

Trabajo Fin de Grado

Displasia broncopulmonar en el prematuro: a propósito de un caso

Bronchopulmonary dysplasia in premature: a case
report

Autor

Andrés Domingo Belanche

Director

Gerardo Rodríguez Martínez

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física
Facultad de Medicina
Zaragoza, junio 2019

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ABREVIATURAS..... | 2 |
| RESUMEN | 3 |
| ABSTRACT | 3 |
| PALABRAS CLAVE..... | 4 |
| KEY WORDS | 4 |
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| ETIOPATOGENIA | 5 |
| Desarrollo Pulmonar y DBP | 6 |
| Factores de Riesgo | 6 |
| DIAGNÓSTICO..... | 8 |
| Clasificación de la DBP | 8 |
| MANEJO Y TRATAMIENTO..... | 11 |
| Ventilación Mecánica | 11 |
| Oxigenoterapia | 11 |
| Control de la Anemia..... | 11 |
| Nutrición..... | 11 |
| Corticoides Sistémicos..... | 12 |
| Terapia Inhalada..... | 12 |
| Diuréticos | 12 |
| Prevención de Infecciones | 13 |
| EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO | 14 |
| Valoración Previa al Alta Hospitalaria y Criterios Para el Alta | 14 |
| Morbilidad Respiratoria y Evolución de la Función Pulmonar | 14 |
| Evolución del Crecimiento y Neurodesarrollo | 16 |
| Evolución Cardiovascular | 17 |
| Tratamiento al Alta de la Displasia Broncopulmonar | 17 |
| Seguimiento. Protocolo de Visitas Programadas | 19 |
| CASO CLÍNICO..... | 20 |
| Antecedentes | 20 |
| Historia Actual | 20 |
| Tratamiento y Evolución | 20 |
| Alta Hospitalaria..... | 21 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 25 |
| ANEXO | 31 |

ABREVIATURAS

AEP - Asociación Española de Pediatría

AMP - Adenosina 5'-monofosfato

AT - Umbral anaerobio

DBP - Displasia Broncopulmonar

CIR - Crecimiento intrauterino restringido

CMV - Citomegalovirus

CPAP - Presión positiva continua

EPOC - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEF₂₅₋₇₅ - Flujo espiratorio medido entre el 25% y el 75% de la espiración forzada

FE_{NO} - Fracción exhalada de óxido nítrico

FEV1 - Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FiO₂ - Fracción inspiratoria de oxígeno (0.3 = 30% de oxígeno en la composición del aire inspirado)

FR - Factor (es) de riesgo

Hb - Hemoglobina

HRB - Hiperreactividad bronquial

Hto - Hematocrito

HTP - Hipertensión pulmonar

NICHD - Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano Norteamericano

PaO₂ - Presión arterial de oxígeno

PCA - Persistencia del conducto arterioso

PCR - Proteína C reactiva

P10 - Percentil 10

RGE - Reflujo gastroesofágico

SaO₂ - Saturación arterial de oxígeno

SMSL - Síndrome de muerte súbita del lactante

SNG - Sonda nasogástrica

VO₂ máx. - Consumo máximo de oxígeno

VRS - Virus Respiratorio Sincitial

RESUMEN

La displasia broncopulmonar (DBP) es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en prematuros, se define como la necesidad de oxígeno suplementario en el recién nacido pretérmino durante al menos 28 días después del nacimiento, cuya aparición se debe a la exposición del pulmón inmaduro pretérmino a varias noxas que alteran su desarrollo. La incidencia aumenta contra menor sea la edad gestacional y el peso al nacimiento, siendo de un 40% en los prematuros de 25-27 semanas (vs. 13% en los de 28) y 67% en los menores de 800g de peso al nacimiento (vs. 1% en los de 1251-1500). La DBP ocurre en los pulmones inmaduros debido a factores que alteran su desarrollo como la hiperoxia, inflamación e infecciones, sobreañadidos al hecho de tener que madurar fuera del útero. Los principales tratamientos para la DBP incluyen el oxígeno, requiriendo a veces ventilación mecánica, broncodilatadores inhalados, diuréticos y, sobre todo, garantizar un adecuado aporte nutricional, así como prevenir posibles infecciones respiratorias. Durante los primeros años de vida, los niños con DBP tienen mucho más riesgo de padecer infecciones respiratorias. El pronóstico una vez superada la fase inicial hospitalaria es favorable ya que a medida que van creciendo va disminuyendo la morbilidad respiratoria, pero en algunos de ellos persisten las sibilancias y la tos hasta incluso la adolescencia. La alteración de la función pulmonar puede permanecer en la edad adulta, pero sin repercusión clínica.

Se nos presenta el caso de un recién nacido de 29+6 semanas de gestación que ingresa en la Unidad de Neonatología para control evolutivo. Requiere intubación con ventilación mecánica al nacimiento, pasando posteriormente a CPAP y por último a gafas nasales de alto flujo hasta los cinco días de vida. Una vez superada esta fase de distrés inicial, buena evolución hasta que a los 17 días de vida aparece inestabilidad hemodinámica, mala perfusión periférica, bradicardia con descenso de saturación de oxígeno y escasa actividad espontánea, requiriendo soporte respiratorio con gafas nasales de alto flujo y posteriormente oxigenoterapia en mascarilla hasta los 40 días de vida. Este cuadro clínico es compatible con el diagnóstico de displasia broncopulmonar leve. La evolución posterior es favorable, siendo dado de alta a las 38 semanas postmenstruales sin necesidad de oxígeno suplementario ni alteraciones reseñables debidas a la prematuridad o DBP.

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most frequent chronic lung disease in the preterm, it's defined by the need of supplemental oxygen 28 days after the birth, and which apparition is due to the exposure of the immature lung to various risks that disrupt its development. The incidence increases as the gestational age and weight decrease, being a 40% in the 25-27 weeks preterm (vs. 13% in the 28) and 67% in the ones with birth weight lesser than 800g (vs. 1% in the ones between 1251-1500). BPD occurs in the immature lungs due to factors that alter the development, such as oxygen toxicity, inflammation and infections, added at the fact of having to madurate out of the uterus. The principal treatments in the BPD include oxygen, requiring respiratory support sometimes, bronchodilator therapy, diuretics and, the most important, ensure an adequate nutrition as well as prevent respiratoty infections. The outcome when the hospital stage is overcome is favorable because as the patients grow, the respiratory morbidity decreases, but in some of them the sibilances and the cough persist until the adolescence. The pulmonary function may persist altered in the adults, but without clinical impact.

A 29+6 weeks of gestation newborn is admitted in the Neonatology Unit to check his evolution. He requires intubation with respiratory support at birth, then CPAP is used, eventually using high oxygen flow nasal cannula until the fifth day after birth. Once this initial distress phase is overcome, his development is adequate till the 17th day after birth, when hemodynamic instability, bradycardia with oxygen saturation decrease, inadequate peripheral perfusion and fewer spontaneous activity appear, requiring breathing support with high oxygen flow nasal cannula and then supplementary oxygenotherapy until the 40th day after birth. This clinical presentation is suitable with a mild bronchopulmonary dysplasia diagnosis. The subsequent evolution is favorable, being discharged at 38 postmenstrual weeks without supplementary oxygen nor other remarkable disruptions because of the prematurity or BPD.

PALABRAS CLAVE

Displasia broncopulmonar, prematuridad, enfermedad pulmonar crónica, recién nacido de bajo peso

KEY WORDS

Bronchopulmonary dysplasia, prematurity, chronic lung disease, low birth weight neonates

INTRODUCCIÓN

La DBP es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en niños prematuros, en la actualidad se define como la necesidad de oxígeno suplementario en el recién nacido pretérmino durante al menos 28 días después del nacimiento.

Los estudios en cuanto a incidencias de la DBP son muy variables, pero en nuestro país, la incidencia se mantiene en torno a un 30%¹. Si se divide por gravedad, se puede encontrar hasta el 68% de formas leves y 42% moderadas-graves en norteamericana (NICHD)² mientras que en Japón hay un 14,5% de formas moderadas y graves³.

La incidencia de la DBP en pretérminos de más de 1500g ha ido en descenso. Sin embargo, debido al aumento de supervivencia de prematuros cada vez más inmaduros (24-26s de gestación, <1000g), cuyo riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor, la incidencia global de la DBP se ha mantenido o incluso aumentado^{4,5}. Estos hechos dejan patente que el peso y la edad gestacional son inversamente proporcionales a la DBP (hasta un 73% de incidencia en menores de 23 semanas, de los cuales eran formas graves un 56%)².

La DBP clásica fue descrita por Northway et al⁶ en 1967 como la complicación final del distrés respiratorio en los recién nacidos que recibían tratamiento con ventilación mecánica mediante presiones y concentraciones elevadas de oxígeno de manera prolongada. Hacía referencia a los recién nacidos de 34 semanas de gestación y peso <2200g, con una mortalidad de hasta el 67%. Anatomopatológicamente, se caracterizaba por un marcado compromiso de la morfología pulmonar, junto a fibrosis alveolar, áreas hiperinsufladas y atelectasia. La vía aérea se describía con disminución de su calibre, hipertrofia muscular, metaplasia escamosa, fibrosis y edema. También se observaba disminución de alveolos y remodelación de las arterias pulmonares.

Sin embargo, debido a la introducción del uso de corticoides prenatales para la maduración pulmonar, así como el uso de surfactante pulmonar exógeno posnatal desde los años 80, junto a la mejora de los cuidados intensivos neonatales (disminución del volutrauma y barotrauma, menores concentraciones de oxígeno, etc.), han llevado a la aparición de formas menos graves y con una fisiopatología probablemente diferente, que se conocen como “nueva DBP”⁷.

