

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

Tratamiento con cafeína y su influencia en el desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer

---

**Área de Investigación:**

Mortalidad Materna e Infantil

**Autor:**

Cruz Rodríguez, Sheila Kimberly

**Asesor:**

Capristán Díaz, Edwin Arturo

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-7373-1777>

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Albuquerque Fernández, Pablo Antonio

**Secretario:** Ruiz Méndez, Ángel Pedro

**Vocal:** Quispe Castañeda, Claudia Vanessa

**Trujillo – Perú**

**2023**

**Fecha de Sustentación: 19/05/2023**

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
<b>CARÁTULA .....</b>	<b>1</b>
<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTO .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>II. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>12</b>
<b>III. RESULTADOS .....</b>	<b>21</b>
<b>IV. DISCUSIÓN .....</b>	<b>25</b>
<b>V. CONCLUSIONES .....</b>	<b>28</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>29</b>
<b>VIII. ANEXOS .....</b>	<b>34</b>

## DEDICATORIA

Primordialmente se lo dedico a Dios porque me dio la vida, me cuida en cada paso que doy y me da las fuerzas suficientes para seguir adelante.

A mis padres por su amor y apoyo en cada decisión que tomo. Son mi fortaleza y ejemplo de lucha para enfrentar cada adversidad de la vida.

A mis hermanos por alegrar mis días, consentirme y ser mi apoyo en cada momento.

A mi abuelita que está en el cielo, porque siempre tuvo las palabras adecuadas para inspirarme, creyó en mí y siempre me brindó comprensión cuando más lo necesitaba.

A mis sobrinos por que son mi alegría, me confieren más energía para ser mejor y superarme cada día, quiero llegar ha ser un ejemplo de profesional para ellos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por darme la oportunidad llegar hasta acá y permitirme cumplir mis metas.

Gracias a mi madre y padre por su paciencia y amor infinito, son mis principales promotores en este proceso.

Agradezco a mi asesor, el Dr. Capristán Díaz Edwin Arturo, quién trasmite pasión por la enseñanza y desde el primer momento me brindó su apoyo para el progreso de mi trabajo de investigación.

Al Hospital Belén de Trujillo porque me permitieron ejecutar mi trabajo de investigación en su institución.

Gracias a mi universidad y a todos los docentes que con sabiduría y conocimiento, me motivaron a crecer como persona y profesional.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el tratamiento con cafeína previene el desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer del Hospital Belén de Trujillo en el período comprendido entre Enero de 2014- Junio de 2020.

**Material y método:** Es un estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectivo; en el que se revisaron historias clínicas de pacientes con extremadamente bajo peso al nacer entre el periodo de Enero de 2014- Junio de 2020 en el Hospital Belén de Trujillo. La muestra fue contituida por 144 recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer, de los cuales 85 recibieron tratamiento con cafeína y 59 no recibieron tratamiento con cafeína, respetando los criterios de selección. Para el análisis estadístico se empleó la prueba Chi-Cuadrado de Pearson para las variables cualitativas y Pruebas T para variables cuantitativas, los estadísticos utilizados fueron el riesgo relativo (RR) y un intervalo de confianza del 95%.

**Resultados:** Se encontró que hicieron displasia broncopulmonar, 61.2% de los pacientes que recibieron cafeína y el 71.2% de quienes no recibieron cafeína, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ). Aunque los pacientes que recibieron cafeína tuvieron un riesgo menor del 14% en hacer displasia broncopulmonar, este porcentaje no es significativo (RR:0.86; IC del 95%: 0.68-1.09).

**Conclusión:** En la población de neonatos con extremadamente bajo peso al nacer, el citrato de cafeína no previene el desarrollo de displasia broncopulmonar.

**Palabras claves:** *Displasia broncopulmonar, citrato de cafeína, recién nacidos, extremadamente bajo peso al nacer.*

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if caffeine treatment prevents the development of bronchopulmonary dysplasia in newborns with extremely low birth weight in the Belén Hospital of Trujillo in the period between January 2014- June 2020.

**Material and method:** It is an analytical, observational, retrospective cohort study; in which clinical histories of patients with extremely low birth weight were reviewed between the period of January 2014- June 2020 in the Belén Hospital of Trujillo. The sample consisted of 144 newborns with extremely low birth weight, of which 85 received caffeine treatment and 59 did not receive caffeine treatment, respecting the selection criteria. For statistical analysis, Pearson's Chi-Square test was used for qualitative variables and T-tests for quantitative variables. The statistics used were relative risk (RR) and a 95% confidence interval.

**Results:** It was found that 61.2% of the patients who received caffeine and 71.2% of those who did not receive caffeine developed bronchopulmonary dysplasia; this difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Although the patients who received caffeine had a less than 14% risk of developing bronchopulmonary dysplasia, this percentage is not significant (RR: 0.86; 95% CI: 0.68-1.09).

**Conclusion:** In the extremely low birth weight neonate population, caffeine citrate does not prevent the development of bronchopulmonary dysplasia.

**Keywords:** *Bronchopulmonary dysplasia, caffeine citrate, newborns, extremely low birth weight.*

## I. INTRODUCCIÓN:

La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las pocas enfermedades en neonatología que ha ido creciendo desde que se describió por primera vez hace unos 50 años. (1) Es un origen frecuente de morbilidad y mortalidad en recién nacidos pretérmino y de muy bajo peso al nacer con patología respiratoria.(2) Los progresos en el tratamiento neonatal han logrado reducir la incidencia de DBP en recién nacidos de 1500 gramos o más al nacer, no obstante, la tasa de supervivencia de los bebés prematuros que pesan menos de 1000 gramos se ha incrementado, lo que ha llevado a un consecuente aumento de la DBP en todo el mundo.(3)

Esta es una de las pocas patologías que se definen de forma arbitraria más por su tratamiento que por su fisiopatología o manifestaciones clínicas.(4) En 1988, Shennan y sus colegas encontraron que el uso de O<sub>2</sub> para definir la DBP a las 36 semanas (en lugar de 28 días) de edad post menstrual (PMA) es un mejor predictor de la morbilidad respiratoria a los 2 años (5). En el 2001, el grupo de trabajo de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) planteó una definición basada en niveles de gravedad.(6) Para reducir aún más la variabilidad del diagnóstico, propusieron una definición fisiológica a las 36 semanas de edad post menstrual (PMA) que involucra una prueba de reducción de oxígeno con diagnóstico de DBP, si el bebé no puede conservar la saturación de O<sub>2</sub> > 88% en el aire ambiente.(7) A pesar de ello, debido a la inexactitud de mejores métodos biológicos o fisiológicos, aún afrontamos retos en el diagnóstico de esta patología.(8)

La edad gestacional y el peso al nacer bajos generalmente se asocian con una mayor incidencia de DBP.(9) En Estados Unidos, de 10,000 a 15,000 bebés son diagnosticados con DBP cada año y alrededor del 40% de recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer (<1000 g) la sufren.(10) Del estudio se evidencia que la incidencia en los RN muy prematuros y de muy bajo peso al nacer es de hasta el 77%, y esta acrecienta hasta en un 85% en el RN con un peso al nacer entre 500 y 699 gramos, la cual es diferente entre cada centro de atención neonatal, lo que refleja diferencias en la población de pacientes y prácticas de manejo perinatal.(11)

