

CARACTERÍSTICAS DE NEONATOS CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE EVARISTO GARCÍA DE CALI, COLOMBIA

JAVIER TORRES MUÑOZ, M.D.¹

RESUMEN

Introducción: El desarrollo que ha tenido la neonatología ha permitido una mayor supervivencia de los neonatos, especialmente de los más prematuros, lo que ha llevado a incrementar la aparición de complicaciones como la displasia broncopulmonar (DBP), derivadas de su inmadurez y en algunos casos del tratamiento. **Objetivo:** Determinar las características neonatales, condiciones prenatales y postnatales asociadas con DBP y su manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal del Hospital Universitario del Valle (HUV) "Evaristo García" de Cali, Colombia. **Metodología:** Estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos en neonatos de la UCI neonatal del HUV, durante el 1 de abril al 31 de diciembre de 2008. Se revisaron las historias clínicas de 48 neonatos con soporte de oxígeno >21% durante 28 días o más, y que fueron diagnosticados como DBP. Se creó una base de datos en Epi-Info, en la cual se analizarán los datos. **Resultados:** A la UCI neonatal del HUV ingresaron 1501 neonatos durante el período del estudio; 48 desarrollaron DBP, con una proporción para la UCI neonatal del 3,2%, para <1000 gr del 43,8%, y entre 1001-1500 gr del 52,1%. La edad gestacional promedio fue de 28,7±1 semanas y el peso promedio de nacimiento de 1070,6±228 gr. El 41,7% no recibió esteroides prenatales y el 75% de las madres realizaron menos de 4 controles prenatales. El 31,3% presentó DBP leve; el 56,3% moderada y el 12,5% severa. **Conclusiones:** La edad gestacional menor de 36 semanas, el bajo peso al nacer (<1500g), el síndrome de dificultad respiratoria, la ausencia de esteroides prenatales y el uso de ventilación mecánica como manejo inicial, fueron las principales características compartidas por los neonatos que desarrollaron DBP.

Palabras clave: *Displasia broncopulmonar, Prematurez, Bajo peso al nacer, Recién nacidos*

¹Profesor Asistente. Departamento de Pediatría. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad del Valle, Cali, Colombia. jtmm1@hotmail.com

Recibido para publicación: julio 15, 2012
Aceptado para publicación: diciembre 15, 2012

SUMMARY

Introduction: The development of neonatology has allowed mayor living expectations and survival of the neonatal, especially the most premature babies. This has led to the uprising of apparition of complications such as broncopulmonary dysplasia (BD),immaturity derivatives and some other cases of the treatment. **Objective:** Determine the neonatal characteristics, prenatal and postnatal conditions associated with BD and its management in the neonatal intensive care unit (NICU) of the Hospital Universitario del Valle (HUV) "Evaristo Garcia" of Cali, Colombia. **Methodology:** Observation descriptive study, type series of cases in neonatal of the NICU in the HUV, from the 1st of April to the 31st of December of 2008. Clinic histories of 48 neonatal with oxygen support >21% where reviewed during 28 or more days and that were diagnosticated with BD. A data base was created in Epi-Info, in which the information is processed. **Results:** To the NICU of the HUV. 1501 neonatal entered to the study period; 48 developed BD, with a fraction for the NICU of the 3, 2% for <1000 gr of 43, 8% and between 1001-1500 gr of 52, 1%. The average pregnancy time was of 28,7±1 weeks and the average weight for birth of 1070,6±228 gr. The 41,7% didn't received prenatal steroids and the 75% of the matters did at least 4 prenatal controls. The 31, 3% presented low BD; 56,3% moderate and the 12,5% severe. **Conclusions:** The pregnancy age younger of 36 weeks, the low weight at birth (<1500g), the respiratory difficulty syndrome, the absence of prenatal steroids and the use of mechanical ventilation as initial management, were the main characteristics shared between the neonatal who developed BD.

