

# Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión bibliográfica

Elías Duck Hernández,\* Pedro Juan Cullen Benítez,\*\* Eugenio Salgado Ruiz,\*\* Beatriz Guzmán Cisneros\*

## RESUMEN

La displasia broncopulmonar se define como la dependencia de oxígeno a los 28 días postnatales. Tiene una incidencia de 20 a 60% y son factores predisponentes la prematuridad, el peso bajo al nacimiento, la persistencia del conducto arterioso y los procesos inflamatorios. En la lesión que se observaba en la era presurfactante, conocida como clásica, hay inflamación, hipertrofia de músculo liso y fibrosis; la lesión observada con los nuevos tratamientos se conoce como «nueva displasia» y tiene menos fibrosis pero más metaplasia y reducción de lecho vascular. La gravedad clínica de los pacientes con displasia se puede determinar por la frecuencia y dificultad respiratoria, los requerimientos de oxígeno y la tasa de crecimiento. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas disminuyendo el daño en tres etapas: prevención, tratamiento de la displasia en evolución y de la displasia establecida. Para lograr los objetivos se usan estrategias ventilatorias, terapia antioxidante, estrategia nutricional integral y otros medicamentos. Algunos pacientes se egresan con oxígeno y otros medicamentos pero no todos requieren monitor. Los pacientes con displasia tienden a hospitalizarse por infecciones respiratorias en los primeros dos años y suelen tener problemas para el crecimiento y el desarrollo.

**Palabras clave:** Displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica, prematuridad, ventilación mecánica, virus sincicial respiratorio.

**Nivel de evidencia:** IV

## *Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants, a review of literature*

### ABSTRACT

*Bronchopulmonary dysplasia is defined as the oxygen dependency beyond the 28 days after birth. The incidence is between 20 and 60% and the main risk factors are prematurity, low birth weight, persistent ductus arteriosus, and any inflammatory process. The pathologic damage seen in the pre surfactant era, called «classic dysplasia» has inflammation, smooth muscle inflammation and fibrosis; the damage observed with the new therapies is called «new dysplasia» and is characterized by less fibrosis but more metaplasia and reduced vascular development. The clinical severity of patients with dysplasia is based on respiratory work, oxygen requirements and growth rate. The objective of the treatment is to reduce the symptoms in three stages: prevention, treatment of evolving dysplasia, and treatment of established dysplasia. Some patients are discharged home with oxygen and other medications but no all require home monitors. During the first 2 years, patients with dysplasia tend to hospitalization for respiratory tract infections and they usually have problems with growth and development.*

**Key words:** Bronchopulmonary dysplasia, chronic lung disease, prematurity, mechanical ventilation, sincicial respiratory virus.

**Level of evidence:** IV

\* Hospital Ángeles Lomas.

\*\* Hospital Español.

Recibido para publicación: 09/03/11. Aceptado: 02/04/12.

Correspondencia: Dr. Pedro Juan Cullen Benítez.

Eugenio Sue 355, Consultorio 107. Colonia Polanco Reforma. CP. 11550, México. D.F.

www.neopediatria.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

### Abreviaturas:

CPAP: Presión continua de la vía aérea

DBP: Displasia broncopulmonar

EPC: Enfermedad pulmonar crónica

HTAP: Hipertensión arterial pulmonar

MBP: Muy bajo peso

NICHD: National Institute of Health of Child and Human Development

ON: Óxido nítrico

PCA: Persistencia del conducto arterioso

PEEP: Presión al final de la espiración

ROP: Retinopatía del prematuro

SDGC: Semanas de gestación corregida

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria

VM: Ventilación mecánica

VSR: Virus sincicial respiratorio

## DEFINICIÓN

Originalmente descrita por Northway en 1967, se definió a la DBP como la dependencia de oxígeno para tratar la hipoxemia y la presencia de anomalías radiográficas que permanecen después de los 28 días postnatales.<sup>1</sup> El término EPC se refiere a pacientes que tienen dependencia de oxígeno después de las 36 SDGC o postmenstruales.<sup>2</sup>

En el NICHD en 2001 se estableció como definición por consenso a la inhabilidad para mantener saturación de oxígeno superior al 90% con aire ambiente.<sup>3</sup> En el *cuadro I* se señala la clasificación propuesta por Walsh y colaboradores en la que se detalla cuándo se considera leve, moderada o grave de acuerdo con la edad gestacional del paciente.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de DBP en recién nacidos con peso menor de 1,500 g al nacimiento es del 20 al 40% y en menores de 1,000 g es del 40 al 60% en el Instituto Nacional de Perinatología.<sup>4</sup> De los prematuros con MBP (menores a 1,500 g), 30 a 50% requieren oxígeno a los 28 días y a las 36 SDGC la dependencia baja del 4 al 30%. De los que pesan entre 500 y 750 g, la incidencia de DBP es del 52% y va reduciéndose hasta ser del 7% en aquellos con peso entre 1,250 y 1,500 g (*Figura 1*).<sup>5</sup> Cuando requieren surfactante y ventilación mecánica, la incidencia sube al 60% y a las 36 SDGC al 30%.<sup>2</sup>

