

# Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar

Augusto Sola, MD,\* Diana Fariña, MD,\* Ramón Mir, MD,\* Sergio Golombek, MD,\*<sup>†</sup> y Miembros del Consenso Clínico de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN)

\*Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), Miami, FL

<sup>†</sup>Regional Neonatal Center, María Fariña Children's Hospital, New York Medical College, Valhalla, NY

## AUTHOR DISCLOSURE

Dr Sola has disclosed that he is the Vice President of Medical Affairs with Masimo Corporation. Drs Fariña and Mir have disclosed no financial relationships relevant to the article. Dr Golombek has disclosed that he is on the speakers' bureau with Mallinckrodt and a consultant with Prolacta. This commentary does not contain a discussion of an unapproved/investigative use of a commercial product/device.

El Dr Sola es VP de Medical Affairs de Masimo Corporation. Los Dres. Fariña y Mir declaran ausencia de conflicto de interés. El Dr Golombek pertenece al Speakers' Bureau de Mallinckrodt, y es Consultor de Prolacta. Este artículo no contiene una discusión sobre el uso no aprobado / investigativo de un producto / dispositivo comercial.

En este Consenso participaron 48 profesionales de 12 países de Latinoamérica y España. La coordinación y revisión estuvo a cargo de los investigadores principales Dres. Fariña, Mir y Sola quienes han condensado todo el material trabajado.

Los participantes del Consenso por orden alfabético fueron: Amparo del Socorro Acosta Polo, Aldana Ávila, Hernando Baquero, Elizabeth Céspedes, Judith Dachesky, Carmen Dávila, Patricia Fernández, Rosana Fonseca, María del Carmen Fontal, Inés García Fiorini, Flora Josefina García, Larisa Genes, Gustavo Goldsmit, Zandra Grosso, Cecilia Juárez, José Lacarrubba, Gabriel Lara, Lourdes Lemus, Victoria Lima, Irama López, Luciano Macías, Elvira Mendieta, Marcela Montaña, Mónica Morgues, Teresa Murguía, Diego Natta, Francisco Navarro, Sandra Navarrete, Ada Nidia Oviedo Barrantes, Anabel Pereira, Jorge Pleitez, Verónica Puga, Noemí Ruiz Lavado, Alejandro Rossi, Cristina Segovia, Lorena Velandia, María Elena Venegas, Federico Villafañe, Dan Waisman, Alejandro Young.

## EDITOR'S NOTE

In 2003, a group of physicians in Latin America noted the painful and regrettable discrepancy between neonatal delivery of care and outcomes in the Latin American region. They formed SIBEN, the Ibero-American Society of Neonatology, a not-for-profit public charitable organization (501(c)(3)) committed to advancing positive change for improving the delivery of neonatal care and neonatal health in Latin America. The *NeoReviews* Editorial Board has partnered with SIBEN to publish a few of its clinical consensus statements in Spanish each year, and to provide free open access to the statements. Introductory material appears in both English and Spanish. Please note that the views expressed in this SIBEN statement do not necessarily reflect the views of the American Academy of Pediatrics.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar, recién nacido, corticoides, sildenafil

## CONTENIDO

1. Resumen
2. Introducción
3. Definición; Dos Tipos de DBP y Grados de Severidad
4. Incidencia - Prevalencia
5. Patogenia, factores predisponentes y biomarcadores
6. Medidas preventivas
7. Clínica y fisiopatología
8. Tratamiento
9. Alta hospitalaria, cuidado domiciliario y seguimiento a largo plazo

## RESUMEN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las secuelas más importantes de la prematuridad. Según el grado de severidad, se asocia con hospitalizaciones prolongadas, alteraciones nutricionales y del neurodesarrollo y hasta la muerte por insuficiencia cardiopulmonar crónica. Ocurre en 25-40% de los recién nacidos (RN) de pretérmino < 32 semanas de edad gestacional. Es una morbilidad que, si bien en la actualidad no puede evitarse, su prevalencia y la incidencia de casos de mayor severidad pueden y deben disminuirse. Este artículo resume la etiología, patogénesis, diagnóstico, estrategias preventivas pre y postnatales y las recomendaciones terapéuticas -clínicas realizadas por el VIII Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN). Entre las medidas preventivas prenatales se encuentran la adecuada nutrición y crecimiento fetal y la prevención y tratamiento óptimo de infecciones uterinas y corioamnionitis. El cuidado neonatal para intentar prevenir la DBP requiere brindar oxigenación no excesiva y utilizar ventilación alveolar óptima con volúmenes corrientes bajos en los RN de riesgo, lo que debe comenzar en la sala de partos y continuar durante toda la fase aguda de la insuficiencia respiratoria. La nutrición debe comenzar en las primeras 12-24 horas de vida. Existen medicamentos que han sido estudiados como preventivos que poseen escaso o nulo beneficio y/o efectos adversos potenciales, como los corticoides postnatales, diuréticos y vitamina A. La cafeína utilizada precozmente se asocia con menos DBP. Los vasodilatadores pulmonares, como el óxido nítrico inhalado y el sildenafil tienen utilidad en el tratamiento de casos severos con hipertensión pulmonar, pero no en la prevención de DBP. La terapia emergente que se estudia

actualmente es la terapia celular y es deseado que disminuya el impacto sobre la morbilidad a largo plazo de la DBP. El objetivo de esta revisión es, colaborar a que de una manera práctica se continúe mejorando el cuidado de los recién nacidos prematuros (RNpt) en Ibero-América y que haya cada vez menos niños con DBP y que dejen de existir los casos graves con mayor severidad. Sería maravilloso para muchos RNpt que pudiéramos resolver definitivamente esta seria secuela de la prematuridad.

## SUMMARY

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most important sequelae of prematurity. According to the degree of severity, it is associated with prolonged hospitalizations, nutritional and neurodevelopmental abnormalities and even death due to chronic cardiopulmonary insufficiency. It occurs in 25-40% of preterm infants (RN) <32 weeks of gestational age. It is a morbidity that, although at present cannot be avoided, its prevalence and the incidence of cases of greater severity can and should be reduced. This article summarizes the etiology, pathogenesis, diagnosis, pre- and postnatal preventive strategies and therapeutic management-clinical recommendations made by the VIII Clinical Consensus of the Ibero-American Neonatology Society (SIBEN). Adequate nutrition and fetal growth and prevention and optimal treatment of uterine infections and chorioamnionitis are among prenatal preventive measures. Neonatal care to try to prevent BPD requires providing non-excessive oxygenation and using optimal alveolar ventilation with low tidal volumes in at-risk newborns, which should begin in the delivery room and continue throughout the acute phase of respiratory failure. Nutrition must begin in the first 12-24 hours of life. There are medications that have been studied as preventives that have little or no benefit and / or potential adverse effects, such as postnatal corticosteroids, diuretics and vitamin A. Caffeine used early is associated with less BPD. Pulmonary vasodilators, such as inhaled nitric oxide and sildenafil, have utility in the treatment of severe cases with pulmonary hypertension, but not in the prevention of BPD. The emerging therapy that is currently being studied is cell therapy and it is desired to decrease the impact on the long-term morbidity of BPD. The objective of this review is to collaborate in a practical way to continue improving the care of premature newborns (RNpt) in Ibero-America and that there are fewer and fewer children with BPD and that the most severe cases continue to decline. It would be wonderful for many RNpt that we could definitely solve this serious sequelae of prematurity.

## INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP), descrita por Northway en 1.967, es una de las secuelas más importantes de la prematuridad. (1) La DBP es el resultado de un proceso complejo de origen multifactorial en el cual factores prenatales y post natales interfieren con el desarrollo del árbol respiratorio inferior, que a veces conduce a una enfermedad severa para toda la vida. (2) Afecta a los recién nacidos de pretérmino (RNpt), ocurriendo en casi la mitad de los RNpt extremadamente prematuros (<28 semanas) que egresan de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Anteriormente, la DBP ocurría en los prematuros de mayor edad gestacional debido a que la supervivencia de los más inmaduros era muy baja; a esa DBP se la ha denominado la forma "clásica". Con el avance de los cuidados respiratorios neonatales, la mayor utilización de corticoides prenatales y el aumento de la supervivencia de RNpt pequeños, la denominada "nueva" DBP se atribuye a un mal desarrollo del pulmón, disminución de la alveolarización y origen multifactorial en el contexto de la prematuridad. (3)(4)(5)(6)

La DBP además, tiene un amplio espectro de severidad. (7)(8)(9)(10)(11)(12) Las formas severas se asocian con mayor frecuencia a un aumento de la mortalidad y a diversas morbilidades, como internaciones prolongadas, insuficiencia respiratoria crónica, alteraciones del crecimiento y del neurodesarrollo. Antes de cumplir el año de vida, los RNpt con DBP tienen dos veces más posibilidades de ser hospitalizados nuevamente luego de ser dados de alta de la UCIN comparados con los prematuros sin DBP. Además, los niños con esta patología duplican la posibilidad de muerte o discapacidad antes de los 5 años de vida y presentan alteraciones de la función pulmonar durante la infancia. Lamentablemente, a pesar de los avances en el manejo de los problemas respiratorios neonatales y de las nuevas técnicas de ventilación no invasiva, la DBP sigue siendo un grave problema.

La patogénesis de la DBP se conoce cada vez mejor, pero queda aún mucho por conocer en relación a los mecanismos que conducen a daño bronco-pulmonar en RNpt. Esto explica por qué, muchos enfoques terapéuticos que en teoría deberían ser efectivos, lo son sólo parcialmente, o directamente no sirven para nada. Peor aún, en algunos casos tienen efectos negativos. Sin embargo, la incidencia de DBP puede disminuirse prestando detallada atención a los aspectos respiratorios y nutricionales en las primeras horas y semanas del cuidado neonatal brindado a RN prematuros. Esto incluye uso óptimo del respirador, evitar exposición supra-fisiológica al oxígeno y la administración de surfactante y cafeína. La nueva medida emergente, fascinante por

cierto, es la terapia celular. Sería maravilloso para muchos RNpt que los estudios en curso, den resultado positivo para resolver definitivamente este serio problema clínico, económico y social.

Esta publicación está basada en el extenso trabajo del grupo del VIII Consenso Clínico de SIBEN (13) liderado por Fariña y Mir, y publicado por EDISIBEN en un manual de 160 páginas y más de 350 citas bibliográficas. A continuación, se presentan aspectos fundamentales de relevancia clínica descritos en ese Consenso y se actualizan conceptos fundamentados presentados en publicaciones de los últimos 3 años.

## DEFINICIÓN Y GRADOS DE SEVERIDAD DE DBP

La definición de DBP ha evolucionado de una basada solamente en la duración de O<sub>2</sub> (edad postnatal de 28 días o edad postmenstrual de 36 semanas o al alta) a una que incorpora una evaluación estandarizada de la necesidad de O<sub>2</sub>. (7)(8)(9)(10)(11)(12) La primera definición incluye una clasificación de grados de severidad (leve, moderada, grave) que se resumen en la Tabla 1. Esta definición de DBP puede ocasionar cierto grado de subjetividad y explica las diferentes incidencias de DBP reportadas en diversos estudios.

Teniendo en cuenta esta clasificación uno puede darse cuenta que hay margen para diferentes grados de severidad dentro de cada categoría. Por ejemplo, no es lo mismo que un RN de 24 semanas deje de tener oxígeno suplementario a los 29 o 30 días de vida que otro que tolere estar sin O<sub>2</sub> suplementario recién después de 8-9 semanas de vida. En el otro extremo, el de los casos "graves", se pueden observar al menos tres estadios diferentes, según la FiO<sub>2</sub> requerida, la necesidad o no de Presión Positiva Continua en Vía Área (CPAP) o Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM) y la presión requerida. Así mismo, es muy diferente la severidad si existe asociación con hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha y cor pulmonale.

## DISPLASIA BRONCOPULMONAR FISIOLÓGICA

La definición de DBP fisiológica fue descrita por Walsh en 2003 (7)(9) y se realiza por medio de la prueba de reducción de FiO<sub>2</sub>. Esta prueba se ha validado en diferentes estudios, y reduce la variabilidad en el diagnóstico de DBP. Se emplea en RNpt que están recibiendo O<sub>2</sub> suplementario en la semana 36 pos menstrual.

La ventaja de esta definición estaría, en que todos los niños se evalúan en forma más objetiva, independiente de las diferentes prácticas clínicas que ocurren en los diversos centros neonatales. Con ella se confirma o no el diagnóstico

TABLA 1. Grados de severidad según edad postnatal, necesidad de oxígeno y edad gestacional al nacer

GRADO - SEVERIDAD	NECESIDAD DE O <sub>2</sub> SEGÚN EDAD GESTACIONAL AL NACER
1 - Leve	RNpt < 32 semanas al nacer: Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario > 28 días, pero en aire ambiente a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes. RNpt > 32 semanas al nacer: Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes.
2 - Moderado	RNpt < 32 semanas al nacer: Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario > 28 días y FiO <sub>2</sub> < 0.3 las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes. RNpt > 32 semanas al nacer: Necesidad de FiO <sub>2</sub> < 0.3 a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes.
3 - Grave	RNpt < 32 semanas al nacer: Necesidad de O <sub>2</sub> durante > 28 días y FiO <sub>2</sub> > 0.3 y/o CPAP nasal o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes. RNpt > 32 semanas al nacer: Necesidad de FiO <sub>2</sub> > 0.3 a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes.

de DBP según la variación de la SpO<sub>2</sub> al disminuir progresivamente la FiO<sub>2</sub> y/o llegar a aire ambiente (FiO<sub>2</sub> de 0.21). También se califica la gravedad de la DBP según la necesidad de O<sub>2</sub>.

