

**ES LA LACTANCIA MATERNA UN FACTOR PROTECTOR PARA
HOSPITALIZACION POR CAUSA RESPIRATORIA EN PREMATUROS CON
ANTECEDENTE DISPLASIA BRONCOPULMONAR?**

Ranniery Acuña Cordero

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
ESPECIALIZACIÓN EN NEUMOLOGIA PEDIATRICA**

Universidad:
UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad:
MEDICINA. POSTGRADO EN NEUMOLOGIA PEDIATRICA

Título:
**ES LA LACTANCIA MATERNA UN FACTOR PROTECTOR PARA
HOSPITALIZACION POR CAUSA RESPIRATORIA EN PREMATUROS CON
ANTECEDENTE DISPLASIA BRONCOPULMONAR?**

Línea de Investigación:
NEUMOLOGIA PEDIATRICA

Instituciones participantes:
**HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL**

Tipo de Investigación:
POSTGRADO

Investigador:
Ranniery Acuña Cordero

Asesor Clínico o Temático:
Doctor Ricardo Arisizabal

Asesor Metodológico:
Doctor Ricardo Aristizabal.

Asesor Estadístico:
Doctor Carlos Rodriguez.

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTO:

A mis pacientes quienes son fuente inagotable de fortaleza y admiración y también a mi amigo y colega al Doctor Carlos Rodríguez por su continuo estímulo y por haberme contaminado con el germen de la investigación.

HOJA DE DEDICATORIA

A mi familia, siempre fuente de inspiración, comprensión y apoyo a quienes tanto tiempo les reste para la conducción de la presente investigación.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la exposición a lactancia materna se comporta como factor protector para hospitalización por causa respiratoria durante los dos primeros años de vida en una cohorte de prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar en dos programas canguro de la ciudad de Bogotá.

Materiales y Método: Estudio observacional de tipo cohorte histórica. Se evaluaron 129 prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar nacidos entre el 1 de Enero de 2007 y 30 de Enero de 2008. Se desarrollaron modelos de regresión logística para determinar las razones de suerte (odds ratios) no ajustados y ajustados con el fin de identificar si la exposición a lactancia materna es un factor de protección independiente para reducir hospitalización por causa respiratoria durante los dos primeros años de vida.

Resultados: Al realizar el análisis multivariado mediante un modelamiento con regresión logística se observó que para esta cohorte controlando por sexo, días de oxigenoterapia, uso de B2 agonista inhalado, uso de esteroide inhalado y exposición a anticuerpos monoclonales, la exposición a lactancia materna por más de 6 meses fue factor de protección para hospitalización por causa respiratoria durante los dos primeros años de vida (OR 0.28 95%CI: 0.10-0.74 P=0.010) reduciendo en un 72% la tasa de ingreso. Adicionalmente en la conducción de la observación fueron encontrados otros factores de riesgo para hospitalización como género masculino (OR 3.8 95%CI: 1.46-9.86;P=0.006) y la necesidad del uso de oxígeno suplementario por más de 120 días (OR 4.25 95%CI: 1.17-15.46;P=0.04).

Conclusiones: La exposición a lactancia materna, durante un tiempo mayor a 6 meses, para esta cohorte histórica de pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar en dos programas canguro de la ciudad de Bogotá, comparado con prematuros dispálicos quienes solamente recibieron 6 o menos meses de lactancia materna, estuvo asociado con un riesgo significativamente menor (72%) de hospitalización por causa respiratoria durante los 2 primeros años de vida. También aunque, sin estratificar de acuerdo a severidad, el género masculino y la necesidad de oxígeno por un tiempo mayor a 120 días se constituyeron en factores de riesgo para hospitalización por causa respiratoria durante el mismo periodo de observación. Finalmente no se observaron diferencias significativas para riesgo de hospitalización con el análisis de otras variables como peso al nacer, días en ventilación mecánica, estado civil, ingresos familiares, tabaquismo, antecedente familiar de atopia. Se observó una tendencia a la reducción en la hospitalización por causa respiratoria en prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar con la exposición a 3 dosis de anticuerpos monoclonales contra virus sincitial respiratorio.

Palabras clave: Displasia Broncopulmonar (DBP), Prematuro, lactancia materna, anticuerpos monoclonales para Virus Sincitial Respiratorio

ABSTRACT

Objective: To aim of the present study was to identify if exposition to breast milk, at least during the first six months of age, inside a cohort of infants diagnosed with Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), was a protective factor associated with hospitalization for respiratory illness during the first two years of life.

Materials and Methods: Observational study from a historical cohort. 129 infants were evaluated with BPD diagnosis born between January 1, 2007 and January 30, 2008. A logistic regression models were developed to determine the reasons of luck (odds ratios) unadjusted and adjusted in order to identify if breast milk was an independent protective factor associated with a hospitalization reduction for respiratory disease.

Results: When performing a multivariate analysis using logistic regression modeling, results showed that for this cohort, controlled for sex, days of oxygen therapy, use of inhaled B2 agonist, inhaled steroid use and monoclonal antibodies against Respiratory Sincitial Virus exposition, breast milk beyond the sixth month was a protective factor associated with a significant reduction in hospitalization for respiratory disease during the first two years of age in two kangaroo program at the city of Bogota. (OR 0.28 95%CI: 0.10-0.74 P=0.010) Additionally male gender (OR 3.8 95%CI: 1.46-9.86;P=0.006) and number of days of supplemental oxygen greater than 120 days (OR 4.25 95%CI: 1.17-15.46;P=0.04) were risk factors for hospitalization for respiratory disease.

Conclusions: For this historic cohort of patients with BPD the breast milk exposition beyond sixth month was associated with a decreased risk of hospitalization for respiratory disease during the first 2 years of life. Also the study revealed some risk factors for hospitalization, unstratified severity, according to the male gender and number of days of oxygen therapy. Finally at least for the present study there were no significant differences in risk of hospitalization for birth weight, days on mechanical ventilation, marital status, family income, smoking, family history of atopy. There was a tendency in reduction for hospitalization when 3 doses of monoclonal antibodies against Respiratory Sincitial Virus were given.

Key Words: Bronchopulmonary Dysplasia, Premature, Breast milk, Monoclonal Antibodies for Respiratory Syncytial Viruses

1. Introducción

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad respiratoria crónica que afecta especialmente, aunque no de manera exclusiva, a prematuros de extremadamente bajo, muy bajo o bajo peso al nacer que por su condición crítica respiratoria deben ser expuestos a soporte respiratorio con la administración de presión positiva. La displasia broncopulmonar está definida por la National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Work (NICHD) como la necesidad de oxígeno al menos durante 28 días para los mayores de 32 semanas de edad postconcepcional o hasta la semana 36 de edad postconcepcional para menores de 32 semanas al momento de su nacimiento (1). Aunque depende del tipo de definición que se utilice, se calcula que la incidencia de la enfermedad es en forma general del 23%, sin embargo si se estratifica por peso, entre 501 y 750 gramos la incidencia cambia a 54%, entre 751 y 1000 gramos es de 32% , entre 1.001 y 1.250 gramos del 14% y finalmente entre 1251 y 1500 gr del 6% (2). Resulta sorprendente cómo a pesar de los múltiples avances en la asistencia neonatal especialmente durante las 2 últimas décadas como consecuencia de la administración profiláctica de surfactante, de el uso de estrategias que involucran ventilación gentil, restricción hídrica y el cierre prematuro del ductus, la incidencia se ha mantenido inmodificable o incluso se ha incrementando en algunos casos, no solo por ser precisamente este tipo de conductas las que han permitido la viabilidad a productos cada vez más prematuros sino también por el hecho de ser una entidad clínica cambiante que ha modificado su fisiopatología inicial de fibrosis y restricción parenquimatosa a partir de la “*displasia clásica*” hasta el espectro de “*nueva displasia*” la cual se resume en un menor daño epitelial y un importante arresto acinar.

