

Protocolo de actuación en pacientes con Displasia Broncopulmonar/Enfermedad Pulmonar Crónica I.

Echeverría M, González F, Riaño B, Blanco D, Rodríguez R, Salcedo A.

**Unidad de Enfermedad Pulmonar Crónica secundaria a Patología Neonatal.
Sección Neumología Pediátrica, Servicio Neonatología, Servicio Pediatría.
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid**

Publicado en Acta Pediátrica Esp 2007; 65: 373-6

Resumen

La enfermedad pulmonar crónica de la infancia *versus* displasia broncopulmonar constituye un grupo heterogéneo de enfermedades respiratorias cada vez más frecuentes en nuestro medio debido, principalmente, a una mayor supervivencia de los recién nacidos de extremado bajo peso. Es una patología multisistémica muy compleja cuya etiopatogenia multifactorial, cuadro clínico variado con participación de diferentes aparatos y sistemas, así como muy diversas posibilidades diagnósticas y terapéuticas deberán ser conocidas en profundidad para un buen control de esta enfermedad. Por ello, se requiere de un seguimiento individualizado y un abordaje multidisciplinar, en el que se hace necesaria la implantación de un programa bien estructurado de intervención y seguimiento.

El objetivo de este trabajo es exponer los principales problemas asociados a los pacientes con enfermedad pulmonar crónica de la infancia/displasia broncopulmonar así como elaborar un plan de actuación tras el alta del servicio de neonatología.

Palabras clave:

Displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar cronica de la infancia, prematuridad, prevención.

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia vs. chronic lung disease of infancy constitutes an heterogeneous group of respiratory diseases increasingly frequent in our environment due mainly to a greater survival of newborn of very low weight. It is a very complex multisystemic disease with multifactorial etiology and pathogenesis, changed clinical pictures with participation of different organs and systems as well as very diverse diagnostic and therapeutic possibilities will have to be known in depth for a good control of this disease. For that reason, an individualized follow-up and a multidiscipline boarding is required in which the implantation of a well structured program of intervention and control becomes necessary.

The objective of this article is to expose the main problems associated with the patients with bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease in infancy, as well as to elaborate a performance plan after discharge from the neonatology service.

Key Words

Bronchopulmonary dyplasia, chronic lung disease of infancy, premature, prevention.

Introducción

La enfermedad pulmonar crónica de la infancia (EPC) *versus* displasia broncopulmonar (DBP) constituye un heterogéneo grupo de enfermedades respiratorias que comienzan ya en el período neonatal o incluso antes, en la etapa intrauterina.

Generalmente ocurre en niños con bajo peso al nacimiento, más frecuentemente en menores de 1500 gramos y especialmente en aquellos con menos de 1000 gramos. Sin embargo, cualquier trastorno que produce un daño en el pulmón y requiere ventilación mecánica con presión positiva y altas concentraciones de oxígeno en las primeras semanas de vida, exista o no prematuridad, puede predisponer al niño al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica/displasia broncopulmonar. De esta forma, puede ser secundaria a enfermedad de membrana hialina, distres respiratorio del adulto, sepsis neonatal, neumonía, síndrome aspirativo, síndrome de aspiración meconial, hipertensión pulmonar, hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática....

El concepto de EPC/DBP como enfermedad multisistémica es de gran interés en el seguimiento de enfermos con esta patología y deberá ser tenido en cuenta en todo momento para un buen control de la enfermedad.

Definición

La displasia broncopulmonar (DBP) es la causa más frecuente de morbilidad respiratoria en el niño pretérmino que sobrevive a los 28 días de vida. Desde que fuera descrita por primera vez en 1967 por Northway, los criterios para definir las DBP han ido variando a lo largo de los años(1-7) (Tabla 1).

La última clasificación ha sido en 2001 en una conferencia de consenso, proponiéndose una serie de modificaciones según la edad gestacional de los niños y evaluándolos en momentos diferentes; así se clasificaría la enfermedad en leve, moderada y grave(8) (Tabla 2). Esta nueva clasificación no tiene en cuenta los cambios radiológicos por los problemas de interpretación que puedan tener, y se vuelve a utilizar de nuevo el término de DBP en lugar del de enfermedad pulmonar crónica, que parece ser más específico de la patología del prematuro.

