

NEUMOLOGIA

DISPLASIA BRONCOPULMONAR (Caso Clínico y Revisión Bibliográfica)

Eleonora Lacayo Elizondo*

SUMMARY

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the most serious and vexing challenges in the care of very preterm infants. Affecting approximately one quarter of infants born less than 1500 g birth weight, BPD is associated with prolonged neonatal intensive care unit hospitalization, greater risk of neonatal and postnatal mortality and a host of associated medical and neurodevelopmental sequelae. This article focuses on the epidemiology and definition of BPD as well as the current evidence pertaining to a number of potential preventive treatments for BPD: non-invasive respiratory support

technologies, nitric oxide, vitamin A and caffeine.

CASO CLÍNICO

Recién nacido, masculino, de madre de 43 años, conocida sana, G2 P1 A0 C0, con peso anterior al embarazo de 53 kg, al término del embarazo con peso de 60 kg. Con control prenatal positivo, sin anomalías en hijos anteriores. Sin antecedentes de tabaquismo, alcohol ni drogas, quien desarrolla HTAIE con síndrome de HELLP y se realiza cesárea electiva a las 26 semanas de edad gestacional. Recibió dos dosis de esteroides.

Producto en posición cefálica, líquido amniótico claro, con signos de sufrimiento fetal. Masculino vivo, peso 720 g, talla 31 cm y circunferencia cefálica 24 cm. Nace deprimido, cianótico, bradicárdico, frecuencia respiratoria: 44, Apgar al primer minuto de 4 y a los cinco minutos de 7, se ventila con bolsa y mascarilla y se procede a intubar, se coloca primera dosis de surfactante 3.2 cc más 25 cc agua destilada. Laboratorios de inicio: gases arteriales dentro de parámetros normales, glucosa: 34 mg/dL, nitrógeno ureico: 20, creatinina: 1.19, electrolitos: normales,

* Médico General, Servicio de Emergencias. Hospital Calderón Guardia.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, preterm infant, mechanical ventilation, neonatal intensive care unit, lung immaturity.

Palabras clave: displasia broncopulmonar, niño pretérmino, ventilación mecánica, unidad de cuidado intensivo neonatal, inmadurez pulmonar.

Abreviaturas: DBP: displasia broncopulmonar - HTAIE: hipertensión arterial inducida por el embarazo - nCPAP: presión positiva continua nasal

hemoglobina: 15.8, hematocrito: 48%, leucocitos: 11960, plaquetas: 137000. Radiografía de tórax: (previo a surfactante) broncograma aéreo. Se toman dos hemocultivos y se inicia tratamiento antibiótico: ampicilina y gentamicina. US cerebro: calcificación bilateral en ambas uniones tálamo caudado y lisencefalia fisiológica en relación a la edad gestacional. ECO: Persistencia del conducto arterioso ocluido. Comunicación interatrial tipo os moderada. Permaneció en la unidad de cuidados intensivos neonatal del Hospital Calderón Guardia, se egresa a la edad 2 meses y 19 días, con peso de 2020 g, circunferencia cefálica: 30 cm, tolerando la vía oral y oxígeno por nasocánula a 0.05 L/min.

DEFINICIÓN

Trastorno en el desarrollo pulmonar que incluye daño en la alveolarización, la cual resulta en estructuras alveolares simplificadas y grandes, configuración capilar dismórfica y celularidad y fibroproliferación intersticial variable. Ocurre en niños quienes han recibido ventilación mecánica por al menos 3 días en la primera semana de vida y con hallazgos radiográficos característicos y signos respiratorios persistentes, incluyendo la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de edad (14). Northway describió 4 estadios para DBP, definidos por las características clínicas y hallazgos radiológicos:

estadio I (2-3 días) síndrome de distrés respiratorio, estadio II (4-10 días) regeneración, estadio III (11-20 días) transición a enfermedad crónica, estadio IV (más de 1 mes) enfermedad pulmonar crónica (10). Es común en recién nacidos de pretérmino (edad gestacional menor a 32 semanas) con síndrome de distrés respiratorio. Histológicamente, la DBP se caracteriza por un trastorno en la alveolarización y una vasculogénesis pulmonar anormal seguido de un inadecuado crecimiento y reparación de tejido. Los trastornos médicos infantiles, del neurodesarrollo, y calidad de vida son comunes en niños de pretérmino con DBP y estos incluyen un riesgo elevado de mortalidad posnatal y más altas tasas de hospitalización. Las consecuencias adversas de la DBP también incluyen trastornos pulmonares a largo plazo tales como asma y enfisema, hipertensión pulmonar, compromiso cardiovascular, malnutrición y falla para progresar, además muchos niños con DBP sufren trastornos cognitivos, parálisis cerebral y déficit en el neurodesarrollo (1, 5, 10, 14).

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS DE LA DBP: IOPATOGENIA

Inmadurez pulmonar que consiste en un subdesarrollo e insuficiencia estructural de componentes bioquímicos o protectores tales como surfactante, antioxidantes,

proteinasas inhibidores, todos estos constituyen el principal riesgo para DBP.

Factores demográficos: Edad gestacional, inmadurez, bajo peso al nacer, sexo masculino, raza blanca, historia familiar de asma y daño en el crecimiento por la edad gestacional (14).

Factores de riesgo perinatales y neonatales tempranos: Falla en la utilización de tratamiento temprano materno con glucocorticoides, bajo puntaje de Apgar y asfixia perinatal (14,16). Persistencia del conducto arterioso, edema pulmonar, administración de fluidos mayor a lo requerido de acuerdo al peso, uso más temprano de lípidos parenterales, nutrición parenteral expuesta a la luz y duración de la oxígeno terapia (6, 10). Marcadores de severidad de enfermedad pulmonar inicial: neumotórax, enfisema pulmonar intersticial. Duración y características de la ventilación mecánica (alto oxígeno inspirado, alta presión de pico inspiratorio, baja presión positiva al final de la espiración, tasas más altas de ventilación (14). Los factores de mayor riesgo para DBP incluyen nacimiento de pretérmino per se, la necesidad de oxígeno suplementario y ventilación con presión positiva, persistencia del conducto arterioso e infecciones pre y posnatales. Estos factores sirven de gatillo para una respuesta inflamatoria

pulmonar y sistémica. La DBP está asociada con un aumento en la mortalidad, pobre resultado del desarrollo neurológico y secuelas cardiorespiratorias significativas a largo término, incluyendo hipertensión pulmonar, disminución del volumen pulmonar en el periodo neonatal y pobre función de la vía aérea, y una tolerancia limitada al ejercicio en la infancia tardía (5, 7, 15).

TRATAMIENTO

Las metas del tratamiento general son limitar el daño pulmonar de la ventilación con presión positiva y el oxígeno suplementario, evitar infecciones y controlar cuidadosamente el balance de líquidos.

1) Vitamina A:

Necesaria para el desarrollo normal del pulmón. Los beneficios biológicos conferidos a la vitamina A y sus metabolitos incluyen: mejoría de la integridad epitelial y respuesta a la infección o daño. Resultados de estudios clínicos sugieren que la vitamina A intramuscular es segura y efectiva en la terapia preventiva de DBP (14). Reduce el riesgo de DBP o muerte en niños de muy bajo peso al nacer (menor a 1000g) si es utilizado por al menos cuatro semanas(5). Deriva de un grupo de componentes liposolubles llamados retinoides. Estos componentes parecen jugar un rol importante en la enfermedad

pulmonar porque son importantes en la regulación del crecimiento y diferenciación de las células epiteliales, particularmente durante la reparación después del daño pulmonar (6). La evidencia apoya el uso de suplementos de vitamina A en niños con peso al nacer menor a 1000g (3).