2. Marco Teórico

Resultan precisamente las condiciones anteriormente mencionadas las que explican una importante presencia de síntomas respiratorios al egreso hospitalario de estos productos demostrados por hallazgos en la literatura extraídos a partir del seguimiento de cohortes y estudios de casos y controles al confirmar una asociación entre la exposición a prematuridad y enfermedad respiratoria particularmente en el grupo de niños prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar. Northway y colaboradores en un seguimiento prospectivo de su cohorte con la que definió la enfermedad hasta la edad adulta, demostró no sólo la presencia de un 23% más de síntomas respiratorios en comparación con adultos sin antecedente DBP sino además un incremento considerable en la necesidad de medicamentos respiratorios a largo plazo (3).

De igual manera las tasas de hospitalización por causa respiratoria en productos

pretérmino con DBP resultan altas reportándose entre un 40 a 60% durante los primeros años de vida (4). Adicionalmente el riesgo de hospitalización durante los primeros 30 meses de vida se ha calculado en casi tres veces mayor OR 2.70 (95%IC: 1.39 -5.27) con relación con los productos no prematuros (5) y también las rehospitalizaciones son dos veces más frecuentes (56% vs 26%) en comparación con los prematuros no displásicos durante los dos primeros años de vida (6). La estancia hospitalaria por causa respiratoria también resultó mayor en 7 días cuando se compararon productos pretérmino con y sin DBP como lo demostraron Chien y Cols (7). Muy recientemente Walter y cols. confirmaron que una mayor predisposición a las hospitalizaciones por causa respiratoria se mantenía en la edad adulta particularmente en aquellos que habían tenido un muy bajo peso al nacer <1500 gr. (Odds ratio 1.83 P <0.001 95%IC 1.23-2.62). La asociación permaneció inmodificable al ser ajustada por año de nacimiento, sexo, raza, edad materna y estado civil (8).

Con respecto a la función pulmonar las observaciones analíticas confirman una afectación prolongada. Desde el año de edad ha demostrado ser baja sin importar el grado de severidad de la DBP, especialmente en relación con la reducción sobre los volúmenes pulmonares (9). Adicionalmente el intercambio de gases a nivel de la membrana alveolocapilar también resulta afectado y de manera frecuente se observa atrapamiento aéreo el cual se relaciona en forma directa con obstrucción bronquial, fenómenos de hiperreactividad y presencia de sibilancias. (10). A pesar de una mejoría aparente de la función pulmonar cerca de los 8 a 9 años, los estudios de cohortes confirman un descenso significativo en la relación VEF1/CVF, en los mesoflujos y una mayor reactividad de la vía aérea así como una tendencia a desaturarse durante el ejercicio extremo comparados con parámetros de función pulmonar en niños nacidos a término (11)

Los estudios de cohortes, casos y controles y casos y controles anidados desarrollados han encontrado que algunas variables están relacionadas de manera directa con mayor morbilidad respiratoria. El tabaquismo materno, por ejemplo, ha sido asociado a una pérdida mayor de la función pulmonar especialmente en la relación VEF1/CVF (64% vs 20%) en prematuros con DBP e hijos de madres fumadoras (12). De igual manera el antecedente de atopia materna y el número de días en ventilación mecánica tienen una mayor relación como factores de riesgo para hospitalización (12,13). La administración de anticuerpos monoclonales contra virus sincitial respiratorio demostró la reducción hasta en casi un 34% a la unidad de cuidados intensivos de prematuros displásicos con diagnóstico de bronquiolitis y de la aparición de sibilancias recurrentes durante el primer año de vida (14).

3. Problema

En Colombia, si bien han sido presentados a través de poster datos descriptivos que ilustran el comportamiento de la morbilidad respiratoria durante los primeros años de vida en pacientes prematuros, no existe ningún estudio publicado que establezca, mediante la aplicación de métodos de regresión logística, si la exposición a lactancia materna, se constituye o no en factor de protección contra hospitalización por causa

respiratoria en niños con diagnóstico de displasia broncopulmonar. De confirmar con el presente trabajo que el riesgo de hospitalización se logra reducir en forma significativa, los resultados ayudarían a reforzar aún más los beneficios de la implementación de una estrategia eficaz y económica encaminada a reducir la carga por enfermedad respiratoria que afecta a este grupo de niños durante sus primeros dos años de vida. Adicionalmente, la lactancia materna, de aplicación universal y en muy pocas ocasiones contraindicada, intervendría también en la reducción de discapacidades originadas a partir de secuelas respiratorias relacionadas con un mayor número de ingresos hospitalarios.

4. Justificación

No existen en Colombia estudios que hayan establecido si la exposición a lactancia durante los primeros meses de vida se constituye en un factor de protección para lograr una reducción en la tasa de hospitalización por causa respiratoria durante los primeros dos años de vida en prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar. Hay socializados a través de la presentación de pósters en congresos médicos estudios de series de casos o estudios de casos y controles que se limitan a describir el comportamiento de la morbilidad respiratoria en prematuros Colombianos durante los primeros años de vida y a consignar el tiempo y número de sujetos que fueron expuestos durante esas observaciones a la lactancia materna. Identificar factores protectores que reduzcan la hospitalización por causa respiratoria podría generar protocolos de manejo basados en aspectos preventivos encaminados a la reducción de costos, mejoramiento en niveles de calidad de vida, reducción de discapacidades, verificación de eficacia de esquemas terapéuticos y facilitación en la toma de decisiones administrativas. De la misma manera si el análisis confirma un factor protector en la leche materna podría estimular con más ahínco la implementación de una estrategia que no solo resultaría extremadamente económica y eficaz sino, adicionalmente, favorecería el estrecho vínculo que desde el nacimiento debe existir entre la dupla madre e hijo.

También la observación de la cohorte permitirá establecer si la lactancia materna u otros factores de protección o riesgo asociados a hospitalización en la Ciudad de Bogotá son similares o no a los ya descritos en estudios de cohortes prospectivas de América del Norte, Europa y Oceanía para el mismo grupo de prematuros.

Finalmente los datos extraídos a partir del presente trabajo podrían constituirse en un referente nacional y latinoamericano para investigaciones similares en otras ciudades y países de la región en los que tampoco se disponga de publicaciones indexadas las cuales se den a la tarea de analizar cómo es el comportamiento de morbilidad respiratoria de sus prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar.