Key words: *Broncopulmonary displasia, Prematurity, Lower birth weight, Neonates*

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP), es una enfermedad caracterizada por la falta de desarrollo pulmonar, acompañado de poca alveolarización y una considerable disminución de la septación alveolar. Se presenta principalmente en recién nacidos (RN) prematuros, especialmente en aquellos con insuficiencia respiratoria, que necesitan suplemento de

oxígeno y de ventilación mecánica, por lo que pueden estar sometidos a estrés oxidativo o presentar injuria por el uso de oxígeno a altas concentraciones¹. La DBP puede llevar a complicaciones mayores a corto y largo plazo como hipertensión pulmonar, hipertensión sistémica, pobre crecimiento, función cardiopulmonar anómala, problemas neurológicos, entre otros, que en últimas pueden conducir a la muerte del niño². Estudios en México, donde se evalúan los factores de riesgo para el desarrollo de DBP, encuentran que las variables con mayor asociación para su presencia, fueron la sepsis, las transfusiones, el peso bajo al nacer y la corta edad gestacional; y en Brasil, encontraron como factores implicados: el género, el Apgar, la enfermedad de membrana hialina, la terapia de esteroides antenatales y la hipertensión inducida por el embarazo. Como se puede apreciar, algunos factores de riesgo pueden variar de una población a otra, pero la mayoría de los estudios revisados coinciden en que la prematuridad y el bajo peso al nacer están casi siempre presentes como factores predecibles de riesgo³⁻⁴.

La Unidad de Cuidados Intensivos de Recién Nacidos (CIRENA) del Hospital Universitario del Valle (HUV) “Evaristo García” de Cali, Colombia, tiene ingresos hospitalarios aproximados a 1500 RN por año, de los cuales, el 75% tienen <2.500 gr de peso, y el 59% son <34 semanas de gestación⁵.

El objetivo del presente estudio es determinar las características neonatales, las condiciones prenatales y postnatales asociadas y su manejo en CIRENA del HUV, lo cual proporcionará el conocimiento sobre la frecuencia de la enfermedad en esta institución, además de que facilita la identificación de los principales rasgos que presentan los pacientes que desarrollan DBP.

METODOLOGÍA

Estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos, donde se evaluó la población de recién nacidos (RN) vivos que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos de Recién Nacidos (CIRENA) del Hospital Universitario del Valle (HUV) “Evaristo García” de Cali, Colombia, durante el periodo comprendido entre el 1 de abril y el 31 de diciembre de 2008, o que son trasladados desde otro centro sin haber sido dados de alta previamente a su domicilio y que cumplan con los criterios necesarios para ser diagnosticados como DBP. Se revisaron las historias clínicas de 48 RN con soporte de oxígeno >21% durante 28 días o más, que habían sido

diagnosticados como DBP y se clasificaron como leve, moderado o severo, de acuerdo a los requerimientos de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida. Se excluyó a los neonatos con malformaciones congénitas y/o cardiopatías congénitas. Se diseñó una ficha de recolección de datos, que contiene las variables consideradas como necesarias para resolver los objetivos planteados en la investigación. Después de obtener las variables, se procedió a crear una base de datos en Epi-Info, con el cual se analizaron los datos como la distribución de frecuencias y medición en porcentajes, se aplicaron medidas de tendencia central y de dispersión, y se comparan las variables y sus porcentajes por medio de las pruebas de Chi² (chicadrado) y T, respectivamente. Realizado dentro del marco ético que recomienda la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont, y la Resolución 8430 de 1993 de Colombia. El estudio fue evaluado y aprobado por los Comité de ética de la Universidad del Valle y del HUV de Cali, Colombia.

RESULTADOS

Durante el período abril–diciembre de 2008, ingresaron 1501 neonatos a CIRENA del HUV, de los cuales 48 desarrollaron DBP, con una proporción para CIRENA del 3,2%. De acuerdo al peso, la distribución correspondió a los <1000 gr el 43,8%; entre 1001-1500 gr el 52,1%, y >1500 gr el 4%.

VARIABLES MATERNAS. Se encontró que el 64.6% de ellas tenían menos de 25 años; con un promedio de 23,1±7,2) años; 3 de cada 4 madres no tenían un control prenatal adecuado, y el 75% de las madres realizaron menos de 4 controles prenatales (Tabla 1).