Los trabajos de investigación, para ser “bien sólidos” y no dejar la evaluación a la discreción clínica, usaron una FiO<sub>2</sub> arbitraria (mayor o menor a 0.30) para definir gravedad de DBP. Redujeron la FiO<sub>2</sub> en RN con FiO<sub>2</sub> < 0.30 con SpO<sub>2</sub> > 90% y en RN con FiO<sub>2</sub> > 0.3 con SpO<sub>2</sub> > 96%.

Para la definición de “NO DBP” eligieron, también en forma arbitraria, valores de SpO<sub>2</sub> de 88% o de 90% en aire ambiente o un valor de corte de SpO<sub>2</sub> > 90%. Esta prueba permite identificar a los RNpt que no necesitan O<sub>2</sub> y que lo están recibiendo innecesariamente. Sin embargo, un RN en aire ambiente que posea SpO<sub>2</sub> de 88% - 90% no es normal y de hecho puede ser muy anormal. Estos RNpt que no estén recibiendo O<sub>2</sub> lo deberían estar recibiendo para evitar las complicaciones serias de la hipoxia en DBP.

Como se menciona, los estudios utilizaron valores arbitrarios de FiO<sub>2</sub> y de SpO<sub>2</sub> e hicieron la prueba disminuyendo la FiO<sub>2</sub> en forma progresiva hasta llegar a aire ambiente si el RN lo toleraba. Si el RN está en respirador, CPAP o halo cefálico se desciende la FiO<sub>2</sub> de a 2% cada vez y se observa si disminuye la SpO<sub>2</sub>. Si está respirando con cánulas nasales se va disminuyendo el flujo. Con flujos de 1-2 L/min o más, se reduce 0.5 L/min cada vez; si el flujo es bajo, 0.1-0.99 L/min, las reducciones pueden ser de 0.1 L/min cada vez, hasta llegar a “no flujo” (aire ambiente) y retirar la cánula nasal si el RNpt lo tolera. La FiO<sub>2</sub> se desciende progresivamente de a 20% del valor previo en el mezclador o blender,

En las publicaciones esta prueba de reducción de FiO<sub>2</sub> fue dividida en 4 fases:

- fase basal (evaluación de FiO<sub>2</sub> y SpO<sub>2</sub>)
- fase de reducción de FiO<sub>2</sub>
- fase de aire ambiente si se toleraba la reducción progresiva de FiO<sub>2</sub> hasta 0.21%
- fase de vuelta a la FiO<sub>2</sub> inicial, para no influir con el cuidado clínico

La interpretación de la prueba tiene varias posibilidades:

- Un RNpt en ventilador o en CPAP o con FiO<sub>2</sub> > 0.30 con SpO<sub>2</sub> entre 90% y 96% se define como DBP fisiológica y no se hace la prueba
- Con FiO<sub>2</sub> > 0.30 y SpO<sub>2</sub> > 96% se hace la prueba
- Con FiO<sub>2</sub> < 0.30 y SpO<sub>2</sub> > 90% se hace la prueba

Mientras el RN tolere los descensos progresivos de FiO<sub>2</sub> se la sigue descendiendo cada 30 minutos en forma gradual.

Para los estudios de investigación se consideró que la prueba era positiva (o sea: DBP fisiológica con fracaso al “destete”) si por 5 minutos continuos la SpO<sub>2</sub> se mantenía entre 80-89% o si la SpO<sub>2</sub> caía por debajo de 80%. Si el RN no tolera el “destete” queda establecido el diagnóstico de DBP. Por otro lado, en forma arbitraria se define como “NO DBP” cuando la SpO<sub>2</sub> se mantiene > 90% en aire ambiente por 30 minutos. Sin embargo, recordemos que la SpO<sub>2</sub> de 91-94% en aire ambiente NO es normal. En los estudios, al concluir estos 30 minutos, y con diagnóstico de “NO DBP”, los RNpt volvieron a recibir la FiO<sub>2</sub> basal. Analizando bien lo descrito, pueden verse claramente entonces situaciones en las cuales realmente hay necesidad de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub> de 91-94% o menos en aire ambiente) y otras en las que se da O<sub>2</sub> innecesariamente (SpO<sub>2</sub> de 95% o más en aire ambiente).

**TABLA 2. Clasificación según definición fisiológica y prueba de reducción del oxígeno**

1. Fisiológica leve	<p>RNPt &lt; 32 semanas al nacer: Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días, pero en aire ambiente SpO<sub>2</sub>&gt;90% a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes</p> <p>RNPt &gt; 32 semanas al nacer: igual, pero a los 56 días o al alta, lo que ocurra antes</p>
2. Fisiológica moderada	<p>RNPt &lt; 32 semanas al nacer: Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días y necesidad documentada de FiO<sub>2</sub> &lt;0.3 basada en el fallo para mantener SpO<sub>2</sub>&gt; 90% en la prueba de reducción de oxígeno a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes</p> <p>RNPt &gt; 32 semanas al nacer: igual, pero a los 56 días o al alta, lo que ocurra antes</p>
3. Fisiológica grave	<p>RNPt &lt; 32 semanas al nacer: Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días y necesidad documentada de CPAP nasal o ventilación o FiO<sub>2</sub>&gt; 0.3 basada en el fallo para mantener SpO<sub>2</sub>&gt; 90% en la prueba de reducción de oxígeno a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes</p> <p>RNPt &gt; 32 semanas al nacer: igual, pero a los 56 días o al alta, lo que ocurra antes</p>

La Tabla 2 resume la definición fisiológica y prueba de reducción del O<sub>2</sub> como fue hecha en las publicaciones. Sin embargo, teniendo en cuenta todo lo involucrado y descrito aquí, los clínicos tenemos que estar bien informados y ser bien conscientes en nuestra práctica clínica.

Para finalizar esta sección, el diagnóstico de DBP basado en el requerimiento de O<sub>2</sub> a las 36 semanas, no es bueno para predecir morbilidad respiratoria a largo plazo. La necesidad de O<sub>2</sub> o de presión positiva a las 40 semanas de edad postmenstrual sí lo es. Por lo tanto, la variabilidad en criterios diagnósticos y en la severidad de DBP, nos deben llevar a pensar y re-pensar y volver a reflexionar al interpretar estudios publicados y al decidir usar medicamentos en los RNPt que tenemos la responsabilidad de cuidar. En la sección de fármacos, drogas y medicamentos, más adelante, se presentan recomendaciones de qué usar y cuándo y qué no utilizar

## INCIDENCIA

Si bien la incidencia o prevalencia de DBP no se conoce en detalle, se pueden hacer ciertas estimaciones, reconociendo que existe gran variabilidad. Una dificultad es obviamente que hay definiciones variables de DBP, como se menciona antes. Pero la variabilidad también se explica por varios otros factores, siendo uno principal que se utiliza como denominador y por ello hay que estar atento a quién es la población reportada. ¿A qué edad postnatal se hace el análisis (al alta hospitalaria, al año de edad, otra)? ¿Se incluyen los fallecidos? ¿Se usan para el denominador todos los RNPt o solamente los ventilados? ¿Cuál es el grado de inmadurez, edad gestacional, género y raza de los bebés incluidos en el denominador? Por supuesto, también se relacionan con la variabilidad la severidad de la enfermedad respiratoria al nacer, el cuidado clínico postnatal, y las tasas de supervivencia en las diferentes UCIN. Debe resultar obvio que las UCIN con elevadas tasas de mortalidad en RNPt < 32 semanas de gestación

tendrán menor frecuencia de DBP en los niños dados de alta, ya que la DBP es una enfermedad en RNPt que sobreviven. Teniendo en cuenta todo lo anterior, si se toma como denominador 'general' a RNPt ventilados, la incidencia es muy variable, alrededor del 10-15% para RNPt de 28 a 31 semanas de gestación y 40-66% en RNPt < 28 semanas de gestación. En 15 centros de la base de datos de la RED SIBEN la incidencia en RNPt < 32 semanas y < 1,500 g en el año 2017 fue de 28,5% utilizando la definición de dependencia al oxígeno a las 36 semanas, con gran variabilidad inter-centros y por edad gestacional. Entre 24 a 28 semanas la incidencia fue de 44% y entre 28 a 32 semanas fue de 15%. De todos los RN con DBP, 35% tuvo DBP grave.

## PATOGENIA

Los mecanismos involucrados en la patogénesis de la DBP son multifactoriales (14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)(28) y pueden ser prenatales (factores intrínsecos) y post natales o extrínsecos (Tabla 3). La prematuridad es el principal determinante para desarrollar DBP. El riesgo se incrementa en los RNPt ventilados, debido a un desarrollo pulmonar incompleto, así como al déficit de factores protectores contra la lesión o injuria producida por el ventilador y el daño oxidativo.

Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples y complejos y aún no se conocen en su totalidad. Tampoco se conoce completamente la interacción entre la expresión de genes protectores con los injuriantes o potencialmente nocivos. No hay una causa precisa o definida de DBP, sino que se trata de una condición de origen multifactorial con alteración del balance de mecanismos injuriosos con mecanismos reparadores.

## FACTORES PRENATALES

**Inflamación e infección fetal:** Una revisión sistemática sobre asociación entre corioamnionitis y desarrollo de

TABLA 3. **Patogénesis de DBP**

FACTORES PRENATALES	FACTORES POSTNATALES
Intrínsecos	Extrínsecos
Genética	Oxígeno / estrés oxidativo
Inflamación e infección fetal	Ventilación mecánica
Carencias Nutricionales	Déficit Nutricional
Corticoides	Infección e inflamación Líquidos Ductus Insuficiencia adrenal

DBP (59 estudios con aproximadamente 15.000 RNPt) comprueba una asociación entre corioamnionitis y DBP, (16) aun controlado por varios factores como edad de gestación, peso al nacer y otros. También se correlacionan con la presencia de DBP los niveles elevados de inter-leucina (IL)  $1\beta$  en muestras obtenidas de lavados de tráquea de neonatos y la presencia en el líquido amniótico de mediadores inflamatorios 5 días antes del parto (IL-6,  $1\beta$  u 8 y factor de necrosis tumoral). Finalmente, los niveles elevados de citoquinas en sangre fetal y neonatal se asocian con más DBP. (17)(18)

El Ureaplasma es un organismo comensal de baja virulencia del tracto genital urinario femenino y masculino bajo. Puede infectar en forma ascendente al líquido amniótico y es el microorganismo más comúnmente aislado en mujeres con corioamnionitis y más frecuentemente asociados con nacimiento prematuro. Sin embargo, la contribución del Ureaplasma para el desarrollo de la DBP no es tan clara. (19)(20)(21)(22)

#### Uso de corticoides prenatales y DBP

Los esteroides antenatales son muy beneficiosos en los nacimientos prematuros entre las 23 y 34 semanas de edad gestacional(23)(29)(30)(31)(32) ya que reducen en aproximadamente un 50% las muertes neonatales y el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis y el retraso madurativo a largo plazo. (31) Lamentablemente, los esteroides antenatales no disminuyen la DBP. El uso de corticoides antenatales disminuye la severidad de la DBP, pero no la frecuencia de aparición. Por otro lado, al mejorar las tasas de supervivencia de los RNPt más pequeños aumenta el número absoluto de niños que sobreviven con DBP.

#### Nutrición intra uterina

La restricción del crecimiento intrauterino es un factor de riesgo independiente para desarrollar DBP (24)(25) y, por ello, los RNPt que nacen pequeños para su edad gestacional tienen más incidencia DBP.