Estudios epidemiológicos para identificar los factores de riesgo para DBP han detectado que predisponen de manera contundente el peso extremadamente bajo, la prematuridad, la presencia de conducto arterioso sintomático y las infecciones sistémicas, especialmente las nosocomiales.<sup>6,7</sup>

## PATOGÉNESIS

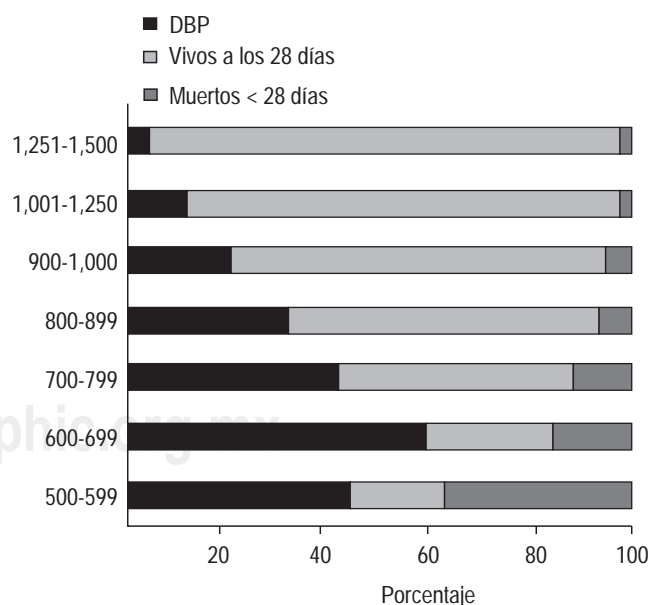
La DBP tiene un origen multifactorial. La prematuridad por sí misma es un factor de riesgo decisivo pero no el único, y la gravedad de la displasia en un prematuro es determinada por otros factores. Bhering y colaboradores estudiaron de manera prospectiva en 247 recién nacidos de MBP los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de DBP y encontraron que la edad gestacional menor a 30 semanas aumenta el riesgo hasta cuatro veces, la ventilación mecánica por más de dos días es tan importante que evitándola se reduce el riesgo de DBP en el 95%, la persistencia de conducto arterioso (PCA) en la primera semana de

vida aumenta 3.9 veces el riesgo de DBP y la pérdida de más del 15% del peso corporal a los siete días de vida aumenta el riesgo casi tres veces.<sup>8</sup>

La propuesta de patogénesis desarrollada por Anita Bhandari (*Figura 1*) y colaboradores es la más consistente hasta este momento. En ella, factores que activen un proceso inflamatorio como barotrauma, volutrauma, hiperoxia, edema pulmonar y sepsis aumentan la presencia de citosinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El desbalance de estas últimas a favor de la inflamación llevará a lesión pulmonar que al ser reparada causa fibrosis y una vascularización y alveolización anormales.<sup>9</sup> Esto, aunado a una septación anormal en el desarrollo alveolar, conlleva a una menor superficie alveolar y una relación arterioalveolar alterada.<sup>3</sup>

La HTAP causada por hipoxia crónica también contribuye a la DBP. En modelos animales se ha identificado proliferación de fibroblastos en la adventicia que proliferan hacia la capa muscular.<sup>10</sup> La relación entre el desarrollo vascular y la septación inadecuada aún no se comprende bien.<sup>9</sup>

Aun reduciendo todos los factores de riesgo al mínimo, hay bebés que desarrollan una DBP moderada o hasta severa, lo que sugiere que hay un factor genético que contribuye. En el modelo propuesto por Bhandari y colaboradores, el balance de las citosinas pro y anti-



**Figura 1.** Supervivencia neonatal e incidencia de DBP según el peso al nacer. Adaptado de Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.

inflamatorias, así como la fibrosis y alveolización anormal dependen en gran medida del componente genético (Figura 2).<sup>9</sup> La heredabilidad de la DBP fue inicialmente propuesta con base en disparidades raciales en su incidencia y reforzada después por estudios en gemelos demostrando susceptibilidad genética en al menos la mitad de los casos. Se ha encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), un potente inductor de inflamación, se encuentra aumentado en los bebés que después desarrollan displasia y se ha demostrado parcialmente que la inhibición de los alelos que contribuyen a su formación reducen el riesgo de DBP. De la misma manera, están asociados a DBP la delección del gen de la proteína SP B de surfactante pulmonar; y la deficiencia de la proteína manosa de unión a lecitina, involucrada en la inmunidad innata, ocasionada por alteraciones en el gen MLB2. Por su parte, al estimular el gen VEGF-460 se reduce el riesgo de DBP ya que produce el factor de crecimiento endotelial vascular, que promueve la angiogénesis y previene el daño alveolar.<sup>11</sup>