La “nueva DBP” es un trastorno del desarrollo pulmonar en su fase canalicular que se describe anatomopatológicamente como la interrupción del crecimiento pulmonar distal (donde predomina la detención del desarrollo alveolar), afectando tanto a vasos sanguíneos como a la vía aérea, y que se manifiesta como una reducción de superficie de intercambio gaseoso (aparecen pocos alveolos, pero de mayor tamaño), con limitación funcional al ejercicio, hipertensión pulmonar y una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias⁸. Esta “nueva DBP” se ha observado a pesar de utilizar surfactante y ventilación poco agresiva, y se correlaciona con que hasta dos terceras partes de los recién nacidos que desarrollan DBP no han tenido una enfermedad pulmonar al nacer^{9,10}.

ETIOPATOGENIA

La DBP es una entidad que se basa en la exposición del pulmón inmaduro del recién nacido prematuro a diversas noxas perinatales. Por ello, en este apartado se va a comentar tanto el desarrollo pulmonar anómalo que surge en la DBP como las posibles noxas que en mayor o menor medida puedan hacer que se desarrolle DBP.

Desarrollo Pulmonar y DBP

En general, la DBP ocurre porque el pulmón inmaduro del recién nacido prematuro en fase canalicular (hasta la semana 26-27 se forman en esta fase bronquiolos y sacos alveolares, responsables del intercambio gaseoso) tiene que desarrollarse fuera del útero. Este hecho supone un estado inflamatorio en el pulmón, el cual, junto a otros múltiples factores, son capaces de detener el desarrollo pulmonar en un estadio inmaduro por lo que no se forman ni los vasos ni los alveolos correctamente (de ahí que tengan menos alveolos, pero de mayor tamaño, en un intento de compensación). En esta inhibición de la alveolarización no sólo contribuye la inflamación que supone desarrollar un pulmón inmaduro fuera del útero per se, también influyen las infecciones prenatales y posnatales, la hiperoxia, e incluso una posible predisposición genética debido a menores concentraciones de antioxidantes^{11,12}.

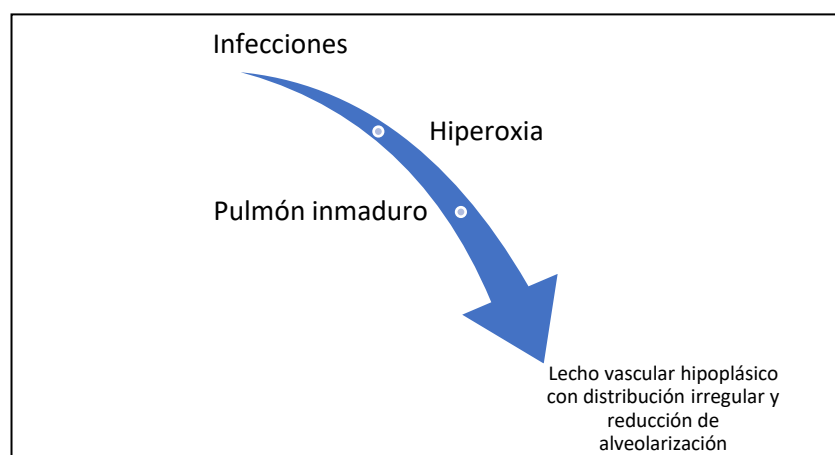


Figura 1. Algunos de los factores que confluyen en el desarrollo pulmonar anómalo de la DBP. Realizado a partir de factores de riesgo descritos para la DBP y la alteración que provocan^{11,12}.

Factores de Riesgo

Son varios los factores de riesgo que se asocian a DBP, si bien el valorarlos correctamente de forma individual es complicado debido a la interrelación de estos. Actualmente, el volutrauma, barotrauma y haber administrado altas concentraciones de oxígeno no aparecen ya tan frecuentemente como antecedentes en los pacientes de la “nueva DBP”. Por ello, hay que empezar a tener en cuenta otros factores de riesgo cuyo mecanismo se basa, en general, en aumentar la respuesta inflamatoria alterando así la vasculogénesis y el desarrollo alveolar^{11,12}.

Prenatales

CIR

La probabilidad de padecer DBP se ve aumentada en el crecimiento intrauterino restringido, llegando a estar descrito un riesgo 2,65 veces mayor en aquellos cuyo peso al nacer estaba por debajo del percentil 10 para la edad gestacional¹³.

Ausencia de corticoides prenatales

A pesar de que el uso de corticoides prenatales ha demostrado reducir el SDR, la necesidad de soporte ventilatorio o CPAP, así como el requerimiento de oxígeno suplementario, las tasas de DBP no se han visto reducidas de manera significativa debido a su uso^{14,15}.

Corioamnionitis

El diagnóstico de corioamnionitis se relaciona con la rotura prematura de membranas y parto prematuro, siendo mayor su incidencia, hasta el 70%, cuanto menor es la edad gestacional en el momento del parto^{16,17}. La relación entre corioamnionitis y DBP es, sin embargo, bastante más confusa. Watterberg et al¹⁸ encontraron una correlación positiva, al igual que hicieron después otros investigadores¹⁹ estableciendo que la DBP aparecía en torno a 1,7 veces más si habían sido diagnosticados de corioamnionitis. En contraposición a estos estudios, otros autores²⁰ no encontraron relación entre la DBP y la corioamnionitis, llegando en algunos casos a establecer que la corioamnionitis disminuía el riesgo de DBP, pero aumentaba si aparecía sepsis postnatal^{17,21}.

Al nacimiento

Edad gestacional y peso al nacer

La prematuridad y el bajo peso al nacer son los mejores predictores de la DBP, aumentando la gravedad e incidencia inversamente proporcional a ambos. En una cohorte israelí¹³ se pudieron observar de manera clara estos hechos, ya que la mitad de los supervivientes nacidos de 24 a 25 semanas de gestación desarrollaban DBP, mientras que la incidencia de DBP en los nacidos entre 30 y 32 semanas fue de tan sólo el 4,1%. Si se dividen por peso en esta misma cohorte, desarrollaron DBP el 29,3% de los nacidos con un peso entre 1000 y 1500 gramos frente al 70% de los nacidos con menos de 1000 gramos.

Sexo

Los recién nacidos varones presentan un riesgo dos veces mayor para misma edad gestacional y peso al nacimiento, con una probabilidad ajustada de DBP o muerte casi 5 veces mayor que en las mujeres^{22,23}.

Nivel asistencial

A pesar de que las tasas de mortalidad de recién nacidos prematuros son menores en aquellos nacidos en hospitales con un nivel asistencial superior, la relación con el riesgo de DBP no parece tan clara²⁴. Existen estudios²⁵ que no sugieren un aumento en tasas de DBP entre los nacidos en un hospital con nivel asistencial superior y aquellos transferidos tras el nacimiento, en contraposición a otros que indican un riesgo ajustado de DBP o muerte mayor en aquellos nacidos en hospitales de menor nivel asistencial²⁶.

Posnatales

Ventilación mecánica y oxígeno suplementario

La evidencia experimental nos indica que tanto el barotrauma como el volutrauma inducen cambios patológicos en el pulmón animal similares a la DBP humana, ya que disminuyen la distensibilidad pulmonar²⁷. El oxígeno también resulta tóxico y se asocia a un mayor desarrollo de DBP con la exposición^{23,28}. Varios estudios han evaluado los riesgos de la ventilación mecánica y la exposición a oxígeno, hallando una menor tasa de DBP en los reanimados con una FiO₂ 0,3 en vez de con FiO₂ 0,9²⁹. Un metaanálisis comparando el uso de CPAP frente a intubación y ventilación mecánica mostró que la CPAP precoz reducía el riesgo combinado de muerte o DBP a las 36 semanas postmenstruales (RR 0,91, IC 95%, 0,84-0,99)³⁰.

Persistencia del conducto arterioso

La persistencia del conducto arterioso (PCA) existe en un 70% de los recién nacidos de menos de 28 semanas de gestación. A pesar de que hay sendos estudios³¹ sobre la PCA como causante de edema y alteración de la mecánica pulmonar, debido a la falta de estudios que aporten evidencia suficiente sobre la relación entre PCA y desarrollo de DBP, su asociación parece inconsistente³². Tampoco se encuentra evidencia de que el cierre farmacológico³³ o quirúrgico³⁴ del mismo disminuyan el riesgo de desarrollo de DBP.

Sepsis

Como se ha comentado con anterioridad, varios estudios señalaban que la sepsis es un factor de riesgo independiente para desarrollar DBP^{17,21}. El mecanismo concreto de relación entre ambos se desconoce, pero algunos autores sugieren que se debe a cambios en la permeabilidad vascular, con daño alveolar y posible alteración de la alveolarización³⁵. De ellos se deduce que la infección posnatal podría ser utilizada como predictor de DBP, y que además al utilizar esteroides posnatales y vitamina A, se reducen las tasas de DBP en prematuros debido a sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes^{36,37}.

Reflujo gastroesofágico

Mediante la evidencia actual, no se puede afirmar una clara relación entre el reflujo gastroesofágico (RGE) y la DBP debido a la alta prevalencia del primero y falta de pruebas diagnósticas que diferencien RGE patológico y benigno³⁸.

DIAGNÓSTICO

La presentación típica en la mayoría de prematuros comienza con un cuadro respiratorio leve, necesitando algunos de ellos ventilación mecánica debido a apneas o esfuerzo respiratorio insuficiente. Al principio, las concentraciones de oxígeno requeridas son bajas y, junto al uso de surfactante exógeno, superan sin problema este cuadro inicial de distrés respiratorio. Posteriormente, pasan un par de días con baja o nula necesidad de oxígeno tras los cuales presentan un deterioro progresivo de su función respiratoria, aumentando las concentraciones de oxígeno requeridas e incluso ventilación mecánica. Los cambios radiológicos no son llamativos.