5. Objetivo Principal Del Estudio

Determinar si la exposición a lactancia materna para una cohorte de prematuros pertenecientes a 2 programas canguros de la Ciudad de Bogotá con diagnóstico de

displasia broncopulmonar es un factor de protección para reducir la tasa de hospitalización por enfermedad respiratoria durante su primeros dos años de vida.

6. Objetivo Específicos Del Estudio

Realizar un análisis observacional analítico de la población neonatal que se hospitaliza por problemas respiratorios en pacientes con Displasia Broncopulmonar..

7. Aspectos Metodológicos

A. Tipo De Estudio

El estudio es de tipo observacional analítico, de cohorte histórica, con seguimiento de morbilidad respiratoria hasta los 2 años de edad en prematuros con displasia broncopulmonar pertenecientes a 2 programas canguros de la ciudad de Bogotá.

B. Población De Referencia Y Muestra

La población de referencia de la presente cohorte incluyó a todos los prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar egresados a partir de las unidades de cuidado intensivo neonatal que fueron seleccionados para su evaluación y seguimiento a los programas canguro y a la consulta sistemática de displasia broncopulmonar de los Hospitales San Rafael y Militar Central, nacidos entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de enero de 2008.

El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia. El cálculo del tamaño muestral requerido para encontrar asociaciones independientes relacionados con hospitalización, se estructuró con base en la diferencia de ingresos hospitalarios, expresada en razón de suertes, en los expuestos a anticuerpos monoclonales contra virus sincitial respiratorio (palivizumab) OR 2.5. Se toleró un error alfa de 0.05 y un beta de 0.8 y con los datos anteriormente expuestos se alimentó en un programa Epidat. El cálculo de tamaño muestral arrojó un número de 106 sujetos.

Teniendo en cuenta que los estudios de cohortes pueden adolecer de un importante sesgo por agotamiento a partir la muestra original, se consideró un 10% adicional de pérdidas durante los dos años de seguimiento, ajustando un tamaño muestral que involucrara como mínimo a 116 sujetos.

Criterios De Inclusión

Prematuro con diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar.

Criterios De Exclusión

Productos a término oxígeno requirentes más allá de los 36 semanas de edad post concepcional por causas diferentes a displasia broncopulmonar.

Productos prematuros oxígeno requirentes mas allá de las 36 semanas de edad post concepcional en quienes se hubiere confirmado presencia de enfermedades como: cardiopatía congénita cianógena, hipertensión pulmonar idiopática o secundaria, enfermedad neurológica de base, enfermedad pulmonar intersticial del lactante o inmunodeficiencias primarias o secundarias

C. Variables
Construcción Tabla De Variables # 1

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	MEDICION	ANALISIS
Institución	Institución hospitalario donde se controlo al paciente	Cualitativa, categórica nominal	1= Hospital Militar Central 2=Hospital Clinica San Rafael	Chi cuadrado
Salarios mínimos legales vigentes	Sumatoria de los ingresos económicos mensuales en términos de salarios mínimos legales vigentes de los padres (\$598.800.00)	Cuantitativa Continua, escalar	Estratificación: Hasta 1.5 smlv, Entre 1.6 hasta 5 smlv Más de 5 smlv	Mann Withney
Estado civil	Tipo de vínculo legal existente entre los padres	Cualitativa categórica nominal	1=unión libre 2= casada 3=otros tipos de unión	Chi cuadrado
Edad gestacional	Número de semanas de gestacional partir de la FUR	Cuantitativa continua, escalar	1=menores de 28 semanas 2= entre 28 y 32 semanas 3= mayor de 32 semanas	Mann Withney
Género	Género	Cualitativa, categórica nominal	1=Masculino 2= Femenino	Chi Cuadrado
Peso	Gramos de peso al nacimiento	Cuantitativa Continua, escalar	1=Menor a 1000 gramos. 2=Entre 1000 y 1499 gramos 3=Entre 1500 y 1999 gramos 4. 2000 gramos o más	Mann Withney
Dosis de maduración pulmonar	Numero de dosis de corticoide administradas durante el	Cuantitativa discreta	Número de dosis	Mann Withney

	periodo antenatal	numérica		
Lactancia materna	Tiempo en meses de lactancia materna	Cuantitativa, continua Escalar	1=Menor o igual a 6 meses 2=Mayor a 6 meses	Mann Withney
Ventilación mecánica	Necesidad de soporte ventilatorio por falla respiratoria	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi cuadrado
Días de ventilación mecánica	Tiempo en días que estuvo en soporte ventilatorio	Cuantitativa numérica, escalar	1=Hasta 7 días 2=8 días o más	Mann Withney
Número de días de oxígeno suplementario	Tempo en días que amerito oxigeno suplementario	Cuantitativa numérica, escalar	1= Hasta 60 días 2= Entre 61 y 120 días 3= Mayor a 120 días	Mann Withney
Antecedente de Tabaquismo materno	Consumo de tabaco reportado por parte de la madre actual o durante el embarazo	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi cuadrado
Antecedente de Tabaquismo paterno	Consumo de tabaco reportado por parte de la padre actual o durante el embarazo de la madre	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi Cuadrado
Antecedente de rinitis materna	Diagnóstico médico de rinitis en la madre	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi cuadrado
Antecedente de rinitis paterna	Diagnóstico médico de rinitis en el padre	Cualitativa nominal	1= Si 2= No	Chi cuadrado
Antecedente de asma materna	Diagnóstico médico de asma en la madre	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi cuadrado
Antecedente de asma paterna	Diagnóstico médico de asma en la padre	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi cuadrado
Antecedente de uso de broncodilatadores al egreso de UCIN	Uso de beta dos reportado en HC al egreso de Unidad de cuidados intensivos neonatales	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi cuadrado
Antecedente de uso de esteroide inhalado al egreso de UCIN	Uso de esteroides reportado en HC al egreso de Unidad de cuidados intensivos pediátricos	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi cuadrado
Antecedente de uso de diurético inhalado al egreso de UCIN	Uso de diuréticos reportado en HC al egreso de Unidad de cuidados intensivos pediátricos	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi cuadrado
Antecedente de hospitalización por causa respiratoria en los primeros dos años	Hospitalización ordenada por un médico por cuadro respiratorio durante un período mínimo de 24 horas en los primeros 2 años de vida	Cualitativa nominal	1= Si 0= No	Chi cuadrado