**PATOLOGÍA**

La DBP es producto de factores genéticos combinados con factores ambientales. En la era pre surfactante, los factores ambientales eran principalmente las altas presiones de la VM y el oxígeno en altas concentraciones. En la actualidad, debido al uso de esteroides prenatales, surfactante y modas ventilatorias innovadoras como la

hipercapnia permisiva, la VM ya no es tan agresiva ni tan prolongada y se usa menos oxígeno pero la edad gestacional de tiende a ser menor. Es por esto que a la lesión que se veía en los niños de la era pre surfactante, conocida como «DBP clásica» es diferente a la actual, que se ha denominado «nueva DBP».<sup>12</sup> En la lesión clásica hay inflamación de la vía aérea, hipertrofia del músculo liso y fibrosis del parénquima.<sup>13</sup> En la lesión «nueva» en cambio, se observa menos fibrosis e hipertrofia de músculo liso pero hay metaplasia epitelial y una reducción del lecho vascular pulmonar.

Los niños con las formas nuevas pueden inicialmente requerir escaso apoyo ventilatorio con bajas concentraciones de oxígeno pero cualquier exposición a un agente nocivo (infección, conducto arterioso, sobrecarga hídrica, etcétera.) afecta el proceso de crecimiento de vasos y alveolos, lo representa una detención del desarrollo pulmonar. La «hipótesis vascular» plantea que hay una disrupción en la angiogénesis en periodos críticos del desarrollo pulmonar afectando la alveolización lo que contribuye a la hipoplasia pulmonar.<sup>14</sup>

**ASPECTOS CLÍNICOS**

El diagnóstico de DBP es fundamentalmente clínico. Las sibilancias, estertores y taquipnea con retracciones son comunes y debido a que hay una alteración en la relación ventilación-perfusión y un incremen-

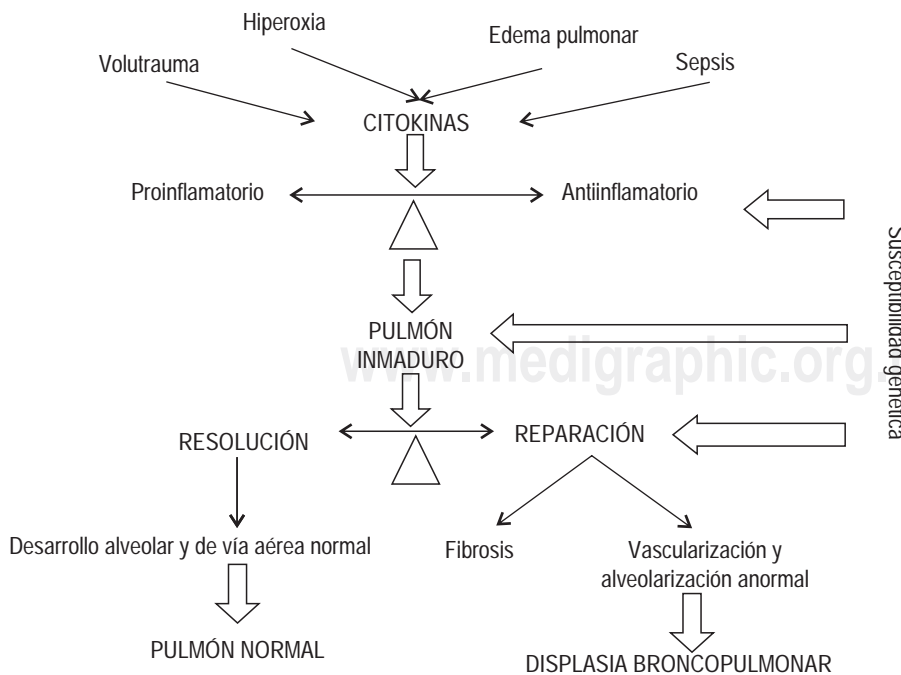


Figura 2. Patogénesis de la DBP. Adaptado de Bhandari A. Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 73-77.

to en el espacio muerto, suele haber hipoxemia e hipercapnia. Estas características se ven exacerbadas cuando hay edema pulmonar, infecciones o insuficiencia cardíaca derecha.<sup>2</sup>

De acuerdo con los trabajos de la NICHD, se hizo un sistema de puntaje que debe usarse a los 28 días postnatales y a las 36 SDGC corregidas para clasificar la gravedad de la DBP basado en cinco criterios clínicos (*Cuadro II*): frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria, requerimientos de  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$  y tasa de crecimiento.

