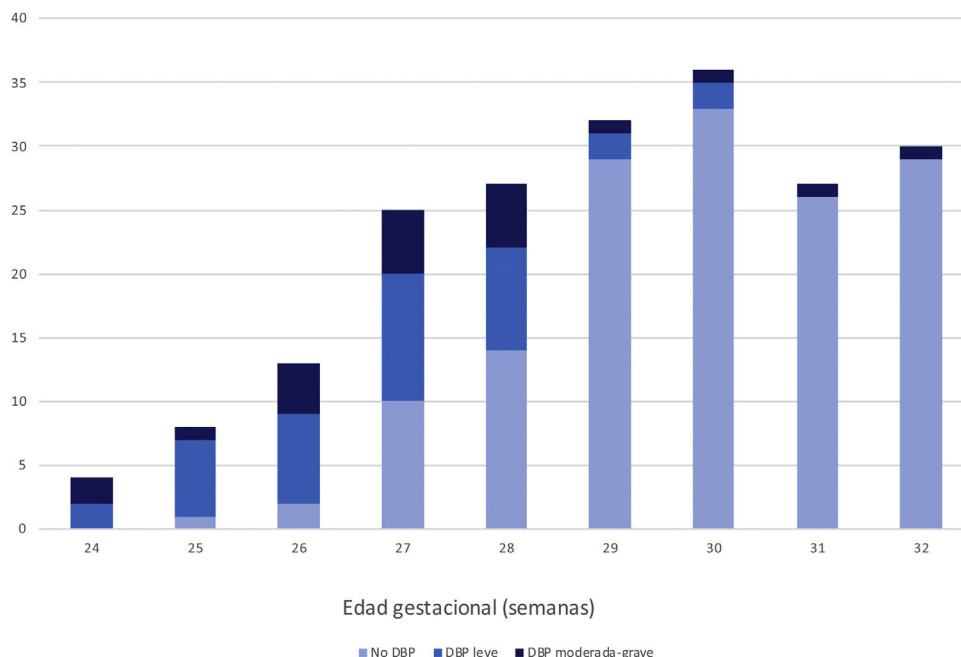
Durante el periodo de estudio, ingresaron en la unidad 241 recién nacidos pretérmino ≤ 32 semanas de edad

**Tabla 1** Análisis descriptivo de la población de estudio

Características perinatales $\bar{X} \pm DS$	Muestra total n = 202	EG <sup>(1)</sup> ≤ 28 n = 77	EG 29-32 n = 125
Edad gestacional (semanas)	29,50 ± 2,1	27,3 ± 1,2	30,8 ± 1,1
Peso al nacimiento (g)	1.142,08 ± 255,5	956,52 ± 218,5	1.250,84 ± 212,8
Peso Z-score (DS)	-0,46 ± 0,8	-0,01 ± 0,8	-0,74 ± 0,6
Edad materna (años)	34,19 ± 6,3	33,8 ± 6,6	34,4 ± 6,2
<i>n</i> (%)			
HTA <sup>(2)</sup> materna	46 (22,8)	13 (16,9)	33 (26,4)
Corioamnionitis	32 (15,8)	21 (27,3)	11 (8,8)
Esteroides prenatales <sup>(3)</sup>	198 (98)	77 (100)	121 (96,8)
Parto múltiple	77 (38,1)	22 (28,6)	55 (44)
Parto vaginal	46 (22,8)	20 (26)	26 (20,8)
FIV <sup>(4)</sup>	51 (25,2)	15 (19,5)	36 (28,8)
Sexo (mujer)	106 (52,5)	44 (57,1)	62 (49,6)
RCIU <sup>(5)</sup>	18 (8,9)	3 (3,9)	15 (12)
<b>Evolución neonatal</b>			
$\bar{X} \pm DS$			
Días ingreso UCIN	26,39 ± 18,9	41,29 ± 19,1	17,2 ± 11,5
Días ingreso	61,14 ± 55,6	85,8 ± 82,5	45,83 ± 14,2
<i>n</i> (%)			
DBP <sup>(6)</sup>	58 (28,7)	50 (64,9)	8 (6,4)
DBP moderada-grave	21 (10,4)	17 (22,1)	4 (3,2)
Oxígeno al alta	8 (4)	6 (7,8)	2 (1,6)
DAP <sup>(7)</sup>	41 (20,3)	31 (40,3)	10 (8)
Cierre farmacológico DAP	29 (14,4)	24 (31,2)	5 (4)
Cierre quirúrgico DAP	12 (5,9)	9 (11,7)	3 (2,4)
ECN <sup>(8)</sup>	11 (5,4)	7 (9,1)	4 (3,2)
Grado ROP <sup>(9)</sup> > II	22 (10,9)	20 (26,3)	14 (11,2)
Sepsis nosocomial	73 (36,1)	41 (53,2)	32 (25,6)
Grado HIV <sup>(10)</sup> > II	12 (5,9)	11 (14,3)	1 (0,8)
LPV <sup>(11)</sup>	13 (6,4)	10 (13)	3 (2,4)
EMO <sup>(12)</sup>	42 (20,8)	21 (27,3)	21 (16,8)