	exceptuando la hospitalización neonatal al nacimiento			
Número de hospitalizaciones por causa respiratoria en los primeros 2 años de vida	Número de hospitalizaciones por causa respiratoria hasta los 24 meses por causa respiratoria	Cuantitativa discreta numérica, escalar	Número de hospitalizaciones	Mann Withney
Número de hospitalizaciones en UCI sin ventilación mecánica	Número de hospitalizaciones con ingreso a cuidado intensivo pediátrico sin soporte ventilatorio por cuadro respiratorio por un periodo mínimo de 24 horas	Cuantitativa discreta numérica, escalar	Número de hospitalizaciones	Mann Withney
Número de hospitalizaciones en UCI con ventilación mecánica	Número de hospitalizaciones en cuidado intensivo pediátrico con soporte ventilatorio por cuadro respiratorio por un periodo mínimo de 24 horas con ventilación mecánica	Cuantitativa discreta numérica, escalar	Número de hospitalizaciones	Mann Withney
Número de hospitalizaciones en piso de duración menor a 7 días	Número de hospitalizaciones en piso hospitalario por cuadro respiratorio con un período hasta 7 días	Cuantitativa discreta numérica, escalar	Número de hospitalizaciones	Mann Withney
Número de hospitalizaciones en piso de duración mayor a 7 días	Número de hospitalizaciones en piso hospitalario por cuadro respiratorio con un periodo mayor a 7 días	Cuantitativa discreta numérica, escalar	Número de hospitalizaciones	Mann Withney
Número de hospitalizaciones hasta los 12 meses de vida	Número de hospitalizaciones por causa respiratoria entre los 0-12 meses de vida	Cuantitativa discreta numérica, escalar	Número de hospitalizaciones	Mann Withney
Número de hospitalizaciones mayor a 12 meses y los 24 meses	Número de hospitalizaciones por causa respiratoria mayor los 12 meses hasta los 24 meses de vida	Cuantitativa discreta numérica, escalar	Numero de hospitalizaciones	Mann Withney
Mortalidad	Muerte del paciente por causa respiratoria durante los primeros 2 años de vida	Cualitativa nominal	1= Si 2= No	Chi cuadrado
Dosis de palivizumab	Número de dosis administradas de palivizumab	Cuantitativa discreta	Estratificación: Ninguna dosis Entre 1 y 3 dosis 4 dosis o mas	Mann Withney

Definición Operativa De Displasia Broncopulmonar: Necesidad de oxígeno suplementario mayor al 21% a las 36 semanas de edad post concepcional

Definición Operativa De Hospitalización:

Reagudización respiratoria confirmada por un médico confirmando que el prematuro requirió estancia hospitalaria al menos durante 24 horas obligando a la administración de oxígeno suplementario y uso de B2 agonistas de acción corta. También aquellos en los que adicional al tratamiento anterior hubieran recibido ciclos cortos de esteroides orales o endovenosos.

Definición operativa de lactancia materna

Exposición a la lactancia materna en cualquier forma; exclusiva, mixta o no lactancia materna durante al menos los primeros 6 meses de vida. Adicionalmente se consideró **exclusiva** si durante los primeros 6 meses no existió el antecedente de administración de sucedáneos, **mixta** si los hubo y **no lactancia materna** cuando no hubo ningún tipo de exposición a la lactancia materna en el mismo periodo de tiempo. El tiempo de exposición de 6 meses se selecciono por cuanto es lo recomendado como tiempo minimo de exposición por la organización mundial de la salud.

Desenlace Primario:

Reducción de la hospitalización por causa respiratoria en pacientes prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar durante los primeros 2 años de vida expuestos a lactancia materna al menos durante los primeros 4 meses de edad.

D. Hipótesis Del Estudio

Hipótesis nula: Con la conducción del presente estudio se pretende confirmar que la exposición a leche materna **no reduce** el riesgo de hospitalización por causa respiratoria en prematuros de la ciudad de Bogotá con diagnóstico de DBP y que por ende no puede comportarse como un factor protector.

Hipótesis alterna: Con la conducción del presente estudio se pretende confirmar que la exposición a leche materna **si reduce** el riesgo de hospitalización por causa respiratoria en prematuros de la ciudad de Bogotá con diagnóstico de DBP y que por ende puede comportarse como un factor protector.

E. Técnica de recolección de la información (Instrumento)

La recolección de la información partió de observaciones consignadas por los autores durante controles médicos periódicos desarrollados en las consultas sistemáticas de displasia broncopulmonar de los Hospitales Militar y Universitario Clínica San Rafael. Se incluyeron en este estudio los sujetos nacidos entre el 1 de Enero de 2007 y el 30 de Enero de 2008 con diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Las observaciones se registraron en una base de datos Excel 2007 a partir de la información clínica obtenida durante las valoraciones médicas que se hicieron de la

siguiente manera: La primera visita al egreso de la unidad de cuidado intensivo neonatal, posteriormente una visita cada mes durante los primeros 3 meses y una final al año de vida. Para el segundo año las visitas fueron semestrales. De esta manera se tabularon en un programa de Excel vista las observaciones obtenidas y se procedió a conformar la base de datos correspondiente.

9. Materiales y métodos

Se incluyeron los prematuros con diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar en 2 programas canguro de la ciudad de Bogotá. El análisis de las observaciones se inició considerando como variable dependiente la hospitalización por causa respiratoria durante los dos primeros años de vida. Dentro de las variables independientes incluyeron las siguientes: Institución, género, estado civil de la madre al momento del nacimiento, ingresos familiares en términos de salarios mínimos legales vigentes, edad gestacional, peso al nacer, administración de esteroides antenatales, exposición materna y paterna a tabaquismo, antecedente materno y paterno de asma y/o rinitis alérgica, tiempo de ventilación mecánica, días de oxigenoterapia, lactancia materna, uso de b2 de acción corta, cortico esteroides inhalados y diuréticos al momento de su egreso desde la unidad de cuidado intensivo neonatal, muerte, ingreso hospitalario en piso mayor y menor a 7 días, hospitalización en cuidado intensivo con y sin necesidad de soporte ventilatorio y administración de anticuerpos monoclonales palivizumab. La discriminación entre ingreso a piso y unidad de cuidado intensivo obedeció a un método indirecto con el fin de evaluar el espectro de severidad de la enfermedad. De igual manera en la variable ingreso a unidad de cuidado intensivo se concibió el mismo propósito con la discriminación entre necesidad de soporte ventilatorio o no.

10. Aspectos Estadísticos Y Plan De Análisis

Posteriormente se parametrizaron las variables para facilitar su análisis estadístico y se recodificó lactancia materna con el propósito de establecer si, en caso de encontrarse un papel protector contra infección respiratoria, cuál era el tiempo de exposición que demostraba un mejor nivel de protección durante el periodo observado. Se procedió entonces a estratificar, el tiempo de exposición a la misma, discriminando si el prematuro de la cohorte había recibido en forma exclusiva o mixta lactancia materna durante 6 meses o menos. La estratificación se determinó así: Lactancia Materna exclusiva o mixta, hasta 6 meses y exposición mayor a 6 meses.

Otras variables también se recodificaron por cuanto reportadas previamente en la literatura, habían demostrado estar asociadas de manera independiente a hospitalización por causa respiratoria al ser evaluadas en otras cohortes internacionales. Fue así como tiempo de uso de oxígeno suplementario se recodificó de la siguiente manera: hasta 60 días, entre 61 y 120 días y más de 120 días. Peso al nacimiento menor a 1.000 gramos, peso entre 1.000 y 1.499 gramos, peso entre 1.500 y 1.999 gramos y mayor a 2.000 gramos. Finalmente la administración de dosis de palivizumab se recodificó entre ninguna dosis, 1 y 2 dosis, 3 dosis y más de 4 dosis. Un análisis exploratorio previo de las variables permitió excluir un valor extremo de tiempo de uso de oxígeno

suplementario que se observó en un sujeto a quien adicionalmente a su diagnóstico de displasia broncopulmonar se le confirmó durante su seguimiento la presencia de una inmunodeficiencia primaria por lo que se excluyó del estudio.