Radiográficamente Northway describió cuatro etapas de la DBP: I-síndrome de dificultad respiratoria (SDR), II- infiltrado difuso, III-patrón intersticial, IV-atrapamiento de aire, hiperlucidez local alternada con opacidad difusa; estas etapas corresponden con la progresión natural desde el SDR hasta el patrón patológico con metaplasia, atelectasias e hipertrofia muscular peribronquial y perivascular. Pero las for-

mas leves o de la «nueva» DBP tienen un patrón diferente.<sup>2</sup> Más tarde Edwards y cols. elaboraron una clasificación para la severidad de la DBP con base en los hallazgos radiográficos (*Cuadro III*) que tiene una buena correlación a los 28 días postnatales con el puntaje clínico, la duración de ventilación mecánica y oxígeno.<sup>15</sup> Recientemente se desarrolló un sistema que utiliza la tomografía axial computada de tórax para definir la gravedad de la DBP. Al compararlo con el sistema de Edwards de hallazgos radiográficos, el de tomografía tiene mejor correlación clínica a las 36 SDGC por lo que es útil para antes del egreso, pero ninguno de los dos sirve para pronóstico.<sup>16</sup>

El efecto de la DBP sobre el crecimiento y el desarrollo son problemas reconocidos desde hace tiempo. Varios estudios demuestran que esta condición provoca un incremento en la demanda de energía así como una subutilización de la misma. Se ha encontrado que entre las dos y las cuatro semanas de

**Cuadro I.** Clasificación de la definición de displasia broncopulmonar.<sup>3</sup>

Edad gestacional al nacimiento	< 32 SDG	> 32 SDG
Momento de evaluación	A las 36 SDGC o al egreso, lo que llegue primero	Después de 28 días y antes de 56 DPN o al egreso, lo que llegue primero
DBP Leve	Oxígeno > 21% a los 28 DPN más: Respirando aire ambiente a las 36 SDGC o al egreso, lo que llegue primero	Respirando aire ambiente a los 56 DPN o al egreso, lo que llegue primero
DBP moderada	Necesidad de oxígeno < 30% a las 36 SDGC o al egreso, lo que llegue primero	Necesidad de oxígeno < 30% a los 56 DPN o al egreso, lo que llegue primero
DBP Severa	Necesidad de oxígeno > 30% o presión positiva (VMPP o CPAP) a las 36 SDGC o al egreso, lo que llegue primero	Necesidad de oxígeno > 30% o presión positiva (VMC o CPAP) a los 56 DPN o al egreso, lo que llegue primero

SDGC = semanas de gestación corregidas; DPN = días postnatales; VMC = ventilación mecánica con presión positiva; CPAP = presión positiva continua de la vía aérea.

**Cuadro II.** Puntaje clínico para displasia broncopulmonar. Adaptado de los trabajos de los NICHD.<sup>15</sup>

Variable	Puntaje			
	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	< 40	40 - 60	61 - 80	> 80
Dificultad respiratoria (retracciones)	0	Leve	Moderada	Grave
Requerimiento de $\text{FiO}_2$ (% para mantener $\text{SPO}_2 > 90\%$ )	21	21 - 30	31 - 50	> 50
$\text{PCO}_2$ (mmHg)	< 45	45 - 55	56 - 70	> 70
Tasa de crecimiento (g/día)	> 25	15 - 24	5 - 14	< 5

Cuadro III. Sistema de puntaje para la severidad radiográfica de DBP.

Variable/puntaje	0	1	2
Anormalidades cardiovasculares	Ninguna	Cardiomegalia (ICT > 0.5)	Cardiomegalia importante (ICT > 0.6), HV derecha o engrosamiento de la AP
Hiperexpansión	Cuenta de costillas anteriores y posteriores <sup>§</sup> de 14 o menos	Cuenta de costillas anteriores y posteriores de 14 a 16	Cuenta de costillas anteriores y posteriores de 16.5 o más, abatimiento de HD o diafragma cóncavo en vista lateral
Enfisema	No se observan áreas focales	Zonas radiolúcidas esporádicas	Una o más bulas
Anormalidades fibroso/intersticiales	No se observa	Algunas zonas de densidad anormal, prominencia intersticial	Muchas zonas anormales; bandas fibróticas

ICT = Índice cardiorácico; HV = Hipertrofia ventricular; AP = Arteria pulmonar; HD = Hemidiafragmas.

<sup>§</sup> La cuenta de costillas anterior y posterior debe ser a partir del domo del hemidiafragma derecho.

edad los niños con DBP consumieron menos energía y proteínas, lo que se demostró por un menor crecimiento y menor depósito de grasa y músculo nuevos. Además se ha visto que hay una falla en el crecimiento posterior al alta en el 30 al 67% de los pacientes con DBP y que esto se reduce en aquellos que se llevan oxígeno a casa. El desarrollo también se ve afectado hasta en un 68% de los egresados de terapia intensiva neonatal con DBP; esto ya se había estudiado desde principios de los años 90, cuando se observaron problemas neuromusculares, pobre desarrollo y menor crecimiento cefálico. Al evaluar el IQ de niños que fueron prematuros con y sin DBP comparado con niños de término, se observó que no hay diferencia significativa entre prematuros con y sin DBP, pero sí hubo diferencia entre quienes tuvieron DBP y los niños de término.<sup>17</sup>

Los prematuros extremos suelen tener problemas importantes con la alimentación oral y esto puede ser aún mayor en aquellos con displasia. Estos problemas incluyen eventos apnéicos, desaturación y dificultad respiratoria durante la alimentación. Se ha observado que entre mayor sea la severidad de la displasia, la desaturación durante la alimentación es mayor y ésta tiende a repetirse por más tiempo, lo que a su vez se relaciona directamente con una falla del crecimiento.<sup>18</sup>

