



# Neonatología

VENTILACIÓN MECÁNICA NEONATAL *pág. 8*VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA *pág. 16*

## Puntos clave

● La displasia broncopulmonar (DBP) es una dificultad respiratoria crónica de origen multifactorial, que es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional al nacer.

● Los factores de riesgo son antecedentes de corioamnionitis, ventilación mecánica (VM) (volutrauma y atelectrauma), ductus arterioso persistente, fluidoterapia excesiva e infección nosocomial.

● Estas lesiones inducen en el pulmón inmaduro una detención y una alteración del desarrollo alveolar y vascular.

● Es importante precisar el diagnóstico y el grado de afectación (leve, moderada o grave) con los criterios de consenso actuales.

● El conjunto de esteroides prenatales, controlar estrictamente la oxigenoterapia, disminuir la duración y el impacto de la VM, cafeína para facilitar extubación y vitamina A parenteral son medidas preventivas con eficacia probada.

● La DBP establecida requiere tratamiento sintomático (cardiorrespiratorio, nutricional, restricción hídrica) y, antes del alta, vacunas y profilaxis contra la infección viral, apoyo a la familia y plan de seguimiento multidisciplinario.

## Displasia broncopulmonar

JESÚS PÉREZ, DOLORES ELORZA Y ANA MARÍA SÁNCHEZ

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

jperez.hulp@salud.madrid.org; delorza.hulp@salud.madrid.org; amsanchez.hulp@salud.madrid.org

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad crónica pulmonar que afecta sobre todo a recién nacidos (RN) con peso al nacer inferior a 1.500 g (RN de muy bajo peso [RNMBP]) y que es más frecuente cuanto menor es al nacer la edad posmenstrual (EPM) y el peso de los RN pretérmino, y más del 60% de los RN con peso inferior a 600 g y con EPM inferior a 26 semanas puede llegar a presentar formas moderadas o graves<sup>1</sup>. La enfermedad, descrita inicialmente en 1967 por Northway et al<sup>2</sup>, debido a la introducción de nuevas estrategias terapéuticas en el cuidado de los RNMBP, ha evolucionado a un nuevo cuadro con características diferentes, tanto clínicas, como anatopatológicas, que se define como “nueva displasia broncopulmonar”<sup>3</sup>.

Aunque la DBP se desarrolla en el período neonatal, sus consecuencias pueden extenderse a la edad pediátrica con enfermedad respiratoria residual, alteraciones cardiológicas o trastornos en el neurodesarrollo. El objetivo de esta actualización es revisar los conocimientos actuales acerca de la nueva DBP, cuya incidencia no sólo no ha disminuido, sino que ha aumentado de forma paralela al incremento de supervivencia de los RNMBP.

## Definición y concepto

La DBP es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por una dependencia prolongada de oxígeno, junto con cambios clínicos y radiológicos, que reflejan una afección pulmonar crónica. El criterio aislado de necesidad de oxígeno suplementario a una edad posnatal (28 días) o pos-

menstrual (36 semanas) determinada puede no estar relacionado con una DBP, sino con un episodio agudo independiente de la enfermedad o con otras afecciones, como apnea de la prematuridad o relajación diafragmática, y, además, las indicaciones de oxigenoterapia varían considerablemente de unas unidades a otras. Por ello, para establecer el diagnóstico de DBP, es necesario que este dato cronológico se acompañe de signos de dificultad respiratoria y alteraciones gasométricas y radiológicas características<sup>1</sup>.

En la tabla 1 se resumen los criterios actualmente más aceptados para el diagnóstico de DBP, junto con una clasificación de su gravedad<sup>1,3</sup>.

Para obviar las limitaciones del criterio exclusivamente cronológico en el uso de oxígeno suplementario y conseguir una uniformidad mayor en el diagnóstico de DBP, Walsh et al<sup>4</sup> han propuesto realizar un test fisiológico en las fechas de evaluación pertinentes a los RN que estén recibiendo oxígeno suplementario. El test se realiza solamente a RN que en la fecha de evaluación mantienen constantes adecuadas y saturación de oxígeno de la hemoglobina ( $\text{SatO}_2$ ) > 90% con suplemento de fracción inspirada de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ ) inferior a 0,3. Tras una determinación de datos basales (frecuencia cardíaca, respiratoria, apnea y  $\text{SatO}_2$ ), se realizan descensos progresivos de 2% cada 5 min respecto a la  $\text{FiO}_2$  basal (y flujo si el oxígeno se administra con gafas nasales), y se comprueba que no se produce apnea, bradicardia, ni  $\text{SatO}_2$  < 90%. Si se llega en estas condiciones a  $\text{FiO}_2$  21% —lo que puede llegar a suceder en un 44% de casos<sup>5</sup>—, se excluye el diagnóstico de DBP.

