

Dificultades, problemas y progresos en la displasia broncopulmonar

Anita Bhandari, MD^a, y Vineet Bhandari, MD, DM^b

La displasia broncopulmonar es una enfermedad pulmonar crónica asociada con el nacimiento prematuro y caracterizada por una lesión pulmonar temprana. En esta revisión analizamos algunas de las dificultades, problemas y progresos en esta alteración durante la última década, centrándonos principalmente en los últimos 5 años, y limitándonos a los estudios sobre neonatos. Revisaremos los cambios de la definición, la patogénesis, la susceptibilidad genética y los marcadores biológicos recientes asociados con la displasia broncopulmonar. Evaluaremos el progreso de las actuales estrategias terapéuticas, junto con los abordajes y tratamientos novedosos. Finalmente, resumiremos los datos recientes sobre el resultado pulmonar y del desarrollo neurológico a largo plazo de los neonatos con displasia broncopulmonar.

La antigua definición de la displasia broncopulmonar (DBP), la causa más habitual de enfermedad pulmonar crónica del lactante¹, se basaba únicamente en la duración de la necesidad de oxígeno suplementario, que está intrínsecamente relacionada con la patogénesis y el tratamiento de esta enfermedad². Para resolver este problema se propusieron criterios específicos para el diagnóstico y la gravedad de la DBP³ (tabla 1).

INCIDENCIA

Los primeros estudios se centraron principalmente en neonatos de una edad gestacional (EG) < 32 semanas y un peso al nacimiento (PN) < 1.500 g⁴. La mayoría de los casos actuales ("nueva" DBP) corresponde a neonatos de < 30 semanas de EG y < 1.200 g de PN. En un es-

tudio reciente, la incidencia de DBP (aplicando la definición de 36 semanas de edad posmenstrual [EPM]) fue del 42% (PN = 501-750 g), 25% (PN = 751-1.000 g), 11% (PN = 1.001-1.250 g) y 5%⁵ (PN = 1.251-1.500 g). Los neonatos con un PN < 1.250 g constituyeron el 97% de los pacientes con DBP⁶.

La definición fisiológica, basada en una prueba de disminución de oxígeno a las 36 semanas de EPM, disminuyó la incidencia de la DBP en un 10%⁷. Los resultados adversos, pulmonares y del desarrollo neurológico, de los neonatos aumentan conforme a la gravedad de la DBP⁸.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Al cambiar la población a neonatos de menor EG y PN, los hallazgos anatomopatológicos pulmonares de la nueva DBP revelan una insuflación más uniforme y menor fibrosis, con ausencia de metaplasia epitelial en las vías respiratorias pequeñas y grandes e hipertrofia del músculo liso, comparado con la "antigua" DBP.

Ha resultado difícil alcanzar el consenso sobre si la microvascularización pulmonar disminuye⁹ o aumenta^{10,11}. La controversia deriva de los hallazgos de los estudios sobre animales¹² y de las dificultades técnicas en la obtención y la realización de un meticuloso estudio anatomopatológico sobre muestras humanas^{10,11}. Es indudable la alteración de la vascularización pulmonar en la DBP¹³. Las alteraciones vasculares observadas fueron una marcada angiogénesis, proporcional al crecimiento del parénquima pulmonar que realiza el intercambio de gases¹¹, una anormal distribución de los capilares alveolares¹⁴, unos vasos angulares destacados con densidad capilar variable en los alvéolos adyacentes¹⁵ y unos vasos más alejados de la superficie aérea^{11,16}.

PATOGÉNESIS

Aunque la piedra angular de la patogénesis de la DBP ha sido el pulmón inmaduro en el que una serie de factores "ambientales" (infección, hiperoxia, barotrauma/volutrauma) produce lesiones, durante los últimos 5 años se ha conocido mejor este proceso. Factores pre y perinatales contribuyen a la liberación de citoquinas "pro y antiinflamatorias". El desequilibrio de estos mediadores provoca la activación de las vías de la muerte celular en

^aDivision of Pediatric Pulmonology, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut, Estados Unidos; ^bDivision of Perinatal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, Estados Unidos.

Correspondencia: Vineet Bhandari, MD, DM, Yale University School of Medicine, Division of Perinatal Medicine, Department of Pediatrics, LCI 401B, PO Box 208064, New Haven, CT 06520-8064, Estados Unidos.

Correo electrónico: vineet.bhandari@yale.edu

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la DBP

Edad al nacer, semanas de EG	Leve	Moderada	Grave
< 32	O ₂ suplementario (a los 28 días) y AA a las 36 semanas de EG corregida o al alta	O ₂ suplementario (a los 28 días) y Fio ₂ < 0,3 a las 36 semanas de EG corregida o al alta	O ₂ suplementario (a los 28 días) y Fio ₂ ≥ 0,3 o presión positiva a las 36 semanas de EG corregida o al alta
≥ 32	AA a los 56 días de vida o al alta	Fio ₂ < 0,3 a los 56 días de vida o al alta	Fio ₂ ≥ 0,3 con o sin presión positiva a los 56 días de vida o al alta

AA: aire ambiente; EG: edad gestacional.

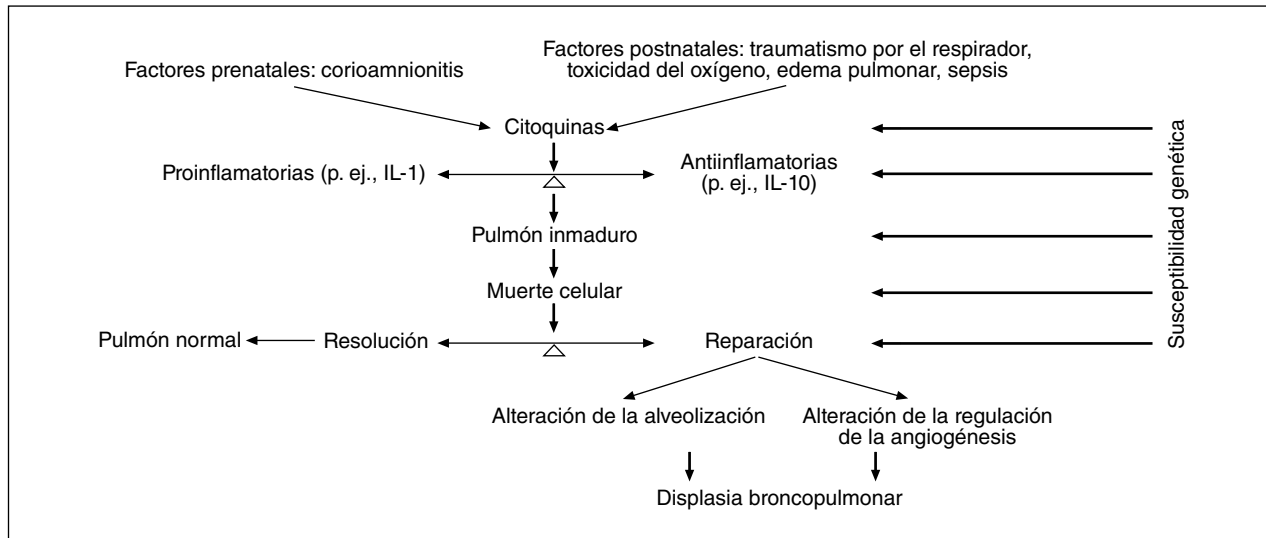


Fig. 1. Patogénesis de la nueva DBP.

el pulmón, lo que se sigue de la cicatrización (paso de la lesión a una arquitectura pulmonar normal) o a la reparación^{17,18}. Esto se caracteriza por una alteración de la alveolización y la alteración de la regulación de la angiogénesis, que conduce a una disminución del número de alvéolos, simplificados y de mayor tamaño, y a una vascularización pulmonar dismórfica (fig. 1), que constituyen las piedras angulares de la DBP¹.