(1) Edad gestacional. (2) Hipertensión arterial. (3) Pacientes que recibieron pauta de maduración pulmonar completa. (4) Fecundación *in vitro*. (5) Restricción al crecimiento intrauterino. (6) Displasia broncopulmonar. (7) Ductus arterioso persistente. (8) Enterocolitis necrotizante. (9) Retinopatía de la prematuridad. (10) Hemorragia intraventricular. (11) Leucomalia periventricular. (12) Enfermedad mineral ósea.

DS: desviación estándar; IQR: rango intercuartílico; ABC: área bajo la curva; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.



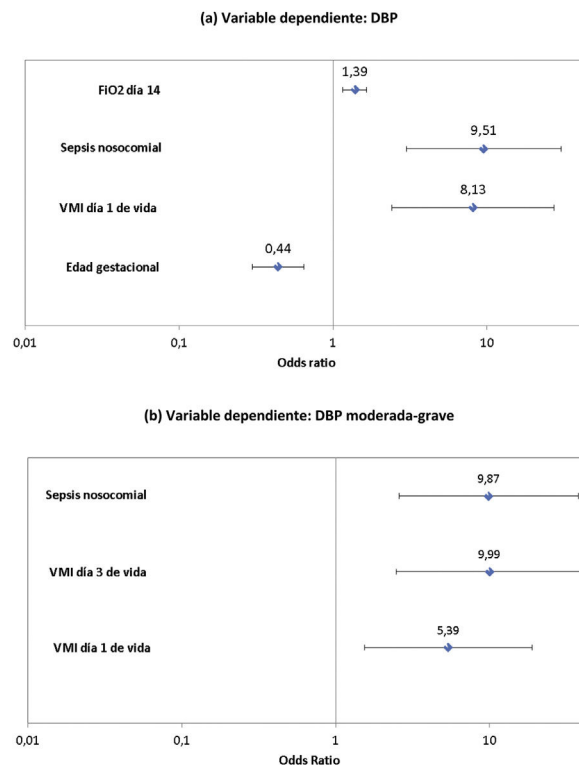
**Figura 2** Gráfico de barras de la distribución de los pacientes por semana de edad gestacional al nacimiento y número de pacientes con DBP y DBP moderada-grave en cada una de ellas. DBP: displasia broncopulmonar.

gestacional y peso al nacimiento  $\leq 1.500$  g. Se excluyeron aquellos con malformaciones congénitas mayores ( $n = 16$ ) y los pacientes fallecidos antes de los 28 días de vida en los que no se pudo establecer el diagnóstico de DBP ( $n = 23$ , de los cuales ocho fueron de causa respiratoria). Finalmente, 202 grandes prematuros (106 mujeres, 52,5%) se incluyeron en el estudio (fig. 1). La edad gestacional media fue de  $29,5 \pm 2,1$  semanas y el peso al nacimiento  $1.142,1 \pm 255,5$  g. Sus principales características perinatales y diagnósticos más relevantes de la evolución neonatal están descritos en la tabla 1.

Un total de 58 pacientes (28,7%) fueron diagnosticados de DBP, de los cuales 21 (10,4% del total) fueron clasificados como DBP moderada-grave, su distribución por semanas de edad gestacional [EG] se representa en la figura 2. Un 19,8% ( $n = 40$ ) requirieron intubación en paritorio y un 50% ( $n = 101$ ) requirieron surfactante en algún momento. Un 38,6% ( $n = 78$ ) recibieron VMI a lo largo del ingreso, siendo el resto ( $n = 124$ ) manejados solo de forma no invasiva. No hubo ningún *exitus* posterior a los 28 días de vida.

