ACTUALIZACIÓN EN DISPLASIA BRONCOPULMONAR

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA UPDATE

Dra. M. Ester Pizarro¹, Dra. M. Angélica Oyarzún²

1. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Instructor adjunto, Departamento Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Departamento Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia is one of the most common pediatric chronic lung diseases. In the recent decades the advances made in perinatal care and the increase survival of extreme preterm have shown an overall change in the characteristics of this disease giving rise to the concept of new dysplasia. In the development of the disease is essential the exposure of the immature lung to various factors such as nutritional deficiency, pre and post-natal infections, persistent ductus arteriosus, and genetic susceptibility. This article reviews the most important characteristics of this disease, treatment and follow-up.

Keywords: prematurity, bronchopulmonary dysplasia, therapy, prognosis, palivizumab

RESUMEN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las enfermedades pulmonares crónicas frecuentes en pediatría. Los avances experimentados en las últimas décadas en cuidados perinatales y la sobrevida de prematuros cada vez más extremos han demostrado un cambio global en las características de esta enfermedad dando lugar al concepto de nueva displasia, en cuyo desarrollo son fundamentales la exposición del pulmón inmaduro a diversos factores como deficiencia nutricional, infecciones pre y post-natales, ductus arterioso persistente, y susceptibilidad genética. El presente artículo revisa las características más relevantes de esta patología, su enfrentamiento global, manejo y seguimiento ambulatorio.

Palabras clave: prematuridad, displasia broncopulmonar, terapia, pronóstico, palivizumab

DEFINICIÓN CLÍNICA

Enfermedad pulmonar crónica de inicio en edad neonatal, caracterizada por dependencia de oxígeno por un período mayor a 28 días, producida por exposición del pulmón inmaduro del prematuro a diversas noxas perinatales.

DEFINICIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Descrita por Northway en 1967, la DBP clásica se caracteriza por compromiso marcado de la morfología pulmonar, con fibrosis alveolar, atelectasias y áreas hiperinsufladas. La vía aérea pequeña presenta disminución de su calibre, metaplasia escamosa, hipertrofia muscular, edema y fibrosis. Además se observa remodelación de las arterias pulmonares y disminución de la alveolarización (1,2).

Tras los avances en cuidados neonatales y aumento en la sobrevida de recién nacidos de muy bajo peso se observó un cambio en las características de la enfermedad, denominándose "nueva DBP". Esta se caracteriza por un daño pulmonar más homogéneo, con escasos cambios fibroproliferativos en parénquima y daño leve de la vía aérea con engrosamiento muscular. Las características fundamentales son una reducción general en la cantidad de alvéolos, los que además son de mayor tamaño asociado a un menor número y dismorfia arterial (3,4).

Correspondencia:

Dra. María Ester Pizarro.
Pontificia Universidad Católica.
Lira 85, Santiago Chile.
mepizar@med.puc.cl

INCIDENCIA Y LETALIDAD

Los avances en terapia neonatal han conseguido disminuir la incidencia de DBP en RN de 1500 gr o más al nacer, sin embargo la sobrevida de prematuros de menos de 1000 gramos ha aumentado, lo que ha condicionado un aumento de la DBP en forma global.

La incidencia de DBP referida en la literatura extranjera varía ampliamente, lo que depende fundamentalmente del adecuado uso de la definición de DBP, si se consideran todos los prematuros o solo los sobrevivientes de cada centro, así como el acceso al uso de surfactante pulmonar y niveles de oxigenación considerados.

En los distintos centros del NICH/NHNB de USA, la DBP varió entre 3 y 43% en los prematuros de 500 – 1500 gr al nacer (5). Datos publicados por el grupo colaborativo NEOSUR describen en una población de 1825 recién nacidos de muy bajo peso al nacer (500 -1500 gramos al nacer) una incidencia de DBP de 24,4% (entre 2000-2003) (6). En Chile en el periodo comprendido entre los años 2000 y 2004 nacieron 9716 niños < 32 semanas y/o < de 1500 g (0.99% de los RN vivos en el periodo). La sobrevida global aumentó de 70 % a 76 % durante este periodo, especialmente en el tramo entre los 750 a 999gramos, en el cual aumentó de 58% a 70%. En el periodo descrito la incidencia global de DBP en Chile fue 33% en < 32 semanas fluctuando entre 67 % a las 23 semanas y 8 % a las 31 semanas. Durante este periodo aumentó la DBP desde un 29% a 33%. Un 9 % de los niños displásicos falleció antes del alta de Neonatología. El 15 % de estos pacientes fallecen durante el primer año de vida, siendo la principal causa de muerte las infecciones respiratorias agudas (IRA), en comparación con los prematuros no displásicos que presentan 1% de mortalidad por IRA (6-8).