GENÉTICA

Los factores genéticos y ambientales que hacen más o menos probable el desarrollo de una enfermedad en una persona constituyen la predisposición o la susceptibilidad. La heredabilidad consiste en el componente genético de la enfermedad. El gran tamaño de la muestra de un estudio multicéntrico que ajustó respecto a las principales covariantes¹⁹ permitió que los resultados fueran generalizables a la población de pretérminos, porque no se pudo atribuir un riesgo adicional de DBP a la gemelalidad²⁰, aparte del debido a la prematuridad. La identificación de un componente genético (que contribuyó a > 50% de la susceptibilidad) de la DBP ha transformado una enfermedad tradicionalmente considerada como exclusivamente secundaria a factores “ambientales” en otra resultante de interacciones “gen-ambiente”^{19,31}. El establecimiento de una tendencia familiar y de la heredabili-

dad en los estudios sobre gemelos debería impulsar los esfuerzos por identificar una asociación alélica reproducible con la susceptibilidad genética a la DBP²¹⁻²⁴.

Los problemas de los estudios publicados son numerosos. Cerca de la mitad de los estudios iniciales de la asociación genética, incluso los que muestran los efectos más potentes (razón de posibilidades > 2,0) o con menores valores de *p* (< 0,001), no han sido replicados. Entre las razones para ello se cuentan la mezcla poblacional (casos y controles no igualados), la heterogeneidad fenotípica (inclusión de casos genéticos y no genéticos) y, habitualmente, la escasa potencia de los estudios. Los estudios de seguimiento con mayor tamaño de la muestra probablemente amortiguarán los informes iniciales de la asociación en los estudios de menor tamaño todavía no replicados. Esto tendría sentido si la DBP es, al menos parcialmente, poligénica, porque ningún gen en concreto ejercerá un efecto suficientemente grande para ser evidente en los estudios de pequeño tamaño. Los abordajes de gen candidato se han limitado a uno o unos pocos genes candidatos, por lo que omiten importantes determinantes moleculares de la enfermedad que no se relacionan intuitivamente con la DBP. Además, la publicación de resultados irreproducibles por el pequeño tamaño de la muestra disminuirá la credibilidad y el entusiasmo de los robustos estudios genéticos en la DBP.

TABLA 2. Empleo de los componentes del AT como marcadores biológicos de la DBP

Componente	N.º de neonatos	Asociación con la DBP	Referencia
Angiopoyetina 2	14; 60*	Aumentada	27, 146
Catepsina K	13	Disminuida	147
CCSP	45	Presente	148
ET-1	29	Sin asociación	35
FGF-2	29	Aumentada	35
HGF	22	Disminuida	30
IL-4	69	Ausente/variable	149
IL-6	75	Aumentada	150
IL-6/VEGF	17	Disminuida	26
IL-8	20; 31*	Aumentada	151, 152
IL-10	69	Ausente/variable	149
IL-12	69	Ausente/variable	149
IL-1RA	35	Aumentada	153
KGF	32; 91*	Disminuida	30, 154
MCP-1	35; 56*	Aumentada	31, 151
MCP-2	56	Aumentada	31
MCP-3	56	Aumentada	31
MIF	26	Disminuida	155
MMP-2	49	Disminuida	32
MMP-8	16	Aumentada	29
MMP-9/TIMP-1	49	Aumentada	32
Recuento de neutrófilos	30	Aumentada	156
NF-κB	32	Aumentada	28
PAI-1	37	Aumentada	157
PTHrP	40	Disminuida	158
TGF-β1	69	Aumentada	149
TIMP-1	49	Aumentada	32
TIMP-2	16; 49*	Disminuida	29, 32
Tripsina 2	32	Aumentada	159
VEGF	29; 16*	Sin asociación; patrón fásico	35, 160

DBP: displasia broncopulmonar; CCSP: proteína secretora de células claras; ET: endotelina; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; HGF: factor de crecimiento del hepatocito; IL: interleuquina; KGF: factor de crecimiento del queratinocito; MCP: proteína quimiotáctica del monocito; MIF: factor de inhibición de la migración del macrófago; MMP: matriz de metaloproteasa; NF-κB: factor nuclear-κB; PAI: inhibidor del activador de plasminógeno; PTHrP: proteína relacionada con la parathormona; RA: antagonista del receptor; TGF: factor de transformación del crecimiento; TIMP: inhibidor tisular de las metaloproteasas; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

*Por estudio citado.

MARCADORES BIOLÓGICOS

Para la identificación temprana de los neonatos que posteriormente desarrollarán DBP se ha propuesto un gran número de marcadores biológicos detectados en el aspirado traqueal (AT), la sangre y la orina. Las muestras de AT pueden ser sustitutos idóneos de las muestras de lavado broncoalveolar en los neonatos pretérmino²⁵, aunque se duda de la validez de los marcadores del AT por la carencia de “valores normales”. Aunque algunos autores han defendido el empleo de las proteínas totales^{26,27}, el componente secretor de la inmunoglobulina A²⁸⁻³² y la urea sérica^{33,34}, otros han alegado que no es necesaria la normalización³⁵⁻³⁸. El AT tiene la desventaja adicional de la imposibilidad de obtener datos de los neonatos no intubados (con una enfermedad menos grave) para establecer comparaciones. Las tablas 2 y 3 resumen los parámetros determinados en el AT y en la sangre, obtenidos habitualmente durante la primera semana de vida.

Los valores urinarios de los F₂ isoprostanos no muestran correlación³⁹ (n = 24), pero los valores urinarios elevados del péptido similar a bombesina se asocian con un aumento al décuplo del riesgo de desarrollar DBP⁴⁰ (n = 50).

Los lactantes con DBP (n = 15) mostraron una menor área de los vasos sanguíneos y una mayor complejidad

TABLA 3. Empleo de los componentes de la sangre y del suero como marcadores biológicos de la DBP

Componente	N.º de neonatos	Asociación con la DBP	Referencia
C-IV	39	Disminuida	161
CD9	44	Disminuida	162
ECP	44	Aumentada	162
8-isoprostanos	83	Aumentada	163
KL-6	42	Aumentada	164
PICP	36	Disminuida	111
PIGF	61	Aumentada	165
E-selectina soluble	30; 44*	Aumentada	156, 166
L-selectina soluble	44	Disminuida	166

8-isoprostanos: 8-epi-prostaglandina F_{2α}; C-IV: colágeno de tipo IV; CD9: antígeno de la superficie celular; DBP: displasia broncopulmonar; ECP: proteína catiónica eosinofílica; KL-6: glicoproteína mucinosa circulante de gran peso molecular que corresponde a la región extracelular soluble de la mucina MUC-1 que posee una cadena hidrocarbonada sializada no definida reconocida por el anticuerpo KL-6; PICP: fragmento terminal carboxílico del procolágeno de tipo I; PIGF: factor de crecimiento placentario.

*Por estudio citado.

de la red vascular en la mucosa gingival y vestibular inferior que los controles⁴¹.