El comportamiento en la distribución de las observaciones se probó mediante la aplicación de la prueba de Kolmogorov Smirnov con la que se confirmó una distribución anormal de todas las variables lo que obligó al uso de métodos de análisis estadísticos de tipo no paramétrico. Para correr el análisis descriptivo las medidas de tendencia central y dispersión utilizadas fueron la mediana y su rango intercuartilico (RIC). La prueba de Chi cuadrado (χ^2) fue aplicada para el análisis estadístico de las variables categóricas y la de Mann Withney para las variables continuas (método no paramétrico).

Teniendo en cuenta que el desenlace principal del presente trabajo consistió en identificar si la exposición a lactancia materna se comportaba como un factor protector para la reducción en la hospitalización por causa respiratoria, se calcularon los OR para hospitalización por causa respiratoria según las diferentes características de riesgo. Se partió entonces de un modelo de análisis bivariado con el fin de calcular las razones de suertes (OR) e identificaron las variables que tuvieron asociación no controlada con hospitalización por causa respiratoria significativas. Cualquier variable que alcanzara una significancia de $P < 0.20$ fue considerada para entrar a un segundo análisis de regresión logística múltiple, estimando de esta manera los *odds ratio* (OR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC). Finalmente OR ajustados fueron determinados dentro del modelo multivariado con el propósito de estimar la contribución de cada factor después de controlar por otros factores en el mismo modelo.

Se controlaron los sesgos de recuerdo y de medición mediante la ejecución de un chequeo cruzado al 15% de la muestra en forma aleatoria entre las respuesta entregadas por los padres frente alguna de las variables y la información registrada acerca de estas en su formatos de historia clínica electrónica. Se consideró con significación estadística un error alfa menor a 0.05. Para la realización de los análisis estadístico bivariado se utilizo un paquete estadístico SPSS y para el análisis multivariado un paquete STATA 9.0

11. Procedimientos Para Garantizar Los Aspectos Éticos

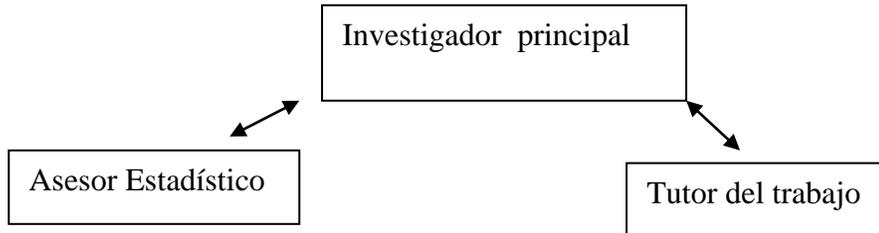
El estudio fue conducido consecuentemente con la declaración de Helsinki y cumpliendo los requisitos enunciados de buenas prácticas clínicas. El proyecto de investigación fue enviado para confirmar su aprobación a los comités de ética médica de el Hospital Universitario Clínica San Rafael y Hospital Militar Central . Las observaciones que acompañaron el desarrollo de investigación no generaron riesgos para los pacientes por cuanto no se realizo ningún tipo de intervención.

La identidad de los pacientes fue anonimizada y la base de datos reposará bajo custodia en los servicios de neumología pediátrica del Hospital Universitario Clínica San Rafael y del Hospital Militar Central hasta un término de 5 años . En conformidad con las políticas del comité de ética de las instituciones, se garantiza absoluta reserva de la información.

Finalmente el investigador pone de manifiesto que este trabajo no tiene fines de lucro económico ni ha recibido apoyo parcial o total por parte de la industria farmacéutica.

12. Organigrama

El grupo está constituido por un investigador principal, un tutor del trabajo y un asesor estadístico



13. Cronograma 2011

	Feb 11	Mar 11	Abr 11	May 11	Jun 11	Jul 11	Ago 11	Sep 11	Oct 11	Nov 11
Diseño	X	X								
Recolección, verificación de información y alimentación de base de datos			X	X	X	X				
Análisis							X	X		
Informe final									X	
Manuscrito y presentación										X

14. Presupuesto

Asesor Estadístico	\$1.000.000
Manejo de base de datos	\$200.000
Confirmación citas telefónicas	\$300.000
Papelería y fotocopias	\$200.000
Total	\$1.700.000

15. Resultados

La población del estudio fue de 130 sujetos pero se excluyó uno por la presencia concomitante de inmunodeficiencia primaria y displasia broncopulmonar. Con respecto a la institución 81 (63%) fueron controlados en el Hospital Universitario Clínica San Rafael y 48 (37%) en el Hospital Militar Central. La mitad, 67, (51%) de los padres estaban casados y tenían mayoritariamente ingresos familiares que oscilaban entre los 1.6 a 5 salarios legales mínimos vigentes (68%). Para la cohorte hubo un mayor nacimiento de sujetos pertenecientes al género masculino 60.5% vs 39.5%. También distribuidos por género, se notó una mayor tasa de hospitalización en el género masculino 56 (43%) vs 22(17%). La mediana de edad gestacional se calculó en 30 semanas (RIC: 28-33) y el peso al nacer tuvo una mediana de 1.390 gramos (RIC: 1.094-1.700). Solo un 19% de los prematuros tuvieron un peso extremadamente bajo al nacer mientras que el 70.6% tenían pesos entra muy bajo y bajo peso al nacer. La exposición a maduración pulmonar con esteroides antenatales tuvo una mediana de 1 dosis (RIC: 0-2) y 117 (90%)de las madres, recibieron menos de 3 dosis. Respecto a la necesidad de ameritar soporte ventilatorio, el 76 % de los prematuros la demandaron con una mediana de 4.5 días (RIC: 0.0-14.5). El tiempo de oxígeno dependencia tuvo una mediana de 90 días (RIC: 60-150) . Ningún paciente falleció durante el tiempo de seguimiento de la cohorte. De forma general 14 % de los padres manifestaron ser fumadores activos y el 9.7% tenían antecedente, diagnosticada por un médico de cualquier variante de atopía (asma o rinitis alérgica). Por otro lado el 1.5% de las madres se reportaron fumadoras y también el 9,7% tenían antecedente de alguna variante atópica.

Con respecto a exposición a lactancia materna el 75% de la cohorte la recibió al menos durante un mes y 25% nunca se expusieron a la misma. De aquellos a quienes se expusieron, 57% la recibieron durante seis meses o menos y 43% durante siete meses o más. Fueron hospitalizados por causa respiratoria durante los 2 primeros años el 60.5 % de los sujetos. Durante el primer año ocurrieron el 56% de las hospitalizaciones y para el segundo la tasa se redujo a la mitad; 23%. Con relación al tratamiento farmacológico 32 % fueron tratados con B2 agonistas (salbutamol), 21% con esteroides inhalados y 8% con diuréticos ambulatorios al momento de su egreso desde la unidad de cuidados intensivos neonatales. Un 86% recibió profilaxis con palivizumab observando 3 dosis como mediana (RIC: 3-4).