VARIABLES NEONATALES. Encontramos la edad gestacional promedio calculada por Ballard de 28,7±1 semanas. El peso promedio de nacimiento de los que desarrollaron DBP fue de 1070,6±228 gr y el 95% de los neonatos tenían peso <1500 gr al nacer. Cuatro de cada un RN con DBP, fueron mujeres. No se encontró ningún caso de muerte secundario a esta patología y tampoco se encontró que algún neonato haya recibido esteroides postnatales (Tabla 2).

TRATAMIENTO. Recibieron surfactante pulmonar el 85% de los neonatos, de los cuales, el 24% requirió de una segunda dosis. El 41,7% de los neonatos no recibió esteroides prenatales; y los que lo recibieron, sólo al 60% se le aplicó una segunda dosis. Una mayor proporción de neonatos con DBP moderada y severa, no recibieron esteroides prenatales. El 86% de los

Tabla 1
Características de las madres de los neonatos con DBP de CIRENA del HUV
Cali, Colombia. 2008

Características maternas	N	%
Control prenatal < de 4	36	75
De 4 a 8 controles	12	25
Recibió esteroides prenatales	20	41,7
No recibió esteroides	20	41,7
Sin dato	8	16,7
Edad materna de 13-18 años	17	35,4
Madres de 19-24 años	14	29,2
Madres de 25-30 años	8	16,7
Madres de 31-36 años	6	12,5
Madres mayores a 37 años	3	6,3

neonatos requirieron de ventilación mecánica desde su ingreso, y tan solo el 4% recibió oxígeno sin soporte ventilatorio ni CPAP nasal. El 60% de los que requirieron CPAP nasal al inicio tuvieron que ser colocados en ventilación mecánica. El 43,8% de los neonatos con DBP requirió oxígeno domiciliario y el

Tabla 2
Características de los neonatos con DBP de CIRENA del HUV
Cali, Colombia. 2008

Características neonatales	N	%
Sexo femenino	18	37,5
Sexo masculino	30	62,5
Peso <1000 gr	21	43,8
Peso entre 1000-1500 gr	23	52,1
Peso >1500 gr	2	4,2
Infección positiva	15	31,3
Infección negativa	33	68,8
DBP leve	15	31,3
DBP moderada	27	56,3
DBP severa	6	12,5
Requerimiento de O ₂ en casa	21	43,8
No requerimiento de O ₂ en casa	27	56,3

56,3% no lo requirió, evidenciado el alto porcentaje de bebés con este diagnóstico que requieren de oxígeno domiciliario y necesidad de monitoreo ambulatorio.

Severidad. Encontramos que el 31% de los RN estudiados desarrolló DBP leve, el 56,3% moderada y el 12,5% severa.

Asociación con ductus arterioso persistente. La presencia de Ductus arterioso persistente (DAP) en los niños con DBP evidenció una frecuencia del 47,9%, requiriendo cirugía el 54,5% (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP), se ha convertido en una complicación muy importante del cuidado intensivo neonatal y es la forma más común de enfermedad pulmonar crónica en los neonatos⁶. Los factores de riesgo, el diagnóstico y el desarrollo de DBP han cambiado, ya que gracias a la introducción de nuevas modalidades terapéuticas como la terapia de reposición con surfactante, los corticoides prenatales, la ventilación y el equipo de estrategias han mejorado de un modo significativo la evolución de muchos prematuros gravemente enfermos y de los neonatos a término.

La DBP fue descrita por Northway en 1967 como un síndrome grave de lesión pulmonar en los recién nacidos (RN) prematuros que recibían ventilación mecánica y concentraciones elevadas de oxígeno inspirado. En sus publicaciones la describen caracterizada por presentar hallazgos de marcada inflamación, edema, fibroproliferación e hiperplasia celular con destrucción del septo alveolar y eventual fibrosis. Adicionalmente fue reportada la hiperplasia muscular alrededor de los bronquios y bronquiolos, con un incremento en el número de células cuboidales, hipertrofia de las glándulas

Tabla 3
Ductus arterioso persistente en neonatos con DBP de CIRENA del HUV
Cali, Colombia. 2008

Cierre del DAP	N	%
Cierre espontáneo	3	14
Farmacológico	7	32
Quirúrgico	12	55

submucosas, excesiva producción de moco y metaplasia escamosa de la mucosa. El lecho vascular también sufre una hipertrofia muscular, fibrosis e hiperplasia de las células endoteliales con una disminución total del número de arterias^{7,8}.