ETIOPATOGENIA

Los factores que intervienen en el desarrollo de la DBP son múltiples, siendo fundamental la presencia de un pulmón inmaduro. En la nueva DBP no siempre están presentes mecanismos agresores tradicionalmente relacionados con la DBP clásica como el barotrauma y volutrauma por ventilación mecánica y la administración de altas concentraciones de oxígeno: adquiriendo relevancia factores como la deficiencia nutricional, infecciones pre y post-natales, ductus arterioso persistente, y susceptibilidad genética. Lo anterior condicionaría una respuesta inflamatoria, con

desbalance entre factores pro y anti-inflamatorios. En la nueva DBP el resultado final es una alteración en la vasculogénesis y desarrollo alveolar. (5,9-11).

DIAGNÓSTICO (10):

Requerimientos de oxígeno suplementario por un plazo mayor a 28 días.

CLASIFICACIÓN (10):

Según la edad gestacional al nacer y requerimientos de oxígeno, se clasifica según severidad (Figura 1).

Figura 1. Definición de Displasia Broncopulmonar. Criterios diagnósticos

ESTUDIO COMPLEMENTARIO (5,11-13)

En la Figura 2 se mencionan los exámenes que deben realizarse previo y posterior al alta, como base para el seguimiento.

Figura 2. Estudio complementario

Saturometría arterial de oxígeno:	previo al alta estudio nocturno continuo de 8-12 horas para evaluar niveles de saturación arterial y requerimientos de oxígeno. Controlar saturometría diurna 1 vez al mes. Una vez suspendido el aporte en vigilia repetir estudio nocturno continuo para evaluar suspensión del aporte de oxígeno nocturno.
Radiografía de tórax:	para control y seguimiento en caso de presentar imágenes persistentes o recurrentes.
Ecocardiograma:	en todos los pacientes oxígeno dependientes previos al alta.
Electrolitos plasmáticos:	en todos los pacientes que reciben diuréticos.
Fibrobroncoscopia:	en casos de estridor, tanto congénito como adquirido, estudio de apneas obstructivas; o en casos de atelectasia, enfisema o hiperinsuflación localizada.
Control multidisciplinario:	nutrición, broncopulmonar, oftalmología, cardiología, neurología.

TRATAMIENTO (5,12)

• **Nutricional:** Asegurar un aporte nutricional 140-180 cal/Kg/día. Mantener un aumento ponderal entre 15 a 30 gr/día. En caso de no ser posible administrar alimentación vía oral debe usarse sonda nasogástrica por periodos cortos o gastrostomía para periodos de mayor duración. En cada control debe objetivarse antropometría.

• **Vitaminas y elementos traza:** ACD, hierro, ácido fólico y sulfato de zinc.

• **Calcio:** en presencia de enfermedad metabólica ósea. Dosis 45-90 mg/Kg/día.

• **Oxigenación:** mantener saturación entre 88-92% en los menores de 44 semanas o retina inmadura. En los mayores de 44 semanas o con retina madura se utiliza 93- 95% (13).

• **Diuréticos:** Furosemida, hidroclorotiazida y espironolactona han demostrado mejorar oxigenación y mecánica pulmonar, sin embargo este efecto es de corta duración, y su uso se han asociado a complicaciones como nefrocalcinosis e hipercalcemia. Su uso a largo plazo se ha restringido debido al poco efecto demostrado en supervivencia, duración de la asistencia respiratoria o duración de la administración de oxígeno en pacientes con DBP establecida. La furosemida se utiliza en pacientes con evidencia de congestión pulmonar (14).

• **Broncodilatadores:** Usar solo en caso de necesidad y si se obtiene una buena respuesta clínica. Recomendado en pacientes con demostrado broncoespasmo (15).

• **Teofilinas:** tiene efecto broncodilatador, diurético y efecto en la musculatura diafragmática; pero para obtener respuesta máxima son necesarios niveles cercanos a los niveles de toxicidad.

• **Cafeína:** en pacientes que presentan apneas presenta menos efectos colaterales que teofilina.

• **Kinesioterapia:** Indicada en pacientes hipersecretorios o con atelectasias persistentes.

• **Corticoides inhalatorios:** su uso está recomendado en pacientes que presentan sibilancias recurrentes, que responden a broncodilatadores y con historia familiar de asma y alergia. Utilizar dosis bajas (5,12,15).

RECOMENDACIONES A LOS PADRES ANTES DEL ALTA (7,17)

Es frecuente que durante el primer año de vida tengan infecciones respiratorias graves por lo que es importante su prevención y tratamiento oportuno y de esta manera evitar segundas noxas.