Su patogenia multifactorial involucra diversos factores de riesgo prenatales y / o posnatales.(12) El principal factor concluyente para progresar a DBP es la prematuridad.(13) Los pulmones prematuros, que son estructural y funcionalmente inmaduros, son los más vulnerables a ciertas lesiones. (5,14). Se sabe que la ventilación asistida a largo plazo para tratar la insuficiencia respiratoria aguda causada por la deficiencia primaria de tensioactivo y la necesidad de oxígeno suplementario, dañan la estructura y función de los pulmones inmaduros.(15) Aquí, la utilización de grandes volúmenes corrientes y altas presiones de inflación, así como la magnitud y duración de la exposición al oxígeno suplementario, estos factores incrementan aún más el riesgo para el desarrollo de la enfermedad (5,16). Aun cuando el conocimiento sobre la patogenia ha aumentado considerablemente a través de los años, no se comprende todavía absolutamente todos los mecanismos que causan daño pulmonar, lo que revela por qué los tratamientos hipotéticamente efectivos solo son por partes exitosos o inservibles y, en otros casos, pueden ser perjudiciales.(17) Así también, en vista de que la DBP parece desempeñar un papel en el inicio anticipado de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, su prevención también es crucial en el efecto respiratorio a largo plazo de estos pacientes.(18,19)

Existen pocas estrategias para prevenir el desarrollo de DBP, y la cafeína es una de ellas. Desde que la cafeína se describió en un principio como tratamiento para apnea del prematuro en la década de 1970, se ha vuelto uno de los fármacos de mayor utilidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). (20,21) Ciertos beneficios pueden estar vinculados con tiempos de ventilación mecánica más cortos y un número menor de sucesos de apnea, que conducirán claramente a una reducción de la incidencia de DBP.(22) Existe una contrariedad sobre el instante ideal para iniciar el tratamiento. Los datos que resguardan el uso continuo hacen que se cuestione incluso los puntos de corte ampliamente aceptados. (23) Los efectos a breve plazo de la cafeína incluyen un progreso significativo en el volumen corriente pulmonar y su distensibilidad, con una disminución en la resistencia pulmonar total.(24) Los resultados expuestos por Zainab muestran que el uso de la cafeína incrementa la función de los músculos respiratorios, consiguiendo el retiro de ventilación mecánica de forma más

temprana.(25) Se considera que su mecanismo se basa en bloquear los receptores inhibidores de la adenosina A1, lo que provoca la excitación de los nervios respiratorios además bloquea los receptores excitadores de la adenosina A2A situados en las neuronas del ácido gamma-aminobutírico.(26) En dosis altas de cafeína pueden reducir las fallas en la extubación y asimismo proveer utilidad en el desarrollo neurológico.(27) Otro aprovechamiento sobre sus funciones cardiopulmonares de la cafeína comprende la reducción de la frecuencia de la terapia para ductus arterioso persistente (CAP).(28) Claramente, el empleo anticipado de cafeína puede mejorar las consecuencias neonatales en el recién nacido prematuro.(29)

**Schmidt .et al (2006)** en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, concluyó que el tratamiento con cafeína disminuye en un 63.7% la tasa de DBP. Comparó el citrato de cafeína en dosis de carga de 20 mg / kg y dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg / kg versus placebo. Las tasas de DBP en la cafeína fue de 36,3% (350 de 963) frente a placebo de 46,9% (447 de 954). La diferencia estadística fue significativa ( $p < 0,001$ ) con OR 0,63; IC del 95%: 0,52 – 0,76. Los recién nacidos con peso al nacer entre 500 - 1250 g fueron elegidos si es que los médicos evaluaban la necesidad de tratamiento con metilxantina entre los primeros 10 días de nacido para apnea prematura.(30)

**Dobson .et al (2014)** en un estudio de cohorte retrospectivo emparejado con puntaje de propensión multicéntrico, concluyeron que la terapia temprana con cafeína se relaciona con una baja incidencia de DBP. Se comprobó una tasa de DBP de 23,1% en un inicio temprano (0-3 días) y 30,7% en inicio tardío (>3 días). La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) con OR, 0,68; IC del 95%: 0,63-0,73. Se analizaron 62 056 recién nacidos de muy bajo peso al nacer (datos de Pediatrix Medical Group) que recibieron tratamiento con cafeína y estuvieron cedidos de alta entre 1997 y 2010 para la valoración de efectos tempranos y tardíos. (31)

**Lodha .et al (2015)** en un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico en Canadá, se concluyó que el empleo de la cafeína en los 2 primeros días de vida se asocia a una menor incidencia de DBP o muerte y CAP. Se administró una dosis de 20 mg / kg y una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg / kg / día. Se

probó una tasa de DBP en tratamiento temprano de 27,8% vs tardío de 24,7%. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) y la razón de probabilidad ajustada OR 0,79; IC del 95%: 0,64 – 0,96. Los recién nacidos prematuros (<31 semanas) se identificaron en la base de datos de CNN entre enero del 2010 y diciembre 2012. (32)

**Taha .et al (2014)** en un estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico. Concluyeron que el inicio anticipado de la terapia con cafeína se relacionó con una sobrevivencia sin DBP en bebés prematuros. Tratamiento temprano con 36.1% (716 de 1986) vs Tardío 46.7% (451 de 965). La diferencia estadística fue significativa ( $p < 0,05$ ) con OR 0,69; IC del 95% 0,58 – 0,82). La base de datos obtenidos de Alere, para recién nacidos con peso  $\leq 1250$  gramos, con terapia de cafeína entre los 10 primeros días de nacido. (33)

**Patel .et al (2013)** en un estudio de cohorte retrospectiva de un solo centro, concluyó que recién nacidos prematuros atendidos con cafeína entre los 3 primeros días de vida está relacionado a una reducción de DBP. Dosis no específica, con tasas de DBP en tratamiento temprano (0-3 días) en 24% vs tardío (>3 días) en 51%. La diferencia estadística fue significativa ( $p < 0,01$ ) con OR 0,33; IC del 95%: 0,11 a 0,98. Se utilizó una base de datos electrónicos como NeoData; IL; Isoprime Corporation; Lisle; EE. UU. (34)

## **Justificación**

La Displasia Broncopulmonar es una de las secuelas más común de la prematuridad, que afecta con mayor riesgo a los recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer. El vigente estudio está encaminado a determinar la influencia del citrato de cafeína en la prevención de esta patología y corroborar que el tratamiento con cafeína reduce el riesgo de su incidencia. Considerando que actualmente el citrato de cafeína es uno de los medicamentos más usados en el tratamiento para apnea del prematuro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, se conseguiría prevenir el riesgo de desarrollar Displasia Broncopulmonar si se utiliza la terapia con cafeína y de esta manera reducirá las complicaciones a futuro que comprometan la calidad de vida del paciente. Además, nuestro estudio asumirá un valor significativo en la

investigación médica, puesto que aportará un nuevo estudio sobre el beneficio del citrato de cafeína en niños con extremadamente bajo peso al nacer, los cuales son extremadamente prematuros; y como nos hace referencia Jensen (2019) se necesitan más estudios para evaluar los riesgos y beneficios de la terapia con cafeína, particularmente entre los bebés extremadamente prematuros.(35) Por lo tanto, el valor de nuestro trabajo documentado es para que más estudios a futuro indaguen de manera más profunda sobre la asociación en estos pacientes.

