

## Displasia broncopulmonar: ¿Qué sabemos hoy para prevenirla?

### *Bronkio eta birikietako displasia: Zer dakigu gaur egun prebenitzeko?*

M.D. Elorza

Neonatología. Hospital Universitario Donostia.

Correspondencia: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Elorza.

Neonatología. Hospital Universitario Donostia.

P<sup>a</sup> Dr. Begiristain, 115. 20080 San Sebastián.

No es infrecuente identificar la displasia broncopulmonar (DBP) como la secuela pulmonar de un recién nacido (RN) pretérmino que ha tenido ventilación mecánica (VM) los primeros días de vida. Pero no siempre es así. La primera descripción de esta patología pulmonar la hizo Norway en 1967, efectivamente como secuela pulmonar más o menos severa de pacientes con enfermedad de membrana hialina que habían recibido VM. Pero fue Bancalari, en 1979, quien estableció los primeros criterios para definir DBP, en aquel RN que habiendo necesitado VM al menos 3 días en la primera semana de vida, a los 28 días de vida tenía dificultad respiratoria, hallazgos radiológicos específicos y necesidad de  $\text{FiO}_2 > 0,21$ . Poco a poco se fue observando que algunos RN que necesitaban  $\text{O}_2$  a los 28 días, no habían precisado VM y empezó a emplearse la terminología de enfermedad pulmonar crónica del prematuro. Al mismo tiempo se fue comprobando que la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM) tenía mayor valor predictivo de la evolución pulmonar a largo plazo.

Es claro que, dependiendo de qué definición se emplee para diagnosticar DBP, la incidencia en una población determinada de  $\text{RN} < 1.500$  gramos puede oscilar del 22 al 55%. Por eso, en el año 2000 se realizó una conferencia de consenso donde se definieron los criterios utilizados en el momento actual para definir DBP (Tabla I). Si un RN pretérmino ha tenido más de 28 días de oxígeno (más de 12 horas al día), tendrá ya DBP; pero además se establecieron criterios de gravedad en base a la necesidad o no de oxígeno y/o soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM. No hace falta radiología específica, ni haber necesitado VM y se consensuó dejar de emplear el término enfermedad pulmonar crónica por la impronta de cronicidad que se derivaba de su nombre.

Pero, a veces, establecer la necesidad de oxigenoterapia puede ser arbitraria en base al objetivo de saturación de  $\text{O}_2$  buscado. Por ello, la Dra. Walsh desarrolló un test fisiológico de necesidad de oxígeno a las 36 semanas, que consiste en que aquellos que en ese momento precisen  $\text{FiO}_2$  de 0,21 a 0,3 retirar poco a poco

hasta llegar a comprobar si son capaces de mantener saturación de  $\text{O}_2 > 90\%$  con  $\text{FiO}_2 0,21$ .

La especialización de los cuidados del recién nacido en la nuevas unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha sido un punto clave para el aumento de la supervivencia de los RN pretérmino con un descenso de los límites de viabilidad, y aunque medidas como el empleo de esteroides prenatales, el surfactante exógeno y nuevas estrategias de soporte respiratorio con el concepto de protección pulmonar han contribuido a una disminución del distrés respiratorio y de la incidencia de DBP, el aumento de la supervivencia sobre todo de los RN más inmaduros hace que esta patología siga siendo relevante en la morbilidad a medio y largo plazo del RN pretérmino.

Esta supervivencia de los RN más inmaduros ( $< 1.500$  gramos) puede explicar la nueva forma de presentación de la DBP. Mientras que la vieja DBP afectaba a niños más grandes (32 semanas), que habían recibido VM y presentaban lesiones de fibrosis intersticial, metaplasia escamosa e hiperplasia de la pared vascular en el pulmón, en la nueva DBP que afecta a niños más inmaduros (24-26 semanas), que no siempre han tenido VM, se observa una menor densidad de alvéolos, que son más grandes, con menor septación y una red vascular más pequeña, siendo compatible con un stop en la organogénesis pulmonar. Y ¿por qué esta diferencia? El desarrollo y la maduración estructural del pulmón dependen de factores de transcripción, que a su vez regulan la expresión de genes que van a condicionar la diferenciación mesenquimal y la formación de vasos. El impacto que factores asociados al desarrollo de DBP (infección, inflamación, daño por VM, oxígeno, déficit nutricionales) tienen sobre la expresión de esos genes, mediante la producción de citoquinas proinflamatorias, o radicales libres de  $\text{O}_2$ , puede ser diferente, no sólo por cierta susceptibilidad genética, sino también según en qué fase de maduración se encuentre el pulmón cuando estos se producen. Si está en fase sacular (al nacer entre las 23-28 semanas de edad gestacional), parece que pueden condicionar un stop en la maduración, dando lugar a la

TABLA I. DIAGNÓSTICO Y GRAVEDAD DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR.

Edad gestacional	< 32	> 32
Edad de evaluación	36 SEPM o alta*	> 28 y < 56 DEP o alta*
Duración de la oxigenoterapia	≥ 28 días	
Forma leve	FiO <sub>2</sub> = 0,21	FiO <sub>2</sub> = 0,21
Forma moderada	FiO <sub>2</sub> > 0,21 y < 0,3	FiO <sub>2</sub> > 0,21 y < 0,3
Forma grave	FiO <sub>2</sub> ≥ 0,3 o CPAP o VM	FiO <sub>2</sub> ≥ 0,3 o CPAP o VM

SEPM: semanas de edad postmenstrual; VM ventilación mecánica. \*Edad de evaluación será el día de alta si se produce antes de la otra fecha indicada

nueva DBP, a diferencia de lo que ocurre si esos factores impactan en un pulmón en fase más avanzada de su desarrollo con el inicio ya de la formación de alvéolos en torno a las 32 semanas donde los cambios inducirían el desarrollo de la "vieja" DBP.