Sin embargo, los RN analizados en ese tiempo eran niños relativamente grandes y maduros, en comparación con los que se ventilan sistemáticamente hoy en día, por lo que actualmente se le denomina la nueva DBP a la forma en que hoy se presenta esta enfermedad. La nueva DBP describe el retraso en el desarrollo pulmonar, que es prominente en esta nueva forma de enfermedad en los lactantes de extremado bajo peso al nacer y se caracteriza clínicamente por un pulmón denso o brumoso, con una persistente necesidad de oxígeno que lentamente se resuelve, menor reactividad de las vías aéreas y menor hipertensión pulmonar en relación con el pasado. En las vías respiratorias se evidencia mínima lesión o fibrosis pero una importante disminución de la septación alveolar y del desarrollo normal de la microvasculatura⁹⁻¹⁰.

En el 2001, la NHLBI (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) definió los criterios actuales de DBP y los diferenció según la edad gestacional (EG) de los RN, con corte en las 32 semanas. En los mayores de esa edad, el criterio diagnóstico de DBP es la necesidad de O₂ o de

apoyo ventilatorio a las 36 semanas de edad gestacional corregida (EGC); si el RN tiene más de 32 semanas de EG, se habla de necesidad de O₂ o de apoyo ventilatorio a los 56 días de vida o al alta. En ambos grupos se clasifica la DBP en leve, moderada y grave, según el requerimiento de oxígeno. Tanto en los menores como en los mayores de 32 semanas, la DBP es leve si tienen requerimiento de oxígeno *mayor de 21% por más de 28 días* pero no en el tiempo de la evaluación o a la salida; moderada, si el requerimiento de oxígeno es mayor de *21% por más de 28 días* y menor de 30% en el tiempo de la evaluación o a la salida; y grave, si este requerimiento de oxígeno es mayor de *21% por más de 28 días* y además es mayor de 30% o necesita apoyo ventilatorio en el tiempo de la evaluación o a la salida⁹⁻¹⁰. Estas nuevas definiciones no tienen en cuenta los cambios radiológicos por los problemas de interpretación que puedan tener (Tabla 4).

La incidencia de DBP, definida como dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual (PMA), es cerca del 30% de RN con peso <1000 gr y en los lactantes con un peso al nacer que oscila entre 500 y 1500 gr es entre 3 y 43% en los distintos *National Institute of Child Health and Human Development*

Tabla 4

Definición y clasificación sugerida de DBP por los National Institutes of Child Health and Development/National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Disease Workshop

	Edad gestacional	
	< 32 semanas	>32 semanas
Tiempo de evaluación	36 ss de EGC o a la salida	>28 d pero < 56 días postnatales o a la salida
Severidad de la BPD (Tratamiento con oxígeno > 21% por más de 28 días más:)		
Leve	Respira aire ambiente a las 36 ss de EGC o a la salida	Respira aire ambiente a los 56 días de edad postnatal o a la salida
Moderada	Necesidad de una FiO ₂ <30% a las 36 ss de EGC o a la salida	Necesidad de una FiO ₂ <30% a los 56 días de edad postnatal o a la salida
Severa	Necesidad de una FiO ₂ >30% y/o VPP o CPAP a las 36 ss de EGC o a la salida	Necesidad de una FiO ₂ >30% de y/o VPP o CPAP 56 días de edad postnatal o a la salida

Tomado de Jobe AH and Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-1729

Neonatal Research Network. Aunque los casos BPD descritos por Northway ocurrieron en lactantes relativamente maduros, hoy en día la BPD es muy poco frecuente en niños nacidos después de las 32 semanas de gestación¹⁰.