### **1.1 Enunciado del problema:**

¿El tratamiento con cafeína influye en el desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer del Hospital Belén de Trujillo en el período comprendido entre Enero de 2014- Junio de 2020?.

### **1.2 Hipótesis:**

- **H0:** El tratamiento con cafeína no influye en el desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer.
- **H1:** El tratamiento con cafeína influye en el desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer.

### **1.3 Objetivos:**

#### **Objetivo General:**

- Determinar que el tratamiento con cafeína influye en el desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer del Hospital Belén de Trujillo en el período comprendido entre Enero de 2014- Junio de 2020.

#### **Objetivos Específicos:**

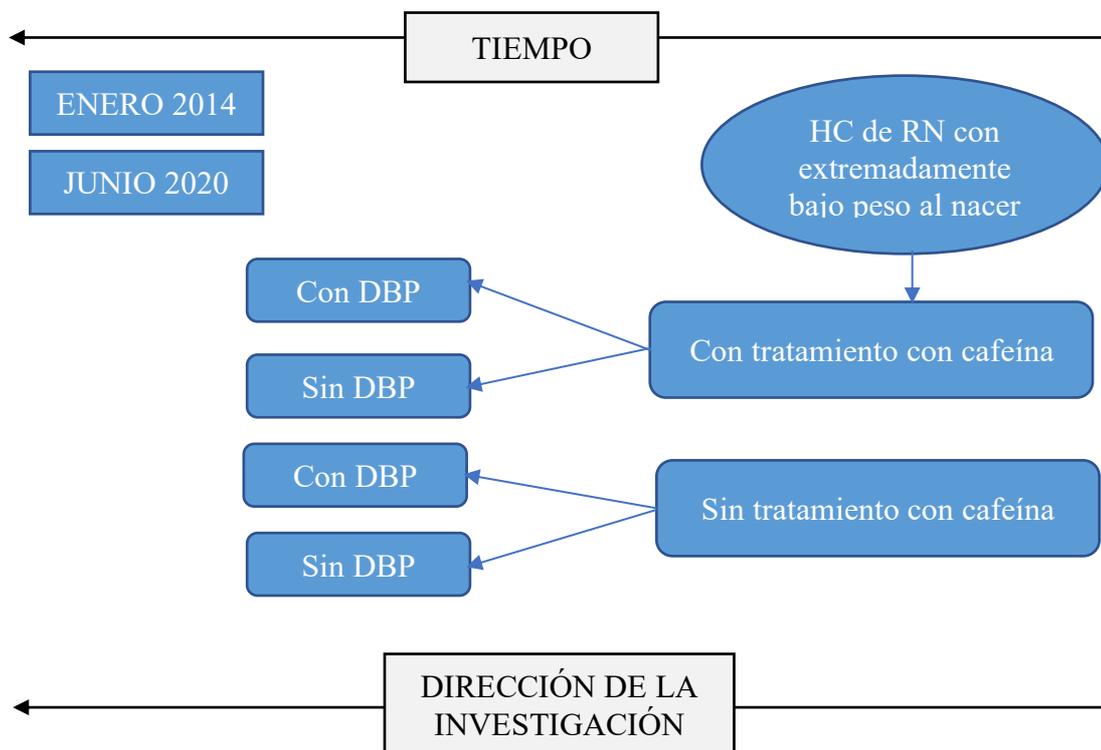
- Establecer la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer que iniciaron tratamiento con cafeína.

- Establecer la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremado bajo peso al nacer que no tuvieron tratamiento con cafeína.
- Comparar la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer que iniciaron tratamiento con cafeína vs los que no recibieron tratamiento con cafeína.
- Analizar si el tratamiento con cafeína influye en el desarrollo de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer controlado por variables intervinientes.

## II. MATERIAL Y MÉTODO

### 2.1 Diseño del estudio:

- **Tipo:** Estudio observacional, cohorte, retrospectivo
- **Diseño específico:** Cohorte Retrospectivo



### 2.2.- Población muestra y muestreo:

#### 2.2.1.- Población

##### Población Diana:

Recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer.

**Población de Estudio:**

Recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer atendidos en Neonatología en el Hospital Belén de Trujillo.

**Población Accesible:**

Recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer atendidos en Neonatología en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo de Enero 2014 a Junio del 2020, que cumplieron con los criterios de selección.

**Criterios de Selección:****\*Criterios de inclusión**

- Recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer (<1000 gramos)
- Recién nacidos que recibieron tratamiento con cafeína.
- Recién nacidos que no recibieron tratamiento con cafeína.
- Recién nacidos de ambos sexos.
- Recién nacidos atendidos desde Enero 2014 a Junio 2020.
- Historia Clínica accesible con datos completos.

**\*Criterios de exclusión**

- Recién nacidos que no completaron tratamiento con cafeína hasta la semana 36 de gestación postnatal.
- Pacientes que fallecieron durante el tratamiento con cafeína.
- Pacientes con malformaciones congénitas pulmonares (Agenesia unilateral, hipoplasia pulmonar, enfisema congénito, atelectasias, etc.) y extrapulmonares (Hidrocefalia, anencefalia, espina bífida, etc.).

**2.2.2.- Muestra y muestreo****Unidad de análisis**

Historias Clínicas de recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer atendidos en Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo de Enero del 2014 a Junio del 2020, que desempeñen los criterios de selección.

**Muestreo**

Muestreo aleatorio simple.

**Tamaño muestral.** (34)

$$n_1 = \frac{\left( z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- $P_i$  es la proporción esperada en la población  $i, i=1, 2$ ,
- $\phi$  es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$ .
  
- $n_1$  ó  $m_1$  es el tamaño de la muestra de expuestos,
- $n_2$  ó  $m_2$  es el tamaño de la muestra de no expuestos,
- $P_1$  es el riesgo en expuestos,
- $P_2$  es el riesgo en no expuestos,
- $P_1$  y  $P_2$  se relacionan con RR del modo siguiente:  $P_1 = P_2 RR, P_2 = \frac{P_1}{RR}$ ,
- $\phi$  es la razón entre el tamaño muestral de no expuestos y el de expuestos.
  - $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$  coeficiente de confiabilidad al 95% de confianza
  - $Z_{1-\beta} = 1,2816$  coeficiente asociado a la potencia de prueba del 90%
- $P_1 = 20\% \quad P_2 = 47\% \quad \phi = 0,69$

Se consideró historias clínicas de:

- COHORTE EXPUESTA: 85 pacientes
- COHORTE NO EXPUESTA: 59 pacientes
- TOTAL: 144 pacientes
- 

### 2.3.- Definición operacional de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INDICE
RESULTADO  Displasia Broncopulmonar	Cualitativa Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;32 semanas: si presenta la necesidad de oxígeno suplementario (36 semanas de Edad gestacional).</li> </ul>	Si/ No

			<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;32 semanas: Dependencia de Oxígeno suplementario <math>\geq 28</math> días de vida (56 días de edad postnatal).</li> </ul> <p>Dato registrado en HC</p>	
<b>EXPOSICIÓN</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio del tratamiento temprano o tardío.</li> <li>Tratamiento completo</li> </ul> <p>Dato registrado en HC</p>	Si/ No
Tratamiento con cafeína	Cualitativa	Nominal		