Patogénesis

La patogénesis de la EPC/DBP es multifactorial e íntimamente relacionada con la edad gestacional, ya que si las lesiones tienen lugar muy precozmente, durante la fase

sacular (28-35 sem), o posteriormente, durante la fase de alveolarización (sem 36-2 años de edad) las consecuencias van a ser diferentes.

Anatomopatológicamente se caracteriza por una simplificación de la estructura alveolar, una configuración dismórfica e hipoplásica de la capilarización y una fibroproliferación intersticial variable. Estos cambios histopatológicos traducen una parada en el desarrollo alveolar. También existen, en otros casos, fibrosis extensa de las vías aéreas y daño vascular y alveolar.

A continuación describimos los factores más influyentes en la patogénesis de la EPC/DBP.

1.-Daño pulmonar

-Inmadurez pulmonar: se considera actualmente uno de los factores más importantes en la génesis de la patología pulmonar en grandes pretérminos debido a una alteración del crecimiento y desarrollo alveolar en el pulmón extrauterino. De aquí se extrae el concepto de la “nueva displasia broncopulmonar” en contraposición a la DBP clásica en la que priman la fibrosis y la proliferación celular.

-Inflamación: Sola o asociada con infección

La presencia de infección materna, especialmente corioamnionitis (9,10), parece asociarse con un riesgo aumentado de EPC/DBP, ya que se han encontrado altos niveles de citoquinas inflamatorias en sangre de cordón y líquido amniótico de madres con niños que desarrollaron esta enfermedad. Las infecciones prenatales por citomegalovirus (11) y la colonización cervical materna por *Ureaplasma urealyticum* (12,13) se han asociado con un incremento de EPC/DBP.

La respuesta inflamatoria causante de lesión pulmonar podría ser desencadenada por otros factores no infecciosos como el incremento de flujo pulmonar provocado por la persistencia ductal o por sobrecarga de fluidos, especialmente en niños con bajo peso al nacer. La asociación de sepsis y la persistencia del ductus durante el primer mes de vida son importantes factores concurrentes para el desarrollo de esta entidad clínica.

Parece que los prematuros con niveles bajos de cortisol en la primera semana presentan una respuesta inflamatoria pulmonar aumentada, que podría dar lugar al desarrollo de EPC/DBP.

-Toxicidad del oxígeno: el niño prematuro tiene poco desarrollados los sistemas antioxidantes (catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa principalmente), y por tanto, tienen más riesgo de ser dañados por los radicales libres de oxígeno.

-Barotrauma/volutrauma: la ventilación mecánica puede causar afectación pulmonar mediante la liberación de factores inflamatorios.

2- Factores genéticos

Parecen tener cada vez más importancia existiendo múltiples investigaciones en este sentido. La raza, el sexo, y la dotación genética molecular, por expresión de factores de crecimiento fibroblástico implicados en la expresión y regulación de genes relacionados con la respuesta antioxidante pulmonar que pueden mediar el daño pulmonar o de genes que codifican proteínas multifuncionales o genes que intervienen en la diferenciación del sistema surfactante relacionados con las proteínas SP-A, SP-B y SP-C, es posible que puedan influir en la buena o mala evolución de enfermos con DBP (14-16).

3.-Déficit nutricional

Estos niños presentan dificultades para la alimentación, por lo que podrían presentar déficit de ciertos nutrientes o elementos implicados en la regulación de factores antioxidantes que podrían favorecer el desarrollo de EPC/DBP. Hasta el momento sólo se ha demostrado la asociación entre la suplementación nutricional con vitamina A intramuscular y la disminución en la incidencia de DBP (17).

Problemas asociados

1.-Vías aéreas

La estenosis subglótica secundaria a la intubación traqueal (1.75-8%) es muy frecuente y origina estridor y llanto afónico. También existen con relativa frecuencia obstrucción de la vía aérea superior e inferior causantes de episodios de cianosis, sibilancias y atelectasias recurrentes(18).