El cuadro clínico de la DBP está formado por quejido, taquipnea, tiraje, apneas, episodios de hipoxia y escasa ganancia ponderal a pesar de tratamiento calórico correcto, la intensidad del cuadro dependerá de la mayor o menor gravedad de la DBP⁸.

Las amplias diferencias en cuanto a la frecuencia de aparición de DBP entre distintos centros se cree que se debe, entre otros factores, a la aplicación de un diagnóstico clínico no homogéneo, por lo que se ha adoptado una definición y clasificación común para así utilizar los mismos criterios.

La “nueva DBP” se define como la necesidad de oxígeno suplementario en el recién nacido pretérmino durante al menos 28 días después del nacimiento.

Clasificación de la DBP

Como ya se ha comentado, el desarrollo de la “nueva DBP” ha propiciado que estos pacientes no presenten cambios aparentes en la radiología pulmonar, teniendo además una función pulmonar muy variable.

A partir del consenso del Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano Norteamericano (NICHD) en junio del año 2000³⁹, se definió la escala de gravedad de la DBP mediante 3 posibles formas: leve, moderada y grave; en función de la necesidad de oxígeno y/o asistencia respiratoria al diagnóstico. Como es de esperar, las formas graves se asocian a mayor número de secuelas y un peor pronóstico, además son de mayor gravedad y más frecuentes en aquellos de menor edad gestacional^{40,41,2}. En dicho consenso se diferenciaron los pacientes en 2 grupos: aquellos nacidos con menos de 32 semanas de gestación y los nacidos con 32 o más semanas.

Por tanto, a partir de dicho consenso se definieron las formas leves en los menores de 32 semanas como las que habían recibido oxígeno durante 28 días pero que no era necesario a las 36 semanas o al alta (lo que tuviera lugar antes); las formas moderadas como las que necesitaban una $FiO_2 < 0,3$ y las formas graves como las que necesitaban una $FiO_2 > 0,3$ y/o precisaban presión positiva continua (CPAP nasal o ventilación mecánica).

Dentro del grupo de 32 semanas o más de gestación, se aplican los mismos criterios en cuanto a necesidades de oxígeno, pero el momento del diagnóstico se establece a los 56 días de vida posnatal o al alta, lo que suceda antes. No se incluyeron las alteraciones radiológicas en el diagnóstico ya que no aumentan ni la sensibilidad ni la especificidad para el mismo⁴⁰.

Para disminuir el sobrediagnóstico que pudiera ocurrir debido a que algunos recién nacidos que estuvieran recibiendo oxígeno suplementario podrían mantener una saturación de oxígeno (SaO_2) $> 90\%$ al respirar aire ambiente, se introdujo la definición fisiológica de la DBP mediante un test de reducción de oxígeno. Se describió en 2003 y validó en 2004^{42,43}.

Consiste en realizar un test de reducción de oxígeno a las 36 semanas postmenstruales en aquellos con oxígeno suplementario y una $FiO_2 < 0,3$ para mantener una $SaO_2 > 90\%$ y para los que aún requiriendo una $FiO_2 > 0,3$ mantengan una $SaO_2 > 96\%$. Dicho test consiste en la reducción paulatina de la FiO_2 hasta llegar a aire ambiente, en el cual se permanece unos 60 minutos y posteriormente se vuelve a la FiO_2 inicial, debiéndose realizar con monitorización cardiopulmonar y pulsioximetría. Por ello, sirve para clasificar como DBP moderada a aquellos que no puedan mantener la $SaO_2 > 90\%$ al respirar aire ambiente.

Aquellos con formas leves no es necesario realizar el test, al igual que para aquellos que en la semana 36 necesiten una $FiO_2 > 0,3$ para mantener la saturación entre el 90 y 96% ya que se diagnostican de DBP grave sin realizarlo.

Aun cuando claramente existe una correlación entre la gravedad de la DBP en el momento del diagnóstico y la evolución posterior⁴⁰, el empleo de los términos leve, moderada y grave puede tener implicaciones que generen ansiedad y estrés sobre la calidad de vida futura de los pequeños afectados de DBP, por lo que esta clasificación puede tener un lugar cada vez más destacado^{44,45}.

| | |
|--|--|
| <32 semanas - Clasificación a las 36 semanas o al alta. | 1- Leve- No requieren O ₂ |
| | 2- Moderada - Requieren FiO ₂ <0,3 |
| Si > 32 semanas - Clasificación a los 56 días de vida o al alta | 3- Grave - Requieren FiO ₂ >0,3 y/o CPAP nasal o ventilación mecánica |
| Clasificación según definición fisiológica | 1F- Leve - Documentar SaO ₂ >90% respirando aire ambiente |
| | 2F- Moderada - Necesidad documentada de FiO ₂ <0,3 basada en el fallo para mantener SaO ₂ >90% en el test de reducción de oxígeno. |
| | 3F- Grave - Necesidad documentada de FiO ₂ >0,3 basado en una SaO ₂ de oxígeno reglado y/o CPAP o ventilación mecánica. |

Tabla 1. Clasificación de la DBP en función de la gravedad y edad gestacional y la definición fisiológica basada en el test de reducción de oxígeno. Basada en el consenso de NICHD³⁹ y en la definición fisiológica^{42,43}.

Recomendaciones de la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología⁴⁶:

1. Evitar el uso del término genérico de enfermedad pulmonar crónica y referirse a DBP para definir esta entidad.
2. Mantener la definición de consenso de DBP, como:
 - Necesidad de oxígeno suplementario durante ≥ 28 días y situación clínica a las 36 semanas de edad postmenstruales o en el momento del alta en los menores de 32 semanas de gestación, y a los 56 días de edad cronológica para los nacidos con 32 o más semanas de gestación, para definir el estadio o gravedad.
 - Clasificar por grados o definir el estadio de la misma en el momento del diagnóstico. (Tabla 1)
3. Confirmar la dependencia del oxígeno suplementario mediante la aplicación de un test de reducción de oxígeno para el diagnóstico cuando a las 36 (35-37) semanas de edad postmenstruales sea necesario administrar una FiO₂ <0,3 para mantener una saturación de oxígeno entre el 90-96%, o cuando esta sea superior al 96% con una FiO₂ >0,3.
4. Finalmente, parece seguro en el momento actual, y mientras no exista nueva evidencia, mantener el límite inferior de saturación en estos pacientes entre el 88-92% para definir la necesidad de oxígeno suplementario.

MANEJO Y TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado en cada paciente según las manifestaciones clínicas y gravedad. El manejo debe ser exquisito ya que el tratamiento en sí se realiza mediante los mismos factores implicados en el desarrollo de la DBP, como pueden la oxigenoterapia y la ventilación asistida.

Ventilación Mecánica

Se recomienda utilizarla sólo cuando esté claramente indicada y, si es posible, usar ventilación sincronizada con volumen garantizado.

La hipercapnia es recomendable siempre que no se llegue a producir acidosis, ya que hay que evitar la hipocapnia. La ventilación mecánica se deberá retirar de forma gradual lo más precozmente posible para disminuir el riesgo de lesión pulmonar, de infecciones y de atrofia diafragmática. El uso de CPAP nasal puede estabilizar la función respiratoria una vez retirada, reduciendo la necesidad de reintubación (ya que la intubación prolongada aumenta el riesgo de traqueomalacia y estenosis subglótica, entre otras)⁴⁷.

Oxigenoterapia

Es recomendable mantener una PaO_2 suficiente para asegurar la oxigenación tisular y evitar la HTP y el *cor pulmonale*, y así reducir las resistencias de la vía aérea, los fenómenos hipóxicos, la incidencia de muerte súbita y mantener la ganancia ponderal. Dicha PaO_2 se correspondería con una SaO_2 de 90-95% en la pulsioximetría, la cual debería ser continua para un mejor control, el oxígeno se puede administrar a través de la incubadora o cánula nasal⁴⁸.

Control de la Anemia

Los niños con DBP suelen tener anemia moderada. Al tener unas demandas metabólicas aumentadas, se recomienda mantener la hemoglobina en el rango de la normalidad, por lo que pueden precisar de transfusión de concentrados de hematíes (sobre todo los primeros días de vida, según situación clínica) o administración de eritropoyetina asociada a suplementos de hierros ya que es muy eficaz y disminuye el número de transfusiones¹.

Nutrición

Los prematuros presentan baja reserva nutricional, añadida a un sistema gastrointestinal inmaduro y unas mayores necesidades energéticas (sobre todo en los que desarrollen DBP, debido a un mayor trabajo respiratorio), por lo que el riesgo de desnutrición y crecimiento insuficiente es muy elevado. La desnutrición, a su vez, altera la función de los músculos respiratorios, la mineralización de la pared costal y la capacidad antioxidante, por lo que entran en un círculo vicioso que la agrava. Como es de suponer, el riesgo de desnutrición es mayor en DBP moderada y grave.

Recomendaciones nutricionales¹:

- Aporte calórico adecuado: 120-160 Kcal / Kg / día. Control de la ganancia ponderal.
- Limitar el volumen a 130-150 mL / Kg / día.
- Suplementos de Vitamina A (5000 UI), 3 veces por semana, a los prematuros de muy bajo peso al nacer.
- Incrementar el aporte calórico graso a expensas de carbohidratos.

- Asegurar un aporte mineral adecuado (fundamentalmente calcio y fósforo junto a vitamina D).
- Administrar por vía oral si es posible, considerar nutrición enteral por sonda nasogástrica, incluso gastrostomía si se prevén periodos largos.

Los suplementos de vitamina E y selenio, a pesar de ser antioxidantes, no se han asociado a reducir la incidencia de DBP.