Un primer análisis bivariado demostró que existía un riesgo 3.35 veces mayor de ser hospitalizado por causa respiratoria si el sujeto pertenecía al género masculino (Odds Ratio: 3.35 95%CI: 1.59-7.04, p=0.002). Si el prematuro había egresado de la unidad de cuidado intensivo neonatal formulado con B2 agonista el riesgo de hospitalización se incrementaba en 3.24 veces (Odds Ratio: 3.24 95% IC: 1.38-7.59, p=0.007). El uso de esteroides inhalados al momento de su egreso también fue un factor de riesgo que incrementaba la probabilidad de hospitalización por causa respiratoria en tres veces (Odds Ratio: 3.61 95%CI:1.26-10.29, p=0.014). Los días de ventilación mecánica también elevaron el riesgo en 2.4 veces (Odds ratio 2.42 95%CI: 1.15-5.08, p=0.02) Finalmente y sin estratificar, días de oxígeno suplementario se constituyó en factor de

riesgo para hospitalización ($p=0.000$) y la administración de palivizumab en factor protector para hospitalización en unidad de cuidado intensivo por causa respiratoria ($p=0.034$). Ver Tabla 1.

Las variables con una significancia que alcanzaron $P<0.20$ fueron incluidos en el análisis de regresión logística. Al realizar el análisis multivariado mediante un modelamiento con regresión logística se observó que para esta cohorte controlando por sexo, días de oxigenoterapia, lactancia materna, tiempo de lactancia materna, antecedente de tabaquismo materno, uso de B2 agonista inhalado y uso de esteroide inhalado, la exposición a leche materna, durante 6 meses o más, comparado con los prematuros displásicos expuestos a 6 meses o menos, se comportó como factor de protección, reduciendo hasta en un 72% la hospitalización por causa respiratoria durante los primeros dos años de vida (Odds Ratio: 0.28 95%CI 0.10-0.74, $p= 0.010$). Validar la certeza de esta asociación obligó a la construcción de variables dummy dejando como referencia Lact 1 que correspondía a los sujetos expuestos a 6 meses o menos de lactancia materna exclusiva o mixta.

Adicionalmente el uso de oxígeno suplementario por un período mayor a 120 días fue factor de riesgo asociado a hospitalización (Odds Ratio 4.25 95%CI:1.17-15.46; $P=0.028$). También fue factor de riesgo para hospitalización por causa respiratoria, género masculino, elevando casi cuatro veces más la posibilidad (Odds Ratio 3.80 95%CI: 1.46-9.86; $P=0.06$).

Finalmente en la ejecución del análisis multivariado no se encontró ninguna asociación de manera independiente entre uso de B2 agonista y esteroide inhalado al egreso de la unidad neonatal, días de ventilación mecánica ni palivizumab con hospitalización por causa respiratoria durante los primeros dos años de vida en prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar en la ciudad de Bogotá. Ver tabla 2.

Variable	OR	95%IC	Valor p
Género (masculino/femenino)	3.35	1.54 – 7.04	0.002
Días de requerimiento de O ₂ suplementario			0.000
Uso de B2 agonista al egreso de la UCIN	3.24	1.38 – 7.59	0.007
Palivizumab/UCIP			0.034
Días de ventilación mecánica	2.42	1.15 – 5.08	0.02
Uso de esteroides inhalados al egreso de UCIN	3.61	1.26 – 10.29	0.014
Lactancia materna no expuesto /al menos 1 mes	0.41	0.17 – 1.02	0.62
Lactancia materna hasta 6 meses o mayor a 6 meses	0.56	0.27 – 1.16	0.14

Tabla 1. Analisis bivariado. Se incluyen solamente variables que tuvieron significancia con respecto a hospitalización por causa respiratoria.

Variable	OR	95%IC	Valor p
Días de requerimiento de O ₂ suplementario	4.25	1.17 – 15.46	0.028
Género (masculino/femenino)	3.80	1.46 – 9.86	0.006
Exposición a lactancia materna	0.28	0.10 – 0.74	0.010
Uso de B2 agonistas al egreso UCIN	0.99	0.23 – 4.33	0.99
Uso de esteroides inhalados al egreso de UCIN	2.96	0.45 – 19.33	0.25
Días de ventilación mecánica	2.09	0.78 – 5.61	0.13
Palivizumab	0.29	0.06 – 1.25	0.09

Tabla 2. Análisis multivariado. En negrilla se presentan las variables asociadas de manera independiente con hospitalización por causa respiratoria, controlando por género, tipo de tratamiento al egreso de UCIN, días de ventilación mecánica, uso de oxígeno suplementario y exposición a palivizumab

26. Discusión

Probablemente este sea el primer estudio en Colombia encaminado a establecer si existe o no un valor protector de la exposición a la lactancia materna sobre el riesgo de hospitalización por causa respiratoria en prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar y si bien resulta cierto que algunos trabajos han presumido su rol protector, consignado a través de presentación de exposiciones orales o en comunicaciones personales, sus objetivos se han limitado tan solo a la descripción de morbilidad respiratoria durante los 2 primeros años de vida sin poder demostrar mediante una juiciosa técnica estadística la asociación independiente como protector contra morbilidad respiratoria en este subgrupo de sujetos.

Existen publicaciones internacionales de cohortes y estudios observacionales de casos y controles cuyo objetivo común ha sido el de encontrar asociaciones independientes que expliquen por qué el comportamiento en términos de severidad con respecto a morbilidad respiratoria, dependerá del número de factores de riesgo que rodeen su condición actual. Perez y Cols (12) en una cohorte prospectiva de seguimiento a 2 años en prematuros Españoles menores a 32 semanas con diagnóstico de displasia broncopulmonar, reportaron ingresos hospitalarios por causa respiratoria durante el primer año de vida en el 58% de los prematuros y de 17.6% en el segundo. De igual manera Smith y Cols (15) concluyeron en un estudio observacional longitudinal a un año de seguimiento que hasta un 49% de prematuros con enfermedad pulmonar crónica fueron hospitalizados por estas mismas razones. Adicionalmente Goss y colaboradores (16) informaron que un 53% de niños con edad gestacional menor a 32 semanas requirieron de rehospitalizaciones durante los 2 primeros años de vida comparado con 26% de prematuros sin displasia broncopulmonar ($P < 0.01$)

Los resultados de los tres estudios anteriores contienen desenlaces que son muy similares a los encontrados en el presente estudio con tasas de hospitalizaciones del 56% durante el primero y 23% en el segundo. Resulta especialmente relevante que en todos, incluyendo el presente, se observa una reducción significativa en los ingresos a urgencias o a un ámbito hospitalario por causa respiratoria durante el segundo año de vida. Resulta muy probable entonces, que aspectos como una madurez en la respuesta inmune innata y un mayor calibre de la vía aérea, adquirido como consecuencia de un mejor desarrollo ponderal y cronológico protejan contra eventos respiratorios particularmente contra aquellos mayormente relacionados con ingresos hospitalarios.