2.-Trastornos de la estructura y el patrón de sueño

Existe en estos pacientes fragmentación del sueño y disminución de los periodos de sueño REM. Además existe hipoxemia durante el sueño debido a asincronía de los movimientos toracoabdominales, obstrucción de la vía aérea y alteración de la mecánica pulmonar, a pesar de tener saturaciones >94% durante la vigilia (19).

3.-Patología cardiovascular

Ocurre en niños con EPC/DBP grave. La hipertensión pulmonar/cor pulmonale son signos de mal pronóstico y aparecen entre los 2-4 meses. También puede coexistir hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda, que suelen ser transitorias, no persistiendo más allá de los 10 meses de vida (20,21).

4.-Patología renal

Debido a múltiples factores, inmadurez renal, y sobre todo al uso de diuréticos, se producen nefrocalcinosis o nefrolitiasis. La mayoría son asintomáticas, resolviéndose espontáneamente prácticamente en la mitad de los casos (22).

5.- Patología neurológica

No está bien aclarado, pero hay estudios que sugieren que niños con EPC/DBP tienen un peor desarrollo neurológico entre los 3 y 15 años, independientemente de otros factores (23).

6.-Nutrición

Los niños con EPC/DBP tienen una curva de desarrollo ponderoestatural más lenta en relación a otros niños prematuros sin la misma, debido al escaso aporte de nutrientes y al gasto energético aumentado en relación a la afectación de diferentes órganos y sistemas anotada previamente, a la restricción de líquidos, alteración en la deglución, fatiga durante las tomas o a la frecuente presencia de reflujo gastroesofágico.

Bibliografia

- 1.-Northway WH, Rosen RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- 2.-Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95:819-23.
- 3.-Bureau of Maternal and Child Health Resources. Guidelines for the care of children with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1989;6(suppl 3); 3-4.
- 4.-Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.
- 5.-Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox D, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-32.
- 6.-Sinkin RA, Cox C, Phelps DA. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection for clinical trials. *Pediatrics* 1990;86:728-36.
- 7.-Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9.
- 8.- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K; 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;116:1353-60.
- 9.-Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol* 1997;83:1307-17.
- 10.- Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994;93:712-8.
11. Sawyer MH, Edwards DK, Spector SA. Cytomegalovirus infection and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am J Dis Child* 1987;141:303-5.

12. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT, Rudd PT, Canupp KC, Stagno S. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very low- birth-weight infants. *Lancet* 1988;2:240–5.
- 13.-Jonsson B, Rylander M, Faxelius G. *Ureaplasma urealyticum*, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr* 1998;87:1079-84.
- 14.- Rova M, Haataja R, Marttila R, Ollikainen V, Tammela O, Hallman M. Data mining and multiparameter analysis of lung surfactant protein genes in bronchopulmonary dysplasia. *Hum Mol Genet* 2004;13:1095-104.
- 15.-Parton LA, Strassberg SS, Qian D, Galván-Parton PA, Cristea IA. The genetic basis for bronchopulmonary dysplasia. *Front Biosci* 2006; 11:1854-60.
- 16.-Clark H, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:271-82.
- 17.- 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.
- 18.-Gaynor EB, Danoff SF. The role of gentle ventilation in prevention of subglottic stenosis in newborn. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:701-6.
19. Nagaraj HS, Shott R, Fellows R, Yacoub U. Recurrent lobar atelectasis due to acquired bronchial stenosis in neonates. *J Pediatr Surg* 1980;15:411–5.
- 20.-Bush A, Busst CM, Knight WB, Hislop AA, Haworth SG, Shinebourne EA. Changes in pulmonary circulation in severe bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1990;65:739-45.
- 21.- Alagappan A, Mallory MH. Systemic hypertension in very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Am J Perinatol* 1998;15:3-8.
22. Narendra A, White MP, Rolton HA, Alloub, Wilkinson G, McColl JH, Beattle J. Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001;85:207-13.
23. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378–84.
- 24.- Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, Kleinman R, Klijanowicz A, Martinez F, Ozdemir A, Panitch HB, Nickerson B, Stein MT, Tomezsko J, Van Der Anker J; American Thoracic Society. Statement on the care

of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:356-96.