Corticoides Sistémicos

A pesar de que resultan útiles administrados de forma prenatal, no se recomienda su uso ni profiláctico ni terapéutico posnatal ya que los riesgos derivados de su utilización son considerables (hemorragias gastrointestinales, alteraciones del crecimiento y neurodesarrollo, sepsis...) ⁴⁸. Tan sólo se podría considerar su uso en aquellos casos dependientes de ventilación mecánica por DBP grave con $FiO_2 > 0,6$ y deterioro clínico no justificable por otra causa, siendo administrados en pautas cortas (3-5 días) y a bajas dosis.

Terapia Inhalada

El uso de esta vía de administración viene motivado por los graves efectos secundarios de los corticoides sistémicos, así como los buenos resultados de las terapias inhaladas en el asma, con la que la DBP guarda cierta similitud en cuanto a la inflamación ⁴⁹. Por ahora no han conseguido demostrar beneficio a largo plazo ⁵⁰.

Corticoides inhalados

Ni su uso profiláctico ni terapéutico reduce el riesgo de DBP ni la clínica de esta, pero facilita la extubación de los dependientes de ventilación mecánica ⁵⁰.

Broncodilatadores inhalados

Debido a la broncoconstricción secundaria a hipertrofia de los músculos lisos bronquiales y bronquiolares que presentan los afectos de DBP, se utiliza tanto salbutamol como bromuro de ipratropio debido a su efecto broncodilatador. Al igual que ocurre en el asma, si se administran conjuntamente presentan efecto aditivo. A pesar de que su uso para el broncoespasmo en la DBP es habitual, su poder preventivo en cuanto al desarrollo de DBP no está demostrado ⁵⁰.

Diuréticos

Los diuréticos se utilizan para reducir el exceso de agua pulmonar que pudiera haber en la DBP, mejorando así la distensibilidad pulmonar, disminuyendo las resistencias e incrementando los flujos respiratorios ⁵¹.

Furosemida (diurético de asa) es de elección en el tratamiento de la DBP. Debido a su mecanismo de acción, aumenta la eliminación de sodio, cloro, potasio, calcio y magnesio. Es capaz de disminuir el edema y la hiperreactividad bronquial. Los posibles efectos secundarios se derivan de su propio mecanismo de acción: niveles bajos de los iones que elimina, depleción de volumen, osteopenia y ototoxicidad. Se administra en aquellos prematuros con DBP establecida o con empeoramiento por sobrecarga de volumen. Debido a la eliminación de calcio, es apropiado realizar control renal ecográfico por el riesgo de nefrocalcinosis.

Los diuréticos tiazídicos y la espironolactona actúan a nivel del túbulo distal, por lo que son menos potentes. Las alteraciones iónicas que provocan son similares, pero los tiazídicos disminuyen la eliminación de calcio (riesgo de hipercalcemia) y la espironolactona disminuye la

excreción de potasio (riesgo de hiperpotasemia en monoterapia). Administrados de forma conjunta mejoran la distensibilidad pulmonar, pero no hay suficiente evidencia acerca de la mejora sintomática y/o a largo plazo respecto a furosemida.

Prevención de Infecciones

Las infecciones conllevan inflamación y, por tanto, un empeoramiento tanto clínico como pronóstico en los pacientes con DBP. Se recomiendan cultivos traqueales periódicos, vigilando también las variaciones en las secreciones. Deben iniciar el calendario vacunal a los 2 meses (ó cuando peso >2000g), añadiendo profilaxis del VRS mediante Palivizumab a los menores de 2 años con DBP que requieran tratamiento médico en los últimos 6 meses antes del inicio de la estación epidémica del VRS durante los dos primeros años de vida⁵².

Además de las vacunas para el niño, también se recomienda la vacunación de gripe y tos ferina de los familiares o cuidadores que vayan a estar en contacto cercano con el niño, dos semanas antes del primer contacto con él. Considerar la vacuna antigripal para la madre durante la gestación ya que protegería tanto a ella como al recién nacido. Actualmente, todas las embarazadas son vacunadas también frente a la tos ferina^{53,54}.

En este contexto, un metaanálisis⁵⁵ concluyó que el uso profiláctico de azitromicina conseguía reducir el riesgo de DBP, incluso el riesgo combinado de DBP/muerte de manera significativa. Sin embargo, se desconocen los posibles riesgos de comenzar a extender su uso debido a la falta de estudios sobre sus efectos en neonatos. Por ello, se debería profundizar en el tema para tener más información al respecto.

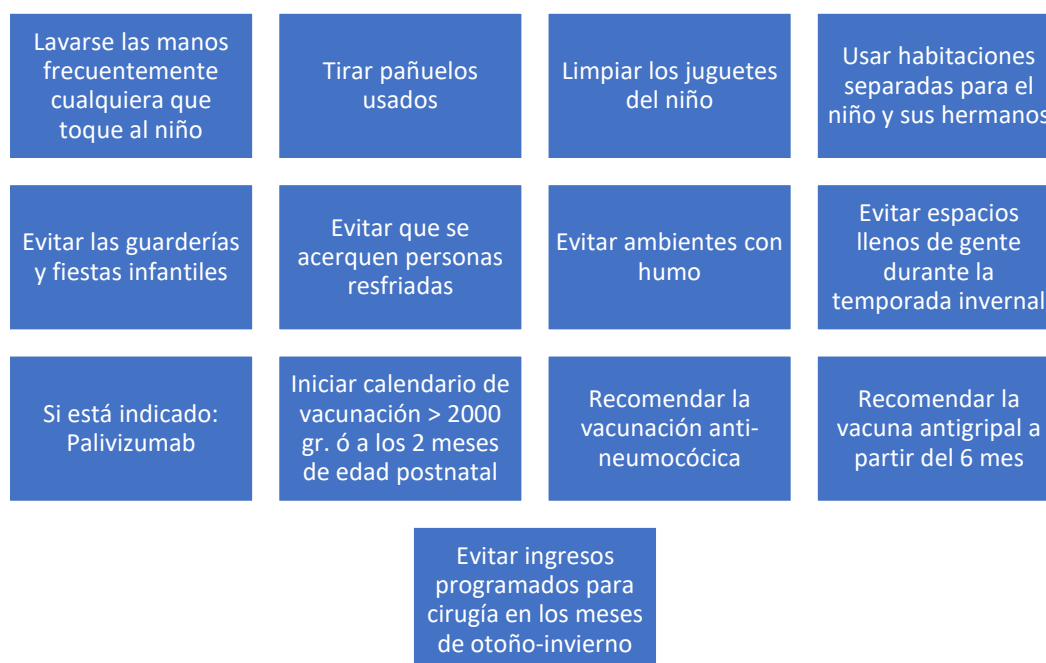


Figura 2. Recomendaciones de la AEP¹ para familiares de los niños con DBP para la prevención de infecciones respiratorias.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

La DBP se asocia a estancias hospitalarias más prolongadas, mayor incidencia de problemas respiratorios y cardiovasculares en los primeros dos años de vida, así como alteración del neurodesarrollo y crecimiento. Por tanto, es vital un seguimiento multidisciplinar⁵⁶. En este apartado se van a desarrollar tanto aspectos previos al alta como aquellos relativos a la evolución y seguimientos posteriores.

Valoración Previa al Alta Hospitalaria y Criterios Para el Alta

Se ha de realizar una valoración completa y multidisciplinar, en la que se tienen en cuenta muchos aspectos¹: Oxigenoterapia (mantener cuando $\text{SaO}_2 < 92\%$ ó entre 93-96% si compromiso pulmonar, retraso crecimiento o HTP), TC torácica si se considera relevante para el manejo, ecocardiografía para despistaje de HTP si ganancia ponderal insuficiente y dependencia de O_2 , gasometrías capilares de control, en algunos centros especializados realizan evaluación de función pulmonar (se observa patrón obstructivo con atrapamiento aéreo)⁵⁷, asegurar un aporte calórico suficiente valorándose SNG si fuera necesario, fibrobroncoscopia para valorar la vía aérea en aquellos sometidos a ventilación mecánica prolongada o traqueostomizados, valoración neurológica y programar seguimiento con el equipo de Rehabilitación.

Los criterios para el alta son múltiples¹, pero se resumen en asegurar una ganancia ponderal adecuada, estabilidad cardiorrespiratoria entendida como ausencia de exacerbaciones respiratorias, apneas o bradicardias con el tratamiento habitual, así como comprobar la coordinación para realizar la succión sin que aparezcan desaturaciones significativas o atragantamientos, también es necesario contactar con servicios sociales para programar visitas al domicilio, sobre todo en aquellos con oxigenoterapia domiciliaria.

Un aspecto de gran relevancia es el instruir a los familiares en el manejo del material relativo a la DBP (oxigenoterapia, sondas si es portador de SNG, manejo de terapias inhaladas, colocación de pulsioxímetro, etc.) así como que sean capaces de identificar los signos de descompensación (aumento de frecuencia respiratoria, rechazo de alimento y cansancio con las tomas, tiraje, desaturaciones a pesar de oxigenoterapia, etc.).

Morbilidad Respiratoria y Evolución de la Función Pulmonar

El periodo de máxima morbilidad respiratoria suele ocurrir hasta los dos años de edad. La evolución puede ser muy dispar, desde casos asintomáticos por completo hasta otros niños con necesidad de oxigenoterapia muy prolongada y exacerbaciones e ingresos frecuentes (suelen ser por infecciones o hiperreactividad bronquial)⁵⁸.