En la tabla 2 se refleja el análisis univariante para DBP. El resultado del análisis de regresión logística en relación con el diagnóstico de DBP demostró como factores de riesgo independientes más relevantes la edad gestacional ( $p < 0,001$ , *odds ratio* [OR] = 0,44 [IC 95% = 0,30-0,65]), la necesidad de VMI durante el primer día de vida ( $p = 0,001$ , OR = 8,13 [IC 95% = 2,41-27,42]), la sepsis nosocomial ( $p < 0,001$ , OR = 9,51 [IC 95% = 2,99-30,28]) y la  $FiO_2$  del día 14 de vida ( $p < 0,001$ , OR = 1,39 [IC 95% = 1,16-1,66]) (fig. 3). El ABC ROC para el modelo de DBP fue de 0,967 (IC 95%: 0,944-0,990).

En la tabla 3 se refleja el análisis univariante para la DBP moderada-grave. En el análisis de regresión logística en relación con la DBP moderada-grave, los factores de riesgo que se asociaron de forma independiente son la necesidad de



**Figura 3** Forest plot de los OR y sus IC 95% obtenidos en los modelos multivariantes de regresión logística de displasia broncopulmonar y displasia broncopulmonar moderada-grave. DBP: displasia broncopulmonar; VMI: ventilación mecánica invasiva.

VMI el día 1 ( $p = 0,008$ , OR = 5,39 [IC 95% = 1,54-18,89]) y 3 de vida ( $p = 0,001$ , OR = 9,99 [IC 95% = 2,47-40,44]) y el diagnóstico de sepsis nosocomial ( $p = 0,001$ , OR = 9,87 [IC

**Tabla 2** Factores de riesgo de displasia broncopulmonar

	DBP (n = 58)	No DBP (n = 144)	Valor p	ABC	IC 95%
<i>Características perinatales</i>					
$\bar{X} \pm DS$					
Edad gestacional*	27,5 ± 1,7	30,3 ± 1,6	< 0,001	0,888	0,77-1
Peso (g)**	938,7 ± 216,8	1.224 ± 222,5	< 0,001	0,790	0,62-0,96
Peso Z-score**	-0,2 ± 0,9	-0,6 ± 0,8	0,005	0,628	0,54-0,72
Edad materna (años)	34,2 ± 6,9	34,2 ± 6,1	0,980	0,500	0,41-0,59
<i>n (%)</i>					
HTA <sup>(1)</sup> materna	12 (20,7)	34 (23,6)	0,654	0,885	0,51-1,52
Corioamnionitis	10 (17,2)	22 (15,3)	0,729	1.107	0,63-1,95
Esteroides prenatales <sup>(2)</sup>	57 (98,3)	141 (97,9)	0,868	1.515	0,21-6,37
Parto múltiple	19 (32,8)	58 (40,3)	0,319	0,791	0,49-1,36
FIV <sup>(3)</sup>	12 (20,7)	39 (27,1)	0,344	0,772	0,44-1,34
Parto vaginal	17 (29,3)	29 (20,1)	0,160	1.406	0,89-2,23
Sexo mujer	27 (46,6)	79 (54,8)	0,285	0,789	0,51-1,22
RCIU <sup>(4)</sup>	3 (5,2)	15 (10,4)	0,237	0,557	0,19-1,60
<i>Reanimación sala de partos</i>					
<i>n (%)</i>					
Oxígeno**	55 (94,8)	114 (79,2)	0,006	3.580	1,29-10,76
IOT <sup>(5)</sup> **	24 (41,4)	16 (11,1)	< 0,001	2.859	1,93-4,23
Masaje cardíaco	4 (6,9)	6 (4,2)	0,418	1.422	0,64-3,14
Adrenalina	3 (5,2)	4 (2,8)	0,400	1.519	0,63-3,68
<i>Evolución neonatal</i>					
$\bar{X} \pm DS$					
FiO <sub>2</sub> día 1**	28,9 ± 13,1	23,9 ± 5,5	0,007	0,661	0,58-0,74
FiO <sub>2</sub> día 3**	26 ± 7,5	22,3 ± 3,1	0,001	0,699	0,61-0,78
FiO <sub>2</sub> día 7**	25,4 ± 6,2	21,7 ± 2,4	< 0,001	0,709	0,62-0,80
FiO <sub>2</sub> día 14*	27,8 ± 7,2	21,4 ± 1,9	< 0,001	0,835	0,76-0,91
<i>n (%)</i>					
Surfactante**	50 (86,2)	51 (35,4)	< 0,001	6.250	3,12-12,50
CPAPn	58 (100)	137 (95,1)	0,087	-----	-----
NIPPV**	57 (98,3)	53 (36,8)	< 0,001	47.673	6,73-337,63
VMC <sup>(6)</sup> **	50 (86,2)	28 (19,4)	< 0,001	9.936	1,98-19,82
VAFO <sup>(7)</sup> **	5 (8,6)	3 (2,1)	0,031	2.288	1,28-4,10
VMI <sup>(8)</sup> día 1 de vida*	36 (62,1)	15 (10,4)	< 0,001	4.845	3,17-7,41
VMI día 3 de vida**	18 (31)	3 (2,1)	< 0,001	3.878	2,80-5,36
VMI día 7 de vida**	12 (20,7)	1 (0,7)	< 0,001	3.792	2,82-5,10
VMI día 14 de vida**	17 (29,3)	1 (0,7)	< 0,001	4.238	3,16-5,68
DAP <sup>(9)</sup> **	26 (44,8)	15 (10,4)	< 0,001	3.190	2,16-4,70
Cierre farmacológico DAP**	20 (34,5)	9 (6,3)	< 0,001	3.140	2,16-4,55
Cierre quirúrgico DAP**	9 (15,5)	3 (2,1)	< 0,001	2.908	1,94-4,36
Sepsis nosocomial*	41 (70,7)	32 (22,2)	< 0,001	4.262	2,62-6,94