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en la BDP es manejar los síntomas que la caracterizan, mejorando la función pulmonar, reduciendo el daño y la inflamación, manteniendo una adecuada oxigenación y facilitando el crecimiento pulmonar. Muchas de las estrategias y medicamentos que se usan tienen efectos deletéreos en otros aspectos del paciente.<sup>2</sup>

Para lograr estos objetivos, se recurren actualmente a diferentes terapias entre las que se incluyen estrategias ventilatorias, CPAP, suplemento de oxígeno, metilxantinas, vitamina A, esteroides, diuréticos, beta agonistas, anticolinérgicos, inmunizaciones y una estrategia nutricional integral.<sup>9</sup>

La DBP es una enfermedad progresiva y cambiante y el tratamiento óptimo depende de la etapa en que se encuentre. El Grupo de Displasia ha encontrado útil conceptualizar tres etapas:

- Etapa 1: prevención de la BPD.
  - Perinatal: antes del nacimiento y hasta los cuatro días de edad.
  - Postnatal temprano: hasta los siete días de edad.
- Etapa 2: tratamiento de la DBP en evolución.
  - De los siete a los 14 días.
- Etapa 3: tratamiento de la DBP establecida.
  - Iniciando a los 28 ± 7 días.

En la etapa 1, en la cual empieza el daño inflamatorio, las terapias se enfocan en corticosteroides antenatales y postnatales, antioxidantes y otras estrategias antiinflamatorias.<sup>19</sup> Un estudio retrospectivo reciente demuestra que la DBP puede reducirse siendo cauteloso en el manejo de líquidos especialmente en los primeros cuatro días, manteniendo PaO<sub>2</sub> por debajo de 70 mmHg después del cuarto día y tratar la PCA lo antes posible.<sup>20</sup> Se han intentado muchas estrategias preventivas y hasta el momento sólo la vitamina A tiene eficacia demostrada pero estrategias como la hipercapnia permisiva y el CPAP nasal ya han dado buenos resultados; hay otras terapias que aún les falta demostrar su seguridad y efectividad como el óxido nítrico inhalado y el «reemplazo fisiológico» de hidrocortisona.<sup>21</sup> Haciendo un análisis



de la fisiopatología molecular de la DBP se ha propuesto que el reemplazo de la proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PTHrP) podría prevenir la enfermedad pero aún faltan pruebas incluso en animales.<sup>22</sup>

En la segunda etapa, el objetivo es abortar el desarrollo de la DBP que esta en curso. Para ello se intenta limitar la inflamación y la acumulación de líquido intersticial mediante corticoesteroides inhalados, otros agentes antiinflamatorios y diuréticos.

En la etapa 3, la DBP ya esta establecida y predominan la hiperreactividad bronquial, la retención de líquido pulmonar y el defecto en la oxigenación. Suelen usarse corticoesteroides inhalados y sistémicos así como agonistas beta-adrenérgicos.<sup>19</sup>

#### Estrategias ventilatorias

Los pacientes con SDR suelen requerir una presión media de la vía aérea (PMVA) elevada y para evitar mayor daño se recomienda que sea a expensas de ciclados y no de presión. Por ello, el ventilador debe manejarse inicialmente con tiempo inspiratorio corto (0.24-0.4s), ciclados altos (40 a 60/min), presión pico bajo (14-20 cmH<sub>2</sub>O), presión al final de la espiración (PEEP) moderado (4-6 cmH<sub>2</sub>O) y con un volumen corriente bajo (3-6 mL/kg). Posteriormente se ajustan los parámetros para mantener parámetros de gasometría con «hipercapnia permisiva» manteniendo pH entre 7.25 y 7.35 con pCO<sub>2</sub> de 45 a 55 mmHg en etapa temprana y de 50 a 65 mmHg en etapa tardía.<sup>9</sup> La hipercapnia permisiva ha demostrado una gran ventaja para reducir no solo el daño pulmonar sino el daño cerebral relacionado a cambios bruscos en la PaCO<sub>2</sub>.<sup>23</sup>

Una estrategia ventilatoria que se recomienda para prevenir la DBP consiste en dar surfactante de manera temprana, extubar tan pronto como sea posible y pasar a presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) nasal. Hace más de 20 años que en los países escandinavos se usa CPAP nasal con excelentes resultados. De acuerdo con diferentes estudios, el CPAP de puntas cortas es mejor que el de puntas largas. Hay CPAP de flujo variable y de flujo constante; en el primero, se inyecta aire comprimido inmediatamente antes de las puntas nasales logrando un flujo que varía con la etapa de respiración del paciente; el de flujo constante es aquel que se conecta a un ventilador que da presión constante o a un sistema de burbuja. Está demostrado que es más efectivo el de flujo variable, seguido del sistema de burbuja. Hay estudios amplios que demuestran que el uso rutinario de CPAP nasal

posterior a la aplicación de surfactante reduce la incidencia de DBP muy significativamente.<sup>24</sup>