No obstante, a medida que van creciendo los niños con DBP la morbilidad respiratoria suele ir descendiendo, disminuyendo las hospitalizaciones, los episodios de sibilancias, y la necesidad de utilizar tratamiento broncodilatador, pero sin llegar a desaparecer por completo ya que la tos, los síntomas tras ejercicio y las sibilancias se mantienen más frecuentes que en la población general. Es curioso el hecho de que, aunque la clínica tienda a mejorar y desaparecer, la alteración de la función pulmonar es probable que permanezca. No obstante, la mayoría podrán realizar una vida completamente normal⁵⁹.

La gravedad de la DBP también influye en la morbilidad a largo plazo, ya que aquellos con DBP de mayor gravedad tienen más infecciones respiratorias, mayor número de visitas al pediatra y mayor prescripción medicamentosa⁶⁰.

Es preciso añadir que ante clínica respiratoria que no mejora con tratamiento habitual en un paciente con DBP, es recomendable descartar la presencia de RGE.

Evolución durante el crecimiento

La prematuridad de por sí supone un factor de riesgo para el desarrollo de patología crónica pulmonar a largo plazo, así como un aumento de la susceptibilidad a las infecciones sobre todo los primeros 2 años de vida, por lo que en la DBP este riesgo es mucho mayor debido al daño pulmonar que supone. De hecho, se estima que el 80% de los niños con DBP padecen una infección de vías respiratorias bajas durante su primer año de vida, pero sólo la mitad de los niños con DBP (respecto a sólo un cuarto de los pretérminos y un solo 3% de los a término) ingresan durante su primer año de vida, la mayoría debido a neumonía o infecciones por VRS⁵⁸. Como era esperable, se encontró una correlación positiva entre el grado de DBP y la estancia hospitalaria, así como una relación inversa entre la gravedad de la infección y el peso y la edad gestacional, sobre todo si estos pretérminos padecían DBP⁵⁹. No obstante, la prevención con Palivizumab ha conseguido descender las infecciones y hospitalizaciones por VRS.

A los 4 años, un tercio tenía síntomas como sibilancias o disnea, habiendo utilizado la mitad de ellos el tratamiento inhalador en el último año⁶⁰. A los 7 años, un grupo de niños pretérmino mantenía una mayor frecuencia de tos crónica y sibilancias, sin embargo, los flujos espirométricos (FEV1, FEF₂₅₋₇₅) sólo estaban descendidos en los niños con DBP⁶¹. Rona et al⁶² observaron que cada semana extra de gestación reduce el riesgo de sibilancias tardías un 10%.

En cuanto a niños mayores y adolescentes, los estudios existentes son mucho menores. Aquellos con antecedente de prematuridad siguen teniendo más síntomas respiratorios a esta edad, sobre todo equivalentes asmáticos, persistiendo además los descensos en los flujos espirométricos en aquellos con DBP respecto a los prematuros (los cuales también tenían flujos algo menores que aquellos a término), con un atrapamiento aéreo también mayor. Halvorsen et al⁶³ estudiaron un grupo de 17 años concluyendo que el parto prematuro supone mayor morbilidad respiratoria y alteración pulmonar a esa edad, las cuales aún eran más acusadas en aquellos con DBP.

En cuanto a la edad adulta tardía, debido a la alteración pulmonar y de los flujos espirométricos observada en la DBP, se puede deducir que estos pacientes serán más propensos a padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sobre todo en los casos de fumadores⁶³.

Hiperreactividad bronquial y asma

Aunque la DBP y el asma cursan con una clínica superponible de sibilancias y tos crónica, llegando a hacer pensar que estas dos entidades se encuentran asociadas, no se puede estar nada más lejos de la realidad.

Es cierto que en ambas coexiste un patrón obstructivo con una hiperreactividad bronquial (HRB), pero su base patogénica es muy distinta. La DBP cursa con HRB sin atopia asociada, cuyos síntomas van disminuyendo con la edad a diferencia del asma, que es más frecuente en los nacidos a término y se asocia en un porcentaje mucho mayor a atopia, cuya clínica persiste. En los estudios realizados, aquellos prematuros en los que persistían las sibilancias era porque presentaban fenotipo atópico (23% de tasas de atopia en pretérmino, 64% en los nacidos a término)⁶⁴.

En cuanto a la HRB, se encontró con mayor frecuencia en prematuros, sobre todo en aquellos con DBP (hasta el 90% tienen respuesta a ejercicio, histamina o metacolina)^{65,66}. La dosis de

histamina necesaria para reducir el FEV1 un 15% era también más baja en aquellos con DBP, los cuales también tenían más síntomas respiratorios. Se relacionó la dosis de histamina con el tiempo de oxigenoterapia neonatal, considerando la HRB una posible secuela del daño de la vía aérea.

La HRB, además, permite salir de dudas entre la DBP y el asma. En un estudio, la metacolina provocó broncoconstricción en muchas enfermedades pulmonares, en la gran mayoría de DBP y en todos los casos de asma. Sin embargo, la adenosina 5'-monofosfato (AMP) sólo provocó broncoconstricción en 4 casos de DBP (22,1%, 3 de los cuales se identificaron como fenotipo atópico) frente al 92% de respuesta que se obtuvo en el caso del asma⁶⁶.

Estos resultados fueron similares a los obtenidos mediante el test de fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO})⁶⁷.

Por tanto, la inflamación en la vía aérea existente en la DBP parece tener una base patogénica distinta a la del asma, aunque pueden coexistir en algunos casos.

Capacidad de ejercicio

Para estudiar la respuesta al ejercicio, se utilizan índices como el VO₂ máximo (VO₂ máx.) ya que es el mejor para valorar la capacidad aeróbica y la forma física cardiorrespiratoria. Otros índices son la ventilación máxima minuto y el umbral anaerobio (AT).

Kilbride et al⁶⁸ señaló que una quinta parte de los recién nacidos con muy bajo peso de entre 9 y 15 años tenía valores inferiores en el VO₂ máx. y SatO₂ durante el ejercicio respecto a los controles, teniendo los niños con DBP una capacidad aún menor. El tiempo de tolerancia al ejercicio también fue menor, aunque los padres indicaron que sus hijos eran de por sí menos activos que los controles. Estudios posteriores⁶⁹ afirmaron que la afectación de la capacidad de ejercicio no se debía únicamente a la alteración de la función pulmonar, señalando que con entrenamiento físico se podría mejorar. Por tanto, también es posible que estos niños presenten menor tolerancia al ejercicio debido a la falta de participación activa y no sólo a una limitación pulmonar.

Evolución del Crecimiento y Neurodesarrollo

Como se ha indicado en el apartado de Nutrición, es fundamental garantizar un aporte nutricional adecuado y suficiente, ya que los niños con DBP tienen un mayor gasto calórico debido al esfuerzo respiratorio. Debido a que estos niños no suelen tener un gran apetito porque se cansan con las tomas, el control debe ser más estricto sobre todo el primer año mediante programas de seguimiento específicos. El enlentecimiento de la curva ponderal tiene gran relación con el deterioro respiratorio ya que la hipoxemia marginal es causa de retraso del crecimiento, por lo que debemos asegurar una correcta oxigenación. Otras causas de escasa ganancia ponderal a descartar son la falta de aportes o escasa colaboración de los padres, alteraciones en la ingesta o el RGE. Tampoco se recomienda una rápida ganancia ponderal ya que aumenta el riesgo de obesidad e insulinoresistencia¹.

Las alteraciones del neurodesarrollo aparecen más frecuentemente en los niños con DBP que en el resto de pretérminos, sobre todo en aquellos con ventilación mecánica prolongada, uso de corticoides sistémicos, hemorragia intraventricular grado III-IV, o alta después de las 43 semanas^{70,71}. Dichas alteraciones comprenden el lenguaje, la memoria, percepción auditiva y visual, así como la función motora y capacidad de aprendizaje. También es mayor la presencia de déficit de atención en los niños con DBP⁷².

Evolución Cardiovascular

Debido a la alteración de la vascularización y la hipoplasia pulmonar propia de la DBP, es posible que desarrollen HTP. Se suele diagnosticar a partir de dos meses después del alta en el hospital. Los programas de detección precoz de la HTP incluyen una ecocardiografía a los 2-3 meses, otra a los 4-6 y la última a los 10-12 meses de vida. Se realiza también tanto antes como después de retirar la oxigenoterapia domiciliaria⁶⁷. Tanto la HTP como la posible disfunción ventricular que pudiera aparecer permanecen durante la edad escolar⁷³.

La HTA también puede aparecer en los niños con DBP, sin conocerse claramente su origen⁷³. Suele aparecer entre dos y cuatro meses después del alta, siendo leve y respondiendo bien al tratamiento. A fin de identificarla, la toma de la tensión arterial debe realizarse periódicamente durante el seguimiento. En algunos niños aparece hipertrofia ventricular izquierda que se cree que pueda tener relación con el uso de dexametasona.

Tratamiento al Alta de la Displasia Broncopulmonar

No existe consenso sobre qué fármacos hay que utilizar una vez pasado el periodo hospitalario de la enfermedad, individualizando el tratamiento en función de la sintomatología, evolución ponderal y necesidad o no de oxigenoterapia en cada niño⁷⁴. Lo que si es constante es la necesidad de un seguimiento para poder cambiar el tratamiento si fuera necesario, valorar el tiempo que debiera mantenerse, así como identificar los posibles efectos secundarios que pudieran aparecer.

Terapia inhalada

Los broncodilatadores están indicados en los episodios agudos de obstrucción bronquial, sólo si existe una respuesta favorable. Los beta2-agonistas suelen ser los más utilizados, con la misma posología que para los niños asmáticos. Los anticolinérgicos no son tan recomendables por su menor efecto, aunque también se pueden utilizar⁷⁵.

Los glucocorticoides inhalados no se recomiendan de uso habitual para la obstrucción bronquial⁷⁴.