#### Predisposición genética

Se conoce que los factores genéticos influyen en la susceptibilidad de los neonatos pretérmino para desarrollar DBP. (26)(27)(28) Si el primer gemelo presenta DBP, la probabilidad de que el segundo gemelo la presente también es del 65% y cuando no se diagnostica DBP en el primer gemelo, la probabilidad de que ocurra en el segundo gemelo es de sólo 8%. (33) Así mismo, los neonatos que tienen antecedentes familiares de hiperreactividad de las vías aéreas son más susceptibles a desarrollar DBP, lo cual podría interpretarse como cierta predisposición genética y la interacción con factores ambientales. (34)

Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias tales como IL-6, glicoproteína 130, también conocida como transductor de señal de IL-6, en sangre de cordón umbilical y la expresión reducida de IL-10 en la placenta se asocian con alto riesgo de desarrollar DBP. Estudios de asociación del genoma ampliado (GWAS, whole genome association study, por sus siglas en inglés,) se han convertido en un método popular para la investigación de patologías complejas y ofrecen la posibilidad de identificar características específicas en los portadores de una determinada patología. En otras palabras; el estudio del GWAS define perfiles de expresión de vías genéticas afectadas en pulmones de niños con DBP. (28) En los pulmones de estos niños, se han identificado 159 genes con expresión diferente a lo encontrado en tejido pulmonar de necropsias de niños sin DBP. Se ha encontrado una expresión alterada de genes relacionados con vías bioquímicas y moleculares del desarrollo y la morfogénesis pulmonar y una expresión disminuida de factores de crecimiento relacionados con la vasculogénesis, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la enzima óxido nítrico sintasa endotelial. Todos ellos están involucrados en la patogénesis de la DBP. (35)

Los genes que están relacionados con apoproteínas del surfactante y genes pro-inflamatorios, como el 6A6 de la proteína del surfactante A-1, se han asociado con mayor incidencia de DBP. (36) También se han identificado genes que podrían ser responsables de un mayor daño oxidativo, independientemente del nivel de  $FiO_2$ . El factor de transcripción NrF2 (factor nuclear eritroide 2) activa el sistema antioxidante enzimático pulmonar y es fundamental ante la exposición a oxígeno. Existen deleciones en el gen NrF2 que altera la transcripción de factores protectores contra el estrés



oxidativo. Así mismo podrían alterarse los efectores de NrF2. La expresión génica de los diferentes factores de transcripción, depende de características genéticas individuales y, por lo tanto, la respuesta a similares concentraciones de  $\text{FiO}_2$  puede variar. (37)(38)

Estudios en gemelos homocigotos comparados con dicigotos, han demostrado mayor susceptibilidad a desarrollar DBP y ductus arterioso permeable, cuyo impacto es atribuible a componente genético de un 53 a un 79% y hasta un 82% respectivamente(39)

En resumen, el factor genético puede ser la causa de gran parte de la variación en el riesgo y severidad de la DBP. Sin duda la DBP es una muestra clara de la interacción entre los genes y el medio ambiente, lo que se conoce como epigenética. Las interacciones entre los genes pueden ser la explicación de por qué algunos RNPt con mínimas injurias extrínsecas desarrollan DBP moderada severa y otros con una multitud de factores ambientales extrínsecos (volutrauma, hiperoxia, sobre hidratación, y otras) no desarrollan DBP.

## FACTORES POSTNATALES O EXTRÍNSECOS

### Oxígeno

El oxígeno suplementario es esencial para la supervivencia de los RNPt con falla respiratoria hipóxica. Pero no por ello hay que usarlo de más ni administrar  $\text{FiO}_2$  elevadas innecesariamente. Los RNPt tienen disminuida la función del sistema de defensa antioxidante y por ello el oxígeno en exceso es muy peligroso. La injuria se debe al estrés oxidativo causado por la producción de especies reactivas del oxígeno y/o radicales libres de oxígeno. El daño celular ocurre, por la sobreproducción de estos metabolitos citotóxicos que lesionan a los ácidos nucleicos, lípidos, proteínas y carbohidratos y directamente inducen alteración y remodelación estructural pulmonar. Escapa a esta publicación describir en detalle los efectos deletéreos del oxígeno, lo que se narra minuciosamente en una de nuestras publicaciones en Neoreviews. (40) Basta con recordar que la concentración elevada y el tiempo de exposición, se asocian con DBP y que el oxígeno acumulado precozmente predice DBP, en RNPt de extremada baja edad gestacional. (41) Por ello, se debe usar la mínima  $\text{FiO}_2$  posible y por el menor tiempo posible, desde el nacimiento. (42)(43)

### Ventilación mecánica

La ventilación mecánica favorece el barotrauma, el volutrauma y también el biotrauma, que es la respuesta inflamatoria en el tejido pulmonar que ocasiona más daño pulmonar. Para disminuir la incidencia de DBP, es esencial calentar y humidificar los gases y ventilar adecuadamente.

Las recomendaciones clínicas al respecto se describen más adelante.

## INFECCIÓN - INFLAMACIÓN

La sepsis hospitalaria incrementa el riesgo de desarrollar DBP, debido a que desencadena respuestas inflamatorias. (44) En ocasiones esta situación se asocia a la presencia del ductus arterioso permeable (DAP) aumentando la incidencia de DBP.

## LÍQUIDOS Y DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE (DAP)

Los recién nacidos con SDR que reciben exceso de líquido, o no tienen una adecuada diuresis en los primeros días de vida, tienen una mayor incidencia de DBP y muerte. (45) (46)(47) Por ello, es de importancia que el balance hídrico sea negativo en los primeros días de vida de los RNPt.

Además, el exceso de líquido favorece la persistencia o reapertura del DAP, el cual produce un aumento del flujo sanguíneo hacia los pulmones, predisponiendo a edema pulmonar, con deterioro en la mecánica respiratoria, mayor tiempo de oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica, que son importantes factores para el desarrollo de DBP. (48)(49)

## APORTE NUTRICIONAL

La malnutrición se asocia con disrupción de la formación alveolar (50) y DBP. (51)(52)(53) En el primer mes de vida los RNPt que desarrollan DBP reciben menor aporte energético que los que no desarrollan DBP. (51)(53) La inadecuada nutrición neonatal interfiere con el crecimiento corporal, la maduración del pulmón y la reparación de las lesiones pulmonares, potenciando el efecto deletéreo del oxígeno y el volutrauma y la falta de mejoría en RNPt con DBP. (33) En corderos pretérmino tratados con apoyo ventilatorio no invasivo la escasa nutrición altera la formación de alvéolos. (50) Además, la desnutrición interfiere en la defensa pulmonar contra la inflamación y la infección, lo cual también afecta el proceso de desarrollo y de reparación pulmonar. (53)

## INTERACCIÓN MULTIFACTORIAL

En la Tabla 4, presentamos en forma simplificada y resumida, múltiples factores que intervienen de una u otra manera en la patogenia de DBP. La interacción entre ellos es compleja y en muchos casos no se conoce completamente. Los factores predominantes no son constantes y

varían entre diferentes RNPt. El desequilibrio entre factores potenciadores y protectores de daño, es muchas veces un elemento determinante. El resultado final, es una alveolarización alterada (número reducido de alvéolos) y una vascularización alterada (densidad de vasos reducida) que producen alteración de la estructura y la función.

## CUADRO CLÍNICO Y RADIOLÓGICO

El cuadro clínico de los pacientes con DBP es variable, en general los RN son de baja edad gestacional y bajo peso al nacer. En la fase aguda la enfermedad no tiene características propias, por lo que no se puede establecer un diagnóstico.

En la fase crónica se encuentran alteraciones en la funcionalidad y/o morfología pulmonar; a veces la única manifestación es una dependencia absoluta y persistente del oxígeno. La taquicardia y taquipnea, con retracciones o tiraje y aleteo nasal son comunes, debido a que hay una alteración en la relación ventilación-perfusión y un incremento en el espacio muerto. Por todo esto, suele haber hipoxemia o episodios frecuentes de desaturación e hipercapnia. Las sibilancias y estertores pueden estar presentes. El tórax puede tener el diámetro anteroposterior aumentado por atrapamiento aéreo. Los RNPt con formas moderadas a severas presentan irritabilidad, dificultad para alimentarse, un patrón de sueño irregular o interrumpido, fallo en el crecimiento, episodios de cianosis recurrentes causados por obstrucción laringo traqueal y en algunos casos severos se

acompaña de hipertensión pulmonar, lo que se describe más adelante.

La radiografía es muy variable y depende de la etapa en curso y de la severidad. En fases iniciales puede existir leve opacidad difusa y uniforme en ambos campos pulmonares, lo que también se observa en la nueva DBP. En etapas más tardías puede haber hiper-expansión y hasta lesiones compatibles con fibrosis y quistes pulmonares que expresan ausencia de parénquima pulmonar. Sin embargo, no es buena la correlación entre la radiografía de tórax y el estado clínico del RNPt. La Figura muestra tres imágenes radiológicas muy diferentes en tres RNPt con DBP.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Las neumonías infecciosas causadas por Citomegalovirus, Chlamydia, Pneumocystis, Cándida, Ureaplasma y Herpes, pueden tener una evolución prolongada y originar cuadros pulmonares crónicos semejante a la DBP. Algo similar puede suceder con micro aspiraciones recurrentes y crónicas.

## PREVENCIÓN DE DBP

Obviamente, la medida preventiva más efectiva para reducir la prevalencia de DBP sería poder disminuir o evitar la prematuridad. Lamentablemente esto no es posible en la actualidad, pero deben intentarse las medidas conocidas para los mejores cuidados en la amenaza de parto prematuro. Entre otros se encuentran evitar la exposición al tabaco y alcohol, usar suplementos de progesterona, el cerclaje cervical, y otros. Prevenir y tratar los cuadros infecciosos o inflamatorios materno-fetales es esencial, al igual que la adecuada y óptima nutrición y el crecimiento fetal junto con administración de corticoides antenatales, para mejorar la maduración pulmonar fetal, factores mencionados antes.

Los cuidados inmediatos al nacer son de suma importancia, debido a que las primeras intervenciones de soporte respiratorio, pueden determinar la predisposición a daño que puede ocurrir a corto y largo plazo. (54)

## PREVENCIÓN DE DBP CON ADECUADA REANIMACIÓN DEL RNPT EN SALA DE RECEPCIÓN

La recomendación actual de la Asociación Americana de Cardiología (AHA), el Consejo Europeo de Reanimación (ERC) y el Comité Internacional de Enlace en Reanimación (ILCOR) sugieren no dar oxígeno a menos que sea imprescindible, utilizar un monitor de SpO<sub>2</sub>, e iniciar la reanimación con una FiO<sub>2</sub> baja (21% -30%) en los RN <35 semanas de edad gestacional. (55)(56)

**TABLA 4. Factores involucrados en patogenia de DBP**

> Vida fetal
> Genes, nutrición, restricción de crecimiento, infección, inflamación
> Prematuridad - en todos los casos
> Mayor riesgo en < 28 semanas y < 1.000 gramos
> Factores de crecimiento y transcripción (NF-KB; IL-1beta; TGF; VEGF, otros)
> Factores angiogénicos y antiangiogénicos
> Toxicidad de oxígeno - Estrés oxidativo
> Infección / Inflamación
> Ventilación Mecánica; volutrauma, biotrauma, gases secos y fríos
> Enfisema intersticial; neumotórax
> Malnutrición
> Ductus con repercusión hemodinámica
> Exceso hídrico



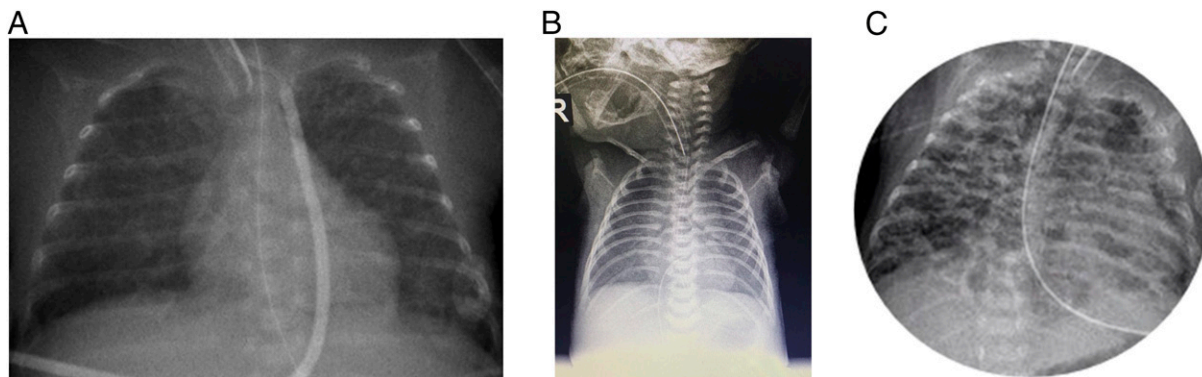


Figura. Variabilidad radiológica en tres RNpt con DBP

Para los RNpt que respiran espontáneamente con dificultad respiratoria que requieren apoyo respiratorio, la Asociación Americana de Cardiología (AHA), el Consejo Europeo de Reanimación (ERC) y el Comité Internacional de Enlace en Reanimación (ILCOR), sugieren el uso inicial de CPAP en lugar de intubación y ventilación mecánica en la sala de parto. (57)(58)

Si el RN en la sala de partos requiere ventilación artificial lo ideal es usar un respirador, con gases calientes y húmedos y con mezclador, para conocer en detalle la  $FiO_2$ . Si hubiera que brindar respiración manual con bolsa auto inflable y máscara o tubo endotraqueal, también se debe administrar gas caliente y húmedo y con  $FiO_2$  conocida. No se deben usar gases fríos y secos ni oxígeno puro (100%). Tampoco deben usarse volúmenes corrientes ( $V_t$ ) amplios. No hay que ver expandir el tórax, ya que casi con seguridad cuando eso sucede se está administrado un  $V_t > 5-6$  ml/kg. Esto no solamente predispone a DBP, sino que aumenta significativamente el riesgo de hemorragia intraventricular grados III o IV de 6% a 27% en los RNpt con  $V_t > 6$  mL/kg. (54) Lo ideal y óptimo es medir el  $V_t$  y no administrar  $V_t > 6$  ml/kg. No usar la bolsa a menos que sea realmente imprescindible.