VARIABLES INTERVENIENTES	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INDICE
Peso al nacer	Cuantitativa	De Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peso, registrado en HC</li> </ul>	Gramos
Edad gestacional	Cuantitativa	De Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>FUR</li> <li>Ecografía del 1º trimestre</li> <li>Ex. Físico postnatal</li> </ul> <p>Dato registrado en HC</p>	Semanas
Sexo	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sexo, registrado en HC</li> </ul>	Masculino/ Femenino
Test de Apgar al 1 minuto	Cuantitativa	De Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puntuación de Apgar, registrado en HC</li> </ul>	< 7
Test de Apgar a los 5 minutos	Cuantitativa	De Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puntuación de Apgar, registrado en HC</li> </ul>	1 - 10

Corioamnionitis	Cualitativa Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios de Gibbs</li> <li>• Hemocultivo</li> </ul> Dato registrado en HC	Si/ No
Esteroides prenatales	Cualitativa Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicación en HC</li> </ul>	Si/ No
Soporte ventilatorio	Cualitativa Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de oxígeno suplementario</li> </ul> Dato registrado en HC	Si/ No
Surfactante	Cualitativa Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicación en HC</li> </ul>	Si/ No
Apnea	Cualitativa Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de flujo respiratorio &gt;15 segundos</li> <li>• SaO2: &lt;85%</li> <li>• FC: &lt;80 lpm</li> </ul> Dato registrado en HC	Si/ No
Sepsis	Cualitativa Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nSOFA</li> <li>• Hemocultivo +</li> </ul> Dato registrado en HC	Si/ No
Ductus arterioso persistente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento profiláctico</li> <li>• Indicación en HC</li> </ul>	Si/ No

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:**

- **Displasia Broncopulmonar (DBP):** Terapia con oxígeno suplementario >21% por lo menos en 28 días o más en recién nacidos prematuros.(4)

En recién nacidos con edad gestacional < 32 semanas

- DBP Leve: que respire aire ambiente a las 36 semanas de edad postmenstrual o al instante del alta, lo que suceda primero.
- DBP Moderada: requerimiento de oxígeno < 30% a las 36 semanas de edad postmenstrual o al instante del alta, lo que suceda primero.

- DBP Grave: requerimiento de oxígeno  $\geq 30\%$  y/o presión positiva con ventilación con presión positiva (VPP) o presión positiva nasal continua en las vías respiratorias (NCPAP), a las 36 semanas de edad postmenstrual o al instante del alta, lo que suceda primero. (4)

En recién nacidos con edad gestacional  $\geq 32$  semanas

- DBP Leve: que respire aire ambiente a los 56 días posnatal o al instante del alta, lo que suceda primero.
- DBP Moderada: requerimiento de oxígeno  $< 30\%$  a los 56 días postnatal o al instante del alta, lo que suceda primero.
- DBP Grave: requerimiento de oxígeno  $\geq 30\%$  y/o presión positiva con ventilación con presión positiva (VPP) o presión positiva nasal continua en las vías respiratorias (NCPAP), a los 56 días de edad postnatal o al instante del alta, lo que suceda primero. (4)

- **Tratamiento con cafeína:**

Inicio de terapia con citrato de cafeína ya sea de forma temprana (entre los primeros tres días de vida) o tardía (posterior a los 3 días de vida).(34) Dosis de carga: 20 mg / kg y dosis de mantenimiento: 5 a 10 mg / kg.

- **Peso al nacer:** Extremadamente bajo peso al nacer cuyo peso es menor de 1000 gramos(10)

- **Edad gestacional:**

Se consideró la mejor evaluación obstétrica: Ecografía fetal en el primer trimestre y la fecha de la última regla (FUR). (14). Si no se cuenta con ese dato se deberá considerar la edad gestacional por examen físico postnatal.

- **Sexo:** Rasgo distintivo anatómico y fenotípico de varones y mujeres

- **Test de Apgar:**

Examen físico para evaluar la adaptabilidad y vitalidad de los recién nacido al minuto y a los 5 minutos posterior al parto.(33)

- **Corioamnionitis:**

Criterios clínicos (fiebre materna más 2 signos sugestivos). (14) o

Mediadores inflamatorios en líquido amniótico 5 días previos al parto y/o hemocultivo positivo (ureaplasma) relacionado con parto prematuro. (13)

- **Esteroides prenatales:**

Administración de 2 dosis de betametasona o 4 dosis de dexametasona a la madre previo al parto.(14). En dosis completas.

- **Soporte ventilatorio u oxigenatorio**

- Soporte de oxígeno en las diferentes fases oxigenatorias (I a III) para mantener Saturación de oxígeno adecuados en función de la edad gestacional y edad posnatal del paciente.
- Soporte respiratorio iniciado en recién nacido pretérmino para proporcionar presión positiva continua en las vías respiratorias o al final de la espiración, con elevado flujo de oxígeno mayor de 1,5 L/min. (7)
- Utilización de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual en recién nacidos que necesiten: Una fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) <30% (DBP Moderada) o ventilación con presión positiva o FiO<sub>2</sub> ≥ 30% (DBP Grave).(36)

En recién nacidos a las 36 semanas de edad postmenstrual, según su gravedad:

- Grado 1: si se necesita cánula nasal de ≤ 2L/min.
- Grado 2: si se necesita cánula nasal de >2L/min o otra forma de soporte ventilatorio no invasivo.
- Grado 3: si se necesita ventilación mecánica invasiva.(36)

- **Surfactante:**

Administración de surfactante exógeno en reanimación inicial al recién nacido prematuro para estabilización inmediata posterior al parto.(14)

- **Apnea:** Es la suspensión transitoria de la respiración durante un tiempo mayor de 15 segundos en el que se agrega hipoxia (SaO<sub>2</sub>: <85%) o bradicardia (FC: <80 lpm) en recién nacidos prematuros.(30)
- **Sepsis:** Infección sistémica neonatal por bacteria o hongo con hemocultivo (+), de inicio temprano dentro de las primeras 72 horas y tardío luego de una semana. (14)

Evaluación de la disfunción multiorgánica en un recién nacido por el nSOFA (*Anexo 2*). Una puntuación  $\geq 2$  criterios es sugestivo de que el niño tiene una alta probabilidad de estar infectado y tener un mal pronóstico.(37)

- **Ductus arterioso persistente (CAP):**

Terapia profiláctica con inhibidores de la ciclooxigenasa en recién nacidos con factores de riesgo para CAP y en recién nacidos asintomáticos con CAP reconocidos por ecografía.(38)

#### **2.4.-Procedimiento y técnicas:**

1. Al inicio, se remitió una solicitud a las autoridades del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego, a fin de que, podamos acceder a las Historias Clínicas de los pacientes.
2. Después de su aprobación, se realizó la revisión de historias clínicas desde Enero 2014 hasta Junio 2020, se selecciono pacientes con extremadamente bajo peso al nacer.
3. Posteriormente de este grupo seleccionado, se escogió solo aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión tanto para la Cohorte expuesta como para la Cohorte no expuesta.
4. Se dejó de lado aquellas historias clínicas que, durante el tiempo proyectado de estudio, el paciente falleció o estuvieron incompletas.
5. De ese conjunto de historias clínicas, se reclutó a los pacientes de cada grupo de estudio mediante un muestreo aleatorio simple; en función si recibió o no el tratamiento con cafeína, registrado en la historia clínica.
6. Se integró la variable resultado más las covariables en el formulario de recolección de datos.
7. El formulario se llenó hasta completar el tamaño de muestra para la cohorte expuesta y la no expuesta.
8. A continuación, con los datos en el formulario, se le asignó 2 grupos para cada cohorte, uno con Displasia Broncopulmonar y otro sin Displasia Broncopulmonar, en el que se examinaron las variables que intervinieron en los resultados.