El problema de estos estudios es que, en su mayoría, se realizaron sobre un pequeño número de neonatos. La mayor parte de los intentos de identificar marcadores biológicos ha debido recurrir al compartimento pulmonar. Otros puntos difíciles son la recogida del AT en distintos momentos, la habitual medición de marcadores aislados, con o sin normalización, y la variable definición de la DBP. Pocos se han replicado sobre distintas cohortes. Los que obtuvieron resultados congruentes fueron la angiopoyetina 2, la interleuquina 6 (IL-6), la proteína 1 quimiotáctica del monocito y el inhibidor tisular de la metaloproteasa 2 (tabla 2). Se pudo replicar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), pero con resultados variables (tabla 2). La mayoría de los comentarios antes expresados son igualmente ciertos para los marcadores sanguíneos y urinarios. De momento, no existe un marcador biológico “mágico” para la identificación temprana de los neonatos que posteriormente desarrollarán DBP. En este campo, la proteómica es un nuevo abordaje prometedor.

Otro problema consiste en que la mayoría sólo ha demostrado una asociación con la DBP. Para demostrar una relación causal, deben ser estudiados sobre modelos animales adecuados desde el punto de vista del desarrollo y sobre pulmones humanos con DBP. En este sentido, se ha conseguido cierto progreso con la elastina^{42,43}, la catepsina S^{44,45}, el factor de crecimiento del hepatocito⁴⁶, el factor de crecimiento del queratinocito⁴⁷, la IL-1β⁴⁸, la IL-6⁴⁹, la proteína 1 quimiotáctica del monocito⁵⁰, el factor de transformación del crecimiento β^{51,52}, el VEGF⁵³⁻⁵⁸, el péptido similar a bombesina⁵⁹ y la angiopoyetina 2²⁷, aunque es necesario profundizar en el trabajo.

TRATAMIENTO

La tabla 4 muestra la clasificación de la solidez de las pruebas y las recomendaciones de empleo en las pautas clínicas. La tabla 5 resume el estado actual de los enfoques terapéuticos en las 3 fases (temprana, en evolución y consolidada) de la DBP. Entre los supervivientes a la DBP de mayor edad se utilizaron los corticoides inhalados y los agonistas β como tratamiento de los síntomas,

TABLA 4. Grados de las pruebas y las recomendaciones de empleo clínico según las pautas desarrolladas por el US Preventive Services Task Force

Grados de prueba	
I	Prueba obtenida en al menos un ensayo aleatorizado controlado adecuadamente diseñado
II-1	Prueba obtenida en ensayos controlados bien diseñados sin aleatorización
II-2	Prueba obtenida en estudios analíticos bien diseñados de cohorte o de casos y controles, preferiblemente de > 1 centro o grupo de investigación
II-3	Prueba obtenida de varias series temporales con o sin intervención; también se podría considerar aquí los resultados espectaculares en ensayos no controlados
III	Opiniones de autoridades respetadas basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos
Grados de recomendaciones para el empleo clínico	
A	Una buena prueba científica indica que los beneficios superan sustancialmente a los posibles riesgos
B	Una prueba científica al menos regular indica que los beneficios superan a los posibles riesgos
C	Una prueba científica al menos regular indica que existen beneficios, pero el equilibrio entre beneficios y riesgos es demasiado estrecho para hacer recomendaciones generales
D	Una prueba científica al menos regular indica que los riesgos superan a los posibles beneficios
I	No hay prueba científica, o es de mala calidad, o contradictoria, de forma que no se puede evaluar el equilibrio entre riesgo y beneficio

con independencia de la gravedad de la DBP durante la lactancia. No existen ensayos aleatorizados controlados (EAC) que apoyen o se opongan a este abordaje.

Sería ideal prevenir la DBP. Entre los factores prenatales, la medida aislada más eficaz es la prevención del nacimiento prematuro. La comprensión del trabajo de parto pretérmino⁶⁰ y los tratamientos dirigidos a inhibirlo con seguridad serían objetivos importantes. El empleo de progesterona para prevenir el trabajo de parto prematuro ha sido prometedor, aunque prolongar la gestación por este medio no ha mejorado todavía el resultado neonatal⁶¹. El abordaje de los aspectos sociales y educativos relativos al nacimiento pretérmino⁶² podría ejercer un impacto importante.

Los corticoides prenatales siguen siendo la intervención aislada más eficaz para la maduración pulmonar. El impacto de los corticoides prenatales sobre la DBP ha sido tema de debate, ya que algunos estudios informan de un beneficio escaso o nulo. No es sorprendente, dada la compleja naturaleza de la enfermedad (fig. 1) y que otros factores pueden enmascarar su beneficio⁶³. No se recomienda la administración semanal repetida de corticoides prenatales⁶⁴. Se prefiere la betametasona a la dexametasona^{65,66}.

Gran parte del esfuerzo de investigación se dedicó a la comprensión del papel de la inflamación, pre y posnatal, en la patogénesis de la DBP⁶⁷⁻⁶⁹. Aunque se recomienda la administración de antibióticos a la madre cuando se sospecha o diagnostica una infección intraamniótica⁷⁰, las intervenciones prenatales para tratar la corioamnionitis no han disminuido la incidencia de DBP; las intervenciones posnatales pueden ser demasiado tardías para que resulten eficaces⁷¹.

Los abordajes y tratamientos novedosos utilizados en el tratamiento o la prevención de la DBP incluyen estrategias de ventilación y farmacológicas. Los estudios realizados con ventilación desencadenada por el paciente no han demostrado disminución alguna de la incidencia de DBP^{72,73}, aunque se ha apuntado que puede ser más beneficiosa para los neonatos con PN < 1.000 g⁷⁴. Un metaanálisis que comparó la ventilación regida por volumen con la limitada por presión no encontró diferencia en la incidencia de DBP entre los 2 grupos⁷⁵. Se sigue investigando para definir mejor los parámetros que pudieran ser beneficiosos⁷³. Como ninguno de los nuevos aparatos ha

demostrado su superioridad en la prevención de la DBP, el mejor abordaje podría ser evitar la ventilación. En este sentido, el tratamiento tensioactivo temprano con extubación para proseguir con presión positiva continua nasal en las vías respiratorias (CPAP) se asocia con una menor necesidad de ventilación mecánica, menor incidencia de DBP y menor número de síndromes de escape aéreo, comparado con el tratamiento tensioactivo selectivo posterior y el mantenimiento de la ventilación mecánica seguido de extubación a un menor soporte ventilatorio⁷⁶. El empleo de un valor límite de la fracción inspiratoria de oxígeno (Fio₂) de 0,45 para decidir sobre la intubación transitoria y el tratamiento tensioactivo parece disminuir la incidencia de escapes aéreos y de DBP²⁶. Sin embargo, la revisión Cochrane no incluyó los resultados del ensayo de CPAP o intubación al nacer (COIN), en el que el CPAP nasal temprano en los neonatos de 25 a 28 semanas de gestación no disminuyó significativamente la tasa de muerte o DBP, comparado con la intubación, y el grupo con CPAP mostró mayor incidencia de neumotórax⁷⁷. Se está realizando el estudio SUPPORT, de la Neonatal Research Network, patrocinado por el Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, que examina este mismo asunto además de los límites óptimos de saturación de oxígeno. Otro abordaje consiste en utilizar la ventilación nasal a presión positiva intermitente, en modo sincronizado⁷⁸ o no sincronizado⁷⁹, que ha conseguido una disminución de la DBP en los EAC. El ensayo de ventilación nasal en pretérminos (NTP), en realización, es un gran EAC multicéntrico internacional que trata de confirmar los hallazgos de los estudios iniciales. Una atractiva alternativa a la intubación y la administración intratraqueal de surfactante sería la administración en aerosol. Un nuevo surfactante sintético (lucinactant), que contiene el novedoso péptido sinapultide, un mimético de la proteína B del surfactante⁸⁰, parece ser similar al surfactante obtenido de animales cuando se administra por vía intratraqueal en 2 ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos^{81,82}. El metaanálisis de estos estudios no mostró diferencias estadísticamente significativas en los resultados de muerte y DBP⁸³. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de una presentación tensioactiva eficaz en aerosol para su empleo clínico rutinario. Aguardamos a los nuevos progresos en esta área^{84,85}. El óxido nítrico inhalado (NOi)