2) Oxido Nítrico:

El óxido nítrico mejora la oxigenación y reduce la necesidad de oxigenación de la membrana extracorpórea en niños de término o cercanos al término, con falla respiratoria de una variedad de causas, incluyendo síndrome de aspiración de meconio, sepsis, hipertensión pulmonar persistente idiopática (6, 15). Las isoformas del oxido nítrico son detectables en la vía aérea y el árbol vascular en el desarrollo del pulmón. Reduce el acúmulo de neutrófilos y edema pulmonar, disminuye los marcadores inflamatorios de daño pulmonar y las deposiciones de fibrina, alivia la hiperoxia suprimida por la síntesis de fosfatidilcolina y mejora el crecimiento pulmonar y su morfología, normaliza el músculo liso de la vía aérea y el desarrollo alveolar (14).

3) Soporte respiratorio no invasivo:

Presión positiva continua nasal (nCPAP): ofrece el beneficio de protección pulmonar y soporte no invasivo. Como se logra sin un tubo endotraqueal o ventilación mecánica, los riesgos de infección,

volutrauma y barotrauma se reducen al mínimo. En la sala de partos, el inicio rápido de nCPAP después de una inflación sostenida reduce la probabilidad de que el recién nacido prematuro requiera intubación, aunque algunos recién nacidos extremadamente prematuros en los que se inicia nCPAP en la sala de partos requieren luego de intubación.

Ventilación con presión positiva nasal intermitente: parece aumentar el éxito de la extubación de la ventilación mecánica, en comparación con nCPAP.

4) Cafeína:

Cuando se establece en la apnea temprana reduce el riesgo de DBP y mejora los resultados de sobrevivencia sin daño en el neurodesarrollo a los 18 a 21 meses de edad corregida (10). La cafeína aumenta la actividad del centro respiratorio y la contractilidad diafragmática y mejora la probabilidad de una extubación exitosa de la ventilación mecánica (14). Es una metilxantina utilizada para tratar la apnea de la prematuridad. La evidencia apoya el uso de cafeína para el tratamiento de la apnea de la prematuridad en recién nacido con edad gestacional extremadamente baja, con la probabilidad de que un beneficio secundario sea la reducción de la DBP (3).

5) Fototerapia agresiva:

La bilirrubina es un purificador de oxígeno y radicales peróxidos, como el daño oxidativo parece

tener importancia en la patogénesis de la DBP, la bilirrubina puede tener un efecto protector en el pulmón, y la disminución en la probabilidad de desarrollar DBP (8).

CONCLUSIONES

El manejo de la DBP en la UCI neonatal requiere de un manejo multimodal, incluyendo una adecuada nutrición, cuidadoso manejo de líquidos, farmacoterapia segura y efectiva y soporte respiratorio con el mínimo daño pulmonar (8, 13). Dentro del tratamiento farmacológico, la cafeína tiene el mejor perfil riesgo beneficio. Los corticosteroides postnatales deberían reservarse para niños ventilados, con un alto riesgo de DBP quienes no pueden desprenderse del ventilador (2, 9, 10). En las últimas 4 décadas desde su descubrimiento por Northway y colaboradores, la DBP ha evolucionado patológica y epidemiológicamente pero sigue siendo un prevalente mayor de morbilidad en niños de pretérmino (14). La “nueva” DBP probablemente resulta de la exposición a una inmadurez pulmonar en el desarrollo a insultos secuenciales, algunos de los cuales pueden comenzar en la vida prenatal. Esta patogénesis multifactorial resulta en un desarrollo pulmonar aberrante caracterizado por una formación inadecuada del parénquima microvascular y alveolos (7, 13, 14). La inmadurez pulmonar extrema y

el daño pulmonar inducido por la ventilación se mantiene como el centro de la patogénesis de la DBP, interactuando y siendo modulado por un huésped de otros factores de riesgo potenciales, incluyendo la predisposición genética y prenatal, perinatal y exposición neonatal temprana. El punto óptimo para la prevención de la DBP o tratamiento probablemente no existe todavía, sin embargo muchas de las intervenciones terapéuticas actuales (vitamina A, soporte respiratorio no invasivo, óxido nítrico, cafeína) parecen modificar la incidencia de DBP y ofrece la posibilidad de que una o más combinaciones de estas terapias sean de utilidad en la futura prevención de la DBP (11, 14).