Recientemente Tarrant y Cols. (17) en una cohorte prospectiva intentó medir el impacto de la exposición a leche materna sobre infecciones respiratorias hasta avanzada la niñez en Hong Kong. Las fortalezas de la observación radicarón en su especial interés desde su diseño por evaluar el comportamiento del desenlace a largo plazo (8 años) y por una cuidadosa estrategia para el manejo de factores confusores y de confusión residual. Adicionalmente los tiempos de exposición, la forma de lactancia ofrecida (leche materna exclusiva, leche materna combinada con fórmula y no lactancia materna) y la condición socioeconómica fueron estratificados con el propósito de confirmar con mayor

precisión el verdadero efecto protector presumido de la estrategia. En el grupo de los niños con edades comprendidas entre los 0 y los 5.9 meses, expuestos a lactancia materna en forma exclusiva, se confirmó una reducción del 36% en la tasa de hospitalización por causa respiratoria HR 0.64 (CI 0.42-0.97), 21% en los que recibieron lactancia materna combinada con fórmula HR 0.79 (0.64-0.97) y ningún efecto sobre la tasa de hospitalización en los que no se expusieron a lactancia materna HR 1. El efecto protector se extendió para el grupo de leche materna exclusiva hasta la edad de 23.9 meses.

Si bien el presente estudio también confirmó un factor de protección independiente contra hospitalización por causa respiratoria, el nivel de protección resultó ser el doble de la cohorte de Hong Kong 72% vs 36%, respectivamente. Tres pueden ser las razones para explicar este comportamiento. En primer lugar el estudio Asiático seleccionó niños nacidos a término sin antecedentes de prematuridad o displasia broncopulmonar en donde cualquier factor de protección puede tener un mayor impacto sobre el desenlace estudiado (15, 16, 22). Segundo, el diseño mismo del estudio permitió estratificar de una manera más acertada si el niño había sido expuesto en forma exclusiva o no a lactancia materna. La estratificación resultó menos precisa en la presente cohorte porque no fue posible encontrar en la literatura existente la cantidad, en volumen, de sucedáneos o leche maternizada permitidas para hablar de lactancia materna mixta y tercero, el efecto protector de la lactancia materna no se concibió en el diseño inicial, para ser evaluado en estratos de edad menores a 12 meses. En resumen resulta muy probable que el impacto de la lactancia materna sea mayor en subgrupos de prematuros más vulnerables, probablemente sin importar si se trata de leche materna exclusiva o mixta. No deja de ser un hecho sorprendente que una intervención tan económica, de fácil aplicación universal y casi por completo exenta de contraindicaciones logre reducir hasta un 72% de hospitalizaciones por causa respiratoria aunque sin discriminar si su factor protector se comporta tan eficientemente en el escenario de hospitalización a la unidad de cuidados intensivos.

Con respecto al tratamiento en el momento de egresar desde la unidad de cuidado crítico neonatal hacia el domicilio, Greenough y Cols (17) encontraron que un 22% de los prematuros fueron formulados con salbutamol inhalado y 13% fueron descargados con esteroides inhalados. Los datos observados en este estudio, de nuevo, resultan similares a los reportados en la presente cohorte, siendo egresados un 32% y 21% de los prematuros con salbutamol y esteroides inhalados, respectivamente.

Con el modelamiento de una regresión logística múltiple además se encontró que un tiempo en el uso de oxígeno suplementario, mayor a 120 días, fue el principal factor de riesgo asociado a hospitalización por causa respiratoria, elevando hasta 4 veces la posibilidad de ingreso (Odds Ratio 4.25 95%CI:1.17-15.46; P=0.028). También en referencia a este hallazgo los estudios de Greenough (19) encontraron asociación con la persistencia en el uso de oxígeno suplementario después de la semana 36 de edad postconcepcional. La explicación para esta asociación podría estar en el mayor nivel de severidad y compromiso sobre la vía aérea que se ha observado en prematuros con displasia broncopulmonar en quienes se sobrepasa los promedios y medianas en las

demandas de oxígeno suplementario. Se ha sugerido que una menor alveolización y un proceso inflamatorio de mayor gravedad pueda explicar por lo menos parcialmente un cambio desfavorable en la severidad (19,20). Los criterios de inclusión elegidos y el modelo ajustado que fue seleccionado para el análisis de los datos controló que la asociación no obedeciera a otros factores que pudieran explicar el incremento de riesgo como requerimiento suplementarios de oxígeno por otra enfermedad.

Otro factor de riesgo asociado a hospitalización por causa respiratoria encontrado en esta cohorte de displasia broncopulmonar fue el género. Inicialmente con la ejecución del análisis bivariado se observó que el sexo masculino incremento en 3.5 veces más la probabilidad de ser ingresado (Odds Ratio: 3.35 95%CI: 1.59-7.04, p=0.002). Con la aplicación del modelo de regresión logística ajustado, el género masculino continuó su comportamiento como factor de riesgo elevando la posibilidad casi cuatro veces (Odds Ratio 3.80 95%CI: 1.46-9.86;P=0.06). Resultados muy similares fueron concluidos por Greenough, Thomas y Law reportando que el sexo masculino no solo es un factor de riesgo para morbilidad respiratoria sino además está asociado a una menor función pulmonar al año de edad corregida demostrado por una elevación significativa de la resistencia en la vía aérea e incremento en la capacidad residual funcional (15, 20, 21). De manera similar, la explicación más plausible a esta asociación radica en el menor tamaño de vía aérea del sexo masculino especialmente si su momento de nacimiento ocurrió antes de las 37 semanas de edad postconcepcional. El menor diámetro genera alteraciones en la distensibilidad y disminuye el retroceso elástico del parénquima pulmonar condición que facilita la obstrucción de la vía aérea periférica.

El modelo ajustado, no fue capaz de demostrar el valor protector para hospitalización por causa respiratoria con la exposición a anticuerpos monoclonales dirigidos contra virus sincitial respiratorio, estratificado a la administración de 3 dosis como se recomienda inmunizar a este subgrupo de prematuros en los estudios de costo efectividad (24, 25 (Odds Ratio: 0.2939905 95%CI 0.06-1.2, P=0.099). Sin embargo, existe una tendencia, que deberá confirmarse en futuros estudios mediante el uso de dos estrategias. La más común y razonable sería, en la construcción de una nueva cohorte, verificar la positividad mediante el uso de inmunofluorescencia indirecta o técnicas de reacción de cadena de polimerasa en tiempo real, del virus sincitial como causa de hospitalización. Al confirmar la presencia de virus resultará muy probable, como lo han demostrado otras cohortes, que la función protectora del anticuerpo resulte más visible. De igual manera un mejor modelamiento estadístico con la construcción de variables dummy con el propósito de evaluar el escenario de hospitalización en unidad de cuidado intensivo pueda confirmar el valor protector del anticuerpo específico para este grado de severidad.