(1) Hipertensión arterial. (2) Pacientes que recibieron pauta completa de maduración pulmonar. (3) Fecundación *in vitro*. (4) Restricción al crecimiento intrauterino. (5) Intubación orotraqueal. (6) Ventilación mecánica convencional. (7) Ventilación de alta frecuencia oscilatoria. (8) Ventilación mecánica invasiva. (9) Ductus arterioso persistente.

DS: desviación estándar; ABC: área bajo la curva; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo; CPAPn: *nasal continuous positive airway pressure*; NIPPV: *noninvasive positive pressure ventilation*.

\* Variables que forman parte del modelo final de factores de riesgo de DBP, según análisis de regresión logística.

\*\* Variables con asociación estadísticamente significativa con DBP.

95% = 2,58-37,80] (fig. 3). El ABC para el modelo de DBP moderada-grave fue de 0,891 (IC 95%: 0,812-0,971).

El ABC ROC de los modelos seleccionados previamente descritos fue inferior a nuestro modelo. El modelo de Gursay et al.<sup>27</sup> para predecir DBP demostró ABC de

0,869 (IC 95%: 0,815-0,922) y para DBP moderada-grave ABC de 0,803 (IC 95%: 0,711-0,895). El modelo de Hunt et al.<sup>26</sup> para predecir DBP demostró ABC de 0,600 (IC 95%: 0,508-0,692) y para DBP moderada-grave ABC de 0,624 (IC 95%: 0,480-0,767).