El uso de oxígeno en los prematuros de MBP siempre ha sido controvertido ya que se requiere tener un nivel óptimo de oxígeno en los tejidos pero su toxicidad es bien conocida como causante de retinopatía del prematuro (ROP) y de DBP. A la fecha se sabe que usar bajas concentraciones de oxígeno (manteniendo saturaciones del 85 al 89%) no tiene consecuencias en el desarrollo psicomotor ni en las habilidades cognitivas futuras pero aún no esta claro cuál es el nivel que garantiza una menor incidencia de ROP y DBP.<sup>25</sup>

La terapia con óxido nítrico (ON) ha empezado a utilizarse en esta década en dosis bajas (5 a 10 ppm) para reducir incidencia de DBP. El ON, que se produce en el endotelio vascular fetal, promueve el crecimiento y septación alveolar, el desarrollo vascular antes del nacimiento y después inhibe los depósitos de fibrina, promueve vasodilatación y broncodilatación. En modelos animales, el óxido nítrico inhalado (iON) mejora el crecimiento pulmonar y reduce el daño de DBP por hiperoxia. En estudios hechos en humanos, Kinsella y cols. demostraron una reducción de DBP hasta en el 50% al usar iON a 5 ppm en las primeras 48 horas en niños de 1,000 a 1,250 g. Sin embargo, estudios posteriores no han podido demostrar dicha reducción de manera consistente por lo que aún está en estudio.<sup>26</sup>

#### Terapia antioxidante

Diversos medicamentos con funciones antioxidantes conocidas han sido usadas para limitar el daño por DBP, pero pocos han sido los resultados. La vitamina A mantiene la integridad del epitelio respiratorio y se sabe que los prematuros tienen una deficiencia relativa de vitamina A. Estudios amplios han demostrado que la aplicación intramuscular tres veces por semana de 5,000 UI de vitamina A por cuatro semanas en niños menores de 1,000 g reducen significativamente el riesgo de muerte y DBP sin efectos en el desarrollo psicomotor.<sup>27</sup> A pesar de eso, muchos centros perinatales en Estados Unidos aún no usan esta terapia por considerarla de poco beneficio.<sup>28</sup>

La vitamina E tiene efectos antioxidantes bien conocidos pero los estudios sistemáticos no han demostrado beneficios. La superóxido dismutasa (SOD) es una enzima que reduce el daño tisular al evitar la oxidación pero aun los estudios pequeños que se han hecho, no han podido demostrar que reduzca la DBP.<sup>29</sup>

## Inhaloterapia

Los medicamentos agonistas beta como el salbutamol han sido utilizados para prevenir o tratar la DBP pero los metaanálisis demuestran que no reducen mortalidad, dependencia de oxígeno ni duración de la ventilación.<sup>30</sup> El bromuro de ipatropio también ha sido utilizado y hay casos anecdóticos de mejoría pero estudios amplios no muestran beneficio.<sup>29</sup>

### Diuréticos y xantinas

Los diuréticos son ampliamente usados en el tratamiento de DBP ya que el edema es parte del SDR y la DBP. La furosemida es la más utilizado, pero debe tomarse en cuenta que puede causar depósitos de calcio en los riñones y ototoxicidad. Su uso rutinario no reduce la duración de la ventilación mecánica, la duración de hospitalización, ni la incidencia de DBP.<sup>31</sup>

La cafeína y la aminofilina han sido usadas desde hace más de 30 años en el tratamiento de la apnea del prematuro. Recientemente se encontró en un estudio multicéntrico que la cafeína reduce la incidencia de DBP probablemente debido a que disminuye el tiempo de intubación.<sup>32</sup>

### Corticosteroides

Los esteroides antenatales aumentan el riesgo de DBP ya que pueden detener la septación alveolar y el desarrollo de la microvasculatura pulmonar, pero aumentan de manera importante la sobrevida de los prematuros extremos.<sup>33</sup> La dexametasona postnatal en altas dosis ( $> 0.5$  mg/kg/dosis) está asociada a muchos efectos adversos y no ha demostrado mejoría en la DBP pero los tratamientos con dosis bajas ( $< 0.15$  mg/kg/dosis) tiene mejores resultados sobre todo a corto plazo (para extubar) pero aún hay mucha preocupación por los efectos en el desarrollo psicomotor que puede tener.<sup>34</sup> Los esteroides postnatales siempre han sido controvertidos debido a que tienen un claro efecto positivo en la incidencia y la severidad de la DBP pero desde hace más de una década se sabe que tiene efectos negativos en el desarrollo psicomotor. Las guías de la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Europea de Medicina Perinatal coinciden desde 2002 en que sólo deben usarse cuando sea estrictamente necesario y no de manera rutinaria. Desde que surgieron estas guías, ha disminuido el uso de los corticosteroides, pero ha incrementado claramente la incidencia de DBP.<sup>35</sup>