Diuréticos

Están indicados siempre que exista sobrecarga pulmonar moderada o grave. Por ello, el uso de diuréticos debe ser puntual en periodos cortos con furosemida. Si se necesitara un tratamiento prolongado en el tiempo, se recomienda tiazida con espironolactona debido a sus menores efectos secundarios. Siempre que se usen diuréticos es recomendable un control electrolítico estricto⁷⁶.

Tratamiento de la HTP

Se debe optimizar tanto la situación respiratoria como nutricional. Para la primera se recomienda evitar la hipoxemia crónica o intermitente, manteniendo una SaO₂ >95%. En cuanto a la segunda, como ya se comentado, es recomendable descartar RGE, así como posibles aspiraciones o anomalías en la vía aérea.

La administración de vasodilatadores pulmonares es controvertida y la evidencia escasa, por lo que sólo se recomiendan en HTP moderada o grave, habiendo descartado previamente patologías que pudieran ser empeoradas por el tratamiento (disfunción ventricular izquierda, cortocircuitos intracardiacos, enfermedad venooclusiva, colaterales vasculares) mediante ecocardiografía o Angio-TC. Se podría realizar cateterismo si existiera mala evolución o fueran

sometidos a intervenciones terapéuticas⁷⁷. El vasodilatador pulmonar más utilizado en la DBP es el sildenafil oral, pudiendo utilizar iloprost nebulizado en aquellos casos que no respondieran al sildenafil. En casos graves se puede asociar bosentán oral o treptostinil subcutáneo⁷⁷. El efecto secundario más relevante de estos fármacos es la hipotensión sistémica, por lo que hay que vigilar su posible aparición.

Oxigenoterapia domiciliaria

Los aportes suplementarios de oxígeno son capaces de mejorar la ganancia ponderal y disminuir la resistencia de la vía aérea mejorando la distensibilidad pulmonar y reduciendo la HTP. También disminuyen el riesgo de SMSL y las apneas obstructivas los niños con una $\text{SaO}_2 > 93\%$ ⁷⁴.

Esta oxigenoterapia debe evitar tanto la hipoxia como la exposición excesiva al oxígeno. Según las recomendaciones⁴⁶, el rango en el que se debe mantener la SaO_2 mientras exista riesgo de retinopatía del prematuro es del 88-92%. Posteriormente, una vez alcanzada la edad a término, se recomiendan valores de $\text{SaO}_2 \geq 93\%$ o $\geq 95\%$ si existe HTP o retraso del crecimiento.

Para controlar y anotar las posibles variaciones en la exposición al oxígeno, y para que los padres dispongan de información permanente, se les proporciona un pulsioxímetro. Así, son capaces de saber si tienen que aumentar los aportes de oxígeno, o si deben consultar en el centro sanitario, actuando como un sistema de alarma precoz. También permite reducir los aportes de oxígeno mediante control estricto si la evolución fuera favorable, para poder disminuir el tiempo de oxigenoterapia domiciliaria.

La fuente de oxígeno más recomendada son los tanques de oxígeno líquido. Debido a que estos son más pesados y de mayor tamaño, se pueden utilizar concentradores de oxígeno cuando necesiten menos oxígeno, pero más prolongado en el tiempo. Se suelen utilizar flujos bajos (0.5-1 L/min) por lo que no es necesaria la humidificación (excepto si son portadores de traqueostomía)⁷⁸.

Si se cumplen una serie de requisitos ([Anexo-Tabla 1](#)), se puede realizar la retirada del oxígeno domiciliario tras comprobar que con aire ambiente se mantiene una $\text{SaO}_2 > 93-95\%$, manteniendo los dispositivos en casa durante un tiempo por si volvieran a ser necesarios, sobre todo en épocas epidémicas de infecciones respiratorias.

Fisioterapia respiratoria

Se recomiendan técnicas como vibraciones, drenaje postural mediante cambios posturales, percusión suave o tos provocada para facilitar la movilización de secreciones y el drenaje bronquial, en especial en los niños más graves ya que es donde se alcanza un mayor beneficio⁷⁹.

Soporte nutricional

Como se ha expuesto anteriormente en las recomendaciones nutricionales y en la evolución del crecimiento, es uno de los apartados de mayor importancia ya que optimiza el crecimiento y el desarrollo. La composición de las fórmulas es un tema en el que no se encuentra consenso, pero para asegurar el aporte calórico se recomiendan fórmulas especiales para prematuros los primeros meses, llegando incluso a suplementar con hidratos de carbono o grasas. También es necesario administrar suplementos vitamínicos y minerales como en el resto de prematuros. En aquellos niños en los que los diuréticos sean insuficientes para disminuir la congestión pulmonar, habrá que restringir los líquidos. También hay que vigilar que tengan una adecuada coordinación deglutoria, así como la posible aparición de RGE¹.

Seguimiento. Protocolo de Visitas Programadas

El Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica⁷⁸ ha propuesto un protocolo de seguimiento tras el alta hospitalaria que recoge tanto el cronograma de visitas ([Figura 3](#)) y los controles recomendables a realizar en cada una de ellas ([Anexo-Tabla 2](#), [Anexo-Tabla 3](#)) como las pruebas complementarias a realizar durante el seguimiento ([Tabla 2](#)). Consideran necesario el seguimiento de todos los niños con DBP, incluidos aquellos con DBP leve. No obstante, el seguimiento debe individualizarse en función de las necesidades de cada paciente, ya que el protocolo propuesto es orientativo. Aquellos diagnosticados con DBP moderada o grave, recomiendan que sean remitidos a Neumología de adultos una vez finalicen la edad pediátrica.

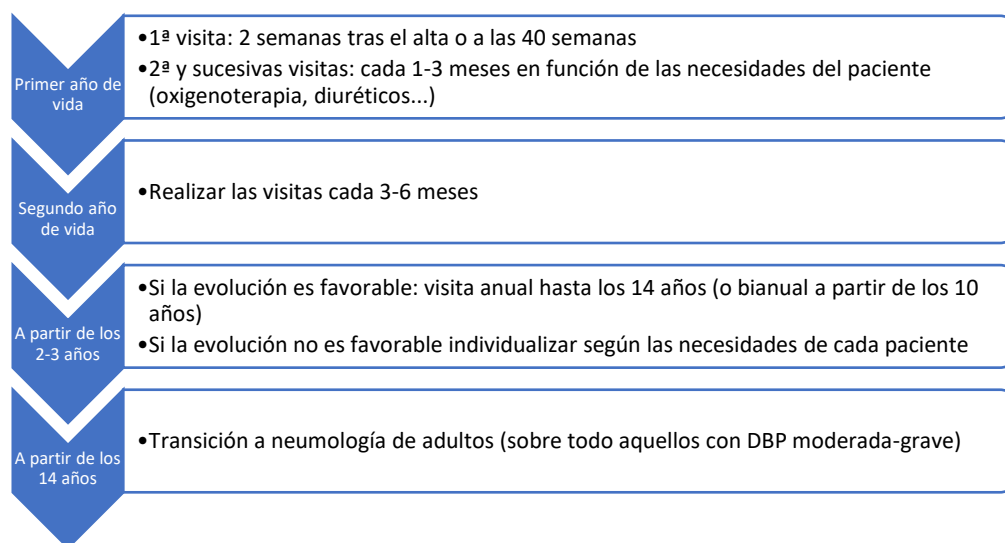


Figura 3. Cronograma de visitas recomendado en el paciente con DBP. Modificado de: Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Salcedo Posadas A, Callejón Callejón A, Mesa Medina O, Vilella Sabaté M, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Marzo de 2015.

| | |
|---|--|
| Individualizar en cada paciente la indicación | Pruebas de imagen: Rx de tórax, TC pulmonar, gammagrafía |
| | Gasometría |
| | Control de electrolitos (aquellos tratados con diuréticos) |
| Ecocardiografía | Para despistaje de HTP en los casos moderados-graves (1ª a los 2-3 meses, 2ª a los 4-6 meses y 3ª a los 10-12 meses de edad) |
| | Controles periódicos en aquellos diagnosticados de HTP, según criterio de cardiología |
| Función pulmonar | En < 2 años: según disponibilidad, con fines de investigación y con un protocolo establecido |
| | En > 3 años: espirometría forzada con prueba broncodilatadora. Control espirométrico anual con volúmenes pulmonares. Broncoprovocación tras ejercicio. |
| Estudio alérgico | Considerarlo en los mayores de 3 años con persistencia de episodios de broncoespasmo |

Tabla 2. Pruebas complementarias durante el seguimiento de la DBP. Modificado de: Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Salcedo Posadas A, Callejón Callejón A, Mesa Medina O, Vilella Sabaté M, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Marzo de 2015.

CASO CLÍNICO

Se nos presenta un recién nacido varón de 29+6 semanas de gestación, tras parto por cesárea. Trasladado a la Unidad de Neonatología desde paritorio por prematuridad.

Antecedentes

Como antecedentes familiares, cabe destacar la trombofilia materna debida a heterocigosis para el factor V de Leyden.

En cuanto a los antecedentes obstétricos, la madre fue ingresada en la semana 28 de gestación por CIR para control y estudio, con Doppler normal.

Respecto al periodo perinatal, el paciente nació por cesárea a las 29+6 semanas de gestación (presentación podálica con riesgo de pérdida de bienestar fetal) con un Apgar 7/9 en el primer minuto, con necesidad de oxígeno e intubación en paritorio al nacimiento (frecuencia cardíaca adecuada, pero respiración ineficaz).

Historia Actual

El paciente con los antecedentes descrito es trasladado a la Unidad de Neonatología por prematuridad para control evolutivo.