9. Finalmente, realizamos un análisis estadístico de los datos para elaborar los resultados en detalle.

### **2.5.-Plan de análisis de datos:**

Los datos confinados en las correspondientes tablas de recolección de datos se procesaron por medio de la aplicación del paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

#### ❖ **Estadística descriptiva:**

Los resultados se presentan en tablas cruzadas, para las variables cualitativas se usó frecuencias absolutas y porcentajes, para las variables cuantitativas medias y desviaciones estándar.

- #### ❖ **Estadística analítica:** Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson; para variables cuantitativas pruebas *t* para comparar datos continuos distribuidos normalmente y pruebas de Mann-Whitney para datos no distribuidos normalmente; para todas las pruebas se usó un nivel de significancia del 5% ( $p < 0,05$ ). Por último, se utilizó el modelo de regresión logística para el análisis multivariable, en el que se estimó la significancia estadística con un valor de $p < 0.05$ y IC:95%.

- #### ❖ **Estadígrafo:** Se manejó el Riesgo Relativo (RR) con su referente intervalo de confianza del 95%.

### **2.6.-Aspectos éticos:**

Este estudio se llevo a cabo con la aprobación del Comité de Bioética en investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego, con resolución N°0102-2023-UPAO. Al ser este un estudio de cohorte retrospectivo solo se consideraron datos de historias clínicas; sin necesidad de consentimiento informado, no obstante, se consideró la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23).(39)

### III. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyó a recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer del Hospital Belén de Trujillo, en el periodo de Enero del 2014 a Junio del 2020, siendo la muestra obtenida de 144 pacientes, de los cuales 85 recibieron tratamiento con cafeína conformando el grupo de cohorte expuesta y 59 no recibieron tratamiento con cafeína conformando el grupo de cohorte no expuesta, cumpliendo con los criterios de selección.

En la tabla 1, en el análisis bivariado, en cuanto a las variables cuantitativas tenemos que el peso en promedio es menor en los pacientes que tienen DBP ( $790 \pm 118,4$ ) en comparación con los que no desarrollan DBP ( $861,8 \pm 93,6$ ), siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ ). Así mismo, en cuanto a la variable edad gestacional, observamos que el valor mediano es menor en los que presentan DBP (Me=26) que en los que no tienen DBP (Me=27), siendo también esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ ).

Para la variable apgar al minuto, tanto los que presentaron DBP y los que no presentaron DBP, ambos grupos muestran una mediana de 6, sin embargo se diferencian por su variabilidad, y expone un valor de  $p < 0.05$  siendo estadísticamente significativa. Por otra parte, en la variable apgar a los 5 minutos observamos un valor mediano menor en los que tienen DBP (Me=7) a diferencia de los que no tienen DBP (Me=8), siendo también una variable significativa ( $p < 0.05$ ).

Con respecto a las variables cualitativas, siendo la principal la variable tratamiento con cafeína, se encontró un 61,2% de DBP cuando el recién nacido con extremadamente bajo peso al nacer recibe tratamiento con cafeína, y un 71,2% de DBP cuando no recibe el tratamiento con cafeína. Sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Así mismo, al tener una RR=0,86 y su IC al 95% entre 0,68 – 1,09 nos indica que, el tratamiento con cafeína no está asociado a displasia broncopulmonar. También se observa que los pacientes que recibieron tratamiento con cafeína tienen 14% menos probabilidad de tener displasia broncopulmonar en comparación a los que no

recibieron tratamiento, sin embargo, no es estadísticamente significativo este porcentaje.

En relación con el sexo, los varones desarrollaron más DBP en comparación con las mujeres, agregando que la incidencia de DBP en el grupo de mujeres fue de 60.9% y en varones 68.8%. No obstante, su asociación con DBP no es significativa ya que presenta una  $p > 0.05$  y un RR: 0,89 con IC al 95% de 0,69-1,13. Por otra parte, se aprecia que el grupo que presentó corioamnionitis desarrollo DBP en un 64.3% a diferencia de los pacientes que no presentaron corioamnionitis, los cuales el 65.4% desarrollo DBP. Mostrando así una diferencia del 1.1% entre ambos grupos, pero a pesar de ello presenta un valor de  $p > 0.05$ , lo cual no la hace significativa (RR: 0.98; IC al 95%: 0,65-1,48).

De los pacientes que recibieron esteroides prenatales el 57.9% hicieron DBP, los que recibieron soporte ventilatorio el 76.9% tuvieron DBP, de los pacientes que recibieron terapia profiláctica para ductus arterioso persistente el 75% hicieron DBP y de los pacientes que presentaron sepsis neonatal el 68.6% desarrollaron DBP. Sin embargo, estas variables no presentaron significancia estadística en cuanto a su asociación con la DBP ( $p > 0.05$  y su IC al 95% contiene al 1).

Así pues, la variable surfactante exógeno fue la única variable significativa en el grupo de las variables cualitativas ( $p < 0.05$ , RR: 0,77; IC del 95%: 0,61-0,96). También, cabe mencionar que el grupo que recibió surfactante exógeno desarrollo menos DBP en comparación con el grupo que no recibió surfactante exógeno.

En la tabla 2, en el análisis multivariado a través de la regresión logística se corrobora la significancia asociada a DBP para las variables peso ( $p < 0.05$ ; RR:0,99 ; IC del 95%: 0,98-0,99), apgar al minuto ( $p < 0.05$ ; RR:0,50 ; IC del 95%: 0,29-0,87) y surfactante exógeno ( $p < 0.05$ ; RR:0,14 ; IC del 95%: 0,05-0,36). Sin embargo, la variable tratamiento con cafeína no presentó una asociación significativa ( $p > 0.05$ ; RR:0,51 ; IC del 95%: 0,22 – 1,15), lo que respalda al resultado obtenido en la tabla 1.