TABLA 5. Tratamiento de la DBP según la fase (temprana, en evolución y consolidada)

Intervención terapéutica	Estado actual	Grado de la prueba	Grado de la recomendación
Fase temprana (hasta 1 semana de vida)			
Oxígeno suplementario	Gran variación entre los centros de los valores aceptables de saturación, aunque suele ser < 95% ⁷³	I	A
Estrategia ventilatoria	Evitar la intubación; si se intuba, administrar surfactante “temprano” ¹⁶⁷ Utilizar un tiempo inspiratorio corto ¹⁶⁸ (0,24-0,4 s), ritmo rápido (40-60/min) y PIM baja (14-20 cm H ₂ O), PEEP (4-6 cm H ₂ O) y volumen Corriente (3-6 ml/kg) moderados ⁷² Extubar temprano a SNIPPV/CPAP nasal ¹⁴³ Gasometría objetivo: pH 7,25-7,35 PaO ₂ : 40-60 mmHg; PaCO ₂ : 45-55 mmHg ¹⁶⁹ Ventilación de alta frecuencia como “rescate” si fracasa la convencional ⁷³	I I III III I I I	A A B B C A A
Metilxantinas	Mejora la tasa de éxito de la extubación ¹⁷⁰ Disminuye la DBP ¹⁴⁴	I I	A A
Vitamina A	Si se va a utilizar, se administran 5.000 UI por vía intramuscular 3 veces a la semana durante 4 semanas; sobrevivió sin DBP 1 neonato más de cada 14-15 que recibieron vitamina A ^{171,172}	I	A
Líquidos	La restricción hídrica puede disminuir la DBP ^{110,116,173}	II-2	B
Nutrición	Aumentar el aporte energético ¹⁷⁴	I	B
Fase en evolución (> 1 semana de vida a 36 semanas de EPM)			
Oxígeno suplementario	Igual que en la fase temprana	I	A
Estrategia ventilatoria	Evitar la ventilación con tubo endotraqueal; llevar al máximo la ventilación no invasora (SNIPPV/CPAP nasal) como apoyo respiratorio ¹⁴³ Gases sanguíneos deseados: pH 7,25-7,35; PaO ₂ : 50-70 mmHg; PaCO ₂ : 50-60 mmHg ⁷²	I III	A B
Metilxantinas	Igual que en la fase temprana	I	A
Vitamina A	Igual que en la fase temprana; si se utiliza, seguir durante 4 semanas	I	A
Corticoides	La dexametasona es eficaz en el destete de la ventilación mecánica cuando se utiliza de forma “moderadamente temprana” y “tardía” ^{175,176} Aumento de la incidencia de secuelas neurológicas con el empleo temprano ¹⁷⁷ (< 96 h)	I I	A D
Diuréticos	Furosemida: se puede utilizar diariamente o incluso a días alternos con mejoría transitoria de la función pulmonar ¹⁷⁸ Espironolactona y tiazidas: el tratamiento crónico mejora la función pulmonar, disminuyen las necesidades de oxígeno ¹⁷⁸	I I	B B
Nutrición	Igual que en la fase temprana	I	B
Fase consolidada (> 36 semanas EPM)			
Oxígeno suplementario	Como prevención de la hipertensión pulmonar y del cor pulmonale; gran variación entre los centros de los valores aceptables de saturación, aunque suele ser ~95% ^{73,179}	III	C
Estrategia ventilatoria	Objetivo de la gasometría: pH 7,25-7,35; PaO ₂ : 50-70 mmHg; PaCO ₂ : 50-65 mmHg ⁷²	III	B
Corticoides	La prednisolona oral puede ser útil en la retirada del oxígeno ¹⁸⁰	II-2	C
Diuréticos	Tratamiento crónico como en la fase de evolución	I	B
Agonistas β	Mejoría transitoria: aumento del cumplimiento y disminución de la resistencia pulmonar ¹⁷⁸ ; sin efecto significativo sobre la incidencia o la gravedad de la DBP ¹⁸¹	I	C
Anticolinérgicos	Se utilizan combinados con los agonistas β en los lactantes con broncoespasmo; aumento de la distensibilidad y disminución de la resistencia del sistema respiratorio ¹⁸²	II-3	C
Nutrición	Igual que en la fase temprana	I	B
Vacunaciones	La profilaxis contra el VRS y la gripe disminuye la incidencia de rehospitalización y de morbilidad	I	A

CPAP: presión positiva continua nasal en las vías respiratorias; DBP: displasia broncopulmonar; EPM: edad posmenstrual; PEEP: presión positiva al final de la espiración; PIM: presión inspiratoria máxima; SNIPPV: ventilación nasal a presión positiva intermitente sincronizada.

Las referencias citadas corresponden a las fuentes de información del grado de la prueba y la recomendación para el empleo clínico.

puede ser beneficioso^{86,87} o no^{88,89}, por lo que será necesario realizar más estudios para identificar mejor los posibles beneficios para la población diana con probabilidades de desarrollar una DBP⁹⁰. El empleo de NOi parece seguro en esta población⁹¹, aunque no parece modificar la composición del surfactante⁹² ni la función pulmonar⁹³. En la actualidad no se recomienda el empleo rutinario del NOi para disminuir la incidencia de DBP en la población de pretérminos⁹⁴, a la espera de los datos del resultado a largo plazo.

El empleo de corticoides posnatales, de los que el mejor estudiado es la dexametasona, ha resultado muy controvertido, y el péndulo oscila de un extremo al otro⁷¹.

Otro corticoide, la hidrocortisona, no mejoró la supervivencia sin DBP en un EAC, y hubo que concluir el ensayo porque los neonatos tratados con hidrocortisona que recibieron indometacina mostraron mayor número de perforaciones gastrointestinales⁹⁵. Se debe ponderar la bien conocida eficacia en la extubación⁹⁶ frente a la posibilidad de producir un daño al desarrollo neurológico⁹⁷, y es necesario seguir investigando para encontrar la preparación corticoide “correcta”, así como su dosis y su cronología.

En la mayoría de los casos es prudente mantener la saturación de oxígeno de los neonatos pretérmino entre el 90% y el 95%, a fin de evitar la toxicidad del oxígeno e intentar prevenir el desarrollo de la DBP⁹⁸, aunque

puede ser difícil conseguir los objetivos deseados^{99,100}. La identificación del óptimo objetivo de la saturación de oxígeno es un área de intensa investigación.

Otros fármacos estudiados son los siguientes:

Inositol

En un metaanálisis de EAC que utilizaron el suplemento con inositol en recién nacidos prematuros, 2 ensayos informaron del resultado de muerte o DBP, que disminuyó significativamente¹⁰¹.

Antibióticos macrólidos

No se ha demostrado que la eritromicina disminuya la incidencia de DBP en los neonatos tratados de manera profiláctica o tras conocer su colonización por *Ureaplasma*¹⁰². En un estudio piloto, la azitromicina no disminuyó la incidencia de DBP¹⁰³.

N-acetilcisteína

En un gran EAC, el tratamiento durante 6 días con N-acetilcisteína no previno la DBP ni la muerte de los neonatos de PN < 1.000 g¹⁰⁴.