## Lectura rápida

### Introducción

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica multifactorial que afecta sobre todo a los recién nacidos (RN) más inmaduros (RN de muy bajo peso [RNMBP]).

### Definición y concepto

El diagnóstico se basa en un cuadro clínico de dificultad respiratoria persistente que requiere oxígeno suplementario de forma prolongada. Las edades de valoración son posnatal 28 días (DBP leve) y posmenstrual de 36 semanas (DBP moderada o grave según  $\text{FiO}_2$  menor o mayor/igual 0,3) para los RN con edad gestacional inferior a 32 semanas.

# Etiopatogenia

A diferencia de la enfermedad descrita por Northway et al<sup>2</sup>, en la que se observaba fibrosis, metaplasia escamosa epitelial e hipertrofia de músculo liso en la vía aérea y arterias pulmonares, actualmente la DBP se caracteriza por la presencia de estructuras alveolares de gran tamaño y muy simplificadas, así como una configuración anómala de la estructura capilar pulmonar con celularidad intersticial y fibroproliferación variables<sup>6</sup>. En la figura 1 se resumen los factores condicionantes y los mecanismos que conducen a estas alteraciones. Al actuar sobre un pulmón inmaduro, sometido a una serie de situaciones frecuentes en los RN más inmaduros, como infección prenatal o posnatal, ventilación mecánica (VM), oxigenoterapia (excesiva) o persistencia del conducto arterioso, se desencadena una respuesta inflamatoria con liberación de interleucinas y otros mediadores que condicionan modificaciones en la producción de factores angiogénicos necesarios para la constitución de una red vascular pulmonar normal, e íntimamente asociados con el proceso de septación alveolar que se produce en esta etapa del desarrollo embriológico pulmonar<sup>7-9</sup>. Se ha demostrado la existencia de una predisposición genética para desarrollar DBP en los grupos de riesgo mediante diferencias raciales y estudios en gemelos monozigóticos y dizigóticos, en los que la incidencia de DBP y la coincidencia en ambos gemelos es significativamente más elevada<sup>10</sup>. El estudio de algunos genes candidatos que regulan el desarrollo pulmonar y la respuesta inflamatoria (proteína A del surfactante, L-selectina, enzima de conversión de la angiotensina, factor VII, TNF-238, etc.) aumentan o disminuyen el riesgo de DBP en pequeños grupos de pacientes e indican una influencia poligénica, todavía no completamente definida, que, al modular la respuesta a las agresiones ambientales, van a influir en el riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>11</sup>.

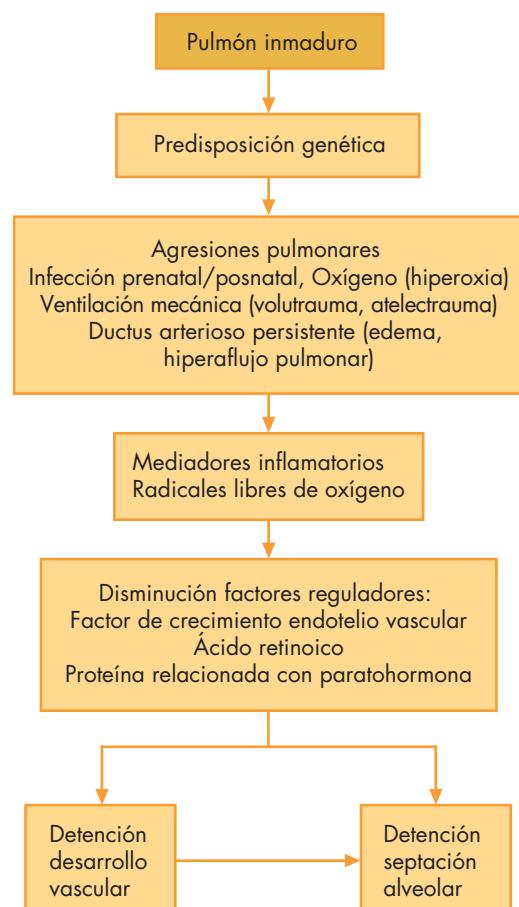


Figura 1. Etiopatogenia de la displasia broncopulmonar.