La frecuencia de DBP encontrada en este estudio para CIRENA del HUV, fue de 3,2% de acuerdo al peso la distribución correspondió a los <1000 gr 43,8% y entre 1001-1500 gr el 52,1%, cifras un poco más altas a las registradas en la literatura latinoamericana en la que se establece que esta enfermedad afecta al 23% de los <1000 gr y en publicaciones europeas para este grupo de peso llega al 15,9% de los RN admitidos en las UCI neonatales^{11,12}.

El control prenatal tiene como objetivo una oportuna identificación y un manejo adecuado de los factores de riesgo obstétricos, permitiendo un diagnóstico temprano de diferentes enfermedades, lo cual beneficia la salud materna y fetal, específicamente en pacientes clasificadas como de alto riesgo obstétrico¹³. Así es importante resaltar el bajo índice de control prenatal adecuado de los neonatos con DBP, el 75% (36) realizaron menos de 4 controles prenatales y el 25% (12) realizaron más de 4 controles prenatales, con un promedio de 1.7±2.0.

No se han identificado factores aislados como causa de la DBP, su origen es multifactorial y puede depender de la naturaleza de la lesión, de los mecanismos de respuesta o de la incapacidad del neonato para responder apropiadamente a la lesión¹⁴.

Debido a que la BPD se produce casi exclusivamente en RN prematuros que han recibido ventilación mecánica y oxigenoterapia; la prematuridad, el trauma mecánico y la toxicidad generada por el oxígeno han sido implicados como factores cruciales en la patogenia de la BPD^{15,16}.

En los neonatos con DBP descritos en esta investigación se encontró que el 10,4% (5) recibieron tratamiento inicial con CPAP, el 4,2% (2) con solo oxígeno y el 85,4% (41) con ventilación mecánica, factores estos descritos en diversas publicaciones como de riesgo ya que alteran el desarrollo pulmonar inhibiendo el proceso de alveolarización, que en un pulmón inmaduro le resulta difícil generar una respuesta respiratoria requerida, produciendo una mayor necesidad de oxígeno y ventilación mecánica con estímulo de mayor

inflamación aumentando el daño estructural pulmonar y el desarrollo de la DBP.

Otros factores que parecen desempeñar un papel importante en la patogénesis incluyen; inflamación (sola o asociada a la infección), edema pulmonar como resultado de un ductus arterioso permeable (DAP) o al exceso de administración de líquidos, deficiencias en la nutrición¹⁷⁻¹⁹. De los RN con DBP es este estudio, el 31,3% (15) presentó infección con cultivo positivo y el 68,8% (33) no presentó infección. De los RN el 47,9% (23) presentó DAP y el 52,1% (25) no. El cierre del ductus arterioso se realizó en 22 de estos pacientes así: el 13,6% (3) cerró espontáneamente, el 31,8% (7) se cerró farmacológicamente y el 54,5% (12) lo hizo de forma quirúrgica.

La inflamación en la patogénesis de la DBP es muy importante y parece ser la responsable de la aparición de DBP en una pequeña población de lactantes que no han sufrido grave enfermedad pulmonar subyacente. Las infecciones se asocian con un marcado aumento en el riesgo de desarrollar DBP, lo que es aún más pronunciado cuando la infección se produce simultáneamente con un DAP. Ahora hay cada vez más pruebas de que las infecciones maternas, específicamente corioamnionitis, se asocian con un mayor riesgo de la DBP^{20,21}.

Debido al importante papel que juega la extrema prematuridad en el desarrollo de la DBP, es necesaria su prevención como el principal manejo para evadir la enfermedad. Sin embargo, otros tratamientos pueden ayudar a disminuir la incidencia de la enfermedad o la severidad de la misma.

La administración de glucocorticoides prenatales promueve la maduración del sistema de surfactante y disminuye los riesgos de SDR. Sin embargo, recientes estudios demuestran que no hay sustanciales beneficios en cuanto al desarrollo de DBP²². Los neonatos evaluados en la investigación de CIRENA del HUV, se encontró que recibieron esteroides prenatales el 41,7% de los que desarrollaron DBP. Los corticosteroides postnatales son controvertidos y, en general, no se recomienda debido a la preocupación sobre los efectos adversos en el neurodesarrollo. En esta investigación ningún neonato recibió esteroides postnatales.