Una medida promisorio descrita recientemente es la instilación intratraqueal de corticoides (budesonida, 0.25 mg/kg) junto con surfactante (100 mg/kg) en las primeras 4 horas de vida en RNpt de extremado bajo peso y enfermedad respiratoria severa. (59)(60)(61) Esta medida redujo en 43% el riesgo de DBP (RR: 0.57; 95%CI: 0.43-0.76, NNT = 5) pero no modificó la mortalidad (OR: 0.61; 95%CI: 0.34-1.04). No se puede recomendar su utilización como estándar de cuidado ya que lo publicado hasta el momento adolece de algunos problemas metodológicos y muchos RN con DBP, no están severamente enfermos en las primeras horas o días de vida. Es necesario que los hallazgos recientes se repitan en estudios con mayor tamaño muestral y en situaciones

clínicas diferentes para poder conocer mejor, a quién beneficia y si no hay efectos a largo plazo.

### MEDIDAS PREVENTIVAS DE DBP EN UCIN

Las siguientes intervenciones son generalmente utilizadas en forma combinada para la prevención o mejoría del resultado final en los RNpt con riesgo de desarrollar DBP

- Prevenir el parto prematuro.
- Surfactante exógeno precoz (no profiláctico).
  - En RNpt que respiran espontáneamente y no tienen insuficiencia respiratoria severa, usar CPAP precoz.
  - Si fracasa el CPAP, intubar y dar surfactante precoz. Dos dosis.
    - Aumenta la sobrevida
    - Modifica las características de la DBP
    - Reduce el riesgo de desarrollar DBP
  - No recomendamos el método "InSurE" (intubar dar surfactante y extubar). Si el RNpt requirió intubación, es más beneficioso observarlo en ventilación. Si en las 2-4 horas siguientes hubiera franca mejoría de la insuficiencia respiratoria y no requiere más ventilación, entonces extubar a CPAP o ventilación nasal no invasiva. Si no fuera así, dar la segunda dosis de surfactante y luego decidir extubación lo más precozmente posible. (62)
  - Más efectivo parece ser el denominado método "LIST" (siglas del inglés), que significa terapia con surfactante menos invasiva. En RNpt que respiran espontáneamente se instila el surfactante por medio de un catéter intratraqueal delgado y no con un tubo endotraqueal. Hay 6 estudios comparativos; en 4 de ellos se comparó "LIST" vs "InSurE"(63). Se encontró que con "LIST" hubo menos prevalencia de DBP (pero con inconsistencia entre los estudios), menos fracaso de CPAP y menos ventilación

- invasiva. No se encontró mejoría en otras morbilidades ni en mortalidad. Lamentablemente, no hay estudios a largo plazo. (63)
- Como se menciona anteriormente, no recomendamos en la actualidad la instilación intratraqueal de corticoides junto con surfactante.
  - Restricción de fluidos los primeros días de vida. Balance hídrico negativo.
  - Evitar hiperoxia e hipoxia.
  - Tolerar valores de CO<sub>2</sub> entre 45-55 mmHg.
  - Evitar la hipocapnia.
  - Estrategias de soporte ventilatorio que minimicen el barotrauma, volutrauma y atelectrauma durante la enfermedad pulmonar aguda. Esto incluye lo siguiente:
    - Usar gases mezclados y bien acondicionados (humidificados y calentados)
    - CPAP precoz
    - Tiempos inspiratorios de 0,2 a 0,3 segundos
    - PEEP óptimo (5-7 cmH<sub>2</sub>O) para que haya suficiente reclutamiento pulmonar sin sobredistensión
    - Mantener Vt no mayor de 4 a 5 ml/kg
    - Destete precoz del soporte respiratorio
    - Intención de tratamiento de SpO<sub>2</sub> en RNpt con O<sub>2</sub> suplementario en las primeras semanas de vida: SpO<sub>2</sub> entre 86%-94%, con alarma mínima de 85% y máxima de 95%.
    - Intención de tratamiento de PaCO<sub>2</sub> en RNpt con ventilación mecánica en las primeras semanas de vida: 45-55 mmHg (sin sobrepasar 55 mmHg)
  - **Cafeína:** Droga muy bien estudiada en neonatología. Se recomienda su uso de rutina en forma temprana en los RNpt < 1.500g dentro de las primeras 12 a 48 horas de vida. (64)(65)(66)(67)
    - Marcada reducción de DBP (OR 0,69; 95% IC 0,58-0,82, p < 0,001)
    - Disminuye alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo
    - (Algunos se preocupan por estudios de cohorte donde se ha reportado aumento de enterocolitis necrosante, pero no es un efecto adverso comprobado)
    - Mecanismo de acción: antiinflamatorio, antioxidante, disminuye necesidad de ventilación asistida y períodos de hipoxemia.
  - Otros fármacos (ver más adelante).
  - Tratamiento oportuno del DAP hemodinámicamente significativo.
  - Evitar las infecciones asociadas a los agentes de salud.

## TRATAMIENTO DE LA DBP SEVERA (INJURIA PULMONAR ESTABLECIDA)

Una vez establecida, la DBP es una enfermedad crónica en la cual es importante esperar mejoras paulatinas y no agudas. Estos RN requieren una atención cuidadosa y paciente. Citaremos alguno de los tratamientos más importante para la DBP establecida y severa, que resumimos en la Tabla 5.

### Objetivos de SpO<sub>2</sub> y de PaCO<sub>2</sub>

- El requerimiento de oxígeno y su saturación ideal no se conoce en RNpt con DBP.
- La intención de tratamiento de SpO<sub>2</sub> en RNpt con DBP debe tratar de mantener la SpO<sub>2</sub> en no menos de 89% y no más de 96%, tal vez poniendo las alarmas en esos valores para intentar que el RN este la mayor parte del tiempo posible con una SpO<sub>2</sub> entre 90-95% y mejor 92%-96%.
- Si bien la hiperoxemia es nociva, en los RNpt con DBP es esencial evitar hipoxemia persistente (SpO<sub>2</sub> < 90%) y los episodios frecuentes o recurrentes de desaturación o hipoxemia. Permitir esto aumenta la resistencia vascular pulmonar y el riesgo de hipertensión pulmonar ulterior, a veces muy grave.
- No permitir hipoxemia ni episodios frecuentes de desaturación.
- Descender la FiO<sub>2</sub> con cautela siempre que el niño se encuentre más o menos estable con SpO<sub>2</sub> > 94-95%

TABLA 5. **Enfoque terapéutico para DBP**

> Oxígeno y objetivos de SpO <sub>2</sub> y de PaCO <sub>2</sub>
> Aporte hídrico y nutricional
> Ventilación mecánica
> Fármacos, drogas y medicamentos
> § corticoides postnatales sistémicos e inhalatorios
> § broncodilatadores
> § diuréticos
> § antioxidantes e Isoprostane
> § óxido nítrico inhalado (ONi), Sildenafil, antagonistas de la endotelina, análogos de la prostaciclina (Bosentan, Treprostinil, Iloprost)
> Tratamiento de alcalosis metabólica y acidosis respiratoria
> Kinesiología respiratoria
> Estimulación del tono muscular y del neurodesarrollo
> Cuidado de la familia
> Posibilidades terapéuticas futuras

- Con cánula nasal (alto o bajo flujo). Si la  $SpO_2$  es  $> 95\%$ , descender la  $FiO_2$  progresivamente hasta llegar a aire ambiente ( $FiO_2$  0.21)
  - En niños con respirador o CPAP, no usar 100% de  $O_2$  ( $FiO_2$  1.0)
  - Siempre usar gases mezclados, humidificados y calentados
  - En DBP, se pueden tolerar niveles de  $PaCO_2$  entre 50 y 60 mmHg para poder descender parámetros, mientras el pH no sea  $< 7.28$ .
  - La  $PaCO_2$  elevada disminuye la presión parcial alveolar de oxígeno y por lo tanto se asocia con más requerimiento de  $FiO_2$ .
  - La hipercarbia puede aumentar la resistencia vascular pulmonar y producir hipertensión pulmonar, sobrecarga e hipertrofia ventricular derecha y hasta cor pulmonale
- La Tabla 6, extraída del VIII CONSENSO CLINICO de SIBEN sobre DBP, resume los conceptos anteriores.

## HIDRATACIÓN PARENTERAL Y NUTRICIÓN

La restricción hídrica los primeros días de vida (con balance de agua negativo) es un factor preventivo. Varios trabajos demuestran que volúmenes iniciales mayores a 150 ml/kg/día son dañinos. (45)(46)(47) Los niños con DBP reciben mayores cantidades de cristaloideos y coloides por kilogramo en los primeros 4 días de vida y suelen tener aumento de peso, comparado con los controles que mantienen el descenso de peso esperado en los primeros 4 días de vida. De las observaciones y estudios se infiere que los fenómenos

postnatales tempranos tales como la terapia con exceso de fluidos, la falta de descenso de peso y el uso de furosemida son importantes en la patogénesis de DBP.

Los niños con DBP tienen también un crecimiento óseo subóptimo y una mayor incidencia de enfermedad metabólica ósea u osteopenia. (51) El inicio precoz de nutrición parenteral con aporte proteico de 3-4 g/kg/día, la estimulación trófica gastrointestinal y la alimentación exclusiva con leche de la propia madre o de donante también son factores preventivos. (68)

La investigación de nutrientes que puedan ser de utilidad en la prevención o tratamiento de DBP, incluyen glutamina, cisteína y N-acetil cisteína, L-arginina y L-citrulina, ácidos grasos poli- insaturados de cadena larga ("PUFA"), inositol, selenio, y algunas vitaminas antioxidantes como la vitamina A. La evidencia muestra, que la vitamina A y los "PUFA" pueden prevenir DBP, y que la L-citrulina, puede convertirse en un nuevo método para tratar la hipertensión pulmonar (HP) crónica asociada con DBP. (52) Los efectos de otros nutrientes en prevención o tratamiento de DBP siguen siendo estudiados. Mientras tanto hay que hacer el máximo esfuerzo para lograr brindar aporte energético suficiente, ya que los RNPt presentan reservas calóricas no proteicas mínimas, que rápidamente se consumen y provocan estado catabólico. Lamentablemente, la mayoría de los RNPt graves suele recibir escaso aporte nutricional durante el periodo agudo y esto debe modificarse en la práctica cotidiana.

Los niños con DBP ya establecida tienen aumento del estado catabólico y del trabajo muscular y requieren 15 a 25%

TABLA 6.  $FiO_2$ ,  $SpO_2$  y  $PaCO_2$  en RNPt con DBP

ASPECTOS CLÍNICOS	VALORES DE $SpO_2$ y $PaCO_2$
$SpO_2$ normal (con o sin DBP) en aire ambiente ( $FiO_2$ 0.21)	$SpO_2$ 95-100%
Recién nacido con DBP	NO tolerar $SpO_2 < 90\%$ por periodos prolongados (con $FiO_2$ 0.21 o con cualquier $FiO_2$ )
Alarmas respirando $FiO_2 > 0.21$	Mínima 88%; Máxima 96% (97% en casos más graves)
	$SpO_2$ 91-96%
Objetivo de $SpO_2$ en DBP severa	No usar $FiO_2$ 1.0 (100%)
Siempre con mezclador y gases calientes y humidificados	
Disminuir progresivamente la $FiO_2$	Con $SpO_2 > 95\%$
Rango "normal" de $PaCO_2$ en DBP	$PaCO_2$ 42-50 mmHg
Intención de tratamiento para $PaCO_2$	$PaCO_2$ 45-55 mmHg ("destetar")
Aceptar $PaCO_2$ sin aumentar	$PaCO_2$ 55-60 mmHg

más calorías que un RNpt sano. Para evitar sobrecarga de líquidos se recomienda no sobrepasar 150 ml/kg/día con un aporte calórico de 120 a 140 kcal/kg/día. Esto se logra utilizando leche humana más fortificadores que garanticen el aumento proteico, energético y de minerales o mediante fórmula para prematuros de 22 o 24 kcal/oz (0.8 cal/ml).

El aporte proteico varía con la edad gestacional apuntando a 4 g/kg/día para RNpt con peso al nacer < 1.000 g, y entre 3,5 a 4 g/kg/día en RN < 1.800 gramos. Los lípidos son importantes para proveer ácidos grasos esenciales y poliinsaturados, favorecer la absorción de vitaminas liposolubles y lograr el objetivo calórico. En RNpt con DBP, es necesaria la suplementación con calcio 150-200 mg/kg/día, fósforo 60-90 mg/kg/día y vitamina D 800 a 1.000 UI/día, para evitar la osteopenia del prematuro.

Por lo tanto, restringir aporte hídrico, optimizar el aporte nutricional y monitorizar el crecimiento y el estado metabólico óseo puede disminuir la incidencia de DBP y además es esencial para mejorar el proceso de reparación pulmonar en los RN con DBP.

## ASISTENCIA RESPIRATORIA MECÁNICA

Una orientación meticulosa de la ventilación mecánica puede minimizar el daño pulmonar y la toxicidad por oxígeno. Como se menciona antes, en la fase respiratoria aguda, la ventilación del RNpt debe realizarse con los parámetros mínimos posibles para intentar mantener pH de 7.20-7.30, PaCO<sub>2</sub> 45-55 mmHg, y PaO<sub>2</sub> 45-70 mmHg con SpO<sub>2</sub> 86-94%. En general esto se logra sin dificultades con tiempos inspiratorios de 0,2 a 0,3 segundos, PEEP 5-7 cmH<sub>2</sub>O, Vt no mayor de 4 a 5 ml/kg y destete precoz del soporte respiratorio. Teniendo en cuenta en todo momento los principios fisiológicos básicos, evitando hipocarbía y optimizando el reclutamiento pulmonar puede disminuirse el riesgo de DBP.