## Cuadro clínico. Etapas en el desarrollo de displasia broncopulmonar

La evolución de los pacientes que van a desarrollar una DBP se puede agrupar en diferentes etapas cronológicas que tienen interés tanto desde el punto de vista de la descripción clínica

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de displasia broncopulmonar y su gravedad

Edad gestación al nacer (semanas)	< 32	≥ 32
Edad de evaluación	36 SEPM o alta*	> 28 y < 56 DEP o alta*
<b>Duración de la oxigenoterapia ≥ 28 días</b>		
Forma leve	$\text{FiO}_2 = 0,21$ a 36 SEPM o alta*	$\text{FiO}_2 = 0,21$ a 56 DEP o alta*
Forma moderada	$\text{FiO}_2 > 0,21$ y < 0,3 a 36 SEPM o alta*	$\text{FiO}_2 > 0,21$ y < 0,3 a 56 DEP o alta*
Forma grave	$\text{FiO}_2 \geq 0,3$ o CPAP o VM a 36 SEPM o alta*	$\text{FiO}_2 \geq 0,3$ , CPAP o VM a 56 DEP o alta*

CPAP: presión positiva continua en vía aérea; DBP: displasia broncopulmonar; DEP: días de edad posnatal;  $\text{FiO}_2$ : fracción inspirada de oxígeno; SEPM: semanas de edad posmenstrual; VM: ventilación mecánica.

\*La edad de evaluación será el día de alta, si ésta se produce antes que la otra fecha indicada. Los días de uso de CPAP o VM con  $\text{FiO}_2$  0,21 cuentan igual que los días con  $\text{FiO}_2 > 0,21$ .

**Tabla 2.** Características clínicas de la nueva displasia broncopulmonar

1.º semana de vida	Indistinguible de cualquier RNMBP (valoración según edad gestacional, factores de riesgo prenatales y de los que se presentan en este período)
2.º-3.º semanas	<p>a) Mejoría clínica, extubación, puede llegar a <math>\text{FiO}_2</math> ambiental varios días. Posteriormente, aumento lento y progresivo de <math>\text{FiO}_2</math>, hipercapnia lentamente ascendente, radiografía, edema pulmonar, opacificación pulmonar difusa con buen volumen pulmonar. Evolución en general a DBP leve-moderada</p> <p>b) Episodio concurrente de infección nosocomial, reapertura de DAP, fracaso de extubación, aumento en las necesidades de <math>\text{FiO}_2</math> y asistencia respiratoria, radiografía con alteraciones de la enfermedad causante del empeoramiento (bronconeumonía, atelectasia, edema pulmonar, cardiomegalia, etc.). Evolución en general a DBP moderada-grave</p>
28 días/36 semanas EPM	Dificultad respiratoria + hipercapnia + radiografía característica, según la evolución a forma leve-moderada o grave (definición gravedad según $\text{FiO}_2$ y soporte respiratorio)

DAP: ductus arterioso persistente; DBP: displasia broncopulmonar; EPM: edad posmenstrual; RNMBP: recién nacido de muy bajo peso.

del cuadro, como porque puede ayudar a identificar factores de riesgo y a anticipar datos clínicos indicativos de una evolución hacia DBP, y, consecuentemente, establecer las medidas profilácticas y terapéuticas que eviten o disminuyan la gravedad de la enfermedad<sup>12</sup>. En la tabla 2 se resumen las características clínicas en estas etapas, según evolucionen hacia formas más o menos graves de DBP, y en la tabla 3, los factores de riesgo a valorar y las intervenciones profilácticas o terapéuticas a aplicar en cada una de estas etapas.

Hay niveles de evidencia altos de que la prematuridad (especialmente en RN con EPM inferior a 28 semanas<sup>13</sup>), la corioamnionitis (sobre todo si es necesario aplicar VM después del nacimiento<sup>14,15</sup>) y la colonización por *Ureaplasma urealyticum*, tanto en líquido amniótico, como en sangre de cordón o en muestras de aspirado traqueal, son factores de riesgo de desarrollar DBP<sup>16-18</sup>, aunque en algunos trabajos no se encuentra esa relación<sup>19</sup>. Aunque el uso de esteroides prenatales no disminuye la incidencia de DBP, se considera que al disminuir la gravedad de la enfermedad respiratoria inicial mejora las posibilidades de supervivencia de RN candidatos a desarrollar la enfermedad y, por este motivo, se considera que hay evidencia de la utilidad de administrar un ciclo de betametasona a las madres en gestantes con riesgo de parto pretérmino antes de las 34 semanas<sup>20</sup>. Los acontecimientos que se producen en los primeros días de vida probablemente originan la puesta en marcha de los mecanismos fisiopatológicos anteriormente señalados, por lo que son muy numerosos los estudios realizados. En los últimos años se pueden destacar 5 aspectos de los que se resumen los datos más relevantes.