**TABLA 1**  
**INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS CON**  
**EXTREMADAMENTE BAJO PESO AL NACER QUE INICIARON O NO**  
**TRATAMIENTO CON CAFEÍNA Y EN VARIABLES INTERVINIENTES**

Variables	Displasia Broncopulmonar				Total	p	RR (IC 95%)	
	Si = 94		No = 50					
Peso	790 ± 118,4		861,8 ± 93,6		144	< 0,001	No	
<i>Edad gestacional</i>	26 (25 28)		27 (26 28)		144	0.002	No	
Apgar al 1´	6 (4 6)		6 (6 6)		144	< 0,001	No	
<i>Apgar a los 5´</i>	7 (6 8)		8 (7 8)		144	0.012	No	
Tratamiento con cafeína	Si	52	61.2%	33	38.8%	85	0.215	0,86 (0,68-1,09)
	No	42	71.2%	17	28.8%	59		
Sexo	Femenino	39	60.9%	25	39.1%	64	0.328	0,89 (0,69-1,13)
	Masculino	55	68.8%	25	31.3%	80		
Corioamnionitis	Si	9	64.3%	5	35.7%	14	0.935	0,98 (0,65-1,48)
	No	85	65.4%	45	34.6%	130		
Esteroides prenatales	Si	11	57.9%	8	42.1%	19	0.468	0,87 (0,58-1,30)
	No	83	66.4%	42	33.6%	125		
Soporte ventilatorio	Si	94	67.1%	46	32.9%	140	0.005	No es posible
	No	0	0.0%	4	100.0%	4		
Surfactante Exógeno	Si	52	58.4%	37	41.6%	89	0.028	0,77 (0,61-0,96)
	No	42	76.4%	13	23.6%	55		
Apnea	Si	30	76.9%	9	23.1%	39	0.074	1,26 (1-1,59)
	No	64	61.0%	41	39.0%	105		

Sepsis Neonatal	Si	83	68.6%	38	31.4%	121	0.055	1,43 (0,92-2,23)
	No	11	47.8%	12	52.2%	23		
Ductus arterioso persistente	Si	6	75.0%	2	25.0%	8	0.552	1,16 (0,76-1,76)
	No	88	64.7%	48	35.3%	136		

media  $\pm$  d.e., T-Student, mediana (P25 P75), U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$  significativo

n, %,  $\chi^2$  de Pearson, RR (IC 95%)

**FUENTE: Hospital Belén de Trujillo: Historias Clínicas 2014 -2020**

**TABLA 2**

**TRATAMIENTO CON CAFEÍNA ASOCIADO A DESARROLLO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS CON EXTREMADAMENTE BAJO PESO AL NACER CONTROLADO POR VARIABLES INTERVINIENTES SIGNIFICATIVAS EN EL ANÁLISIS BIVARIADO**

Variables	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Tratamiento con cafeína	-0.669	0.417	2.577	1	0.108	0.512	0.226	1.159
Peso	-0.007	0.002	10.204	1	0.001	0.993	0.988	0.997
Test Apgar (1')	-0.684	0.279	6.026	1	0.014	0.505	0.292	0.871
Surfactante Exógeno	-1.954	0.481	16.468	1	0.000	0.142	0.055	0.364
Constante	12.060	2.422	24.787	1	0.000	172830.593		

Regresión logística

**FUENTE: Hospital Belén de Trujillo: Historias Clínicas 2014 - 2020**

#### IV. DISCUSIÓN

La displasia broncopulmonar continúa siendo la complicación más común asociada con el parto prematuro y su prevalencia está aumentando, muy probablemente debido a la mayor supervivencia de los prematuros extremos. La incidencia global de displasia broncopulmonar en lactantes nacidos antes de las 28 semanas de gestación se estima entre el 48 y el 68 %, con una incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional.(40) En cuanto al peso se ha informado que ocurre en el 42 % de los lactantes con un peso al nacer de 501 a 750 g y en el 25 % de los lactantes con un peso al nacer de 751 a 1000 g.(41)

En este estudio se comparó la incidencia de displasia broncopulmonar en pacientes que recibieron citrato de cafeína y los que no recibieron citrato de cafeína por no contar con el insumo. Encontramos que la incidencia de DBP en los pacientes que recibieron cafeína fue de 61,2% y de los pacientes que no recibieron este insumo fue de 71,2%. Aunque la posibilidad de tener DBP disminuyó en un 14% con tratamiento con cafeína, la diferencia sigue siendo no significativa estadísticamente. Este hallazgo evidenció también Bhatt .et al (2019) en su estudio cohorte retrospectivo que valoró el riesgo de DBP en pacientes con extremadamente bajo peso al nacer que recibieron profilaxis con cafeína y el grupo sin profilaxis con cafeína, siendo no significativa la diferencia entre ambos grupos. (RR:0.92, IC del 95%: 0.45-1.84).(42)

Aunque este resultado es opuesto a lo dicho por uno de los estudios más grandes como el ensayo de cafeína para apnea del prematuro (CAP) del 2006, antes descrito, se debe enfatizar que este estudio evaluó recién nacidos de muy bajo peso al nacer, con un peso de 500-1250g, es decir, su población abarcó bebés con peso mayor e igual de 1000g.(43) Así también, varios estudios retrospectivos de cohortes han demostrado que la administración temprana (entre los primeros 3 días del nacimiento) en lugar de tardía (>3 días después del nacimiento) de cafeína acorta la duración de la ventilación mecánica, reduce la morbilidad y la mortalidad en lactantes con displasia broncopulmonar. Por lo tanto, la cafeína puede reducir el daño pulmonar inmaduro y ejercer un efecto protector contra la BPD, cuando se administra de manera temprana (OR=0.69; IC 95%: 0.58-0.82; valor de  $p < 0.001$ ). (44) Además, dos estudios retrospectivos

realizados en 2014 confirmaron que los bebés con un peso al nacer de menos de 750 g, considerados los de mayor riesgo para DBP o muerte, mostraron la asociación más fuerte entre la ingesta temprana de cafeína y la reducción de la morbilidad.(45) Se resalta esto, ya que algunos de nuestros pacientes estudiados recibieron tratamiento con cafeína posterior a los 3 primeros días de vida.

A pesar que existe referencias de recomendación del citrato de cafeína para la prevención de DBP en recién nacidos de bajo peso al nacer, se debe tener en cuenta que la selección de este grupo de pacientes de extremadamente bajo peso al nacer de nuestro estudio, fue elegido así ya que no existe muchos estudios con la selectividad de este grupo solo. Tanto así que cabe recalcar que un recién nacido con bajo o muy bajo peso al nacer no tiene el mismo riesgo de morbilidades que quizás un extremadamente bajo peso al nacer lo tenga. Lianou .et al (2022), confirmaron que los pacientes con extremadamente bajo peso al nacer tienen mayor mortalidad y morbilidad que los pacientes de muy bajo peso al nacer. Siendo una morbilidad estadísticamente significativa en este grupo de pacientes, la displasia broncopulmonar ( $p < 0.001$ ). (46)

Incluso se puede considerar evaluar la dosis de citrato de cafeína pues hay evidencia que sugiere que la dosis necesaria para lactantes extremadamente prematuros sea más alta que la habitual, inclusive para aquellos que presenten un peso más bajo. Esta fue la conclusión de Lim .et al (2023) quienes estudiaron el impacto del peso en la farmacocinética del citrato de cafeína, en una población de bebés con peso entre 550 -1050g. (47)

En relación con nuestras variables intervinientes, las que fueron estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0.05$ , fueron el peso, el apgar al 1' y el surfactante exógeno. Siendo así que estas variable influyen en esta patología asociada al tratamiento con cafeína. Tener presente que el peso extremadamente bajo al nacer asociados con pulmones pequeños y subdesarrollados, son factores de riesgo claros para esta enfermedad.(48) Este efecto se confronta con el estudio de cohorte de Sun .et al (2021) quienes verificaron que el peso al nacer interviene como factor de riesgo para el desarrollo de DBP (RR:0.995; IC 95%:0.991-9.09; en donde  $p < 0.05$ ). (49)