### Uso del respirador en DBP severa

El enfoque de la ventilación mecánica debe modificarse una vez que RNpt ha desarrollado DBP. Los siguientes son conceptos a considerar en los RNpt con DBP severa.

- Vt 'amplios' (10-12 ml/kg)
- Ti más largos (≥0.6 segundos)
- PEEP suficiente y hasta 8-10 cm H<sub>2</sub>O si hay colapso dinámico de la vía aérea
- Soporte de presión
- Frecuencia respiratoria (FR) baja (FR de 10-20 por minuto), para disminuir atrapamiento y mejorar intercambio de gas, especialmente cuando se usan Vt amplios y Ti largos

- Por todo lo anterior usar sincronización, pero NO ventilación asistida y controlada
- Toda estrategia ventilatoria tiene efectos interactivos
- Modificaciones en FR, Vt, tiempo inspiratorio, PEEP y soporte de presión son muy interdependientes
- La sobredistensión puede aumentar la agitación y empeorar la ventilación alveolar
- Si se toman en cuenta las medidas anteriores, pocas veces es necesario usar ventilación de alta frecuencia por hipoventilación alveolar e hipercarbía refractaria.

## PUNTOS CLAVE Para RNpt con DBP moderada a severa que requieren ventilador

-Asignación de enfermería sin muchos cambios de profesionales a lo largo de los días (o sea, "cuidado continuo de enfermería").

- Nutrición con adecuada ingesta proteica (3.5-4.0 g/kg/día) y calórica (130-140 cal/kg/día) pero sin exceso hídrico, no más de 140-150 ml/kg/d.
- Emplear los principios conocidos de la fisiología respiratoria y su aplicación continua (también son de utilidad para el destete).
- Emplear suficiente PEEP (5-8 cm H<sub>2</sub>O)
- Intentar descender los parámetros del respirador en forma gradual y progresiva todos los días. Bajar la FiO<sub>2</sub> de a 1-3% siempre que la SpO<sub>2</sub> sea > 92-94%
- Hacer una prueba de extubación a ventilación nasal no invasiva o a CPAP (6-8 cm H<sub>2</sub>O) en cuanto se pueda. Como ejemplo, pero no para universalizar, cuando la frecuencia respiratoria del respirador es baja (20-25 por minuto) y la FiO<sub>2</sub> < 0.5
- Administrar cafeína

## FÁRMACOS, DROGAS Y MEDICAMENTOS

Los fármacos empleados con intención de prevenir o tratar DBP no constituyen el tratamiento; son solamente coadyuvantes que no se deben emplear de rutina.

Hasta el año 2014 había más de 60 estudios aleatorizados o de fase temprana con 24 fármacos estudiados en más de 24.000 RNpt. (69)

La inmensa mayoría de esos medicamentos no demostró efectividad y fracasó para reducir la incidencia de DBP y/o mejorar los resultados a largo plazo (Tabla 7).

Desde aquel momento y hasta marzo de 2018 hemos encontrado 24 estudios más, pero escapa a esta revisión hacer un análisis de cada uno de ellos. Ya hemos comentado de la cafeína y el surfactante. Nos enfocaremos a continuación en, diuréticos, broncodilatadores, corticoides postnatales, instilación intra-traqueal de budesonida con

**TABLA 7. Resumen de fármacos estudiados en DBP con y sin efecto beneficioso**

CON BENEFICIOS	SIN BENEFICIOS
Cafeína , Vitamina A, Corticoides parenterales, Vasodilatadores pulmonares, Inositol, Claritromicina, Instilación de budesonida + surfactante	Diuréticos; corticoides inhalados; salbutamol inhalado y nebulizado, vitaminas E y C, Selenio, Alopurinol, N-acetil cisteína, Azitromicina, Estrógeno/progesterona, Superóxido dismutasa, Zinc, Tiroxina, Alfa-1-anti-tripsina, Cromoglicato de Na

surfactante, vitamina A y el uso de vasodilatadores para niños con DBP severa e hipertensión pulmonar.

#### Diuréticos

El diurético de asa más utilizado y mejor estudiado en el tratamiento de DBP es la furosemida. No es de ninguna utilidad en la prevención de DBP ni en el curso agudo de una enfermedad respiratoria en el RNPt. A la inversa, un diagnóstico clínico de conducto arterioso persistente o ductus

arterioso permeable (DAP) y recibir furosemida en los días 3 y 4 de vida se asocian con más propensión a DBP. (70) La furosemida aumenta la producción de prostaglandina y por ello puede asociarse con DAP. (71) Aunque el tratamiento diurético puede mejorar la mecánica pulmonar a corto plazo en algunos RNPt, hay poca evidencia de que su empleo a largo plazo mejore el resultado clínico de los bebés con DBP. (72) En el tratamiento de la DBP establecida, no tiene beneficios en resultados clínicos, necesidad de asistencia respiratoria, duración de la estancia hospitalaria, supervivencia o evolución a largo plazo. Si usa furosemida en el tratamiento de DBP establecida, sólo debe ser empleada por tiempos cortos en aquellos niños con mal manejo de líquidos. Hay que monitorizar el calcio y el sodio. Por otro lado, los efectos adversos y la injuria potencial de la furosemida son serios y se resumen en la Tabla 8. La hipocloremia y alcalosis metabólica suelen ser serias y conducen a hipoventilación, lo que es contraproducente en DBP (ver más adelante).

La administración aguda y crónica de diuréticos que actúan sobre el túbulo renal distal (tiazidas y/o espironolactona) produce una mejora a corto plazo en la mecánica pulmonar en algunos RNPt con DBP. (73) Sin embargo, no hay mejoría persistente de la mecánica pulmonar ni de la oxigenación. No son efectivos en DBP. Por lo tanto, la

**TABLA 8. Efectos fisiológicos y adversos de la furosemida**

EFFECTOS FISIOLÓGICOS	EFFECTOS ADVERSOS
• Mejora mecánica y función pulmonar y oxigenación	• Hipocloremia • Hiponatremia
• Disminuye resistencia en la vía aérea	• Hipokalemia
• Mejora distensibilidad (compliance)	• Alcalosis metabólica
Dinámica	• Hipoventilación
• Aumenta capacitancia venosa	• Hipovolemia
• Disminuye Filtración transvascular pulmonar	• Arritmias • Agrava función cardíaca al elevar niveles de angiotensina-II en plasma
• Facilita destete de apoyo respiratorio y O <sub>2</sub>	• Más incidencia de ductus arterioso permeable por inhibir un inhibidor de
• Anti-Inflamación	Prostaglandina
• Broncodilatación	• Inadecuada mielinización (por hiponatremia)
• Puede mejorar la sensibilidad de las células a los esteroides endógenos	y peores resultados del neurodesarrollo
• No beneficios en resultados clínicos, necesidad de asistencia respiratoria, duración de la estancia hospitalaria, supervivencia o evolución a largo plazo	• Hipoacusia • Osteopenia • Hipercalcemia; nefrocalcinosis • Hipocalcemia, hipofosfatemia



**TABLA 9. Resumen de recomendaciones en relación a los corticoides**

- ✓ No usar corticoides sistémicos o inhalatorios para prevención de DBP
- ✓ Como potencial preventivo, tal vez considerar HC endovenosa (1 mg/kg/d) en RN 24-25 semanas que estén muy enfermos al nacer y en ventilación mecánica con altos parámetros en las primeras 24 horas de vida
- ✓ Para el tratamiento de DBP establecida no usar de rutina. Seleccionar con extrema cautela el uso de corticoides sistémicos (dexametasona <0,2 mg/kg/día o HC 3-6 mg/kg/d)
- ✓ No usar corticoides inhalatorios ni agonistas beta-2 para tratamiento de DBP

recomendación es limitar el uso de diuréticos a casos muy bien seleccionados. Si se utilizan debe evaluarse individualmente si hay algún efecto agudo positivo de la medicación, que no debe usarse en forma prolongada.

### Broncodilatadores

No se recomienda el uso rutinario o crónico de los broncodilatadores inhalados Beta2 en bebés con DBP por falta de pruebas de la eficacia a largo plazo y sus efectos adversos conocidos. Sin embargo, algunos niños con DBP grave y lactantes que son dependientes del respirador tienen episodios agudos de broncoconstricción. En este contexto, la utilización de beta-2 agonistas inhalados (por ejemplo, albuterol o levalbuterol) pueden mejorar la función respiratoria a corto plazo.

### Corticoesteroides

En la práctica, no se recomienda utilizar rutinariamente dexametasona ni otro corticoide para tratar la DBP establecida ni para prevenirla (Tabla 9). La dificultad es que tanto la dexametasona como los corticoides inhalados no han sido evaluados en estudios con gran tamaño muestral que incluyan seguimiento a largo plazo. Se reserva el tratamiento con corticoides para el niño excepcional con DBP severa que no puede ser destetado del respirador con parámetros elevados o con alto apoyo de oxígeno. A continuación, se resumen los aspectos sobresalientes basados en la literatura publicada sobre corticoides en DBP en los últimos años hasta marzo del 2018. (51)(74)(75)(76)(77)(78)(79)(80)(81) Un meta-análisis de 47 estudios con 6.747 niños (76) sugiere que la dexametasona utilizada precozmente como prevención, puede reducir algo el riesgo de DBP a las 36 semanas de edad post-menstrual; pero las dosis elevadas y por tiempos más prolongados, se asocian con elevado riesgo de parálisis cerebral y peor neurodesarrollo.

- El uso rutinario de altas dosis de dexametasona (alrededor de 0,5 mg/kg/día) no pueden recomendarse en el manejo y prevención de la DBP.
- Los datos son insuficientes para hacer una recomendación en el uso de dosis bajas de dexametasona (<0,2 mg / kg por día) en el tratamiento de DBP

- Los datos son insuficientes para recomendar el uso de hidrocortisona (1 mg/kg/día), en las dos primeras semanas de vida aunque, puede haber una subpoblación de RN que pueden beneficiarse de dicha terapia.
- El tratamiento con glucocorticoides inhalados no es beneficioso en el tratamiento de niños con DBP.
- El estudio llamado “NEUROSIS” evaluó budesonida inhalada comenzando antes de 12 horas en RN de 23 a 28 semanas con ventilación mecánica. Budesonida 2 “puffs” (200 µg por “puff”) cada 12 horas por 14 días y un “puff” cada 12 horas desde el día 15 hasta que el RN no requiriera O<sub>2</sub> y presión positiva o hasta las 32 de edad post-menstrual. (77) ¿Qué pasó en la evaluación a los 2 años? ¡Más mortalidad! A los 2 años de edad no hubo beneficios, hubo más mortalidad en el grupo con budesonida con riesgo relativo de 1,37, p=0,04.)
- En relación a corticoides inhalados, la revisión de Cochrane de fines del 2017 (78) muestra la gran variabilidad entre las escasas publicaciones existentes, con diferentes dosis y edad de inicio y otros factores como el escasísimo número de bebés estudiados en algunas de las publicaciones. No hay beneficios. No se recomienda utilizar.
- En un estudio aleatorizado, controlado, enmascarado, efectuado en Francia (denominado “PREMILOC”) se comparó Hidrocortisona (HC) versus placebo EV en RN de 24-27 semanas. La dosis fue 1 mg/kg/d (c/12h) comenzando en las primeras 24 horas y por durante una semana, seguido de 0,5 mg/kg/d tres días más. La dosis acumulativa total fue de 8,5 mg/kg. La variable de resultado primario es una variable “combinada o compuesta” (sobrevida sin DBP a las 36 semanas). Ya va la tercera publicación con los mismos recién nacidos estudiados. (79)(80)(81) En la primera publicación se reportó que la supervivencia sin DBP en el grupo con HC fue de 60% mientras que en el grupo placebo fue de 51%, o sea una mejora del 9% con el esquema terapéutico de HC mencionado. En el grupo de 24-25 semanas la incidencia de sepsis fue casi el doble que en el grupo tratado (40% vs 23%). En análisis post-hoc se encontró



que el efecto positivo sólo ocurre en RNPt de sexo femenino y que no hay efectos beneficiosos si no hay antecedentes de corioamnionitis. A los 2 años la segunda publicación reportó que no hay evidencia de daño. La tercera publicación publica el análisis dividiendo a los grupos por edad gestacional y muestra que para los RNPt de 24–25 semanas hay mejoría en la evaluación neurológica en el grupo tratado con HC, pero no en los RN 26-27 semanas. En resumen, en RNPt de 24-25 semanas, muy enfermos al nacer y en ventilación mecánica con altos parámetros, la HC precoz puede disminuir DBP a las 36 semanas y parece no afectar negativamente (o quizás mejora) el resultado neurológico a los 2 años en esos RN. Antes de utilizar de rutina HC en estos RNPt ¿Cuál es la mortalidad de estos RNPt en su centro? ¿Porcentaje de infecciones en su centro? ¿Candidiasis? ¿Eje hipotálamo hipofisario neonatal? ¿Crecimiento? ¿Nutrición? Preguntas que cada uno debe hacerse para evaluar relación riesgo/beneficio y que no pueden ser respondidas en esta publicación.