1. Reanimación al nacer de los RNMBP.
2. Medidas de soporte respiratorio y modalidades de ventilación mecánica.
3. Uso de esteroides posnatales tempranos.
4. Otras medidas farmacológicas.

Desde los trabajos de Avery et al<sup>21</sup> y posteriormente algunos autores escandinavos<sup>22-24</sup>, se observó que con el uso intensivo de presión positiva continua en vía aérea nasal (CPAP), tanto al nacer, como posteriormente en cuidados intensivos neonatales (UCIN), la incidencia de DBP era menor que en otros centros con criterios de intubación traqueal menos restrictivos. En varios estudios recientes parece que se confirma esta tendencia<sup>25,26</sup>. Respecto al empleo de surfactante profiláctico en sala de partos, hay 2 estrategias en RNMBP: a) intubación para surfactante y extubación inmediata a CPAP<sup>25</sup>, o b) CPAP inicial y sólo surfactante, si ésta fracasa y es necesaria la intubación traqueal<sup>24</sup>. Los estudios clínicos aleatorizados actualmente en marcha podrán aclarar cuál es la alternativa mejor.

Los objetivos de  $\text{SatO}_2$  en RNMBP para indicar oxígeno suplementario, tanto en la sala de partos, como en la unidad de cuidados intensivos neonatales, también han sido motivo de estudio por el riesgo potencial de aumentar el daño por radicales libres de oxígeno<sup>27</sup>; y desde que estudios diseñados para frenar la progresión de retinopatía de la prematuridad (ROP) con  $\text{SatO}_2$  al 95-98% mostraron un aumento en la incidencia de complicaciones pulmonares de los pacientes que tenían  $\text{SatO}_2$  más altas<sup>28,29</sup>, otros estudios observacionales parecen indicar que un uso “restrictivo” de oxígeno suplementario disminuye el riesgo de ROP y también

## Lectura rápida



### Etiopatogenia

Son factores de riesgo: antecedentes de corioamnionitis, hiperoxia, membrana hialina, ventilación mecánica (VM), infección nosocomial, fluidoterapia excesiva y ductus arterioso persistente. Como consecuencia de estas afecciones, se inicia una reacción inflamatoria en el ámbito pulmonar. En los estudios anatopatológicos, el tejido pulmonar muestra una detención y una alteración del desarrollo alveolar y vascular, probablemente por una alteración en la síntesis de factores angiogénicos, fundamentales para este desarrollo. Las diferencias en la regulación genética de la síntesis de estos factores pueden condicionar una predisposición o protección para desarrollar esta enfermedad.

### Cuadro clínico

Se caracteriza por una dependencia prolongada de oxígeno, junto con cambios clínicos (polipnea y aumento del trabajo respiratorio, gasométricos [hipercapnia y saturación de oxígeno baja] y radiológicos (edema pulmonar y en los casos graves zonas de hiperinsuflación y condensación alveolar) que reflejan una enfermedad pulmonar crónica.



## Lectura rápida



### Profilaxis

Medidas como esteroides prenatales, favorecer la reanimación con presión positiva continua en vía aérea, vitamina A las primeras 4 semanas de vida, cafeína para favorecer la extubación, reducen significativamente el riesgo de DBP. Las estrategias para evitar volutrauma y atelectrauma, si hay que usar VM, disminuyen la lesión inflamatoria y pueden reducir el riesgo de DBP.



disminuye la incidencia de DBP, sin que se haya detectado un número mayor de secuelas, como parálisis cerebral o trastornos cognitivos a medio y largo plazo en estos pacientes<sup>30</sup>. Actualmente no hay datos que permitan recomendar unos límites de SatO<sub>2</sub> seguros para los RN más inmaduros hasta que finalicen estudios prospectivos en marcha. La mayoría de estudios observacionales se han realizado con límites de SatO<sub>2</sub> entre el 85 y el 93%<sup>31,32</sup>.