Proteína recombinante de 10 kilodaltones de célula clara

El empleo de una proteína antiinflamatoria, la proteína recombinante de 10 kilodaltones de la célula clara humana (CC10), ha mostrado resultados iniciales prometedores¹⁰⁵.

Superóxido dismutasa recombinante

Aunque el antioxidante recombinante Cu-Zn superóxido dismutasa (SOD) no ha mostrado diferencia alguna en el resultado¹⁰⁶, los neonatos de < 27 semanas de EG que recibieron SOD en un estudio tuvieron menos hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias y utilizaron el tratamiento broncodilatador con menor frecuencia al año de edad, comparado con los neonatos que no recibieron SOD¹⁰⁷, lo que apunta a que la SOD pudo interrumpir la cascada inflamatoria de los radicales oxígeno y conferirles un beneficio a largo plazo.

Dada la compleja naturaleza de la DBP (fig. 1), no es probable que una sola "bala mágica" (con la posible excepción de la prevención del parto pretérmino) ejerza un impacto significativo sobre la DBP. Se puede conseguir una mejoría abordando numerosos aspectos de esta alteración, como el diagnóstico y tratamiento temprano de la sepsis pre y posnatal, el óptimo mantenimiento de la oxigenación y el equilibrio hidroelectrolítico y la enérgica nutrición temprana, parenteral y enteral, junto a las adecuadas estrategias de ventilación¹⁰⁸⁻¹¹⁶. El empleo de este abordaje combinado ha obtenido resultados prometedores¹¹⁷.

RESULTADOS PULMONARES

Es importante tener en cuenta las limitaciones de la mayoría de estos estudios, que incluyeron a neonatos pretérmino nacidos antes del amplio empleo de los corticoides prenatales y el surfactante.

Morbilidad

Los neonatos con DBP muestran mayores tasas de rehospitalización (hasta el 50%) durante el primer año de vida^{118,119}. Los síntomas respiratorios de los pacientes con DBP perduran tras los 2 primeros años de vida, hasta los años preescolares¹²⁰, la adolescencia y la juventud^{121,122}. No está claro si la gravedad de la DBP o la prematuridad influyen, por sí mismas, sobre la persistencia y la gravedad de los síntomas.

Hallazgos radiológicos

Las anomalías de la radiografía y la tomografía computarizada (TC) de tórax persisten hasta la adolescencia y la edad adulta, siendo más sensible la TC^{123,124}. Las imágenes de TC de los neonatos con la nueva DBP no son muy distintas a las de la antigua DBP, excepto en la ausencia de afectación bronquial¹²⁵. Un curso clínico más grave se correlaciona con mayores anomalías radiológicas y de la función pulmonar¹²⁵. Un sistema de puntuación de la TC puede ayudar en el pronóstico de la DBP¹²⁶.

Función pulmonar

Los pacientes con DBP siguen presentando una importante alteración y deterioro de la función pulmonar al final de la adolescencia^{127,128}. Se ha publicado una relación inversa entre el volumen espiratorio forzado en 1 s en la edad escolar y la duración del oxígeno suplementario¹²⁹. Por otra parte, algunos autores han observado una mala correlación entre la duración de la ventilación mecánica y la del oxígeno suplementario con el flujo espiratorio forzado en los neonatos con DBP¹³⁰. Otro problema es la escasez de estudios comparativos de los distintos modos de ventilación con la función pulmonar en los supervivientes a la DBP. Los neonatos que recibieron ventilación oscilatoria a gran frecuencia (VOAF) o ventilación mecánica convencional (VMC) mostraron un bajo flujo espiratorio a los 6 y 12 meses¹³¹. Sin embargo, a los 12 meses, los neonatos sometidos a VOAF tuvieron una función pulmonar significativamente mejor¹³¹. Otro estudio comparó la función pulmonar a los 8 o 9 años de edad de los neonatos pretérmino con antecedente de síndrome de dificultad respiratoria o DBP tratados con VMC con la de grupos similares que recibieron VOAF¹³². No hubo diferencia significativa en el grado de enfermedad pulmonar obstructiva leve en función del modo de ventilación, lo que sugiere la influencia de otros factores en el resultado pulmonar a largo plazo¹³².

Otro problema es la escasez de estudios que examinen si la anomalía de la función pulmonar en la lactancia se correlaciona con el grado de la anomalía en una etapa posterior. Filippone et al¹³³ midieron la función pulmonar en el mismo grupo de niños en edad escolar e informaron de una significativa correlación entre la capacidad funcional residual ($V_{\max}$ [CFR]) medida a los 24 meses y tanto el volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF_1) como el flujo medioespiratorio forzado ($FEF_{25\%-75\%}$). No se han publicado datos seriados para los adolescentes ni los adultos.

La mayoría de los estudios no mostró disminución de la capacidad de esfuerzo de los niños con DBP comparados con neonatos a término sanos o con neonatos pretérmino sin enfermedad pulmonar¹³⁴. Estudios recientes

TABLA 6. Lista de preguntas específicas importantes en la DBP

Pregunta	Comentario
¿Cómo se altera la regulación de la vascularización pulmonar y cuál es el papel del epitelio en la alteración de la alveolización en la DBP?	Es necesario comprender el papel causal de los objetivos moleculares específicos (incluyendo los marcadores biológicos de la tabla 2) en los modelos animales de DBP; los abordajes proteómicos pueden ser útiles para identificar marcadores novedosos en las personas
¿Cuáles son los genes candidatos que contribuyen a la DBP?	La determinación de los genes candidatos y su validación serán importantes pasos previos al abordaje de los objetivos terapéuticos ²¹ ; es crucial la validación de los hallazgos experimentales en los adecuados modelos in vivo del desarrollo, dadas las singulares respuestas del neonato ¹⁸³
¿Se debe tratar inicialmente a los neonatos con técnicas de ventilación no invasora para disminuir la DBP?	La cronología y el empleo de surfactante intratraqueal es un tema relacionado
¿Cuál es la saturación de oxígeno más adecuada para prevenir o tratar a los neonatos con DBP?	Todavía es necesario trabajar en esta crucial pregunta ^{184,185}
¿Ejercen algún impacto los corticoides, los diuréticos y el NOI en la prevención o el tratamiento de la DBP?	Es necesario investigar sobre el tipo, la dosis y la duración de los corticoides ^{71,96,97,185,186} ; pese a la frecuencia de su empleo, se ha estudiado muy poco la eficacia de los diuréticos en la DBP ^{185,187} y todavía no se ha determinado la eficacia, la seguridad y la rentabilidad del NOI en los neonatos pretérmino como prevención de la DBP ^{90,94,185}
¿Cuáles son los resultados a largo plazo de los supervivientes de la nueva DBP?	Es necesario realizar estudios del resultado pulmonar y del desarrollo neurológico para evaluar el posible impacto sanitario de la DBP hasta la edad adulta

sobre grandes cohortes de neonatos prematuros informan de una significativa disminución de la capacidad de esfuerzo pese a la normalidad de la media de la función pulmonar o una leve obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y el atrapamiento gaseoso¹³⁵, lo que indica que la alteración de la tolerancia al esfuerzo fue secundaria a la mala forma física, que puede mejorar con un programa de entrenamiento¹³⁶.

Las anomalías pulmonares que pueden persistir hasta la edad adulta son la obstrucción de las vías respiratorias, la hiperreactividad de las vías respiratorias y el enfisema^{123,128,135,137,138}.