## VITAMINA A Y VITAMINA D

La evidencia muestra que la vitamina A puede prevenir DBP. (52) La vitamina A se considera dentro de los muy pocos medicamentos que han demostrado impacto positivo en la prevención de la DBP. Sin embargo, en la actualidad no hay suficientes estudios que justifiquen la recomendación en cuanto a la administración de la vitamina A como rutina a todos los RNPt con extremo bajo peso al nacer. La vitamina A es uno de los principales antioxidantes en RNPt, ya que protege contra el daño oxidativo pulmonar inducido por la administración de oxígeno suplementario e inflamación. (82) (83)(84) En los RNPt extremos los niveles de vitamina A son bajos al nacer y disminuyen aún más en las 2 primeras semanas de vida alcanzando el nadir a las 5 semanas. (84) Una revisión sistemática de 9 estudios con 1291 RNPt, muestra una tendencia a la reducción de la mortalidad o necesidad de oxígeno a las 36 semanas corregidas, sin afectar los parámetros estudiados en cuanto al neurodesarrollo a los 18-22 meses (RR 0.93; IC 95% 0.88 -0.99; NNT 20). El único estudio de los nueve que exploró diferentes dosis de vitamina A, no encontró diferencias de resultados entre los diferentes grupos. (85) Dar inyecciones intramusculares tres veces por semana tiene poca aceptación por el personal de salud por ser dolorosas. Podría considerarse no justificable dar 12 o más inyecciones a cada RNPt para un resultado modesto en cuanto a beneficio posible. Podría ser de utilidad para algunos bien seleccionados, como por ejemplo RNPt de <800 g con enfermedad pulmonar severa. Todavía hay que evaluar desde varios puntos de vista

el valor de la vitamina A para su uso en prevención de DPB, sobre todo por su asociación con sepsis y enterocolitis y porque cuando hubo escasa disponibilidad de Vitamina A en el mercado de USA no aumentó la incidencia de DBP. (86)(87)

La Vitamina D desempeña un papel fundamental en el desarrollo pulmonar fetal, particularmente como factor de crecimiento de las células epiteliales tipo II. Además, participa en la regulación de la inmunidad, inflamación y reparación del daño. Se ha descrito que el polimorfismo del receptor de vitamina D (Fok I RVD), representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DBP. (88)(89) Siempre debe aportarse la cantidad recomendada de vitamina D (600-1000 Unidades) a todo RNPt y más aún a aquellos niños con DBP.

## ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS Y ALCALOSIS METABÓLICA

El uso indiscriminado y exagerado de furosemida se asocia con alcalosis metabólica hipoclorémica e hipokalemia y muchas veces con hiponatremia. Además, puede conducir a hipocalcemia y osteopenia. La hipercarbia ( $\text{PaCO}_2 > 55\text{-}60$  mmHg) con pH normal o alto (alcalosis metabólica) requiere tratar el componente metabólico. (3)(4)(5)(6)(13) Esto incluye mantener el potasio en el límite superior de lo normal. La respuesta fisiológica normal en la alcalosis metabólica es la hipoventilación para aumentar la  $\text{PaCO}_2$  y esto es perjudicial en RNPt con DBP a quienes hay que sacarlos del respirador lo antes posible. La hipokalemia puede disminuir aún más la respuesta del centro respiratorio. Por ello, hay que aumentar el aporte de cloruro, aportando suficiente KCl (> 4-5 mEq/kg/día) y no usar diuréticos innecesariamente, que muchas veces no mejoran absolutamente nada la función pulmonar. En algunas ocasiones se requiere la administración de una sustancia acidificante con cloruros (como Cloruro de Arginina) para combatir la alcalosis metabólica secundaria.

## HIPERCARBIA

La  $\text{PaCO}_2$  elevada ocasiona respuestas fisiológicas importantes en todo el cuerpo que no son inconsecuentes y tienen efectos deletéreos potencialmente muy serios que pueden afectar pulmón, cerebro, corazón, circulación periférica, ojos, la expresión de genes y otros. Escapa a esta revisión describir en detalle cada uno de los efectos adversos y citar toda la bibliografía correspondiente. La Tabla 10 presenta los efectos deletéreos y resumimos algunos de ellos; las referencias al respecto se encuentran en el VII Consenso Clínico (13) y en otro material publicado por nosotros. (13)(90) La

PaCO<sub>2</sub> elevada, puede actuar como un aditivo anestésicos, causar alteraciones de la conciencia y ser analgésico y anestésico (PaCO<sub>2</sub> > 100 mmHg). En adultos, la hipercarbia reduce las capacidades intelectuales y empeora la capacidad para resolver problemas complejos y para el pensamiento estratégico. Asimismo, la PaCO<sub>2</sub> elevada en forma prolongada puede producir alteraciones en el sistema inmunitario por supresión de expresión de genes de la inmunidad innata. En un modelo animal con hipoxia-hiperoxia intermitente combinada con hipercapnia se demostró peor estrés oxidativo y aumento de muerte neuronal por disfunción mitocondrial. La hipercapnia produce también importantes alteraciones metabólicas. Entre ellas, a nivel renal hay aumento de la reabsorción de bicarbonato y de la excreción de iones hidrógeno y cloro. El bicarbonato plasmático aumenta alrededor de 3,5 mEq/L por cada 10 mmHg de aumento de PaCO<sub>2</sub>. La hipercapnia produce una desviación a la derecha de la curva de saturación de la hemoglobina (efecto Bohr) y disminución de la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub>, y, por lo tanto, menor saturación y menor contenido de O<sub>2</sub> a igual PaO<sub>2</sub>. Además, ocasiona vasoconstricción pulmonar y descenso de la presión alveolar de O<sub>2</sub>. Finalmente, produce efectos renales y hormonales y que impactan el estado metabólico del organismo. Entre ellos, disminución del flujo sanguíneo renal, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, degradación de proteínas, generación de radicales libres y peroxidación lipídica. En RNpt la hipercarbia se asocia con peor desarrollo de la sustancia blanca a la edad corregida de término y con déficits persistentes del aprendizaje y es un predictor independiente de hemorragia intracraneana severa, muerte y alteración del neurodesarrollo. La denominada “ventilación mínima no disminuye la tasa de DBP o muerte y no confiere beneficios. En definitiva, no se puede apoyar una recomendación general de ventilar RN induciendo hipercarbia. Lo que importa al cuidar un RNpt enfermo es individualizar el cuidado y definir el nivel “óptimo o “aceptable” de PaCO<sub>2</sub> para ese bebé en ese momento. A la vez, hay que determinar el nivel de PaCO<sub>2</sub> al cual habrá que intervenir con el objetivo de mejorar la ventilación alveolar y disminuir o evitar la posibilidad de daño. En RNpt con DBP la PaCO<sub>2</sub> de 56 mmHg NO es normal y se debe a disminución de la ventilación alveolar, pero esto no quiere decir que haya que intubar o aumentar parámetros de ventilación. Los efectos deletéreos potenciales de hipercarbia se resumen en Tabla 10. (6)(13)(91)

## HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP) POR DBP

La mayoría de los niños con DBP mejoran con el tiempo. Sin embargo, cuando hay enfermedad vascular, la morbilidad y

mortalidad asociada con BPD aumenta considerablemente. La incidencia de hipertensión pulmonar (HP) por DBP ha sido descrita en un meta-análisis, (92) que sugiere que la HP ocurre en uno de cada 4-5 niños con DBP.

Es recomendable que todos los RN con DBP tengan un ecocardiograma (ECO) antes del alta de la UCIN para evaluar si tienen HP. El ECO también debe evaluar la presencia de estenosis de las venas pulmonares que está presente en alrededor del 5% de RNpt con DBP severa. Si esta condición queda sin diagnóstico, los resultados son peores que en los niños con DBP severa con HP, pero sin estenosis adquirida de las venas pulmonares. (93)

Como posibles marcadores de HP en DBP podrían ser de utilidad encontrar elevación de niveles del péptido natriurético alto y niveles bajos de citrulina, un precursor del óxido nítrico. (94) Y un tratamiento podría ser dar L-citrulina, como se menciona antes. (52) El tratamiento con sildenafil de niños con DBP complicada por HP mejora parámetros hemodinámicos y la sobrevida. (95) Vemos brevemente las drogas que pueden utilizarse.

### Óxido nítrico inhalado (ONi) en DBP:

Cuatro publicaciones recientes (96)(97)(98)(99) van confirmando lo que han sostenido otros autores. En 37.909 RNpt de 22-29 semanas 2,6% (993) recibieron ONi. No hubo mejoría de mortalidad ni morbilidad. (96) En RNpt de muy alto riesgo para DBP, el ONi a 20 ppm iniciado entre los 5 y 14 días de edad postnatal y continuado por 24 días, no mejoró la sobrevida sin DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual, ni los resultados respiratorios y del neurodesarrollo a los 18-24 meses de vida. Un análisis en Cochrane (99) describe que ONi no previene DBP ni daño neurológico y que la administración de ONi de rescate para el RNpt extremadamente enfermo no parece ser efectivo y requiere de más estudios. Con toda esta evidencia, y pese a que puede disminuir tasas de DBP y mejorar resultados neurológicos en algún grupo de RNpt no podemos recomendar ONi para el tratamiento de SDR en RNpt ni para prevención de DBP. En casos individualizados de DBP con HP puede ser de utilidad, pero considerando su uso con mucha cautela, ya que los estudios realizados no demuestran mejoras estadísticas de la supervivencia de RNpt con falla respiratoria hipóxica.

### Sildenafil en DBP:

En el 2006 publicamos por primera que el Sildenafil por vía oral produce vasodilatación pulmonar y mejora RN con HP (100) En los último 5 años el Sildenafil ha mostrado, en estudios randomizados y controlados, (101)(102) en

TABLA 10. **Potenciales efectos deletéreos de la hipercarbia**

<b>POTENCIALES EFECTOS DELETÉREOS DE LA PACO<sub>2</sub> ELEVADA SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO</b>	
<b>Fisiopatología y Clínica</b>	<b>Bases celulares y moleculares</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ de perfusión pulmonar</li> <li>• Alteración de la relación ventilación perfusión</li> </ul>	Múltiples y complejas que escapan al contenido de esta sección.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ de resistencia vascular pulmonar (shunt D I)</li> <li>• ↓ de presión alveolar de oxígeno (PAO<sub>2</sub>)</li> <li>• Lo anterior: conduce a hipoxemia o a &gt;FiO<sub>2</sub></li> <li>• Potente estimulación de la ventilación con aumento de 'respuesta ventilatoria' y taquipnea resultante</li> <li>• Broncoconstricción</li> </ul>	Quimiorreceptores centrales y periféricos
<b>Potenciales efectos deletéreos de la PaCO<sub>2</sub> elevada sobre el sistema cardiovascular</b>	
<b>Fisiopatología y Clínica</b>	<b>Bases celulares y moleculares</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasoconstricción sistémica, Mala perfusión</li> </ul>	Liberación de catecolaminas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• resistencia vascular sistémica y post-carga</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración de la variabilidad de frecuencia cardiaca</li> </ul>	Modificación de respuesta de receptores
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial sistémica</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ del gasto cardíaco</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrofia ventricular derecha</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cor pulmonale</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disritmias</li> </ul>	
<b>Potenciales efectos deletéreos de la PaCO<sub>2</sub> elevada sobre el sistema nervioso</b>	
<b>Fisiopatología y Clínica</b>	<b>Bases celulares y moleculares</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ del metabolismo energético cerebral</li> </ul>	Fosforilación de la Proteína CREB
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatación en la Resistencia Vascular del Sistema Nervioso Central</li> </ul>	Expresión de proteínas (genes) apoptóticas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predisposición a hemorragia intra-craneana</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factor predictivo independiente de hemorragia severa/muerte, DBP/muerte y desarrollo/muerte</li> </ul>	Aumento de calcio intranuclear
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ del volumen sanguíneo cerebral</li> <li>• ↑ de la presión intra-craneana</li> <li>• Descenso de umbral convulsivo</li> <li>• Agitación</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Alteración de la plasticidad sináptica del hipocampo (área CA1): puede contribuir a alteraciones del aprendizaje.</li> </ul>	Activación de neuronas GABA-minérgicas en el tronco cerebral Modificaciones de la función neuronal de la corteza Altera síntesis de neuropéptidos y sus receptores orexin y orexin-A
<b>Potenciales efectos deletéreos de PaCO<sub>2</sub> sobre el sistema auditivo y oftalmológico</b>	
<b>Fisiopatología y Clínica</b>	<b>Bases celulares y moleculares</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuestas anormales de Potenciales Evocados Auditivos</li> <li>• Vasodilatación retiniana</li> <li>• Variabilidad regional en la sensibilidad de los campos visuales</li> <li>• Retinopatía del prematuro</li> </ul>	Trasmisión neuronal Estimulación de la sintasa de oxido nítrico (NOS): retarda la vascularización retiniana; estimula neovascularización, con más alteración proliferativa

revisiones sistemáticas (103) y en Cochrane, (104) que en forma oral produce vasodilatación pulmonar y es útil en DBP con HP. Lo hace al inhibir la PDE5, aumentando el GMPc, dando lugar a vasodilatación y mejorando la oxigenación en la HP, sin producir hipotensión. El sildenafil puede ser administrado por la vía oral y por largo tiempo, con baja toxicidad. La administración oral diaria cada 6-8 h de 0.5-3 mg /kg, hasta un máximo de 8 mg/kg/día, es efectiva y bien tolerada en DBP con HP. Esta droga no debe ser utilizada en la práctica clínica para la prevención de DBP ni para tratamiento de niños con DBP, salvo en niños con DBP-HP severa. Existe cierta evidencia que, si el sildenafil se continúa hasta la resolución de la HP, puede reducirse la mortalidad en esta enfermedad tan debilitante. (101)(102)

### Prostaciclina y derivados análogos

El iloprost y el beraprost de sodio son derivados análogos de la prostaciclina que no se usan de rutina en DBP y se necesitan más estudios para recomendar su empleo.