En numerosos estudios se ha demostrado la importancia del empleo de la VM en la puesta en marcha de la reacción inflamatoria que conduce al desarrollo de DBP<sup>1,3,13,15,21,23,26,33,34</sup>. También se ha estudiado la influencia de diferentes modalidades de VM en RNMBP para disminuir la aparición de complicaciones y, fundamentalmente, de DBP. Aunque diferentes modalidades han mostrado resultados clínicos beneficiosos en algunos aspectos<sup>33</sup>, la incidencia de DBP no se ha visto reducida por la introducción de estas modalidades, tanto en VM convencional, como de alta frecuencia<sup>33,35</sup>. En el momento actual, aunque no hay datos concluyentes que demuestren una reducción significativa de DBP en los RNMBP, el empleo de ventilación con garantía de volumen o

volumen control, con disminución del potencial volutrauma y el riesgo de hipocapnia, produce un incremento menor de mediadores proinflamatorios que las modalidades de presión control<sup>36</sup>, y el empleo de técnicas de ventilación no invasiva temprana para evitar intubación, y post-VM para acortar la duración de ésta<sup>37</sup>, parecen ser las estrategias menos agresivas para el pulmón del RNMBP, aunque todavía no hay datos con un grado máximo de evidencia.

El empleo de esteroides posnatales también ha sido objeto de múltiples publicaciones en los últimos años, por su efecto beneficioso en la función pulmonar y la reducción en la incidencia de DBP cuando se emplean en la 1.<sup>a</sup> o 2.<sup>a</sup> semanas de vida<sup>38,39</sup>, pero este efecto beneficioso se acompañaba de una tasa elevada de efectos secundarios, como hipertensión, hiperglucemia, hemorragia digestiva y miocardiopatía hipertrófica<sup>38,39</sup>, y, lo que es más importante, un impacto negativo significativo en el neurodesarrollo de los pacientes tratados<sup>31</sup>, que contraindicaban el empleo de este tratamiento temprano. Estudios más recientes parecen indicar que la administración al final de la 2.<sup>a</sup> o 3.<sup>a</sup> semanas de vida de dosis más bajas de esteroides en RN con alto riesgo de DBP, con peso inferior a 1.000 g, o EPM inferior a 28

**Tabla 3.** Tramos cronológicos. Factores de riesgo e intervenciones profilácticas y terapéuticas en recién nacidos con riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar

Fase clínica	Factores de riesgo	Intervenciones
Prenatal	Inmadurez Corioamnionitis (+VM) No esteroides	Tocólisis, disminuir inmadurez Tratamiento infección intrauterina Esteroides prenatales
Temprana (1. <sup>a</sup> semana)	EMH grave VM (volutrauma/atelectrauma) Oxígeno (hiperoxia) Infección prenatal/perinatal ( <i>Ureaplasma urealyticum</i> ) Ductus arterioso persistente Fluidoterapia excesiva	Reanimación en sala de partos Control oxigenoterapia /SatO <sub>2</sub> Surfactante Evitar atelectrauma/volutrauma (nCPAP, PEEP, control Vt) Tratamiento temprano DAP sintomático Evitar sobrehidratación Vitamina A ¿Otros moduladores de respuesta inflamatoria?
Intermedia (2. <sup>a</sup> -3. <sup>a</sup> semanas)	Infección nosocomial Persistencia/reapertura ductus ¿Desnutrición?	Prevención infección nosocomial Esteroides si evolución tórpida Nutrición adecuada
DBP establecida		Control de la situación cardiopulmonar Hipercapnia permisiva Mantener oxigenación adecuada Adaptar VM a fisiopatología respiratoria Nutrición: necesidades energéticas ↑↑ Diuréticos (ver tabla 4) Broncodilatadores (véase tabla 4)
Alta a domicilio y seguimiento (especialmente formas graves)	Gravedad procesos respiratorios Reingresos frecuentes 1. <sup>er</sup> año Riesgo ↑ alteración desarrollo psicomotor Retraso ponderoestatural Riesgo ↑ asma/sibilancias	Valoración oxígeno/pulsioxímetro Profilaxis infección viral (VRS, gripe) Educación sanitaria y apoyo a los padres Valoración neurodesarrollo y necesidad de intervención Control de la nutrición y crecimiento Pruebas de función pulmonar

DAP: ductus arterioso persistente; EMH: enfermedad de membrana hialina; nCPAP: presión positiva continua en vía aérea nasal; PEEP: presión positiva al final de la inspiración; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno de la hemoglobina; VM: ventilación mecánica; Vt: volumen corriente o tidal; VRS: virus respiratorio sincitial.

semanas (intubación y FiO<sub>2</sub> alta a esa edad o dificultad para la extubación), podrían beneficiarse de este tratamiento, sin que se observaran efectos deletéreos en el neurodesarrollo<sup>40</sup>. Ésta parece ser la mejor recomendación en el momento actual referente a la indicación profiláctica en este grupo de RN con riesgo elevado de DBP.