En cuanto a la terapia con surfactante, esta mejora significativamente la mecánica pulmonar y protege al pulmón del daño inducido por la ventilación, lo que disminuye la severidad y mortalidad del SDR, sin embargo, ésta tampoco afecta la incidencia de la DBP. En esta investigación el 85.4% de los RN que desarrollaron DBP recibieron surfactante pulmonar.

En conclusión, aunque se han hecho progresos en la prevención y tratamiento de esta patología, el problema persiste de forma importante, es por esto que existe interés en investigar factores básicos de la biología (desarrollo pulmonar, identificación de biomarcadores, genética) y farmacoterapia buscando alternativas para mejorar los resultados de los niños con esta complicación propia de la prematuridad²³. La frecuencia de DBP en <1500 gr encontrada en el presente estudio es mayor a lo reportado en la literatura, lo que obliga a investigar con estudios futuros, factores asociados a su alta frecuencia. La edad gestacional menor de 32 semanas, el tener un peso al nacer 1500 gr y el desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria, son características comunes de todos los niños que desarrollaron DBP. El control prenatal adecuado, la aplicación de esteroides prenatales y la terapia de reposición con surfactante, fueron características que tuvieron un comportamiento diferente entre el grupo de RN con DBP severa-moderada y el grupo de RN con DBP leve. Se requieren estudios comparativos que evalúen las variables de confusión encontradas, para comprobar la contribución independiente de cada una de ellas. La baja proporción de gestantes sin o con inadecuado control prenatal representa un hallazgo que preocupa y alerta a las autoridades de salud pública para adelantar esfuerzos para mejorar este indicador que impacta en la salud materno-infantil.

REFERENCIAS

1. Kair LR, Leonard DT, Anderson JM. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Rev* 2012; 33: 255-263
2. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *NEJM* 2007; 357: 1946-1955
3. Cunha GS, Filho FM, Ribeiro JD. Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79:550-556.
4. Hernández L, Tellez JF, Salinas V, Zapata JA. Factores de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 461-469
5. Torres J, Palencia D, Sánchez DM, García J, Rey H, Echandía C. Programa Madre Canguro: primeros resultados de una cohorte de niños seguidos desde la unidad neonatal hasta la semana 40 de edad postconcepcional. *Colomb Med* 2006; 37: 96-101
6. Arvery G, Fletcher M, MacDonald M. Neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido. Editorial Médica Panamericana S.A.: Buenos Aires. Quinta edición. 2001: 512
7. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia. NEJM* 1967; 276: 357-368
8. Coalson JJ. Pathology of chronic lung disease of early infancy. In: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic lung disease of early infancy*. New York: Marcel Dekker 2000: 85-124
9. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Sem Neonatol* 2003; 8: 63-71
10. Jobe AH, Bancalari E. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 10: 1755-1756.
11. Tapia JL, Agost, D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, Musante G, Zegarra J, Estay A, Ramírez R, Neocosur Collaborative Group. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol*. 2002; 22:2-7.
12. Gagliardi L. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2007; 21: 347-353
13. Herrera JA. Evaluación del riesgo obstétrico en el cuidado prenatal. *Colomb Med* 2002; 33: 21
14. Vosdoganes P, Lim R, Moss TJM, Wallace EM. Cell Therapy: A Novel Treatment Approach for Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2012; 130: 727-737
15. Greenough A. Long-term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology* 2008; 93: 324-327
16. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JS. Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in very Low Birth Weight Newborns Treated with Mechanical Ventilation in the First Week of Life. *J Trop Pediatr Advance Access originally published online on May 31, 2005*
17. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107: 1-8
18. Taghizadeh A, Reynolds ED. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976; 82: 241-264
19. Northway Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia: thirty-three years later. *Pediatric Pulmonol* 2001; Suppl. 23: 5-7
20. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210-215
21. Clyde J. Wright and Haresh Kirpalani Targeting Inflammation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: Can New Insights Be Translated Into Therapies? *Pediatrics* 2011; 128: 111-126
22. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 709-717
23. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia *Pediatrics* 2009; 123: 1562-1573