25.-Gappa M, Pillow JJ, Allen J, Mayer O, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: lung and chest-wall mechanics. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:291-317.

26.-Allen JL, Panitch HB. Lung function testing: chronic lung disease of infancy. *Pediatr Pulmonol* 2001;23:138-40.

27.- Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia. Long term follow up. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 189-91.

28.- Abman SH, Groothuis JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia: current issues. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:277–315.

29.-Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, Debillon T, Kieffer F, Magny JF. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr*. 1998;157:926-31.

30.-Saigal S, Stokopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics* 2001;108:407-15.

31.-Ford GW, Doyle LW, Davis NM, Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:778-84.

Tabla 1. Definiciones de Displasia Broncopulmonar

- Necesidad de O₂ suplementario a los 28 días de edad posnatal, anomalías persistentes en la radiografía de tórax y taquipnea-retracción-crepitantes (Bancalari, 1979).
- Necesidad de O₂ suplementario a las 36 s de edad postconcepción (Shennan, 1988).
- Ventilación a presión positiva al menos 3 días durante las dos primeras semanas de vida, signos clínicos de afectación respiratoria y necesidad de O₂ > 28 días de vida para mantener PaO₂ > 50 mmHg y hallazgos característicos en la radiografía de tórax (Maternal and Child Health Bureau, 1989).
- Requerimientos de O₂ a los 28 días de vida en recién nacidos <1500 grs (Avery, 1987 y Sinkin, 1990).
- Consenso NIH (Jobe y Bancalari, 2001). Ver tabla 2.

Tabla 2. Clasificación DBP. Consenso NIH (AJRCCM 2001)

DIAGNOSTICO DE DBP (el paciente debe haber recibido oxigenoterapia con $FiO_2 > 21\%$ durante al menos 28 días):

- Niños de EG < 32 semanas: a las 36 sem de EGc o en el momento del alta
- Niños de EG > 32 semanas: >28 días pero < 56 días de edad cronológica o en el momento del alta

	EG < 32 sem	EG > 32 sem
DBP Leve	Respiración con aire ambiente a las 36 sem de EGc o al alta	Respiración con aire ambiente durante 56 días de edad postnatal o al alta
DBP Moderada	Necesidad* de $O_2 < 30\%$ a las 36 sem de EGc o al alta	Necesidad* de $O_2 < 30\%$ a los 56 d de edad postnatal o al alta
DBP Grave	Necesidad* de $O_2 > 30\%$ y/ó presión positiva (PPV ó CPAPn) a las 36s de EGc o al alta	Necesidad* de $O_2 > 30\%$ y/ó presión positiva (PPV ó CPAPn) a los 56 d de edad postnatal o al alta

Abreviaturas: EGc: edad gestacional corregida. CPAPn: presión positiva nasal continua en la vía aérea (*nasal continuous positive airway pressure*), PPV: ventilación a presión positiva (*positive-pressure ventilation*).

* La necesidad de oxígeno se debe evaluar mediante un TEST DE REDUCCIÓN DE O_2 : Para ello pondremos al niño en posición supina 30 min tras la toma y con sus necesidades de oxígeno habituales. Medimos su situación basal: FC, FR, $SatO_2$, apneas y bradicardias durante 15 minutos. Si la $SatO_2$ es $>90\%$ con $FiO_2 < 30\%$, comenzamos a disminuir durante 5 minutos FiO_2 2%/0,1-0,5L/min hasta 21% (fase de reducción) y observamos durante 30 minutos, para volver posteriormente a la situación basal.

Se considera fracaso de la reducción si:

- SatO₂ 80 - 89 % durante > 5 min

- SatO₂ < 80% durante > 15 seg

Efectos adversos : -Apnea (cese de resp > 20 seg)

-Bradycardia (FC <80 lpm > 10 seg)

-Incremento > 5% de las necesidades de O₂ después de 1 hora tras el regreso a la situación basal.