## Otras medidas farmacológicas en pacientes con riesgo de displasia broncopulmonar

Además de las medidas de control de la oxigenoterapia, soporte respiratorio y empleo de esteroides sistémicos prenatal y posnatal señalados anteriormente, se han realizado numerosos ensayos con fármacos destinados a tratar algunos de los síntomas (diuréticos, broncodilatadores) o a modular el proceso inflamatorio desencadenante de la DBP (antioxidantes, vitamina A, metilxantinas) o a reparar el daño vascular y alveolar (óxido nítrico inhalado). En la tabla 4 se resumen los tratamientos farmacológicos más utilizados, los efectos esperados y el estado actual de aplicación clínica basada en la evidencia disponible<sup>41-47</sup>.

## Tratamiento de la displasia broncopulmonar establecida

Desde el punto de vista de la insuficiencia respiratoria, el tratamiento de los casos más graves de DBP puede resultar muy complejo y no hay estudios bien diseñados que definan estrategias de ventilación mecánica para esta enfermedad. La situación fisiopatológica del pulmón puede ser muy cambiante en períodos breves, pueden coexistir zonas de atelectasia y sobredistensión alveolar, aumento de resistencia de la vía aérea y disminución de distensibilidad. En general, en estas condiciones, el empleo de frecuencias algo más bajas que en la fase aguda de la enfermedad de membrana hialina y, en los casos de atelectasia, emplear presión positiva al final de la inspiración más altas, incluso con maniobras de reclutamiento, puede permitir abrir zonas de hipoventilación alveolar. En general, la ventilación de alta frecuencia no es de utilidad, dada la inhomogeneidad de la lesión pulmonar subyacente<sup>33</sup>. En cuanto a la oxigenoterapia, tanto en los casos graves como en las formas leves y moderadas, es necesario asegurar un nivel de oxigenación adecuado (probablemente SatO<sub>2</sub> superiores al 90%) por el riesgo de agravar una

### Lectura rápida



### Tratamiento

El uso de esteroides posnatales (1.<sup>a</sup> semana) tempranos mejora la función pulmonar y reduce el riesgo de DBP, pero aumenta el riesgo de efectos secundarios inmediatos y, sobre todo, secuelas en el neurodesarrollo, por lo que no está indicado su uso.

Con la evidencia actual, dosis bajas de esteroides a partir de la 2.<sup>a</sup>-3.<sup>a</sup> semanas en los casos más graves mejorarían la función pulmonar, sin más riesgo de secuelas graves en el neurodesarrollo.



**Tabla 4.** Utilidad de las medidas farmacológicas para profilaxis/tratamiento de la displasia broncopulmonar

Fármaco	Mecanismo	Útil en DBP	Uso clínico en relación con DBP
Vitamina A	Crecimiento y proliferación celular. Estabilización epitelio respiratorio	Sí <sup>43</sup>	Menores de 1.000 g, 5.000 U por vía i.m., 4 semanas, 3 días por semana <sup>42</sup>
Cafeína	Reduce el fracaso de extubación, reduce la incidencia de DAP	Sí <sup>44</sup>	Prevención del fracaso extubación y tratamiento de apnea
Diuréticos	Reducen edema pulmonar. Mejoran mecánica respiratoria	No <sup>45</sup>	¿Dosis aisladas/ciclos cortos en DBP establecida?
Indometacina/ibuprofeno	Cierre farmacológico de DAP. Disminución de edema pulmonar	No <sup>42</sup>	DAP sintomático prolongado aumenta riesgo de DBP <sup>1</sup>
Betaagonistas <sup>a</sup> /anticolinérgicos <sup>b</sup>	Broncodilatador	NE <sup>30</sup>	Efecto en la RVA irregular e inconsistente. No indicados
Superóxido/dismutasa	Antioxidante	No <sup>30</sup>	No indicado
Esteroides inhalados	Modulación respuesta inflamatoria	No <sup>30</sup>	No indicado
Óxido nítrico inhalado	Vasodilatador, inducción crecimiento vascular y alveolar. Mejora de la oxigenación en DBP establecida	Sí <sup>46</sup>	Estudios aleatorizados en marcha. Dosis (ppm, comienzo y duración) no bien definida
Vitamina E	Antioxidante	No <sup>42</sup>	No indicado
Azitromicina	↓ síntesis de las citocinas proinflamatorias	No <sup>30</sup>	Datos insuficientes sólo en 43 pacientes aleatorizados

DAP: ductus arterioso persistente; DBP: displasia broncopulmonar; i.m.: intramuscular; NE: no estudiado; RVA: resistencia en vía aérea; ppm: partes por millón.