**Tabla 3** Factores de riesgo de displasia broncopulmonar moderada-grave

	DBP moderada-grave (n = 21)	No DBP moderada-grave (n = 181)	Valor p	ABC	IC 95%
<i>Características perinatales</i>					
$\bar{X} \pm DS$					
Edad gestacional*	27,78 $\pm$ 2	29,7 $\pm$ 2	< 0,001	0,447	0,12-0,79
Peso (g)*	923,1 $\pm$ 268,3	1167,5 $\pm$ 242,2	< 0,001	0,404	0,10-0,70
Peso Z-score	-0,5 $\pm$ 0,8	-0,4 $\pm$ 0,8	0,604	0,649	0,30-0,99
Edad materna (años)	33 $\pm$ 6,3	34,3 $\pm$ 6,3	0,365	0,429	0,30-0,56
<i>n (%)</i>					
HTA <sup>(1)</sup> materna	6 (28,6)	40 (22,1)	0,503	1,356	0,56-3,30
Corioamnionitis	2 (9,5)	30 (16,6)	0,402	0,559	0,14-2,28
Esteroides prenatales <sup>(2)</sup>	20 (95,2)	178 (98,3)	0,334	0,404	0,07-2,32
Parto múltiple	9 (42,9)	68 (37,6%)	0,637	1,217	0,54-2,75
FIV <sup>(3)</sup>	4 (19)	47 (26)	0,490	0,696	0,25-1,97
Parto vaginal	6 (28,6)	40 (22,1)	0,552	1,356	0,56-3,30
Sexo (mujer)	8 (38,1)	98 (54,1)	0,163	0,557	0,24-1,29
RCIU <sup>(4)</sup>	1 (4,8)	17 (9,4)	0,481	0,511	0,07-3,60
<i>Reanimación sala de partos</i>					
<i>n (%)</i>					
Oxígeno*	21 (100)	148 (81,8)	0,032	-----	-----
IOT <sup>(5)**</sup>	8 (38,1)	32 (17,7)	0,026	2,492	1,11-5,60
Masaje cardíaco	1 (4,8)	9 (5)	0,966	0,960	0,14-6,45
Adrenalina	0	7 (3,9)	0,359	-----	-----
<i>Evolución neonatal</i>					
$\bar{X} \pm DS$					
FiO <sub>2</sub> día 1*	32,9 $\pm$ 17,2	24,5 $\pm$ 6,6	0,007	0,733	0,61-0,85
FiO <sub>2</sub> día 3*	27,7 $\pm$ 8,2	22,9 $\pm$ 4,3	0,037	0,716	0,59-0,85
FiO <sub>2</sub> día 7*	26,6 $\pm$ 6,6	22,3 $\pm$ 3,7	0,015	0,709	0,57-0,84
FiO <sub>2</sub> día 14*	29,7 $\pm$ 8,1	22,5 $\pm$ 4	0,009	0,826	0,72-0,93
<i>n (%)</i>					
Surfactante*	20 (95,2)	81 (44,8)	< 0,001	20,000	2,74-146,21
CPAPn	21 (100)	174 (96,1)	0,359	-----	-----
NIPPV*	21 (100)	89 (49,2)	0,010	-----	-----
VMC <sup>(6)*</sup>	20 (95,2)	58 (32)	< 0,001	31,795	4,35-232,20
VAFO <sup>(7)*</sup>	3 (14,3)	5 (2,8)	0,010	4,042	1,49-10,95
VMI <sup>(8)</sup> día 1 de vida**	16 (76,2)	36 (19,9)	< 0,001	9,474	3,65-24,56
VMI día 3 de vida**	11 (52,4)	10 (5,5)	< 0,001	9,481	4,58-19,62
VMI día 7 de vida*	6 (28,6)	7 (3,9)	< 0,001	5,815	2,71-12,46
VMI día 14 de vida*	8 (38,1)	10 (5,5)	< 0,001	6,290	3,01-13,13
DAP <sup>(9)*</sup>	10 (47,6)	31 (17,1)	0,001	3,570	1,63-7,82
Cierre farmacológico DAP*	7 (33,3)	22 (12,2)	0,009	2,983	1,32-6,76
Cierre quirúrgico DAP*	5 (23,8)	7 (3,9)	< 0,001	4,948	2,18-11,20
Sepsis nosocomial**	17 (81)	56 (30,9)	< 0,001	7,510	2,63-21,48

(1) Hipertensión arterial. (2) Pacientes que recibieron pauta completa de maduración pulmonar. (3) Fecundación *in vitro*. (4) Restricción al crecimiento intrauterino. (5) Intubación orotraqueal. (6) Ventilación mecánica convencional. (7) Ventilación de alta frecuencia oscilatoria. (8) Ventilación mecánica invasiva. (9) Ductus arterioso persistente.

DS: desviación estándar; ABC: área bajo la curva; IC 95: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo; CPAPn: *nasal continuous positive airway pressure*; NIPPV: *noninvasive positive pressure ventilation*.

\* Variables con asociación estadísticamente significativa con DBP.

\*\* Variables que forman parte del modelo final de factores de riesgo de DBP, según análisis de regresión logística.