El cuadro clínico se caracteriza por una dependencia prolongada del oxígeno, junto con polipnea y aumento del trabajo respiratorio, alteraciones gasométricas (hipercapnia y saturación de oxígeno baja) y radiológicos (edema pulmonar y en los casos graves zonas de hiperinsuflación y condensación alveolar) que reflejan una afectación pulmonar crónica.

A pesar de que conocemos qué factores influyen en el desarrollo de la DBP, parece difícil que podamos prevenirla. No obstante, siendo conscientes de la dificultad que supone disminuir la tasa de prematuridad, hoy en día sabemos que medidas como los esteroides prenatales, favorecer la reanimación con presión positiva continua en vía aérea en sala de partos, administración de vitamina A las primeras 4 semanas de vida o cafeína para favorecer la extubación, reducen significativamente el riesgo de DBP.

No es infrecuente que el recién nacido pretérmino con distrés necesite VM. Las estrategias de ventilación que eviten el volutrauma y atelectrauma disminuyen la lesión inflamatoria y pueden reducir el riesgo de DBP. Parece que el empleo de estrategias de ventilación de control de volumen frente a ventilación limitada por presión disminuye el riesgo de DBP.

El uso de esteroides postnatales precoz (1ª semana) mejora la función pulmonar y reduce el riesgo de DBP, pero aumenta el riesgo de

efectos secundarios inmediatos y, sobre todo, secuelas en el neurodesarrollo, por lo que no está indicado su uso. Con la evidencia actual, dosis bajas de esteroides a partir de la 2ª-3ª semanas en los casos más graves mejorarían la función pulmonar, sin más riesgo de secuelas graves en el neurodesarrollo.

El tratamiento de la DBP establecida es sintomático. Para la insuficiencia respiratoria, se debe mantener oxigenación adecuada para evitar hipertensión pulmonar y adecuar la VM, si es necesaria, a la situación fisiopatológica del pulmón. Los pilares básicos del tratamiento son una nutrición adecuada, con aporte de calorías alto y restricción hídrica. Los broncodilatadores, los diuréticos y los esteroides inhalados pueden mejorar la sintomatología clínica de forma transitoria, pero no hay evidencia de que modifiquen el curso de la DBP. Se debe vigilar la aparición de hipertensión arterial sistémica. Los casos más graves pueden desarrollar una hipertensión pulmonar con insuficiencia cardíaca derecha, que pueden requerir tratamiento con vasodilatadores pulmonares. Si bien se especuló que la administración de óxido nítrico inhalado a dosis bajas podría disminuir el riesgo de DBP por su acción sobre el factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF), la evidencia actual no ha sido concluyente por lo que no se recomienda su uso, pendiente no obstante de identificar si alguna subpoblación podría beneficiarse.

En los últimos años, factores de crecimiento obtenidos de células Stem, o las mismas células Stem de cordón umbilical o de médula ósea administradas por vía endotraqueal,

están siendo evaluados en modelos de DBP en ratones, como posibles herramientas para conseguir revertir el stop en la organogénesis observado en la DBP, con resultados alentadores. Pero debemos ser cautos antes de saber cuál es su verdadero papel en la DBP del recién nacido.

Niños con DBP deben tener un seguimiento multidisciplinario, porque existe repercusión que se extiende durante la infancia con trastornos subclínicos de la función pulmonar, especialmente aumento de resistencia en vía aérea e hiperreactividad bronquial, al menos en las formas graves de DBP clásica. No hay datos de seguimiento a largo plazo para la nueva DBP, pero algunos estudios indican un incremento menor de resistencia, pero con un volumen pulmonar menor al año de edad. Además, se ha comprobado también peor evolución en el neurodesarrollo en niños con DBP a los 24 meses de edad corregida.

Si bien cada vez conocemos muchos más aspectos de la etiopatogenia de la DBP y, de hecho, se han identificado medidas para disminuir su incidencia, sería una disminución de la prematuridad la estrategia que realmente tendría impacto en la prevención de la DBP.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Alphonse RS, Rajabali S, Thebaud B. Lung injury in preterm neonates: the role and therapeutic potential of stem cells. *Antioxid Redox Signal*. 2012; 17: 1013-40.
- Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006; 3: 192-9.
- Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006; 30: 164-70.
- Bancalari E, Jobe A. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatrics*. 2012; 161: 585-8.
- Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14: 391-5.
- Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia—long term follow up. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7(Suppl 1): S189-91.
- Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm

- infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14: 367-73.
8. Hallman M. Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(Suppl 1): 21-4.
  9. Jobe AH BE. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1723-9.
  10. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23: 167-72.
  11. Jobe AH. What is BPD in 2012 and what will BPD become? *Early Hum Dev.* 2012; 88(Suppl 2): S27-8.
  12. Merritt A, Deming D, Boynton B. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14: 345-57.
  13. Pérez J, Elorza D, Sánchez A. Displasia broncopulmonar. *An Pediatr Contin.* 2009; 7: 1-7.
  14. Pfister O, Goldsmith P. Quality improvement in respiratory care: decreasing bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 273-93.
  15. Tin W, Wiswell TE. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14: 383-90.
  16. Walsh MC W-CD, Zadell A, Newman N, Fana-roff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003; 23: 451-6.