RESULTADOS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO

La mayoría de los estudios sobre la DBP ha tenido un diseño transversal, y el efecto independiente de la DBP es difícil de evaluar dada la gran probabilidad de la presencia de complicaciones médicas adicionales en estos neonatos. Aunque los neonatos pretérmino corren mayor riesgo de alteración del desarrollo neurológico, la DBP es un factor de riesgo adicional¹³⁹. Probablemente es consecuencia de numerosos factores, como los frecuentes episodios de hipoxia, el mal crecimiento y, posiblemente, los corticoides posnatales¹³⁹. Los neonatos de < 1.500 g de PN con DBP muestran mayor alteración de la motilidad grosera y retraso de la función cognitiva y del lenguaje comparado con los libres de DBP^{140,141}. Los niños con DBP grave tienen peores resultados y necesitan más intervenciones a los 8 años de edad que los niños con DBP moderada o leve¹⁴².

La DBP no parece estar asociada con una alteración específica del desarrollo neuropsicológico, sino con una alteración global¹³⁹. El espectro de alteración del desarrollo neurológico parece mostrar buena correlación con la gravedad de la DBP^{8,119}.

RESUMEN

Durante los últimos 5 años se ha progresado en la definición, la patogénesis y las estrategias de tratamiento de la DBP:

- Una definición de la DBP, validada por consenso, con clasificación de la gravedad⁸ (tabla 1).

- La identificación y la cuantificación de la contribución genética a la DBP¹⁹.

- Resurgimiento de la ventilación no invasora en la prevención y el tratamiento de la DBP¹⁴³.

- La eficacia y la seguridad de la cafeína en la prevención de la DBP^{144,145}.

La tabla 6 detalla ciertos aspectos sobresalientes específicos.

CONCLUSIONES

Se ha progresado, pero persisten los problemas, y es necesario seguir investigando para mejorar los resultados. La máxima posibilidad de obtener este impacto estriba en centrarse en los aspectos de la biología básica (desarrollo pulmonar, identificación de marcadores biológicos, genética, modelos animales) y en los abordajes de tratamiento farmacológico⁶. Las futuras mejoras significativas probablemente dependerán de nuestra capacidad de identificar los componentes genéticos de la DBP y de acotar los tratamientos específicos¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1946-55.
2. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):164-70.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
4. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol*. 2003;27(4):281-7.
5. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1-147.e8.
6. Walsh MC, Szefer S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006;117(3 Pt 2):S52-6.

7. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305-11.
8. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-60.
9. The'baud 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(10):978-85.
10. De Paape ME, Patel C, Tsai A, Gundavarapu S, Mao Q. Endoglin (CD105) upregulation in pulmonary microvasculature of ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(2):180-7.
11. De Paape ME, Mao Q, Powell J, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):204-11.
12. Abman SH. The dysmorphic pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia: a growing story. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(2):114-5.
13. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):179-84.
14. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and Tie-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 pt 1):1971-80.
15. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):73-81.
16. Thibeault DW, Mabry SM, Norberg M, Truog WE, Ekekezie II. Lung microvascular adaptation in infants with chronic lung disease. *Biol Neonate*. 2004;85(4):273-82.
17. Bhandari A, Bhandari V. Pathogenesis, pathology and pathophysiology of pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Front Biosci*. 2003;8:e370-e380.
18. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr*. 2007;74(1):73-7.
19. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117(6):1901-6.
20. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 1996;20(3):206-9.
21. Bhandari V, Gruen JR. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):185-91.
22. Hallman M, Marttila R, Pertile R, Ojaniemi M, Haataja R. Genes and environment in common neonatal lung disease. *Neonatology*. 2007;91(4):298-302.
23. Parton LA, Strassberg SS, Qian D, Galvin-Parton PA, Cristea IA. The genetic basis for bronchopulmonary dysplasia. *Front Biosci*. 2006;11:1854-60.
24. Bokodi G, Treszl A, Kovacs L, Tulassay T, Vasarhelyi B. Dysplasia: a review. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(10):952-61.
25. D'Angio CT, Basavegowda K, Avissar NE, Finkelstein JN, Sinkin RA. Comparison of tracheal aspirate and bronchoalveolar lavage specimens from premature infants. *Biol Neonate*. 2002;82(3):145-9.
26. Nedrelow JH, Bhandari V. Interleukin (IL)-6 to vascular endothelial growth factor (VEGF) ratio predicts the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD)/death in premature infants [resumen]. *Pediatr Res*. 2004;55(4):496A.
27. Bhandari V, Choo-Wing R, Lee CG, et al. Hyperoxia causes angiopoietin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death. *Nat Med*. 2006;12(11):1286-93.
28. Bourbia A, Cruz MA, Rozycki HJ. NF-kappaB in tracheal lavage fluid from intubated premature infants: association with inflammation, oxygen, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(1):F36-9.
29. Cederqvist K, Sorsa T, Tervahartiala T, et al. Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics*. 2001;108(3):686-92.
30. Lassus P, Heikkila P, Andersson LC, von Boguslawski K, Andersson S. Lower concentration of pulmonary hepatocyte growth factor is associated with more severe lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2003;143(2):199-202.
31. Baier RJ, Majid A, Parupia H, Loggins J, Kruger TE. CC chemokine concentrations increase in respiratory distress syndrome and correlate with development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(2):137-48.
32. Ekekezie II, Thibeault DW, Simon SD, et al. Low levels of tissue inhibitors of metalloproteinases with a high matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio are present in tracheal aspirate fluids of infants who develop chronic lung disease. *Pediatrics*. 2004;113(6):1709-14.
33. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(5):331-6.
34. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr*. 1996;128(4):464-9.
35. Ambalavanan N, Novak ZE. Peptide growth factors in tracheal aspirates of mechanically ventilated preterm neonates. *Pediatr Res*. 2003;53(2):240-4.
36. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on Bronchoalveolar Lavage in Children. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2000;15(1):217-31.
37. Cayabyab RG, Jones CA, Kwong KY, et al. Interleukin-1beta in the bronchoalveolar lavage fluid of premature neonates: a marker for maternal chorioamnionitis and predictor of adverse neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;14(3):205-11.
38. Mahieu LM, De Dooy JJ, Ieven MM, Bridts CH, Stevens WJ. Increased levels of tumor necrosis factor-alpha and decreased levels of interleukin-12 p70 in tracheal aspirates, within 2 hrs after birth, are associated with mortality among ventilated preterm infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(6):682-9.
39. Reuter SD, O'Donovan DJ, Hegemier SE, Smith EO, Heird WC, Fernandes CJ. Urinary F2-isoprostanes are poor prognostic indicators for the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2007;27(5):303-6.
40. Cullen A, Van Marter LJ, Allred EN, Moore M, Parad RB, Sunday ME. Urine bombesin-like peptide elevation precedes clinical evidence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(8):1093-7.
41. de Felice C, Latini G, Parrini S, et al. Oral mucosal microvascular abnormalities: an early marker of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2004;56(6):927-31.
42. Bland RD, Ertsey R, Mokres LM, et al. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice: prelude to defective alveolar septation during lung development? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(1):L3-14.
43. Bland RD, Xu L, Ertsey R, et al. Dysregulation of pulmonary elastin synthesis and assembly in preterm lambs with chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292(6):L1370-84.
44. Altioik O, Yasumatsu R, Bingol-Karakoc G, et al. Imbalance between cysteine proteases and inhibitors in a baboon model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(3):318-26.
45. Hirakawa H, Pierce RA, Bingol-Karakoc G, et al. Cathepsin S deficiency confers protection from neonatal hyperoxia-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):778-85.
46. Padela S, Cabacungan J, Shek S, et al. Hepatocyte growth factor is required for alveologenesis in the neonatal rat. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(7):907-14.
47. Frank L. Protective effect of keratinocyte growth factor against lung abnormalities associated with hyperoxia in prematurely born rats. *Biol Neonate*. 2003;83(4):263-72.