De igual modo, la administración de surfactante exógeno parece desempeñar un papel en el desarrollo de la displasia broncopulmonar. Un análisis Cochrane de seis ensayos clínicos aleatorizados compararon la administración temprana versus tardía de surfactante en bebés con síndrome de dificultad respiratoria, concluyó que la administración temprana de surfactante se asoció con un riesgo reducido de displasia broncopulmonar.(50) También, otros hallazgos compatibles con nuestros resultados tenemos en el estudio de Carrillo .et al (2021) quienes afirmaron como resultado que el surfactante exógeno y la cafeína tuvieron una relación significativa ( $p < 0.05$ ) en la presentación de displasia broncopulmonar, sin embargo, la corioamnionitis no presentó significancia estadística, al igual que los corticoides prenatales no tuvieron relación con el desarrollo de esta patología en menores de 32 semanas de edad gestacional.(51)

Aunque en nuestro estudio, el resto de variables intervinientes no presentaron una asociación significativa, este resultado refuta a otros estudios como en el estudio de cohorte retrospectivo de Sucasas .et al (2022) quienes encontraron influencia del soporte ventilatorio y sepsis para alto riesgo de DBP ( $p < 0.05$ ). (52) Así también, Tamayo .et al (2015) dio como conclusión que la persistencia del conducto arterioso esta asociado a un mayor riesgo para el desarrollo de DBP ( $p < 0.001$ ), en este estudio incluso se considera que el peso  $< 1000g$  y la corioamnionitis influye negativamente para el progreso de esta patología.(53)

Jensen .et al (2020), aseguraron que la incidencia de DBP sigue siendo alta a pesar del tratamiento con cafeína.(28) Por lo tanto, consideramos que aún existe la necesidad de optimizar nuevas intervenciones que ayuden a reducir más el riesgo de esta enfermedad.

## **V. CONCLUSIONES**

1. El tratamiento con cafeína no influye en el desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer.
2. La incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer que recibieron tratamiento con cafeína fue de 61.2%.
3. La incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer que no recibieron tratamiento con cafeína fue de 71.2%.
4. El peso al nacer, el apgar al minuto y surfactante exógeno fueron las variables intervinientes con valor significativo que influyeron en el desarrollo de displasia broncopulmonar asociado a tratamiento con cafeína.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Es conveniente considerar las conclusiones alcanzadas en nuestro estudio para optimizar nuevas intervenciones que ayuden en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos con extremadamente bajo peso al nacer.
2. Se deben realizar nuevas investigaciones para confirmar nuestros hallazgos en el contexto de poblaciones más grandes, y así aumentar hallazgos a nivel local y nacional.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology*. 2019;115(4):384–91.
2. García-Morales E, García-Camarena H, Angulo-Castellanos E, Reyes-Aguirre V, León JCB de, Hernández-Concha L, et al. Epidemiological profile of premature infants with bronchopulmonary dysplasia in a tertiary health care institution. *Rev Médica MD*. el 15 de agosto de 2017;8.9(4):171–6.
3. Pizarro ME, Oyarzún MA. Actualización en displasia broncopulmonar. *Neumol Pediatr En Línea*. 2016;76–80.
4. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: Can We Agree on a Definition? *Am J Perinatol*. mayo de 2018;35(6):537–40.
5. Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*. noviembre de 2017;132:170–7.
6. Stoecklin B, Simpson SJ, Pillow JJ. Bronchopulmonary dysplasia: Rationale for a pathophysiological rather than treatment based approach to diagnosis. *Paediatr Respir Rev*. noviembre de 2019;32:91–7.
7. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 01 de 2017;171(3):271–9.
8. Voynow JA. “New” bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev*. septiembre de 2017;24:17–8.
9. Naeem A, Ahmed I, Silveyra P. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update on Experimental Therapeutics. *Eur Med J Chelmsf Engl*. marzo de 2019;4(1):20–9.
10. 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.
11. Hilgendorff A, O’Reilly MA. Bronchopulmonary Dysplasia Early Changes Leading to Long-Term Consequences. *Front Med*. el 12 de febrero de 2015;2:2.
12. McPherson C. Pharmacotherapy for the Prevention of Bronchopulmonary

Dysplasia: Can Anything Compete with Caffeine and Corticosteroids? Neonatal Netw. el 8 de julio de 2019;38(4):242–9.

13. Sola A, Fariña D, Mir R, Golombek S, y Miembros del Consenso Clínico de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN). Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. NeoReviews. noviembre de 2018;19(11):e712–34.

14. Abreu-Pereira S, Pinto-Lopes R, Flôr-de-Lima F, Rocha G, Guimarães H. Ventilatory practices in extremely low birth weight infants in a level III neonatal intensive care unit. Pulmonology. diciembre de 2018;24(6):337–44.

15. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. J Clin Med. el 6 de enero de 2017;6(1):4.

16. Ali K, Kagalwalla S, Cockar I, Williams EE, Tamura K, Dassios T, et al. Prediction of prolonged ventilator dependence in preterm infants. Eur J Pediatr. julio de 2019;178(7):1063–8.

17. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. J Transl Med. 20 de 2018;16(1):36.

18. Bonadies L, Zaramella P, Porzionato A, Perilongo G, Muraca M, Baraldi E. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. J Clin Med. el 20 de mayo de 2020;9(5).

19. Savani RC. Modulators of inflammation in Bronchopulmonary Dysplasia. Semin Perinatol. 2018;42(7):459–70.

20. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos P, Agüera-Arenas J, Mondejar-Lopez P, Garcia-Marcos L. Impact of early caffeine therapy in preterm newborns on infant lung function. Pediatr Pulmonol. el 1 de octubre de 2019;55.

21. Muiños SC, Briceño VS, González GC, Medrano EY, Carrocera LF, Martínez PIB, et al. Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos? Perinatol Reprod Humana. el 1 de julio de 2015;29(3):106–12.

22. Álvaro Socarras JL. Caffeine use in preterm infants: from magic to uncertainty. Arch Argent Pediatr. el 1 de diciembre de 2018;116(6):380–3.

23. Rostas SE, McPherson C. Caffeine Therapy in Preterm Infants: The Dose (and Timing) Make the Medicine. Neonatal Netw. el 11 de noviembre de 2019;38(6):365–74.

24. Mandell EW, Kratimenos P, Abman SH, Steinhorn RH. Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):291–310.
25. Pakvasa M, Saroha V, Patel R. Optimizing Caffeine Use and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Application of GRADE Methodology. *Clin Perinatol.* el 1 de marzo de 2018;45.
26. Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics.* enero de 2016;137(1).
27. Gentle SJ, Travers CP, Carlo WA. Caffeine controversies. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(2):177–81.
28. Jensen EA. What is bronchopulmonary dysplasia and does caffeine prevent it? *Semin Fetal Neonatal Med.* diciembre de 2020;25(6):101176.
29. Lodha A, Entz R, Synnes A, Creighton D, Yusuf K, Lapointe A, et al. Early Caffeine Administration and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *Pediatrics.* enero de 2019;143(1):e20181348.
30. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med.* el 18 de mayo de 2006;354(20):2112–21.
31. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al. Trends in Caffeine Use and Association between Clinical Outcomes and Timing of Therapy in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* el 1 de mayo de 2014;164(5):992-998.e3.
32. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of Early Caffeine Administration and Neonatal Outcomes in Very Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* el 1 de enero de 2015;169(1):33.
33. Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* el 1 de noviembre de 2014;27(16):1698–702.
34. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol.* febrero de 2013;33(2):134–40.
35. Jensen EA. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Summary of