### Bosentan y Treprostinil

Bosentan es antagonista de la endotelina-1 con eficacia en la HP en pediatría, (105)(106) más aún en combinación con sildenafil, pero no se usa de rutina en DBP.

## KINESIOLOGÍA RESPIRATORIA

La terapia kinésica respiratoria neonatal se debe considerar con suma cautela, ya que tiene beneficio, pero también riesgos y por ello no debe hacerse de rutina en forma diaria y menos cada 6-8 horas en RNpt.

En los casos en que se realice algún procedimiento es fundamental lo siguiente:

- Establecer límites físicos con ayuda de rollos, cojines, y/o pañales.
- La posición preferente es el decúbito prono, facilita la ventilación.
- Realizar cambios posturales.
- Decúbitos laterales: el aire inspirado y el flujo de sangre mejoran en el pulmón no dependiente, restringiéndose en el dependiente.
- La cabeza no debe quedar siempre al mismo lado.

### Cuidado de la Familia

Algunos aspectos relevantes relacionados al cuidado de la familia.

- Los padres no son visitas, estos niños tienen internación prolongada a veces de hasta 3-4 meses o más.

- Es perjudicial no facilitar en forma permanente o el mayor tiempo posible el contacto entre madre e hijo.
- Contacto piel a piel desde el inicio y aún con el RN en asistencia respiratoria (favorece el aumento de producción de leche materna, contribuye a regular la temperatura y el ritmo cardíaco y respiratorio, mejora la posición, facilita el masaje y la estimulación para el neurodesarrollo.)
- La aplicación de técnicas de masaje que además de ayudar a mantener el vínculo con los padres provee otros beneficios.
- Entrevistarse con los padres para orientarlos y educarlos en el manejo postural y la estimulación, motivando su participación como principales estimuladores .
- Preparar a los padres para el alta y la vida en su domicilio.

## TERAPIAS EMERGENTES

La alteración de células madres o progenitoras favorece el desarrollo de DBP. (107)(108)(109) Estudios experimentales publicados en los últimos 18 meses muestran, en forma muy promisorio que el uso de estas células exógenas podría proteger o aún regenerar un pulmón dañado. (110)(111)(112)(113)(114)(115)(116)(117) Las células mesenquimatosas derivadas de la médula ósea, del cordón umbilical y del líquido amniótico mejoran la morfometría alveolar y vascular, la función pulmonar y la inflamación. Los efectos terapéuticos parecen estar mediados por modulación paracrina de inflamación, fibrosis y angiogénesis. Los hallazgos sugieren que la terapia celular intravenosa o intra-traqueal puede convertirse en una alternativa atractiva para el futuro. No hay publicaciones de estudios aleatorizados prospectivos para prevención o tratamiento con células mesenquimáticas y por lo tanto no se conoce su eficacia ni seguridad. Hay dos estudios en marcha actualmente y sería maravilloso para muchos RNpt que los estudios en curso den resultado positivo para resolver así definitivamente este serio problema clínico, económico y social.

## METABOLÓMICA

La metabolómica es la ciencia que estudia el contenido de metabolitos de una célula, y por lo tanto puede identificar el conjunto de metabolitos presentes en un sistema biológico. De esta manera, la ciencia metabolómica permite identificar cambios en la composición de metabolitos, ocasionados por la interacción entre estados fisiopatológicos específicos, la expresión génica y el ambiente. La comprensión de las vías moleculares que subyacen la patogenia de la DBP, es fundamental para la caracterización

de estos biomarcadores, los cuales podrían favorecer el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas. Todo esto es de significativa importancia futura, pero una detallada descripción escapa al objetivo de este artículo. Referimos al lector con mayor interés a revisar el texto, las referencias y los cuatro cuadros que describimos en las páginas 36-48 en el Consenso original. (13)

## CONDICIONES PARA EL ALTA Y SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON DBP.

Citamos las condiciones más relevantes para decidir el alta de un niño con DBP.

- **Respiratorio:** Ausencia de episodios de apnea y bradicardia en las últimas 2 semanas. Lo normal es  $SpO_2 > 95\%$  en aire ambiental. Con  $FiO_2$  suplementaria, mantener  $SpO_2$  92-96% ante signos de compromiso pulmonar crónico. Obviamente hay RN que requieren  $O_2$  domiciliario.
- **Nutricional:** Grado de desarrollo y situación clínica, junto con curva ponderal adecuada, con ganancia de peso en las últimas semanas en el rango de 15-20 g/kg/día con buena capacidad de coordinar succión con deglución y respiración.
- Lactancia materna: En general es necesario el apoyo nutricional con fortificadores de leche humana o fórmulas de prematuros.
- Regulación térmica: en un ambiente de 20-25°C.
- Cardiovascular: Estabilidad de la función cardiovascular.
- Control audiológico y metabólico realizados.
- Inmunizaciones: adecuadas según edad cronológica.
- Inmunoprofilaxis pasiva: con anticuerpo monoclonal contra virus sincicial respiratorio (palivizumab) según recomendaciones locales.
- Oftalmológica: Evaluaciones oftalmológicas adecuadas para detección de ROP con citación acordada para seguimiento en forma ambulatoria (hasta vascularización completa de retina: 41-44 semanas edad postmenstrual).
- Neurológica: Evaluación neurológica con derivación ambulatoria a neurología infantil y servicios de estimulación temprana si es necesario.
- Monitorización de saturación en silla de automóvil.
- Entrenamiento y capacitación de los padres: como se menciona antes.
- Aspectos sociales: Valoración familiar por parte del servicio social, gestionar la asistencia económica necesaria (asegurar provisión de vitaminas, hierro y otros medicamentos, y de fórmulas lácteas si es necesario) y programar visitas domiciliarias para garantizar los cuidados

en el hogar, así como sus desplazamientos a las consultas de seguimiento.

- Asegurar cita con Programa de Seguimiento de Prematuros.

En resumen, la DBP es la secuela crónica más frecuente en los RN en el periodo neonatal y postneonatal, no existe un agente efectivo para la prevención o el tratamiento de DBP. Hasta que esto se aclare lo más importante en la práctica son los conceptos fisiológicos para obtener los mejores resultados en muchos recién nacido con riesgo de DBP o con DBP establecida.

Los 12 puntos a continuación enfatizan conceptos de relevancia clínica que hay que tener siempre presentes en el cuidado cotidiano de RN con DBP establecida.

1. Cuidado interdisciplinario - importancia y necesidad
2. **Respiratorio en DBP establecida y severa:** Vt y Ti “más altos que lo habitual” en (6-12 ml/kg y 0,5-0,8 segundos), con FR “más bajas”. (14-20 x min). PEEP nunca bajo. 5-6 y hasta 8 cmH<sub>2</sub>O según el grado de colapso de vías aéreas. Intentar mantener  $SpO_2$  91-96%. Cuando la  $FiO_2 < 40\%$  intentar pasar a CPAP o ventilación no invasiva. No realizar traqueostomía precozmente. Gases siempre húmedos y calientes, aún en cánula nasal.
3. **Hipertensión pulmonar (HP):** sucede en 25% de los RNpt con DBP. Evaluar con ecocardiograma a todos. Si la hay, no dejar que  $SpO_2$  sea  $< 91-92\%$ . En casos severos: sildenafil 0.5 mg/kg cada 8h hasta 2 mg/kg cada 6h. Puede intentarse iNO a 20 ppm.
4. **Nutrición:** minimizar estrés para reducir consumo calórico y de  $O_2$ . Dar suficientes calorías y energía (130-150 cal/kg y 3,5-4.0 g de proteína por kg/día. En la medida posible, usar leche materna exclusiva, con fortificadores. Alternativa: Fórmulas hipercalóricas (hasta 1 cal/ml) y no dar más líquidos que 120-140 ml/kg/d (o máximo de 150 ml/kg/d). Prevenir osteopenia.
5. **Vía aérea alta:** algunos RN tienen broncomalacia o traqueomalacia o ambos. Otros tienen estenosis subglótica o traqueal. PEEP es útil. Broncodilatadores como el salbutamol empeoran este problema.
6. **Vía aérea baja:** No sirven mucho los broncodilatadores. Cuidado con efectos adversos que son muchos y muy variados. Guardar para exacerbaciones o deterioros agudos. Corticoides (sistémicos o inhalados) tienen muchísimos efectos adversos en todos los órganos incluyendo el cerebro. No usar innecesariamente. Y los inhalados casi no sirven.
7. **Diuréticos:** Si lo usan, ¿qué efecto beneficioso demuestran? Pero la alcalosis metabólica y la hiponatremia

son muy deletéreos, además de la calciuria, nefrocalcinosis, osteopenia, hipoacusia y otros.

8. **Hipertensión arterial:** ¿Cuánto será por uso indebido de corticoides? Descartar hipertrofia ventricular izquierda y también hipertrofia septal asimétrica. Medicamentos antihipertensivos pueden ser requeridos, en general mejora con el tiempo.
9. **Medicamentos Anti-reflujo:** Una lista larga.... Eritromicina, Metoclopramida, Omeprazol, Ranitidina, etc. ¡Su uso es claramente innecesario y potencialmente dañino!
10. **Cuidado transicional y post-alta:** Interdisciplina. No usar medicamentos no efectivos. Variable complejidad según la severidad. Definir claramente si el RN necesitará oxígeno domiciliario. Para ello, intentar destetar progresivamente la  $FiO_2$  con  $SpO_2 > 95\%$  disminuyendo la  $FiO_2$ , y no el flujo durante la estancia hospitalaria.
11.  **$O_2$  domiciliario.** Se puede usar 100% con cánula nasal. Es recomendable usar bajos flujos y con 20 ml/kg o menos se puede iniciar intentos con aire ambiente. Mantener  $SpO_2 > 91-92\%$  cuando reciben  $FiO_2$  y  $SpO_2$  no hipoxémica en aire ambiente. Cuidar el crecimiento y la posibilidad de hipertensión pulmonar. A veces se requiere  $FiO_2$  solamente de noche o con la alimentación. Documentar con monitor de  $SpO_2$ .
12. **Palivizumab profilaxis** sin omitir ninguna dosis. La bronquiolitis (VSR, metaneumovirus, rinovirus) puede ser muy severa.
13. **Neurodesarrollo:** clínicas especializadas de seguimiento. Estimulación temprana. Los RN con DBP en respirador a las 36 semanas de edad corregida tienen 6 veces más probabilidad de presentar cuadriparesias que los RN que reciben solamente  $O_2$  a las 36 semanas. La mayoría de los RN sin dependencia al  $O_2$  en domicilio, están con neurodesarrollo normal a los 2 años de vida.