## Discusión

El mejor conocimiento de los factores de riesgo de DBP es un paso fundamental en la prevención y adecuado manejo de esta entidad. En el presente estudio, realizado en una muestra consecutiva de recién nacidos con edad gestacional  $\leq 32$  semanas y peso al nacimiento  $\leq 1.500$  g, manejados mayoritariamente de forma no invasiva y con una incidencia de DBP similar a la previamente descrita, hemos demostrado que la menor EG, la necesidad de VMI en los primeros días de vida y la infección nosocomial siguen siendo los principales factores de riesgo precoces de DBP. La capacidad predictiva de estos modelos mejoró a otros previamente descritos<sup>26,27</sup>.

En nuestros recién nacidos, la incidencia de DBP moderada-grave fue del 10,4%, inferior a la media nacional (15,8%), según los datos de SEN1500 reflejados por la red iNeo<sup>11</sup> donde la incidencia global del análisis de todos los países integrantes es significativamente superior (25,5%). Estos resultados también se reflejan en una mayor supervivencia libre de DBP moderada-grave en recién nacidos  $\leq 28$  semanas, que en nuestra muestra fue del 79,2%, superior a la media nacional (61,4%), pero similar a la de los hospitales de nuestro medio que reportan resultados más favorables (72,5%)<sup>28</sup>. Probablemente estos datos están influenciados por un menor número de prematuros más extremos en nuestra serie.

La edad gestacional al nacimiento es reconocida como el mejor predictor aislado de DBP<sup>7</sup>, si bien se trata de un factor habitualmente no modificable. Al nacimiento, el pronóstico respiratorio está muchas veces condicionado por la propia causa que ha desencadenado el parto prematuro y por la interrupción del desarrollo pulmonar que ocurre en relación con el mismo<sup>7,9</sup>. La edad gestacional, por tanto, es muy determinante en los recién nacidos más inmaduros, que nacen en una fase del desarrollo pulmonar muy precoz<sup>7</sup>. Con alta probabilidad, estos neonatos serán diagnosticados de DBP independientemente del manejo posnatal<sup>9</sup>. Sin embargo, existen múltiples factores posnatales que pueden influir en su gravedad y, sobre todo, en neonatos de mayor edad gestacional, condicionar su desarrollo. La activación de la cascada inflamatoria y el estrés oxidativo son las dos vías fisiopatológicas principales que conducen al establecimiento de la enfermedad. En relación con esta base fisiológica, factores como la presión positiva en la vía aérea, el oxígeno suplementario y la sepsis posnatal están clínicamente relacionados con la DBP<sup>7</sup>, de la misma manera que reflejan nuestros datos.

Diferentes estudios han descrito la existencia de tres patrones de la enfermedad que habitualmente se establecen ya en las primeras semanas de vida<sup>29,30</sup>. En primer lugar, aquellos pacientes con una enfermedad pulmonar leve al nacimiento y que progresivamente se recuperan. Por otro lado, niños que sufren un deterioro pulmonar progresivo y de forma precoz, que habitualmente requieren soporte respiratorio de forma prolongada desde el nacimiento. En tercer lugar, recién nacidos que, tras experimentar una evolución inicialmente favorable, sufre un deterioro respiratorio posterior<sup>7</sup>. Esto van más allá de los pacientes en los que Northway describió en 1967 la DBP, como la enfermedad pulmonar que desarrollaban los recién nacidos prematuros sometidos a ventilación mecánica prolongada<sup>31</sup>.

Los prematuros actuales no tienen las mismas características ni están sometidos a los mismos cuidados que la población en la que se definió esta enfermedad. Estrategias encaminadas a mejorar la evolución pulmonar (el uso de modalidades ventilatorias sincronizadas, la estandarización del volumen garantizado, el aumento de la VMNI, la administración de surfactante precoz y los esteroides prenatales) han condicionado que nos encontremos ante unos pacientes diferentes<sup>29</sup>. Nuestra muestra está compuesta en su totalidad por pacientes sometidos a estos cuidados y recogidos de homogénea durante un periodo consecutivo de la última década. Así, menos de cuatro de cada 10 pacientes recibieron VMI durante su ingreso y menos de dos de cada 10, precisaron IOT al nacimiento. A pesar de ello, como en estudios previos, continúa existiendo un grupo de pacientes en el que no se consigue evitar la IOT y necesidad de VMI.