RESUMEN

La displasia broncopulmonar (DBP) sigue siendo uno de los desafíos más serios y molestos en el cuidado de recién nacidos muy prematuros. Afecta aproximadamente a un cuarto de los bebés nacidos con menos de 1500 g de peso, está asociada con una prolongada hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatal, un mayor riesgo de mortalidad neonatal y postnatal y una serie de secuelas médicas asociadas y del neurodesarrollo. Este artículo se centra en la epidemiología y la definición de la DBP, así como los datos actuales relativos a una serie de potenciales tratamientos para la

DBP: tecnologías no invasivas de asistencia respiratoria, el óxido nítrico, la vitamina A y la cafeína.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhandari Anita, Bhandari Vinnet. Bronchopulmonary dysplasia: An update. Symposium: Neonatology II. Evidence and Experience in Neonatal Medicine. Indian Journal Pediatric. 2010 74(1): 73-77.
2. Gasque Juan José. Displasia broncopulmonar. Trabajo de revisión. Revista Mexicana de Pediatría. Vol 77, número 1, enero-febrero 2010, 27-37.
3. Laughon Mathew M., P. Brian Smith, Carl Bose. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine (14) 2009, 374-382
4. Lavoie Pascal M, Chandra Pham and Kerry. L Jang. Heritability of Bronchopulmonary Dysplasia, Defined According to the consensus Statement of National Institutes of Health. Pediatrics, Official Journal of the American Academy of Pediatrics.
5. Lex W. Doyle, Anderson Peter J. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2009, 391-395.
6. Mann Christian, Walter Bar. Severe Bronchopulmonary dysplasia improved by non invasive positive pressure ventilation: a case report. Journal of Medical case reports 2011 5:435.
7. Massie Sara E, Sue Tolleson-Rinehart, Darren A DeWalt, Mathew W Laughon, Leslie M Howell and Wayne A Price. Development of a proxy-reported pulmonary outcome scale for preterm infants with Bronchopulmonary Dysplasia. Health and Quality of life outcomes. 2011, 9:55.
8. Mc Millan Julia A, Feigin Ralph D, DeAngelis Catherine D, Jones M. Douglas. Oskis Pediatrics. Principles and Practice. Fourth Edition. Lippincott, Williams and Wilkins. 2006
9. Meritt T. Allen, Douglas D. Deming, Bruce R. Boynton. The New Bronchopulmonary Dysplasia: challenges and commentary. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2009, 345-357.
10. Schukzke Sven M., J. Jane Pillow.

- The management of evolving bronchopulmonary dysplasia. *Paediatric Respiratory Reviews* (11) 2010, 143-148.
11. Steven H. Abman, Peter M. Mourani and Marci Sontag. *Pediatrics*, Official Journal of the American Academy of Pediatrics . Bronchopulmonary Dysplasia: A Genetic Disease. 2008, 122, 658.
 12. Stroustrup Annemarie, Trasande Leonardo. Epidemiological Characteristics and Resource Use in Neonates with Bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics* 2010, 126,291.
 13. Toma P., F. Rizzo, N. Stagnaro, G. Magnano, G. Granata. Multislice CT in congenital bronchopulmonary malformations in children. *Paediatric Radiology* 2011, 116: 133-151
 14. Van Marter Linda J.. Epidemiology of bronchopulmonary displasia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2009, 358-366.
 15. Vaucher Yvonne E. Bronchopulmonary dysplasia: An enduring challenge. *Pediatrics in Review*. 2009,(23): 349.
 16. Wemhone Andreas r, Ortne Daniel , Edda Tschirch, Strasak Alexander, Rudiger Mario. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulmonary Medicine* 2011, 11:7