## Bibliografía

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-368
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-1729
3. Sola A. Displasia broncopulmonar. En: *Cuidados Neonatales: "Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo"*. Buenos Aires, Argentina: Edimed; 2011;(2):1019-1103
4. Fariña D. Displasia Broncopulmonar. En: Montes Bueno MT, Quiroga A, Sola A, eds. *Clínicas de Enfermería neonatal SIBEN vol.1 Cuidados Respiratorios EDISIBEN*. Ediciones Siben, Asunción, Paraguay; 2016.
5. Sola A. *Cuidados neonatales. Descubriendo la Vida de un Recién Nacido Enfermo*. Tomo I. Capítulo IV, Sección 3 Buenos Aires, Argentina: Edimed-Ediciones Médicas; 2011:198-203.
6. Mir R, Fariña D, Sola A. Displasia broncopulmonar. En: Sola A, Golombek S, eds *Cuidando Al Recién Nacido a la Manera de SIBEN, Tomo I. Santa Cruz, Bolivia: Edisiben; 2017*
7. 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(6):451-456
8. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J: Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(4): 262.e1-262.e6 6
9. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305-1311
10. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum Dev*. 2012;88(7):509-515.
11. Ryan RM. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification. *J Perinatol*. 2006;26(4):207-209
12. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al; National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-1360
13. Fariña D, Mir R, Lemus L, Golombek S, Sola A, y colaboradores del Consenso Clínico SIBEN, VII Consenso Clínico SIBEN. *Displasia Broncopulmonar*. Paraguay: Edisiben; 2016
14. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol*. 1998;29(7):710-717
15. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996;97(2):210-215
16. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(1): F8-F17
17. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(4):825-830.
18. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia: the case in favour. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):49-52
19. Heggie AD, Bar-Shain D, Boxerbaum B, Fanaroff AA, O'Riordan MA, Robertson JA. Identification and quantification of ureaplasmas colonizing the respiratory tract and assessment of their role in the development of chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(9):854-859
20. Perzigian RW, Adams JT, Weiner GM, et al. Ureaplasma urealyticum and chronic lung disease in very low birth weight infants during the exogenous surfactant era. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(7):620-625
21. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(12):1033-1039
22. Inatomi T, Oue S, Ogihara T, et al. Antenatal exposure to Ureaplasma species exacerbates bronchopulmonary dysplasia



- synergistically with subsequent prolonged mechanical ventilation in preterm infants. *Pediatr Res*. 2012;71(3):267–273
23. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8(8):CD006764
  24. Check J, Gotteiner N, Liu X, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2013;33(7):553–557
  25. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301(6):L860–L871
  26. Huusko JM, Karjalainen MK, Mahlman M, et al; Gen-BPD Study Group. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Med Genet*. 2014;15:120–129
  27. Padbury JF. Genomic approach to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166(3):507
  28. Bhattacharya S, Go D, Krenitsky DL, et al. Genome-wide transcriptional profiling reveals connective tissue mast cell accumulation in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):349–358
  29. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD003935
  30. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Vintzileos AM. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):645.e1–645.e4
  31. Shany E, Berger I, Goldberg O, et al. Do prenatal corticosteroids affect brain maturation of the premature infant? an electroencephalography study. *Clin EEG Neurosci*. 2017;48(2):79–87
  32. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454
  33. Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Bronchopulmonary dysplasia: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(2):325–333
  34. Lavoie P, Pham C, Jang K. Potencial hereditario de displasia broncopulmonar definida por la declaración de consenso del Instituto Nacional de Salud. *Pediatrics*. 2008;66(3):141–146 [Ed esp]
  35. Truog WE. Bronchopulmonary dysplasia: another step along the path. *J Pediatr*. 2015;166(3):521–522
  36. Weber B, Borkhardt A, Stoll-Becker S, Reiss I, Gortner L. Polymorphisms of surfactant protein A genes and the risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2000;42(3):181–185
  37. Nichols JL, Gladwell W, Verhein KC, et al. Genome-wide association mapping of acute lung injury in neonatal inbred mice. *FASEB J*. 2014;28(6):2538–2550
  38. Cho HY, van Houten B, Wang X, et al. Targeted deletion of nrf2 impairs lung development and oxidant injury in neonatal mice. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17(8):1066–1082
  39. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al; Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117(6):1901–1906
  40. Sola A. Oxygen saturation in the newborn and the importance of avoiding hyperoxia induced damage. *Neoreviews*. 2015;16(7):e393
  41. Wai KC, Kohn MA, Ballard RA, et al; Trial of Late Surfactant (TOLSURF) Study Group. Early cumulative supplemental oxygen predicts bronchopulmonary dysplasia in high risk extremely low gestational age newborns. *J Pediatr*. 2016;177:97–102.e2
  42. Sola A, Golombek SG, Montes Bueno MT, et al. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta Paediatr*. 2014;103(10):1009–1018
  43. Bizzarro MJ, Li FY, Katz K, Shabanova V, Ehrenkranz RA, Bhandari V. Temporal quantification of oxygen saturation ranges: an effort to reduce hyperoxia in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2014;34(1):33–38
  44. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks gestation. *Am J Perinatol*. 2015;32(7):675–682
  45. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al; Neonatal Research Network. 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):786–790
  46. Bell EF, Acarregui MJ. Consumo de agua restringido versus liberado para prevenir la morbilidad y la mortalidad en recién nacidos prematuros [in Spanish]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD000503
  47. Guo MM, Chung CH, Chen FS, Chen CC, Huang HC, Chung MY. Severe bronchopulmonary dysplasia is associated with higher fluid intake in very low-birth-weight infants: a retrospective study. *Am J Perinatol*. 2015;32(02):155–162
  48. Clyman RI, Liebowitz M. Treatment and nontreatment of the patent ductus arteriosus: identifying their roles in neonatal morbidity. *J Pediatr*. 2017;189:13–17
  49. Reese J, Shelton EL, Slaughter JC, McNamara PJ. Prophylactic indomethacin revisited. *J Pediatr*. 2017;186:11–14.e1
  50. Joss-Moore LA, Hagen-Lillevik SJ, Yost C, et al. Alveolar formation is dysregulated by restricted nutrition but not excess sedation in preterm lambs managed by noninvasive support. *Pediatr Res*. 2016;80(5):719–728
  51. Gaio P, Verlato G, Daverio M, et al. Incidence of metabolic bone disease in preterm infants of birth weight <1250 g and in those suffering from bronchopulmonary dysplasia. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23:234–239
  52. Ma L, Zhou P, Neu J, Lin HC. Potential nutrients for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev*. 2017;22:83–88
  53. Uberos J, Lardón-Fernández M, Machado-Casas I, Molina-Oya M, Narbona-López E. Nutrition in extremely low birth weight infants: impact on bronchopulmonary dysplasia. *Minerva Pediatr*. 2016;68(6):419–426
  54. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(3):F285–F291
  55. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and

- emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*. 2015;132(16 suppl 1):S204–S241
56. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 suppl 2):S516–S538
  57. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1319–e1344
  58. Perlman J, Kattwinkel J, Wyllie J, Guinsburg R, Velaphi S; Nalini Singhal for the Neonatal ILCOR Task Force Group. Neonatal resuscitation: in pursuit of evidence gaps in knowledge. *Resuscitation*. 2012;83(5):545–550
  59. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1310–e1318
  60. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):86–95
  61. Bancalari E, Jain D, Jobe AH. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: are intratracheal steroids with surfactant a magic bullet? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):12–13
  62. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal administration of budesonide-surfactant in prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(7):968–975
  63. 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(4):CD003063
  64. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112–2121
  65. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893–1902
  66. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr*. 2010;156(3):382–387
  67. Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, et al; Caffeine Pilot Study Group. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):250–257
  68. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Kramer BW, Villamor E. Donor human milk protects against bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(2):E238
  69. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld SK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *J Perinatol*. 2014;34(9):705–710
  70. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr*. 1990;116(6):942–949
  71. Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. In vivo dilatation of the ductus arteriosus induced by furosemide in the rat. *Pediatr Res*. 2010;67(2):173–176
  72. Stewart AL, Brion LP. Routine use of diuretics in very-low birth-weight infants in the absence of supporting evidence. *J Perinatol*. 2011;31(10):633–634
  73. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD001453
  74. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2018;16(1):36
  75. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al; Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2017;181:12–28.e1
  76. Zeng L, Tian J, Song F, et al. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;0:F1–F6
  77. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, et al, NEUROSIS Trial Group. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1497–1506.
  78. Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD010941
  79. Baud O, Maury L, Lebaill F, et al, PREMILOC Trial Study Group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomized trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1827–1836
  80. Nuyt AM, Thébaud B. Not another steroid trial: early low-dose hydrocortisone in preterm infants. *Lancet*. 2016;387(10030):1793–1794
  81. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C; PREMILOC Trial Group. Association between early low-dose hydrocortisone therapy in extremely preterm neonates and neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *JAMA*. 2017;317(13):1329–1337
  82. Mentro AM. Vitamin A and bronchopulmonary dysplasia: research, issues, and clinical practice. *Neonatal Netw*. 2004;23(4):19–23
  83. Biesalski HK, Nohr D. Importance of vitamin-A for lung function and development. *Mol Aspects Med*. 2003;24(6):431–440
  84. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1962–1968
  85. 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*. 2011; (10): CD000501
  86. Courouclis XI, Placencia JL, Cates LA, Suresh GK. Should we still use vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia? *J Perinatol*. 2016;36(8):581–585
  87. Gawronski CA, Gawronski KM. Vitamin a supplementation for prevention of bronchopulmonary dysplasia: cornerstone of care or futile therapy? *Ann Pharmacother*. 2016;50(8):680–684

88. Piersigilli F, Bhandari V. Biomarkers in neonatology: the new “omics” of bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1758–1764
89. Koroglu OA, Onay H, Cakmak B, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2014;76(2):171–176
90. Madias N, Cohen J. In: Kassirer J, Cohen J, eds. Respiratory acidosis. In: *Acid Base.* Boston, Mass: Little Brown; 1982:307–348
91. Sola A, Golombek S. *Cuidando Al Recién Nacido a la Manera de SIBEN, Tomo I.* Santa Cruz, Bolivia: EDISIBEN; 2017
92. Al-Ghanem G, Shah P, Thomas S, et al. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2017;37(4):414–419
93. Swier NL, Richards B, Cua CL, et al. Pulmonary vein stenosis in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol.* 2016;33(7):671–677
94. Montgomery AM, Bazy-Asaad A, Asnes JD, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Weismann CG. Biochemical screening for pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2016;109(3):190–194
95. Kadmon G, Schiller O, Dagan T, Bruckheimer E, Birk E, Schonfeld T. Pulmonary hypertension specific treatment in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(1):77–83
96. Carey WA, Weaver AL, Mara KC, Clark RH. Inhaled nitric oxide in extremely premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2018;141(3):e20173108
97. Dani C, Corsini I, Cangemi J, Vangi V, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with severe RDS and pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(11):1461–1468
98. Hasan SU, Potenziano J, Konduri GG, et al; Newborns Treated With Nitric Oxide (NEWNO) Trial Group. Effect of inhaled nitric oxide on survival without bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(11):1081–1089
99. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD000509 10.1002/14651858
100. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics.* 2006;117(4):1077–1083
101. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;125(2):324–334
102. Herbert S, Tulloh R. Sildenafil, pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev.* 2016;102:21–24
103. Unegbu C, Noje C, Coulson JD, Segal JB, Romer L. Pulmonary hypertension therapy and a systematic review of efficacy and safety of PDE-5 inhibitors. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20161450
104. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD005494 10.1002/14651858
105. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart.* 2006;92(5):664–670
106. Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(6):1082–1086
107. Möbius MA, Thébaud B. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the stem cells gone? origin and (potential) function of resident lung stem cells. *Chest.* 2017;152(5):1043–1052
108. Möbius MA, Thébaud B. Cell therapy for bronchopulmonary dysplasia: promises and perils. *Paediatr Respir Rev.* 2016;20:33–41
109. Sinclair K, Yerkovich ST, Chambers DC. Mesenchymal stem cells and the lung. *Respirology.* 2013;18(3):397–411
110. Lesage F, Jimenez J, Toelen J, Deprest J. Preclinical evaluation of cell-based strategies to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia in animal models: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(7):958–966
111. Laube M, Stolzing A, Thome UH, Fabian C. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for pulmonary complications associated with preterm birth. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;74:18–32
112. Augustine S, Avey MT, Harrison B, et al. mesenchymal stromal cell therapy in bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2079–2093
113. Jiménez J, Lesage F, Richter J, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in amniotic fluid stem cells enhances their potential to attenuate lung injury in a preterm rabbit model of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2018;113(3):275–285
114. Lesage F, Zia S, Jiménez J, Deprest J, Toelen J. The amniotic fluid as a source of mesenchymal stem cells with lung-specific characteristics. *Prenat Diagn.* 2017;37(11):1093–1099
115. Strueby L, Thébaud B. Novel therapeutics for bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(3):378–383
116. Shafa M, Ionescu LI, Vadivel A, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived lung progenitor and alveolar epithelial cells attenuate hyperoxia-induced lung injury. *Cytotherapy.* 2018;20(1):108–125
117. Pierro M, Thébaud B, Soll R. Mesenchymal stem cells for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011932

## Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar

Augusto Sola, Diana Fariña, Ramón Mir, Sergio Golombek and y Miembros del Consenso Clínico de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN)

*NeoReviews* 2018;19:e712

DOI: 10.1542/neo.19-11-e712

<b>Updated Information &amp; Services</b>	including high resolution figures, can be found at: <a href="http://neoreviews.aappublications.org/content/19/11/e712">http://neoreviews.aappublications.org/content/19/11/e712</a>
<b>References</b>	This article cites 108 articles, 17 of which you can access for free at: <a href="http://neoreviews.aappublications.org/content/19/11/e712.full#ref-list-1">http://neoreviews.aappublications.org/content/19/11/e712.full#ref-list-1</a>
<b>Subspecialty Collections</b>	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): <b>Pediatric Drug Labeling Update</b> <a href="http://classic.neoreviews.aappublications.org/cgi/collection/pediatric_drug_labeling_update">http://classic.neoreviews.aappublications.org/cgi/collection/pediatric_drug_labeling_update</a>
<b>Permissions &amp; Licensing</b>	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: <a href="https://shop.aap.org/licensing-permissions/">https://shop.aap.org/licensing-permissions/</a>
<b>Reprints</b>	Information about ordering reprints can be found online: <a href="http://classic.neoreviews.aappublications.org/content/reprints">http://classic.neoreviews.aappublications.org/content/reprints</a>



**Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia  
Broncopulmonar**

Augusto Sola, Diana Fariña, Ramón Mir, Sergio Golombek and y Miembros del  
Consenso Clínico de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN)

*NeoReviews* 2018;19:e712

DOI: 10.1542/neo.19-11-e712

The online version of this article, along with updated information and services, is  
located on the World Wide Web at:

<http://neoreviews.aappublications.org/content/19/11/e712>

Neoreviews is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 2000. Neoreviews is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2018 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Online ISSN: 1526-9906.

**American Academy of Pediatrics**

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