## Nutrición

Los pacientes con DBP tienden a padecer falla de crecimiento. El enfoque de nutrición de estos niños es tan importante como el ventilatorio. Los prematuros extremos que sufren deprivación nutricional temprana tienen un inadecuado crecimiento pulmonar y un mal metabolismo de surfactante. Se recomienda iniciar nutrición parenteral desde las primeras 24 horas por lo menos para evitar catabolismo, esto es con un mínimo de 1.5 g/kg/día de aminoácidos y un aporte de 40 a 50 Kcal/kg/día para progresar hasta 4g/kg/día de aminoácidos y hasta 80-100 Kcal/kg/día. Posteriormente, se intenta alcanzar hasta 110 a 135 Kcal/kg/día con fórmula. Sin embargo, está demostrado que restringir líquidos en la primer semana de vida con un máximo de 80 mL/kg/día reduce la incidencia de DBP.<sup>36</sup>

### Alta y cuidados en casa

El alta de un niño con DBP debe hacerse tan pronto como sea posible para evitar infecciones nosocomiales a las cuales son muy propensos. A veces tiene que irse a casa con oxígeno, inhaloterapia y medicamentos que pueden requerir por semanas o meses. Los padres deben estar entrenados para saber que hacer cuando existan problemas ventilatorios y cuando acudir a urgencias.<sup>2</sup> Se recomienda usar monitor cardiorrespiratorio (de preferencia con grabadora de eventos) en niños que se ven a casa con oxígeno o cualquier otra asistencia ventilatoria.<sup>37</sup> La postura oficial de la ESPGHAN actualmente indica que todo neonato que egresa con peso y talla bajas para su edad corregida debe recibir en casa leche materna fortificada o fórmula con alto contenido calórico-proteico.<sup>36</sup>

## MORBILIDAD Y PRONÓSTICO

En los primeros dos años de vida, se ha observado que hasta 50% los niños que fueron prematuros con DBP se hospitalizan por problemas respiratorios, comparado con 23% de los prematuros que no la tuvieron. Así, la DBP es el factor de riesgo más importante para rehospitalización y para mayor estancia hospitalaria en dicho periodo de vida. A urgencias ingresan por sibilancias, neumonías e infecciones por virus sincitial respiratorio (VSR) en el primer año el 65% y en el segundo año el 81%.<sup>38,39</sup> El riesgo de hospitalización por infección por VSR llega hasta el 13% en los menores de 32 SDG y tanto la incidencia

como gravedad aumenta conforme sea menor la edad gestacional.<sup>40</sup> La aplicación de anticuerpos monoclonales contra el VSR (palivizumab) en el primer año de vida reduce significativamente el riesgo de hospitalización en los prematuros con DBP.<sup>41</sup> En edades posteriores los problemas respiratorios van disminuyendo, pero la incidencia de tos y sibilancias en niños y adolescentes que tuvieron DBP es mayor que en la población general.<sup>42</sup>

Los prematuros de MBP que padecen DBP suelen quedar con secuelas estructurales a nivel pulmonar. Se ha demostrado que estos pacientes tienen las pruebas de función pulmonar alteradas en la adolescencia y que tienen un deterioro más rápido que aquellos que no sufrieron DBP. Lo que es más, el simple hecho de ser prematuro menor de 1,500 g aumenta el deterioro pero éste es significativamente mayor si hubo dependencia de oxígeno a las 36 SDGC.<sup>43</sup> Un estudio reciente demuestra además que aquellos pacientes con deterioro de la función pulmonar en la infancia como consecuencia de la DBP tiene más riesgo de un deterioro en la adolescencia.<sup>44</sup>

El crecimiento se ve afectado de manera importante por la DBP como se ha mencionado antes pero aun después del egreso es un importante factor de riesgo para la falla de crecimiento.<sup>45</sup> A pesar de haber mejorado mucho las prácticas de alimentación enteral y parenteral y otras estrategias que deberían mejorar el crecimiento, solamente se ha visto mejoría en el incremento de peso pero no del crecimiento lineal o cefálico en los niños con DBP.<sup>46</sup>

El desarrollo psicomotor al año de edad de los pre-términos de MBP se ve más afectado en pacientes con displasia en comparación con aquellos sin displasia.<sup>47</sup> Hay factores de riesgo en común para la leucomalacia y la DBP como la edad gestacional y otros riesgos perinatales; pero aun tomando en cuenta estos riesgos, se ha demostrado que la DBP por sí sola aumenta el riesgo de leucomalacia más de dos veces.<sup>48</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

- Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-368.
- Vaucher YE. Bronchopulmonary dysplasia: an enduring challenge. *Peds in Rev* 2002; 23: 349-358.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
- Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zanteno JF, Salinas-Ramírez V, Zapata-Pallagi JA. Factores de riesgo para desarrollo de displasia broncopulmonar neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2002; 59: 461-469.
- Bancalari E, Claure N, Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.
- Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: old problema, new presentation. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 2-3.
- Demirel N, Yagmur Bas A, Zenciroglu A. Bronchopulmonary dysplasia in the very low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2009; 76: 695-698.
- Bhering CA, Mochdece CC, Moreira ME, Rocco JR, Sant'Anna GM. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 163-170.
- Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 73-77.
- Frid M, Aldashev A, Nemenoff R, Higashito R, Westcott J, Stenmark K. Subendothelial cells from normal bovine arteries exhibit autonomous growth constitutively activated intracellular signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2884-2893.
- Lavoie PM, Dubé MP. Genetics in bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 1-5.
- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946-1955.
- Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Fetal Neonatal* 1995; 73: F1-3.
- Pérez PG, Navarro MM. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y largo plazo. *Anales de Pediatría* 2010; 72: e1-e79.
- Toce SS, Farrell PM, Leavit LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984; 138: 581-585.
- Ochiai M, Hikino S, Yaabuchi H, Nakayama H, Sato K, Ohga S, Hara T. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2008; 152: 90-95.
- Abrams SA. Chronic pulmonary insufficiency in children and its effects on growth and development. *J Nutr* 2001; 131: 938S-941S.
- Li-Yi Wang, Hong-Li Lou, Wu-Shiun Hsieh, Chyong-Hsin Hsu, Hui-Chin Hsu, Pei-Shan Chen et al. Severity of bronchopulmonary dysplasia and increased risk of feeding desaturation and growth delay in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 165-173.
- Walsh MC, Szeffler S, David J, Allen M, Van Marter M, Abman S, Blackmon L, Jobe A. Summary proceedings from bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006; 117: S52-S56.
- Tapia-Rombo CA, Córdova-Muñoz NE, Ballesteros-del-Olmo JC, Aguilar-Solano AMG, Sánchez-García L, Gutiérrez-González GA, Cuevas-Uriostegui ML. Factores predictores para la producción de displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. *Rev Invest Clin* 2009; 61: 466-475.
- Van Marter L. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 174-180.
- Rehan VK. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: finally, something that works. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 1027-1032.
- Zhou W, Liu W. Hypercapnia and hypocapnia in neonates. *World J Pediatr* 2008; 4: 192-196.
- Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1400-1408.
- Tin W, Wiswell T. Adjunctive therapies in chronic lung disease: examining the evidence. *Semin Fetal and Neonatal Med* 2008; 13: 44-52.



26. Grover T. The diverse role of inhaled nitric oxide in experimental BDP: reduced fibrin deposition and improved lung growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L33-L34.
27. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD000501.
28. Ambalavanan N, Kennedy K, Tyson J, Carlo W. Survey of vitamin A for extremely low birth weight infants: is clinical practice consistent with the evidence? *J Pediatr* 2004; 145: 304-307.
29. Tin W, Wiswell T. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 383-390.
30. Ng GY, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD003214.
31. Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in premature infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001454.
32. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Eng J Med* 2006; 354: 2112-2121.
33. Halliday HL, Ehrenkrantz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001144.
34. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004; 114: 1649-1657.
35. Shinwell ES, Lerner-Geva L, Lusky A, Reichman B. Less postnatal steroids, more bronchopulmonary dysplasia: a population based study in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F30-F33.
36. Reynolds RM, Thureen P. Special circumstances: trophic feeds, necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 64-70.
37. Blackmon LR, Batton DG, Bell EF, Engel WA, Kanto WP, Martin GL et al. Apnea, sudden infant death syndrome, and Home Monitoring. *Pediatrics*. 2003: 111.
38. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Green J, Escobar GJ. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2004; 144: 799-803.
39. Furman L, Baley J, Borawski-Clark E, Aucott S, Hack M. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1996; 128: 447-452.
40. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks or earlier. *Arch Pediatr Adolesc* 2000; 154: 55-61.
41. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras Aloy J, Quero J, IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing RSV hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 823-827.
42. Doyle LW, Cheung MMH, Ford GW, Olinsky A, Davis NM, Callanan C. Birth weight < 1,500 g and respiratory health at age 14. *Arch Dis Child* 2001; 84: 40-44.
43. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006; 118: 108-113.
44. Filippone M, Bonetto G, Cherubin E. Childhood course of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia. *JAMA* 2009; 302: 1418-1420.
45. Sices L, Wilson-Costello D, Minich N, Friedman H, Hack M. Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: correlates and consequences. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 22-28.
46. Madden J, Minich MN, Schluchter M, Wilson-Costello D, Hack M. Improved weight attainment of extremely low-gestational-age infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2010; 30: 103-111.
47. Barrera-Reyes RH, Fernández-Carrocerá LA, Ortigosa-Corona E, Martínez-Cruz C, Rodríguez-Pérez L, Ibarra-Reyes MP. Neurodesarrollo al año de vida en pacientes con displasia broncopulmonar. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52: 572-581.
48. Gagliardi L, Bellu R, Zanini R, Dammann O. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in the preterm infant: a complex relationship. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23: 582-590.