48. Bry K, Whitsett JA, Lappalainen U. IL-1 β disrupts postnatal lung morphogenesis in the mouse. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;36(1):32-42.
49. Choo-Wing R, Nedrelo JH, Homer RJ, Elias JA, Bhandari V. Developmental differences in the responses of IL-6 and IL-13 transgenic mice exposed to hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293(1):L142-50.
50. Vozzelli MA, Mason SN, Whorton MH, Auten RL Jr. Antimacrophage chemokine treatment prevents neutrophil and macrophage influx in hyperoxia-exposed newborn rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;286(3):L488-93.
51. Vicencio AG, Lee CG, Cho SJ, et al. Conditional overexpression of bioactive transforming growth factor- β 1 in neonatal mouse lung: a new model for bronchopulmonary dysplasia? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(6):650-6.
52. Nakanishi H, Sugiura T, Streisand JB, Lonning SM, Roberts JD Jr. TGF- β 1-neutralizing antibodies improve pulmonary alveologenesis and vasculogenesis in the injured newborn lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293(1):L151-61.
53. Asikainen TM, Ahmad A, Schneider BK, White CW. Effect of preterm birth on hypoxia-inducible factors and vascular endothelial growth factor in primate lungs. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(6):538-46.
54. Tambunting F, Beharry KD, Waltzman J, Modanlou HD. Impaired lung vascular endothelial growth factor in extremely premature baboons developing bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *J Investig Med.* 2005;53(5):253-62.
55. Kunig AM, Balasubramaniam V, Markham NE, et al. Recombinant human VEGF treatment enhances alveolarization after hyperoxic lung injury in neonatal rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289(4):L529-35.
56. Maniscalco WM, Watkins RH, Pryhuber GS, Bhatt A, Shea C, Huyck H. Angiogenic factors and alveolar vasculature: development and alterations by injury in very premature baboons. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(4):L811-23.
57. Lassus P, Turanlahti M, Heikkilä P, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 pt1):1981-7.
58. Thebaud B, Ladha F, Michelakis ED, et al. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation.* 2005;112(16):2477-86.
59. Subramaniam M, Bausch C, Twomey A, et al. Bombesin-like peptides modulate alveolarization and angiogenesis in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):902-12.
60. Buhimschi CS, Weiner CP, Buhimschi IA. Clinical proteomics: a novel diagnostic tool for the new biology of preterm labor, part I: proteomics tools. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(7):481-6.
61. Dodd JM, Crowther CA, Cincotta R, Flenady V, Robinson JS. Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(6):526-33.
62. Rosenberg L, Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Corwin MJ. Perceptions of racial discrimination and the risk of preterm birth. *Epidemiology.* 2002;13(6):646-52.
63. Gagliardi L, Bellu' R, Rusconi F, Merazzi D, Mosca F. Antenatal steroids and risk of bronchopulmonary dysplasia: a lack of effect or a case of over-adjustment? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(4):347-53.
64. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(13):1581-7.
65. Feldman DM, Carbone J, Belden L, Borgida AF, Herson V. Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birthweight neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):284.e1-284.e4.
66. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics.* 2006;117(5):1503-10.
67. Ryan RM, Ahmed Q, Lakshminrusimha S. Inflammatory mediators in the immunobiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(2):174-90.
68. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):354-62.
69. Kallapur SG, Jobe AH. Contribution of inflammation to lung injury and development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(2):F132-5.
70. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health.* 2008;53(3):227-35.
71. Watterberg K. Anti-inflammatory therapy in the neonatal intensive care unit: present and future. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):378-84.
72. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):192-9.
73. Greenough A. How has research in the past 5 years changed my clinical practice? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(5):F404-7.
74. Claure N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F508-12.
75. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003666.
76. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003063.
77. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008;358(7):700-8.
78. Bhandari V, Gavino RG, Nedrelo JH, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol.* 2007;27(11):697-703.
79. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr.* 2007;150(5):521-6.
80. Donn SM. Lucinactant: a novel synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14(3):329-34.
81. Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2005;115(4):1030-8.
82. Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E, et al. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics.* 2005;115(4):1018-29.
83. Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006069.
84. Donn SM, Sinha SK. Aerosolized lucinactant: a potential alternative to intratracheal surfactant replacement therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(3):475-8.
85. Bhandari V. Making babies breathe better: hopeful signals? *Pediatr Res.* 2008;64(2):123-4.
86. Mestan KK, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated

- ted with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med*. 2005;353(1):23-32.
87. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2099-107.
88. Field D, Elbourne D, Truesdale A, et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: the INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial (ISRCTN 17821339). *Pediatrics*. 2005;115(4):926-36.
89. Hascoet JM, Fresson J, Claris O, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr*. 2005;146(3):318-23.
90. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for preterm infants: a systematic review [published correction appears in *Pediatrics*. 2008;121(2):451]. *Pediatrics*. 2007;120(5):1088-99.
91. Ballard PL, Truog WE, Merrill JD, et al. Plasma biomarkers of oxidative stress: relationship to lung disease and inhaled nitric oxide therapy in premature infants. *Pediatrics*. 2008;121(3):555-61.
92. Ballard PL, Merrill JD, Truog WE, et al. Surfactant function and composition in premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2007;120(2):346-53.
93. Di Fiore JM, Hibbs AM, Zadell AE, et al. The effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function in preterm infants. *J Perinatol*. 2007;27(12):766-71.
94. Dani C, Bertini G. Inhaled nitric oxide for the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Neonatology*. 2008;94(2):87-95.
95. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 2004;114(6):1649-57.
96. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB; DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(1):75-83.
97. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):655-61.
98. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygenation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349(10):959-67.
99. Hagadorn JI, Furey AM, Nghiem TH, et al. Achieved versus intended pulse oximeter saturation in infants born less than 28 weeks' gestation: the AVIOx Study. *Pediatrics*. 2006;118(4):1574-82.
100. Clucas L, Doyle LW, Dawson J, Donath S, Davis PG. Compliance with alarm limits for pulse oximetry in very preterm infants. *Pediatrics*. 2007;119(6):1056-60.
101. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000366.
102. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003744.
103. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res*. 2007;8:41.
104. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(6):713-9.
105. Levine CR, Gewolb IH, Allen K, et al. The safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2005;58(1):15-21.
106. Davis JM, Rosenfeld WN, Richter SE, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple doses of recombinant human CuZn superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1997;100(1):24-30.
107. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics*. 2003;111(3):469-76.
108. Akram Khan M, Kuzma-O'Reilly B, Brodsky NL, Bhandari V. Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia [revisión en *J Perinatol*. 2006;26(8):524]. *J Perinatol*. 2006;26(7):428-35.
109. Kulkarni A, Ehrenkranz RA, Bhandari V. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2006;23(4):233-40.
110. Bhandari V, Brodsky N, Porat R. Improved outcome of extremely low birth weight infants with Tegaderm application to skin. *J Perinatol*. 2005;25(4):276-81.
111. Bhandari V, Fall P, Raisz L, Rowe J. Potential biochemical growth markers in premature infants. *Am J Perinatol*. 1999;16(7):339-49.
112. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Abdel-Razeq S, et al. Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: relationship with funisitis and early onset sepsis in the premature neonate. *Pediatr Res*. 2007;61(3):318-24.
113. Walsh M, Lupton A, Kazzi SN, et al. A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams. *Pediatrics*. 2007;119(5):876-90.
114. Payne NR, LaCorte M, Karna P, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breath-savers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics*. 2006;118(Suppl 2):S73-7.
115. Buhimschi CS, Bhandari V, Hamar BD, et al. Proteomic profiling of the amniotic fluid to detect inflammation, infection, and neonatal sepsis. *PLoS Med*. 2007;4(1):e18.
116. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000503.
117. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics*. 2008;121(1):89-96.
118. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2004;144(6):799-803.
119. Jeng SF, Hsu CH, Tsao PN, et al. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(1):51-7.
120. Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelar EF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2007;150(3):256-61.
121. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsson KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr*. 2004;93(10):1294-300.
122. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Duiverman EJ. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res*. 2005;6:117.
123. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1990;323(26):1793-9.
124. Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, de Blic J, Scheinmann P, Lallemand D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;163(1):169-72.