Si analizamos la relación entre la VMI y la DBP en nuestra muestra, la necesidad de VMI en los primeros días de vida se asoció de forma independiente con el desarrollo de DBP, como ya se ha descrito previamente en la literatura<sup>32,33</sup>. El 60% de los pacientes que precisaron intubación durante la estabilización en paritorio desarrolló DBP, y este porcentaje aumentó al 70% en los que precisaron VMI durante su primer día de vida. En contraposición, solo el 14% de los pacientes que no estuvieron intubados en el primer día de vida desarrollaron DBP. De igual forma, casi nueve de cada 10 pacientes con VMI en su tercer día de vida desarrolló DBP y más del 50% DBP grave-moderada.

Nuestros resultados muestran otro punto de mejora en la VMNI como soporte respiratorio inicial. Entre nuestros grandes prematuros, ocho de cada 10 reciben soporte respiratorio no invasivo en sala de partos. En el caso de los pacientes que posteriormente desarrollan DBP, el 60% había recibido CPAP/NIPPV al nacimiento. Sin embargo, en las primeras 24 h de vida esta proporción disminuye al 40%. Por tanto, hay un grupo no desdeñable de pacientes en el que ocurre un fracaso de la VMNI en las primeras horas de vida, que terminan desarrollando DBP. Este hallazgo es acorde con algunas series, en las que el fracaso de la CPAP se asoció con un mayor riesgo de morbilidad mayor, incluida la DBP<sup>34</sup>. Estudiar detalladamente estos pacientes, establecer protocolos de VMNI y mejorar sus estrategias es un paso fundamental que podría ayudar a evitar la VMI en una etapa especialmente significativa en el desarrollo de la enfermedad<sup>33,35,36</sup>.

La relación entre la sepsis posnatal y el desarrollo de inflamación pulmonar se ha reflejado en múltiples trabajos previos<sup>37–39</sup>. Algunos sugieren una asociación causal entre la infección posnatal, el DAP y la mayor duración de VMI<sup>37,39</sup>. Probablemente todos son factores interrelacionados. Sin embargo, en nuestro estudio la sepsis nosocomial persiste como factor de riesgo independiente en el modelo final de regresión logística. De hecho, aumenta más de nueve veces el riesgo de desarrollar DBP y se relaciona de la misma manera con su gravedad. Por lo que, en nuestra población, debería considerarse un factor de riesgo *per se*. Mejorar las tasas de infección nosocomial, a través de protocolos más estrictos y limitando la invasividad, debería ser otra de las estrategias preventivas que cobra importancia.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, relacionadas con el carácter retrospectivo y unicéntrico del mismo, y el hecho de estar realizado sobre una muestra relativamente



pequeña que incluye pacientes con edad gestacional entre 28 y 32 semanas, donde el riesgo basal de DBP es bajo. La definición de DBP, como la dependencia de oxígeno a los 28 días de vida, tiene sus limitaciones intrínsecas, como la diferencia con lo establecido en el consenso de 2001 (durante 28 días). Esto podría dificultar la comparación de resultados. En cuanto a los valores de ABC ROC de nuestros modelos, deben tomarse con cautela, ya que no se seleccionaron las variables para poder ser aplicables en un momento dado, y no corregimos la sobreestimación que puede dar lugar el testar el modelo, en los mismos pacientes en los que se desarrolla. Las conclusiones obtenidas deben ser analizadas de forma prudente y son solo directamente aplicables a la población de estudio. Sin embargo, se trata de una muestra homogénea, recogida de manera consecutiva en los últimos siete años, donde se han mantenido los mismos protocolos y no existen variaciones significativas en la práctica clínica recibida, similar a la de otros centros de nuestro medio.

En conclusión, el análisis de datos clínicos sencillos, objetivos y disponibles en los primeros días de vida, como son la EG al nacer y la necesidad de VMI en el primer y tercer día de vida, nos permitiría seleccionar a un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar DBP, en el que podría estar justificado actuar de forma más agresiva. Creemos que nuestros hallazgos pueden ser la base para el desarrollo de modelos predictivos precoces o para comparar la capacidad predictiva de nuevas herramientas con las variables clínicas disponibles a pie de cuna.