<sup>a</sup>Salbutamol.

<sup>b</sup>Bromuro de ipratropio.

## Lectura rápida

En el momento actual no hay evidencia suficiente para recomendar el empleo profiláctico de óxido nítrico inhalado en pacientes con riesgo de DBP. Algunos datos indican un efecto inductor del crecimiento vascular y alveolar, pero no están bien definidos los criterios de uso, dosis, duración o posibles efectos adversos. Otros factores angiogénicos o moduladores de la respuesta inflamatoria (factor de crecimiento del endotelio vascular, azitromicina) se encuentran todavía en fases experimentales menos desarrolladas.

El tratamiento de la DBP establecida es sintomático. Para la insuficiencia respiratoria, mantener oxigenación adecuada para evitar hipertensión pulmonar y adecuar la VM, si es necesaria, a la situación fisiopatológica del pulmón. Los pilares básicos del tratamiento son una nutrición adecuada, con aporte de calorías alto, y restricción hídrica. Los broncodilatadores, los diuréticos y los esteroides inhalados pueden mejorar la sintomatología clínica de forma transitoria, pero no hay evidencia de que modifiquen el curso de la DBP. Se debe vigilar la aparición de hipertensión arterial sistémica. Los casos más graves pueden desarrollar una hipertensión pulmonar con insuficiencia cardíaca derecha, que pueden requerir tratamiento con vasodilatadores pulmonares.

possible hipertensión pulmonar y fallo cardíaco derecho<sup>33,48</sup>. El tratamiento con óxido nítrico inhalado, o más recientemente con sildenafilo en fase de fallo respiratorio hipoxémico en alguno de estos casos, debe considerarse experimental<sup>33</sup>. En las tablas 3 y 4 se resumen otras medidas de tratamiento de los pacientes con DBP. Son fundamentales medidas de cuidado general, mantener un aporte energético y calórico adecuados para suplir las necesidades complementarias impuestas por el trabajo respiratorio aumentado y evitar sobrehidratación e infecciones. Aunque pueden mejorar la sintomatología clínica, se desconoce si los tratamientos farmacológicos (diuréticos, broncodilatadores) tienen alguna repercusión en la evolución de la DBP<sup>42,45</sup>. Antes del alta, se debe iniciar el calendario vacunal, incluida la vacuna antigripal y la profilaxis de infección por virus respiratorio sincitial.

## Seguimiento después del alta

La DBP tiene repercusiones que se extienden durante la infancia y trastornos subclínicos de la función pulmonar, especialmente aumento de resistencia en vía aérea e hiperreactividad bronquial, al menos en las formas graves de DBP clásica. No hay datos de seguimiento a largo plazo para la nueva DBP, pero algunos estudios indican un incremento menor de resistencia, pero con un volumen pulmonar menor al año de edad<sup>49</sup>. En la tabla 3 se señalan otros problemas que los RN con DBP tienen más riesgo de presentar, así como las medidas de seguimiento multidisciplinario, que deben programarse para estos pacientes.

## Bibliografía



### ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

■ Metaanálisis

1. ●● Bancalari E, Claire N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:164-70.
2. Northway WH JR, Rosen RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357-68.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9.
4. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2003;23:451-6.
5. Walsh MC, Yao Q, Gettrup P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114:1305-11.
6. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:179-84.
7. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:623-61.
8. Torday JS, Rehan VK. Developmental cell/molecular biologic approach to the etiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2007;62:2-7.
9. ●● Thébaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. Where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:978-85.
10. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang AH, et al. Familial and genetic susceptibility to major morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117:1901-6.
11. Bhandari V, Gruen JR. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews*. 2007;8:e337.
12. Walsh MC, Szelest S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006;117:552-6.
13. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;147:e1-8.
14. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol*. 2008;28 Suppl 1:S21-7.
15. Ikegami M, Jobe A. Postnatal lung inflammation increased by ventilation of preterm lambs exposed antenatally to *Escherichia coli* endotoxin. *Pediatr Res*. 2002;52:356-62.
16. Yoon BH, Romero R, Lim JH, Shim SS, Hong JS, Shim JY, et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma*

- urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:919-24.
17. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, et al. The Alabama preterm birth study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:43.e1-5.
  18. Colaizy TT, Morris CD, Lapidus J, Sklar RS, Pillers AM. Detection of *Ureaplasma* DNA in endotracheal samples is associated with bronchopulmonary dysplasia after adjustment for multiple risk factors. *Pediatr Res.* 2007;61:578-83.
  19. Ollikainen J, Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Heinonen K. Chronic lung disease of the newborn is not associated with *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:3003-7.
  20. Van Marter LJ, Leviton A, Suban K, Pagano M, Alfred EN. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1990;86:331-6.
  21. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics.* 1987;79:26-30.
  22. Van Marter LJ, Alfred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore R, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variations in chronic lung disease? *Pediatrics.* 2000;105:1194-201.
  23. ●● Vanpée M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salamon M, Zupanic JA, Pursley D, Jónsson B. Resuscitation and ventilation strategies for extremely preterm infants: a comparison study between two neonatal centres in Boston and Stockholm. *Acta Paediatr.* 2007;96:10-6.
  24. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2005;147:341-7.
  25. Aly H. Is there a strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia? Absence of evidence is not evidence of absence. *Pediatrics.* 2007;119:818-20.
  26. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes including surfactant and continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early aminoacid administration: A historic cohort study. *Pediatrics.* 2008;121:89-96.
  27. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia – oxidative stress and oxidants. *Semin Neonatol.* 2003;8:39-49.
  28. The Stop-Rop multicenter study group. Supplemental therapeutic oxygen for pretreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics.* 2000;105:195-310.
  29. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2003;348:1050-4.
  30. ●● Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: Examining the evidence. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:44-52.
  31. Chow L, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics.* 2003;111:339-45.
  32. Tin W, Milligan DW, Pennefather PM, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child.* 2001;84:F106-10.
  33. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:192-9.
  34. Turunen R, Nuupponen I, Siitonen S, Repo H, Andersson S. Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. *Pediatrics.* 2006;117:448-54.
  35. Van Kaam AH, Rimensberger PC. Lung-protective strategies in neonatology: what do we know—what do we need to know? *Crit Care Med.* 2007;35:925-31.
  36. Grover A, Field D. Volume-targeted ventilation in the neonate: time to change? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F7-9.
  37. Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008;28:S41-6.
  38. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002058.
  39. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 96 hours) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001146.
  40. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early 7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001144.
  41. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McFee A, Carlin JB; DART study investigators. Outcome at two years of age of infants from the DART study: a multicenter, international, randomised controlled trial of low-dose dexamethasone. *Pediatrics.* 2007;119:716-21.
  42. ●● Ramanathan R. Bronchopulmonary dysplasia and diuretics. *NoeReviews.* 2008;9:e260.
  43. Tyson JE, Wright LL, Oh WH, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute for child health and human development neonatal research network. *N Engl J Med.* 1999;340:1962-8.
  44. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354:2112-21.
  45. Ramanathan R. Bronchopulmonary dysplasia and diuretics. *NeoReviews.* 2008;9:e260-7.
  46. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PJ, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006;355:343-53.
  47. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respiratory Research.* 2007;8:41-9.
  48. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Diseases of the fetus and newborn.* 8th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006. p. 1155-68.
  49. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia. Long term follow up. *Paediatr Respir Rev.* 2006;75:S189-91.

## Bibliografía recomendada

Bancalari E, Claire N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:164-70.

Resume los criterios diagnósticos de displasia broncopulmonar, de su gravedad y las limitaciones de los criterios exclusivamente basados en la dependencia de oxígeno a una determinada edad cronológica o posmenstrual, dada la amplia variación en diferentes unidades en sus indicaciones.

Thébaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. Where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:978-85.

Describe la importancia de los factores angiogénicos en el desarrollo vascular pulmonar fetal y su influencia en el desarrollo alveolar y los posibles mecanismos por los que este desarrollo se altera en los casos de displasia broncopulmonar.

Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease. Examining the evidence. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:44-52.

Revisión de la utilidad de fármacos empleados en la profilaxis y el tratamiento de la displasia broncopulmonar basada en la evidencia disponible.

Vanpée M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salamon M, Zupanic JA, Pursley D, Jónsson B. Resuscitation and ventilation strategies for extremely preterm infants: a comparison study between two neonatal centers in Boston and Stockholm. *Acta Paediatr.* 2007;96:10-6.

Comparación entre 2 centros que pueden considerarse de excelencia en neonatología. Los resultados favorecen la estrategia de Estocolmo de ventilación no invasiva.