125. Mahut B, De Blic J, Emond S, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2007;92(6):F459-64.
126. Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H, et al. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2008;152(1):90-95. 95.e1-95.e3.
127. Doyle LW. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(6):570-6.
128. 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(1):108-13.
129. Kennedy JD, Edward LJ, Bates DJ, et al. Effects of birthweight and oxygen supplementation on lung function in late childhood in children of very low birth weight. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(1):32-40.
130. Robin B, Kim YJ, Huth J, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(3):236-42.
131. Hofhuis W, Huysman MW, van der Wiel EC, et al. Worsening of V_{max}FRC in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favorable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(12pt 1):1539-43.
132. Pianosi PT, Fisk M. High frequency ventilation trial: nine year follow up of lung function. *Early Hum Dev*. 2000;57(3):225-34.
133. Filippone M, Sartor M, Zaccchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet*. 2003;361(9359):753-4.
134. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):219-26.
135. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duijverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):890-6.
136. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm [consultado 20/4/2009]. *Pediatrics*. 2008;122(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/122/2/e287
137. Cutz E, Chiasson D. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2008;358:743-745; author reply 745-6.
138. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008;32(2):321-8.
139. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):227-32.
140. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes [consultado 20/4/2009]. *Pediatrics*. 2003;112(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/5/e359
141. Lewis BA, Singer LT, Fulton S, et al. Speech and language outcomes of children with bronchopulmonary dysplasia. *J Commun Disord*. 2002;35(5):393-406.
142. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(11):1082-7.
143. Bhandari V. Non-invasive ventilation of the sick neonate: evidence-based recommendations. *J Neonatol*. 2006;20(3):212-21.
144. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112-21.
145. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893-902.
146. Aghai ZH, Faqiri S, Saslow JG, et al. Angiopoietin 2 concentrations in infants developing bronchopulmonary dysplasia: attenuation by dexamethasone. *J Perinatol*. 2008;28(2):149-55.
147. Knaapi J, Lukkarinen H, Kiviranta R, et al. Cathepsin K expression is diminished in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2006;95(10):1298-300.
148. Ramsay PL, DeMayo FJ, Hegemier SE, Wearden ME, Smith CV, Welty SE. Clara cell secretory protein oxidation and expression in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):155-61.
149. Jo'ansson B, Li YH, Noack G, Brauner A, Tullus K. Down-regulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr*. 2000;89(11):1375-80.
150. Choi CW, Kim BI, Kim HS, Park JD, Choi JH, Son DW. Increase of interleukin-6 in tracheal aspirate at birth: a predictor of subsequent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2006;95(1):38-43.
151. Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 are increased in bronchopulmonary dysplasia: relation to isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *J Investig Med*. 2001;49(4):362-9.
152. Oei J, Lui K, Wang H, Henry R. Decreased interleukin-10 in tracheal aspirates from preterm infants developing chronic lung disease. *Acta Paediatr*. 2002;91(11):1194-9.
153. Kakkerla DK, Siddiq MM, Parton LA. Interleukin-1 balance in the lungs of preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate*. 2005;87(2):82-90.
154. Danan C, Franco ML, Jarreau PH, et al. High concentrations of keratinocyte growth factor in airways of premature infants predicted absence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(10):1384-7.
155. Kevill KA, Bhandari V, Kettunen M, et al. A role for macrophage migration inhibitory factor in the neonatal respiratory distress syndrome. *J Immunol*. 2008;180(1):601-8.
156. Kim BI, Lee HE, Choi CW, et al. Increase in cord blood soluble E-selectin and tracheal aspirate neutrophils at birth and the development of new bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med*. 2004;32(3):282-7.
157. Cederqvist K, Sirén V, Petäjä J, Vaheri A, Haglund C, Andersson S. High concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 in lungs of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2006;117(4):1226-34.
158. Rehan VK, Torday JS. Lower parathyroid hormone-related protein content of tracheal aspirates in very low birth weight infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2006;60(2):216-20.
159. Cederqvist K, Haglund C, Heikkilä P, et al. Pulmonary trypsin-2 in the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):570-7.
160. Bhandari V, Choo-Wing R, Lee CG, et al. Developmental regulation of NO-mediated VEGF-induced effects in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;39(4):420-30.
161. Aghai ZH, Arevalo R, Lumicao L, et al. Basement membrane biomarkers in very low birth weight premature infants: association with length of NICU stay and bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate*. 2002;81(1):16-22.
162. Broström EB, Katz-Salamon M, Lundahl J, Halldén G, Winblad B. Eosinophil activation in preterm infants with lung disease. *Acta Paediatr*. 2007;96(1):23-8.
163. Ahola T, Fellman V, Kjellmer I, Raivio KO, Lapatto R. Plasma 8-isoprostane is increased in preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia or periventricular leukomalacia. *Pediatr Res*. 2004;56(1):88-93.
164. Ogihara T, Hirano K, Morinobu T, et al. Plasma KL-6 predicts the development and outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2006;60(5):613-8.
165. Tsao PN, Wei SC, Su YN, et al. Placenta growth factor elevation in the cord blood of premature neonates predicts poor pulmonary outcome. *Pediatrics*. 2004;113(5):1348-51.
166. Ballabh P, Kumari J, Krauss AN, et al. Soluble E-selectin, soluble L-selectin and soluble ICAM-1 in bronchopulmo-

- nary dysplasia, and changes with dexamethasone. *Pediatrics*. 2003;111(3):461-8.
167. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001456.
168. Kamlin CO, Davis PG. Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004503.
169. Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):142-4.
170. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD000139.
171. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1962-8.
172. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000501.
173. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005;147(6):786-90.
174. Lai NM, Rajadurai SV, Tan KH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005093.
175. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001145.
176. 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.
177. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001146.
178. Baveja R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):209-18.
179. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007;120(6):1260-9.
180. Bhandari A, Schramm CM, Kimble C, Pappagallo M, Hussain N. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia [consultado 20/4/2009]. *Pediatrics*. 2008;121(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/2/e344
181. Ng GY, da S, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD003214.
182. Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Fisher JT. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(5):1137-42.
183. Bhandari V, Elias JA. Cytokines in tolerance to hypoxia-induced injury in the developing and adult lung. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(1):4-18.
184. Cole CH, Wright KW, Tarnow-Mordi W, Phelps DL; Pulse Oximetry Saturation Trial for Prevention of Retinopathy of Prematurity Planning Study Group. Resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1415-9.
185. Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: examining the evidence. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13(1):44-52.
186. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB; DART Study Investigators. Outcome at 2 years of age of infants from the DART study: a multicenter, international, randomized, controlled trial of low-dose dexamethasone. *Pediatrics*. 2007;119(4):716-21.
187. Thomas W, Speer CP. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: what is the evidence? *Neonatology*. 2008;94(3):150-9.