## Financiación

Este estudio carece de financiación externa.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100:145–57.
- García-Muñoz Rodrigo F, Losada Martínez A, Elorza Fernández MD, Moreno Hernando J, Figueras Aloy J, Vento Torres M. The Burden of Respiratory Disease in Very-Low-Birth-Weight Infants: Changes in Perinatal Care and Outcomes in a Decade in Spain. *Neonatology*. 2017;112:30–9.
- De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Kendrick D, Das A, Higgins RD, et al. Risk factors for post-neonatal intensive care unit discharge mortality among extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2012;161:70–4.
- Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:237–45.
- Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2018;42:478–84.
- Álvarez-Fuente M, Arruza L, Muro M, Zozaya C, Avila A, López-Ortego P, et al. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 2017;176:1587–93.

- Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:78.
- O'Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40:765–73.
- Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300–8.
- Leroy S, Caumette E, Waddington C, Hébert A, Brant R, Lavoie PM. A Time-Based Analysis of Inflammation in Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2018;192:60–5.e1.
- Lui K, Lee SK, Kusuda S, Adams M, Vento M, Reichman B, et al. Trends in outcomes for neonates born very preterm and very low birth weight in 11 high-income countries. *J Pediatr*. 2019;215:32–40.e14.
- Webbe JWH, Duffy JMN, Afonso E, Al-Muzaffar I, Brunton G, Greenough A, et al. Core outcomes in neonatology: development of a core outcome set for neonatal research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105:425–31.
- Onland W, de Laat MW, Mol BW, Offringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Perinatol*. 2011;28:33–44.
- Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011;306:2348–58.
- Onland W, Debray TP, Laughon MM, Miedema M, Cools F, Askie LM, et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatr*. 2013;13:207.
- Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: Effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115:655–61.
- Jobe AH, Bancalari E. NICHD /NHLBI/ORD Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723–9.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1–7.
- Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7:56–64.
- Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Pallás Alonso CR, Narbona E, Sánchez Luna M. Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología [Retinopathy of prematurity Prevention, screening and treatment guidelines]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:514–23.
- Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
- Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr*. 2000;89:867–73.
- Zeballos Sarrato G, Salguero García E, Aguayo Maldonado J, Gómez Robles C, Thió Lluç M, Iriando Sanz M. Adaptación de las recomendaciones internacionales en estabilización y reanimación neonatal 2015. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86:51.e1–9.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115:432–50.
- Rademaker KJ, Uiterwaal CSPM, Groenendaal F, Venema MMATU, van Bel F, Beek FJ, et al. Neonatal Hydrocortisone Treatment: Neurodevelopmental Outcome and MRI at School Age in Preterm-born Children. *J Pediatr*. 2007;150:351–7.

26. Hunt KA, Dassios T, Ali K, Greenough A. Prediction of bronchopulmonary dysplasia development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103:F598–9.
27. Gursoy T, Hayran M, Derin H, Ovali F. A clinical scoring system to predict the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol.* 2014;32:659–65.
28. García-Muñoz Rodrigo F, Urquía Martí L, Galán Henríquez G, Rivero Rodríguez S, Figueras-Aloy J, Vento M. Intercenter variability and factors associated with survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33:3767–74.
29. Laughon M, Bose C, Allred EN, O’Shea TM, Ehrenkranz RA, Van Marter LJ, et al. Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:114–20.
30. Nobile S, Marchionni P, Vento G, Vendettuoli V, Marabini C, Lio A, et al. New insights on early patterns of respiratory disease among extremely low gestational age newborns. *Neonatology.* 2017;112:53–9.
31. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med.* 1967;276:357–68.
32. Keszler M, Sant’Anna M. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2015;42:781–96.
33. Sharma A, Xin Y, Chen X, Sood BG. Early prediction of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *Pediatr Neonatol [Internet].* 2020;61:290–9.
34. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin COF, Orsini F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;138. PMID: 27365307.
35. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D, et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics.* 2008;121:73–81.
36. Trembath A, Laughon MM. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 2012;39:585–601.
37. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claude N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 1995;126:605–10.
38. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr.* 2002;140:171–6.
39. Kim SH, Han YS, Chun J, Lee MH, Sung TJ. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia: Comparison by severity in the same gestational age. *PLoS One [Internet].* 2020;15:1–12.