- Evidence-Based Strategies. *NeoReviews*. abril de 2019;20(4):e189–201.
36. Kurihara C, Zhang L, Mikhael M. Newer bronchopulmonary dysplasia definitions and prediction of health economics impacts in very preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. febrero de 2021;56(2):409–17.
  37. Wynn JL, Polin RA. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition. *Pediatr Res*. enero de 2018;83(1):13–5.
  38. Laughon MM, Smith PB, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. el 1 de diciembre de 2009;14(6):374–82.
  39. Barrios Osuna I, Anido Escobar V, Morera Pérez M. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. *Rev Cuba Salud Pública*. marzo de 2016;42(1):0–0.
  40. Thekkeveedu RK, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A Review of Pathogenesis and Pathophysiology. *Respir Med*. noviembre de 2017;132:170–7.
  41. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Kendrick DE, Das A, Higgins RD, et al. Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Impact of the Physiologic Definition. *Early Hum Dev*. julio de 2012;88(7):509–15.
  42. Bhatt-Mehta V, Hershberger T, Sturza J, Schumacher RE. Does routine prophylaxis with caffeine prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants? *J Clin Neonatol*. el 7 de enero de 2019;8(3):141.
  43. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. *Children*. noviembre de 2019;6(11):118.
  44. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. el 20 de febrero de 2018;16:36.
  45. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res*. el 2 de marzo de 2020;6(1):00330–2019.
  46. Lianou L, Petropoulou C, Lipsou N, Bouza H. Difference in Mortality and Morbidity Between Extremely and Very Low Birth Weight Neonates. *Neonatal Netw NN*. el 1 de agosto de 2022;41(5):257–62.
  47. Lim SY, May CB, Johnson PN, Miller JL. Caffeine dosing in premature neonates: impact of birth weight on a pharmacokinetic simulation study. *Pediatr*

Res. febrero de 2023;93(3):696–700.

48. Bonadies L, Zaramella P, Porzionato A, Perilongo G, Muraca M, Baraldi E. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Med*. el 20 de mayo de 2020;9(5):1539.

49. Sun J, Weng B, Zhang X, Chu X, Cai C. Risk factors and clinical characteristics for bronchopulmonary dysplasia associated pulmonary hypertension in very-low-birth-weight infants. *BMC Cardiovasc Disord*. el 24 de octubre de 2021;21:514.

50. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. <p>An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia</p>. *Pediatr Health Med Ther*. el 11 de agosto de 2021;12:405–19.

51. Carrillo-Franco J, Guevara-Suta SE, Mendoza-Romero D. Bronchopulmonary dysplasia and its relationship with respiratory care in premature infants under 32 weeks in a neonatal unit, Bogotá, 2017. *Medicas UIS*. agosto de 2021;34(2):41–7.

52. Sucasas Alonso A, Pértega Díaz S, Sáez Soto R, Ávila-Álvarez A. [Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in premature infants born at or less than 32 weeks of gestation]. *An Pediatr*. el 1 de abril de 2021;S1695-4033(21)00153-3.

53. Tamayo ME, Maya IC, Betancourt MM, Salinas AM. Conducto arterial persistente y desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos con muy bajo peso al nacer. *Pediatría*. marzo de 2012;45(1):23–35.

**VIII. ANEXOS**

**ANEXO 01.- FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS  
“Displasia Broncopulmonar en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer en tratamiento temprano con citrato de cafeína”**

- ❖ N° Encuesta: .....
- ❖ N° Historia Clínica: .....
- ❖ Fecha: .....

**1. DATOS GENERALES:**

- ❖ Edad: ..... semanas
- ❖ Sexo: (M) (F)
- ❖ Peso: .....Kg

**2. DATOS ADICIONALES**

Puntuación en Apgar al 1 y 5 min:	puntos	
Corioamnionitis:	Si ( )	No ( )
Uso de esteroides prenatales:	Si ( )	No ( )
Apnea:	Si ( )	No ( )
Soporte ventilatorio:	Si ( )	No ( )
Uso de surfactante:	Si ( )	No ( )
Sepsis Neonatal:	Si ( )	No ( )
Tratamiento para Ductus Arterioso Persistente:	Si ( )	No ( )

**3. VARIABLE 1:**

Tratamiento con Cafeína: Si ( ) No ( )  
Inicio de tratamiento:.....día

**4. VARIABLE 2:**

Tratamiento con Oxígeno suplementario: Si ( ) No ( )  
Duración del tratamiento: .....día(s)  
Displasia Broncopulmonar Si ( ) No ( )

## ANEXO 02:

### Evaluación hipotética de insuficiencia orgánica secuencial neonatal (nSOFA)

Sistema	0	1	2	3
Respiratorio	Sin soporte o OI <2, PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> > 330 (70 / 0,21)	CPAP / HFNC o OI-2-8 (máximo de 40% O <sub>2</sub> , MAP max 14, PAO <sub>2</sub> ≥ 70) PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≥ 230-330 (70 / 0,3)	NIPPV o OI-8-14 (max 60% O <sub>2</sub> , MAP max 16, PAO <sub>2</sub> ≥ 70) PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≥ 140-260 (70 / 0,5)	Intubados: CMV / HFV o OI-14-20 PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> < 140 (70 / 0,6) o cualquier iNO Puntuación de 4: ECMO (si es elegible), OI > 20 si no es elegible
Cardiovascular	MAP > GA y < 3 s relleno capilar	Dos mediciones de: (i) disminución de PAS > 10 mmHg o (ii) llenado capilar > 3 s con 1 a 6 h de diferencia	Requisito de vasopresor	Estado refractario vasopresor (necesidad de medicamentos posvasoactivos, p. Ej., Corticosteroides)
Plaquetas (10 <sup>3</sup> / μl)	≥ 100	< 100	< 50	< 50 en ≤ 24 h después de la transfusión
ANC (células / μl)	> 1500	1.001-1.500	500-1.000	< 500
Renal (Cr-mg / dl, UOP ml / kg / h)	UOP > 0,5 y sin cambios en sCr o aumento < 0,3	UOP < 0,5 durante 6-12 h y aumento Crs > 0,3 en 48 h o > 1,5 a 1,9 × valor LPC plazo de 7 días	UOP < 0,5 para ≥ 12 h y ≥ 2,0-2,9 × LPC valor	UOP < 0,5 para ≥ 12 h y ≥ 3 × LPC valor o Crs > 2,5 o diálisis
SNC	Capacidad de respuesta inicial	Cualquier cambio de estado	Letárgico o hipotónico	Insensible

CMV, ventilación mecánica convencional; CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; ECLS, soporte vital extracorpóreo; GA: edad gestacional; HFNC, cánula nasal de alto flujo; HFV, ventilación de alta frecuencia; LPC, sCr anterior más bajo; MAP, presión arterial media; NIPPV, ventilación con presión positiva no invasiva; OI, índice de oxigenación; PAS: presión arterial sistólica; sCr, creatinina sérica; UOP, producción de orina.

- ❖ Cada órgano se puntúa de 0 a 4. Una puntuación distinta de 0 pero < 3 se valora como disfunción orgánica, mientras que una puntuación más alta indica fallo orgánico.