Exploración física

Peso: 1080 gramos (P10-P25), longitud: 37,5 cm (P10-P25), perímetro cefálico: 26 cm (P10-P25), frecuencia cardíaca: 89 lpm, frecuencia respiratoria: 157 rpm, Tª axilar: 36°C, TAS/TAD: 52/31 mmHg.

Aspecto prematuro. Buena coloración de piel y mucosas, normocéfalo, fontanela anterior normotensa, ojos, nariz y boca de aspecto normal, hematoma lineal de 2 cm de longitud en región submandibular izquierda, tórax normoconfigurado con ambas clavículas íntegras.

Auscultación cardiopulmonar: rítmica, sin soplos, discreta hipoventilación bilateral con leves signos de dificultad respiratoria.

Abdomen blando, depresible sin masas ni megalias. Cordón umbilical normal con dos arterias y una vena. Genitales masculinos normales.

Caderas estables, maniobras de Barlow y Ortolani negativas. Pulsos femorales bilaterales perceptibles y simétricos. Extremidades normales, hematoma en muslo, rodilla y región tibial de extremidad inferior izquierda.

Hipotonía axial. Reflejos del recién nacido presentes y simétricos.

Tratamiento y Evolución

Al ingreso se coloca en incubadora y se realiza monitorización continua. El paciente presenta hipotermia inicial que se resuelve adecuadamente en las primeras horas. Se conecta a ventilación invasiva administrando surfactante endotraqueal, se extuba a las 16 horas de vida pasando a ventilación no invasiva mediante CPAP durante 48 horas y después a gafas nasales de alto flujo hasta los 5 días de vida. Se instaura citrato de cafeína como tratamiento y profilaxis de la apnea del prematuro. Se inicia perfusión de glucosa i.v. y aporte electrolítico. Se inicia antibioterapia empírica hasta obtener los resultados de los reactantes de fase aguda (en rango de normalidad) y cultivo microbiológico (negativo), se suspende tras conocer los resultados. Se

mide PCR para CMV en orina en dos ocasiones que resultan negativas. Se instaura nutrición parenteral y se mantiene 10 días.

A las 24 horas de vida se inicia nutrición enteral por sonda nasogástrica con leche materna y del banco de leche que es tolerada de forma progresiva. Posteriormente se realiza lactancia materna por succión directa. Se fortifica la leche materna y del banco.

A los dos días aparece ictericia (bilirrubina de 7,9 mg/dl), por lo que se instaura fototerapia durante 42 horas hasta que se objetiva descenso de la bilirrubina. Se inicia tratamiento con hierro oral que se sigue manteniendo al alta, ha precisado una transfusión de concentrado de hematíes por anemia sintomática (en control analítico previo: Hematíes 3,84 millones/mm³, Hb: 11 g/dl, Hto: 33,2%, Reticulocitos: 6,04%).

A los 17 días de vida, (32+2 semanas postconcepcionales) comienza con inestabilidad hemodinámica, mala perfusión periférica, bradicardia con descenso de saturación de oxígeno y escasa actividad espontánea. Se practica analítica sanguínea en la que destaca acidosis respiratoria leve. Cultivo de catéter central positivo para *Staphylococcus epidermidis* por lo que se instaura antibioterapia i.v. hasta comprobar normalidad clínica y analítica. Precisa soporte respiratorio con gafas nasales de alto flujo y posteriormente oxigenoterapia en mascarilla hasta los 40 días de vida. El patrón radiológico y la clínica son compatibles con el diagnóstico de DBP leve. Al alta no precisa oxígeno. Se ha administrado Palivizumab como profilaxis de la infección por VRS.

A las 37 semanas se cambia la alimentación de fórmula elemental por la fórmula de prematuros, observándose irritabilidad, distensión abdominal y estreñimiento por lo que se reintroduce la fórmula elemental y se decide fórmula hidrolizada para domicilio. Se controlará en Gastroenterología Pediátrica.

Durante el ingreso, se realizan varias ecografías transfontanelares debido al riesgo neurológico de la prematuridad. Se objetivan estructuras normales, sin hallazgos patológicos. Al alta mantiene neuroconducta adecuada, reflejos primitivos normales y reflejos osteotendinosos exaltados, leve hipotonía axial. Ha sido valorado por Rehabilitación durante el ingreso y realizarán seguimiento tras alta.

También se ha realizado ecocardiografía informada como normalidad cardiovascular, así como fondo de ojo en el que no se aprecian alteraciones ni signos de retinopatía del prematuro.

Alta Hospitalaria

Se da el alta a los 58 días de vida (38 semanas postmenstruales), manteniendo constantes dentro de la normalidad. Es capaz de realizar todas las tomas mediante succión directa, con buena tolerancia y curva ponderal ascendente. Realiza deposiciones cada 24-48 horas, en ocasiones con estimulación rectal.

En la exploración física al alta: peso: 2640g (P10-P25), longitud: 47cm (P10-25), perímetro cefálico: 34.5cm (P50-P75). Se ausculta soplo I/VI en mesocardio, hernia umbilical de 0.5cm de diámetro, hemangiomas en extremidad inferior derecha de 5mm, y dos en espalda de 3 y 4 mm, presenta leve hipotonía axial y reflejos osteotendinosos exaltados, resto de la exploración sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL: Prematuridad 29-30 semanas

OTROS DIAGNÓSTICOS: Prematuro con peso 1000-1249g, Hipoglucemia, Ictericia prematuro, Anemia del prematuro, Apnea primaria, Hipotermia, Membrana hialina, Displasia broncopulmonar, Hernia umbilical, Sepsis clínica/analítica tardía, Hemangioma, Alergia a proteínas de la leche de vaca.

Recomendaciones al alta:

- Continuar con lactancia mixta
- Baño y peso diario
- Control por su pediatra de Atención Primaria
- Acudir a consultas de seguimiento de Neonatología, Rehabilitación, Gastroenterología, Pediatría y Atención Temprana.
- Continuar con profilaxis de VRS
- Administrar vitamina D: 6 gotas/24 horas.
- Administrar Hierro en gotas: 5mg/12 horas, 30 minutos antes de la toma de alimento.
- Realizar ecografía de cadera, transfontanelar, otoemisiones acústicas y potenciales evocados auditivos según cita.



DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN EL PREMATURO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autor:

Andrés Domingo Belanche

Director:

Gerardo Rodríguez Martínez

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física
Facultad de Medicina
Zaragoza, junio 2019

¿QUÉ ES LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR?



Es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en prematuros. Se define como la necesidad de oxígeno suplementario en el recién nacido pretérmino durante al menos 28 días después del nacimiento.



Su incidencia es aproximadamente del 30%, aumentando cuanto menor sea la edad gestacional y el peso al nacimiento.

CASO CLÍNICO

Antecedentes familiares: madre heterocigota para factor V de Leyden

Antecedentes obstétricos: ingreso materno la semana 38 de gestación por CIR para control y estudio.

Adaptación perinatal: nacido por cesárea a las 39+6 semanas de gestación (presentación podálica + riesgo de pérdida de bienestar fetal) Apgar 7/9 en primer minuto, con necesidad de oxígeno e intubación en parto.

Recién nacido de 29+6 semanas gestacionales, que se traslada a la Unidad de Neonatología por prematuridad.

EXPLORACIÓN FÍSICA



Peso: 1080g (P10-P25)
Longitud: 37.5cm (P10-P25)
Perímetro cefálico: 26cm (P10-P25)

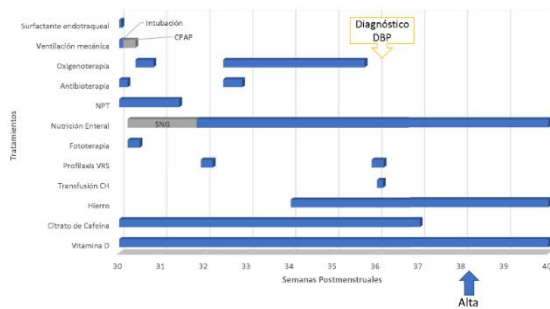


Aspecto prematuro, hematoma en región submandibular izquierda, muslo, rodilla y región tibial de extremidad inferior izquierda. Hipotonía axial con reflejos del nacido presentes y simétricos.



Tonos rítmicos sin soplos, discreta hipoventilación bilateral con leves signos de dificultad respiratoria.

TRATAMIENTOS Y PERIODO DE ADMINISTRACIÓN



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Rx tórax



También se realizaron ecocardiografía y ecografía transfontanelar, sin alteraciones.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR



Cuadro clínico típico: distrés inicial con mejoría, posteriormente, pasan algunos días sin necesidad de oxígeno suplementario hasta que aparece deterioro progresivo de la función respiratoria, con necesidades crecientes de oxígeno, durante al menos 28 días.

La clasificación de la DBP depende de la necesidad de oxígeno a las 36 semanas o al alta.

Clasificación a las 36 semanas o al alta

- 1- Leve- No requieren O_2
- 2- Moderada - Requieren $FiO_2 < 0,3$
- 3- Grave - Requieren $FiO_2 > 0,3$ y/o CPAP nasal o ventilación mecánica

Clasificación según definición fisiológica

- 1F- Leve - Documentar $SpO_2 > 90\%$ respirando aire ambiente
- 2F- Moderada - Necesidad documentada de $FiO_2 < 0,3$ basada en el fallo para mantener $SpO_2 > 90\%$ en el test de reducción de oxígeno.
- 3F- Grave - Necesidad documentada de $FiO_2 > 0,3$ basado en una SpO_2 de oxígeno reglado y/o CPAP o ventilación mecánica.