Finalmente, otros factores reportados en la literatura como antecedente de atopia en alguno de los padres, nivel socioeconómica, peso al nacer y tiempo de ventilación mecánica no alcanzaron significancia estadística. De igual manera no se logró confirmar como factor de riesgo tabaquismo materno muy probablemente explicado por la aparición de sesgo de medición al recibir una respuesta que no necesariamente puede ser la más honesta a la pregunta de si la madre fumo durante el embarazo o durante el tiempo de seguimiento de la cohorte. También la pérdida de significancia pudo estar relacionada

con el hecho de no haber medido de manera acertada el nivel de tabaquismo mediante el uso, por ejemplo, de cuantificación de niveles séricos o urinarios de nicotina, teniendo el cuento que la veracidad en las respuestas por parte de los padres no siempre es la mejor. Un sesgo de medición y de recuerdo pudo haber explicado una estratificación incorrecta de SMLV lo que probablemente no permitió ver diferencias significativas entre condición socioeconómica y hospitalización. Adicionalmente trabajos internacionales sugieren que un mejor evaluador del estrato socio económico pudiera ser el nivel de educación materna en el momento del nacimiento aunque también deberá tenerse en cuenta que la exposición a lactancia materna seguramente sea más prolongada en estratos menos favorecidos lo que llevaría a la aparición de un confusor no controlado en el presente estudio.

17. Conclusiones

La morbilidad por causa respiratoria en prematuros con DBP resulta especialmente relevante durante el primer año de vida en términos de ingreso hospitalario. Para el segundo año, su gravedad se reduce considerablemente. En la presente cohorte no hubo mortalidad por causa respiratoria tal vez por el seguimiento metodico que involucra la estrategia de programa canguro. De igual forma se percibe que los protocolos de administración de medicamentos para esta cohorte fueron racionales y ajustados a los resultados expuestos en la literatura en relación con broncodilatadores, esteroides inhalados y diuréticos formulados al egreso de las UCIN. Infortunadamente no puede decirse lo mismo con respecto a la administración de esteroides antenatales estrategia que aplicada de manera apropiado ha logrado reducir la morbilidad y mortalidad por causa respiratoria. La administración de profilaxis con palivizumab alcanzó una cobertura cercana al 90%.

Para esta cohorte de pacientes con DBP en dos programas canguro de la ciudad de Bogotá, la exposición a la lactancia materna se comportó como variable protectora para prevenir la hospitalización por causa respiratoria durante los 2 primeros años de vida. No obstante la protección dependió del tiempo de exposición encontrándose como significativo un tiempo mayor a 6 meses. De manera independiente el riesgo de ingreso se redujo en un 72% comparado con el grupo expuesto solo por 6 meses o menos.

Adicionalmente el uso prolongado oxígeno (>120 días) y género masculino estuvieron asociados con un mayor riesgo de hospitalización durante los 2 primeros años de vida. En el presente estudio, la administración de 3 dosis de palivizumab no fue protector para hospitalización por causa respiratoria sin discriminar por severidad ni escenario. No obstante se confirma una tendencia protectora que deberá verificarse con otras cohortes en las cuales se desarrolle una cuantificación más precisa, en cada hospitalización, acerca de la presencia de virus sincitial respiratorio o mediante un regresión logística múltiple que permita discriminar el nivel de protección teniendo en cuenta si el prematuro se hospitaliza en unidad de cuidado intensivo.

Los análisis ejecutados en la presente cohorte no permitieron establecer diferencias significativas que supusieran riesgo de hospitalización relacionados con peso al nacer,

días en ventilación mecánica, estado civil, ingresos familiares, tabaquismo ni antecedente familiar de atopia .

Resulta necesario desarrollar estudios con un mayor número de centros y de ciudades del País en los que se puedan replicar estas u otras asociaciones con el propósito de entregar mayor fortaleza a la validez externa de los hallazgos encontrados. De ser favorables los resultados podrían estructurar programas encaminados a la prevención secundaria con el fin de reducir o minimizar el número y días de hospitalización, De resultar efectivas este tipo de estrategias también se lograría una no despreciable reducción de costos y mejoramiento en la calidad de vida de niños prematuros con antecedentes de displasia broncopulmonar.

28 Referencias

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 1723-1729
2. Fanaroff AA, Stroll BJ, Wrigth LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:147 e1-8
3. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW Jr. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793–1799.
4. Doyle L, Anderson P. Long term outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Sem Fetal Neo Med* in press 2009
5. Hennessy EN, Bracewell MA, Wood N et al. Respiratory health in pre school and school age children following extremely preterm birth. *Arch Dis Child* 2008;93:1037-1043
6. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr* 1998;133:188–92.
7. Chien YH, Tsao PN, Chou HC, Tang JR, Tsou KI. Rehospitalization of extremely low-birth-weight infants in first 2 years of life. *Early Hum Dev* 2002;66:33–40.
8. Walter E, Ehlenbach W, Hotchkin D et al. Low birth weight and respiratory disease in adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:176-180
9. Greenough Anne. Long term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology* 2008;93:324-327
10. Broughton S, Thomas MR, Marston L, Calvert SA, Marlow N, Peacock JL, Rafferty GF, Greenough A: Very prematurely born infants wheezing at follow up – lung function and risk factors. *Arch Dis Child* 2007; 92:776–780.
11. Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zachello F: Factors limiting exercise performance in long term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1284–1289.
12. Perez Perez G, Navarro Merino M, Romero Perez M y Cols. Morbilidad respiratoria tras el alta hospitalaria en prematuros (<32 semanas) con displasia broncopulmonar. *An Ped (Barc)* 2004;60:117-24
13. Greenough A, Giffin FJ, Yüksel B. Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr* 1996;85:772-7.
14. Fitzgerald D. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab. *Paed Respir Rev* 2009;10:143-47
15. Smith V, Zupancic J, Mc Cormick M y Cols. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary displasia. *J pediatr* 2004;144:799-803
16. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr* 1998;133:188–92.
17. Tarrant M, Kwok M, Lam T, Leung G, Schooling M. Breast-feeding and Childhood Hospitalizations for Infections *Epidemiology* 2010;21: 847–854

18. Greenough A, Limb E, Marston L y Cols. Risk factors for respiratory morbidity in infancy after very premature birth. *Arc Dis Child Fetal Neonat Ed* 2005;90:F320-
19. Greenough A. Long term pulmonary outcome in preterm infants. *Neonatology* 2008;93:324–327
20. Thebaud B: Angiogenesis in lung development , injury and repair:implications or chronic lung disease of prematurity. *Neonatology* 2007; 91: 291–297
21. Bandhari A, Scrharmm C, Kimble y cols. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2008; 121: e344-e 349
22. Thomas M, Rafferty G, Calvert S y Cols. Respiratory function of very prematurely born infants at follow up: influence of sex. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F197-F201
23. Law B, Langley J, Allen U y Cols. The pediatric investigators collaborative network on infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:806-814
24. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: translating evidence into everyday clinical practice. *Canadian Resp J.* 2011, 18(2): e 10-19
25. Cost effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:498-505