En este caso, se diagnostica de DBP leve

TRATAMIENTO

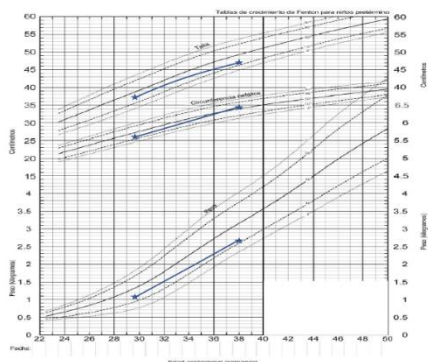


ALTA HOSPITALARIA

Alta a los 58 días de vida (equivalente a semana 38 de gestación).
Constantes dentro de la normalidad, no necesita oxígeno suplementario.
Realiza todas las tomas mediante succión directa, con buena tolerancia y curva ponderal ascendente.

Exploración física al alta

- Peso: 2640g (P10-25), longitud: 47cm (P10-25), perímetro cefálico: 34.5cm (P50-P75).
- Hernia umbilical de 0.5cm, hemangioma en EID y dos en espalda.
- Leve hipotonía axial, ROT exaltados. Resto de exploración sin alteraciones.



Diagnóstico principal:

- Prematuridad 29-30 semanas

Otros diagnósticos:

- Prematuro con peso 1000-1249g
- Hipoglucemia
- Ictericia prematuro
- Anemia del prematuro
- Apnea primaria
- Hipotermia
- Membrana hialina
- **DISPLASIA BRONCOPULMONAR**
- Hernia umbilical
- Sepsis clínica/analítica tardía
- Hemangioma
- Alergia a proteínas de la leche de vaca

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO



Periodo de máxima morbilidad respiratoria los dos primeros años de edad.



La clínica que más frecuentemente persiste son la tos y las sibilancias, desapareciendo normalmente antes de la adolescencia.



La función pulmonar puede permanecer alterada en la edad adulta.

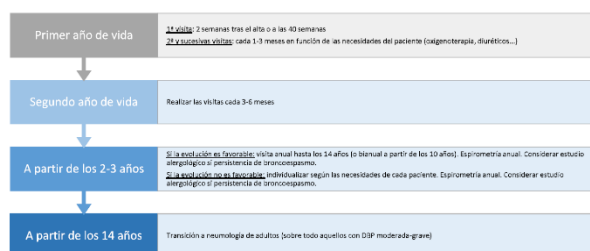


La alteración del neurodesarrollo es más frecuente en los niños con DBP que en el resto de pretérminos.



También pueden desarrollar HTP e HTA durante el seguimiento.

SEGUIMIENTO



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Izquierdo Macián MI, López Andreu JA, Morcillo Sopena F. Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la AEP: Neonatología; Displasia Broncopulmonar. [monografía en Internet]. Asociación Española de Pediatría; 2008. [acceso 1 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/33.pdf>.
- ² Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network Pediatrics. 2010; 126: 443-56.
- ³ Isamaya T, Lee SK, Mori R, Kusada S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. Pediatrics. 2012; 130: e957-65.
- ⁴ Hentze TI, Hansen BM, Jonsbo F, Greisen G. Chronic lung disease in a cohort of children born before the 28th gestational week. Incidence and etiological factors. Ugeskr Laeger. 2006; 168: 2243-7.
- ⁵ Bancalari E, Claure N, Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol. 2003; 8:63-71.
- ⁶ Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967; 276:357-68.
- ⁷ Jobe AH. The new BPD. Neo Reviews. 2006; 7:e531-45.
- ⁸ Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Annu Rev Physiol. 2005; 67:623-61.
- ⁹ Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:1333-46.
- ¹⁰ Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. Pediatrics. (1999); 103:759-65.
- ¹¹ Kinsella J, Greenough A, Abman S. Bronhcopulmonary dysplasia. Lancet. 2006; 367:1421-31.
- ¹² Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. Sem Perinatol. 2006; 30:164-70.
- ¹³ Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very low birthweight infants. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208:115.e1-9.
- ¹⁴ Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3:CD004454.
- ¹⁵ Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA. 2011; 306:2348-58.

-
- ¹⁶ Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero D. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371:75-84.
- ¹⁷ Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009; 123:1314-9.
- ¹⁸ Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom Bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996; 97: 210-15.
- ¹⁹ Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol*. 2002; 7:259-74.
- ²⁰ Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009; 123:1124-31.
- ²¹ Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2002; 140:171-6.
- ²² Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two births cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012; 345:e7976.
- ²³ Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol*. 2008; 28:420-6.
- ²⁴ Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very low birth weight infants. *N Engl J Med*. 2007; 356:2165-75.
- ²⁵ Palmer KG, Kronsberg SS, Barton BA, Hobbs CA, Hall RW, Anand KJ. Effect of inborn versus outborn delivery on clinical outcomes in ventilated preterm neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *J Perinatol*. 2005; 25:270-5.
- ²⁶ Warner B, Musial MJ, Chenier T, Donovan E. The effect of birth hospital type on the outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004; 113:35-41.
- ²⁷ Mokres LM, Parai K, Hilgernforff A, Ertsey R, Alvira CM, Rabinovitch M, et al. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lung of newborn mice. *Am J Physiol*. 2010; 298:23-5.
- ²⁸ Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005; 147:786-90.
- ²⁹ Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009; 124:e439-49.

-
- ³⁰ Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Noninvasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347:f5980.
- ³¹ Szymankiewicz M, Hodgman JE, Siassi B, Gadzinowski J. Mechanics of breathing after surgical ligation of patent ductus arteriosus in newborns with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 2004; 85:32-6.
- ³² Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88:F464-6.
- ³³ McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics*. 2008; 121:945-56.
- ³⁴ Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013; 37:102-7.
- ³⁵ Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics*. 2010; 125:1031-41.
- ³⁶ Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999; 340:1962-8.
- ³⁷ Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4: CD002311.
- ³⁸ López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías M, Silny J, et al. Twenty-four hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics*. 2006; 118:e299-308.
- ³⁹ Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NIH Workshop summary: bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1723-9.
- ⁴⁰ Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161:1082-7.
- ⁴¹ Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116:1353-60.
- ⁴² Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2003; 23:451-6.
- ⁴³ Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. NICHD Neonatal Research Network: Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004; 114:1305-11.

-
- ⁴⁴ Ryan RM. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification. *J Perinatol.* 2006; 26:207-9.
- ⁴⁵ Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care.* 2009; 54:1252-62.
- ⁴⁶ Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr.* 2013; 79:262.e1-6.
- ⁴⁷ Claure N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92:F508-12.
- ⁴⁸ Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007; 357:1946-55.
- ⁴⁹ Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41:703-8.
- ⁵⁰ Clouse BJ, Jadcherla SR, Slaughter JL. Systematic review of inhaled bronchodilator and corticosteroid therapies in infants with bronchopulmonary dysplasia: implications and future directions. *PLoS One.* 2016; 11:e148-88.
- ⁵¹ Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD001817.
- ⁵² Figueras Aloy J, Quero J, Domenech E, Lopez Herrera MC, Izquierdo I, Losada A, et al. Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *An Pediatr.* 2005; 63:357-62.
- ⁵³ Patria MF, Tagliabue C, Longhi B, Esposito S. Influenza vaccination in children at high risk of respiratory disease. *Ther Adv Vaccines.* 2013; 1:21–31.
- ⁵⁴ CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years and adults aged 19 years and older. United States. 2013; 62 (Suppl 1).
- ⁵⁵ Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatal.* 2014; 106:337-47.
- ⁵⁶ Martin RJ, Fanaroff AA. The preterm lung and airway: Past, present, and future. *Pediatr Neonatal.* 2013; 54:228-34.
- ⁵⁷ Filbrun AG, Popova AP, Linn MJ, McIntosh NA, Hershenson MB. Longitudinal measures of lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46:369-75.
- ⁵⁸ Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2004; 144:799-803.
- ⁵⁹ Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Amstrong MA, Lieu TA. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics.* 1999; 104:894-9.

-
- ⁶⁰ Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmlaar EF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2007; 150:256-61.
- ⁶¹ Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: A prospective controlled study. *J Pediatr*. 1998; 133:188-92.
- ⁶² Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ*. 1993; 306:817-20.
- ⁶³ Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsen KH. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: A regional cohort study. *Acta Paediatr*. 2004; 93:1294-1300.
- ⁶⁴ Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 37:43-9.
- ⁶⁵ Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1178-84.
- ⁶⁶ Kyun Kim D, Hee Choi S, Yu J, Yoo Y, Kim B, Yull Koh Y. Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate in preschool children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41:538-43.
- ⁶⁷ Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:68-72.
- ⁶⁸ Kilbride H, Gelatt M, Sabath R. Pulmonary function and exercise capacity for ELBW survivors in preadolescence: Effect of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 2003; 143:488-93.
- ⁶⁹ Smith LJ, Van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald A. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics*. 2008; 122:e287-93.
- ⁷⁰ Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; CD001146.
- ⁷¹ Trittman JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2013; 172:1173-80.
- ⁷² Shepherd EG, Knupp AM, Welty SE, Susey KM, Gardner WP, Gest AL. An interdisciplinary bronchopulmonary dysplasia program is associated with improved neurodevelopmental outcomes and fewer rehospitalizations. *J Perinatol*. 2012; 32:33-8.
- ⁷³ Hayes D, Meadows JT, Murphy BS, Feola DJ, Shook LA, Ballard HO. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care. *Prim Care Respir J*. 2011; 20:128-33.
- ⁷⁴ Ghanta S, Tropea K, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013; 37:115-23.

⁷⁵ Ng G, Da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 6:CD003214.

⁷⁶ Tropea K, Christou H. Current pharmacological approaches for prevention and treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Int J Pediatr.* 2012; 598606.

⁷⁷ Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2013; 37:124-31.

⁷⁸ Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Salcedo Posadas A, Callejón Callejón A, Mesa Medina O, Vilella Sabaté M, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Marzo de 2015.

⁷⁸ Fienady VJ, Gray PH. Chest physiotherapy for preventing morbidity in babies being extubated from mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2:CD000283.