- Lavado de manos
- Promocionar lactancia materna
- No asistir a sala cuna los primeros 2 años de vida
- Evitar contagio de infecciones respiratorias extrafamiliares e intrafamiliares.
- Evitar contaminación intradomiciliaria: TABACO
- Evitar calefacción contaminante.
- Posponer cirugías electivas durante el primer periodo invernal y/o hasta las 50 sem de edad postconcepcional
- Consultar en forma expedita y precoz ante síntomas respiratorios.
- Inmunizaciones: Se recomienda además de Programa Nacional de Inmunizaciones
- Palivizumab (anticuerpos monoclonales para VRS) en RNPT

con DBP durante los primeros 12 meses de vida. Para el segundo año de vida solo se recomienda en aquellos que requieren terapia de soporte (Oxígeno, diuréticos, corticoides, broncodilatadores) los 6 meses previos al inicio de la segunda temporada de VRS. Además se recomienda en prematuros menores a 29 semanas sin DBP menores de un año. Deben recibir 5 dosis intramuscular en los meses de circulación del virus (15mg/kg) (16)

• Vacuna influenza a todos los mayores de 6 meses y a todos los contactos.

COMPLICACIONES (12)

• **Hipoxemia:** Los momentos en los que presentan mayor riesgo de hipoxemia son durante el sueño, especialmente sueño REM, y durante la alimentación.

• Saturaciones de oxígeno $\geq 93\%$ con oxígeno suplementario demuestran mejor crecimiento, menos eventos asociados a hipoxemia, reducción de la presión de arteria pulmonar y resistencia de la vía aérea y menor incidencia de muerte súbita, hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

• **Retraso del crecimiento:** en pacientes con DBP puede deberse a:

• Ingesta inadecuada ya sea por dificultad respiratoria, restricción de volumen, trastorno de deglución, esofagitis por RGE.

• Hipoxemia

• Gasto energético aumentado por aumento del trabajo respiratorio o por uso de medicamentos.

• **Obstrucción vía aérea periférica:** puede presentar episodios recurrentes de sibilancias. Requieren uso de bronco- dilatadores en forma habitual y en casos seleccionados corticoides inhalados.

• **Obstrucción vía aérea central:**

• Traqueomalacia, broncomalacia

• Estenosis traqueal y granulomas traqueales secundarios a intubación.

• Daño post intubación: Estenosis subglótica, quistes laríngeos, lesiones de cuerdas vocales.

• **Alteraciones del desarrollo neurológico:** el riesgo es inversamente proporcional a la edad gestacional.

• Déficit visual y auditivo

• Retraso desarrollo sicomotor

• Parálisis cerebral

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO (17-19)

• **Neurológico:**

• Neurosensorial: presentan parálisis cerebral en forma más frecuente, OR 1.66. Además presentan alteraciones motoras gruesas y finas; alteraciones auditivas y visuales.

• Cognitivo: Presentan retraso del desarrollo psicomotor con el doble de frecuencia que pacientes sin DBP.

• Presentan problemas de atención hasta en un 59%, y síndrome de déficit atencional e hiperactividad hasta un

15% (el doble que la población general).

- Alteraciones del lenguaje, de memoria y aprendizaje se presentan en mayor porcentaje versus pacientes prematuros sin DBP.

- **Respiratorio:**

- Presentan un alto índice de hospitalización por causa respiratoria durante los 2 primeros años de vida, con 53% en pacientes con DBP versus un 26% en lactantes prematuros sin DBP. Durante el primer año de vida el 50% se hospitaliza y el 37% durante el segundo año de vida. Las estadías hospitalarias son además más largas, con periodos >31 días en 12% de los pacientes con DBP versus 5% en prematuros sin DBP; y múltiples rehospitalizaciones en 26% de los paciente con DBP versus 5% en los lactantes prematuros sin este antecedente.

- Pacientes con DBP clásica presentan obstrucción de vía aérea de distinta magnitud hasta en un 25% de ellos, episodios de sibilancias, infecciones respiratorias (incluyendo neumonía), limitación para realizar ejercicio uso de medicamentos por largo plazo y cambios crónicos en radiografía de tórax.

- En pacientes con nueva DBP se observa disminución del VEF1 en los casos de DBP moderada/severa y alteraciones en TAC de tórax, que se correlacionan con la duración de terapia con oxígeno.

- No se ha demostrado aumento de la prevalencia de asma en este grupo, pero si una tendencia.

- En el seguimiento a largo plazo se observa mejoría de función pulmonar en los primeros años de vida y disminución a los 18 años mayor a lo esperado lo que sugiere declinación más rápida de la función pulmonar a lo largo de la vida.

PREVENCIÓN (5,12)

- Prevención del parto prematuro
- Corticoides prenatales: disminuyen mortalidad, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, necesidad de soporte ventilatorio, hospitalización en UCI.
- Reanimación con FiO2 y presión controladas
- Surfactante precoz antes de las 2 horas de vida: disminuye el riesgo de daño pulmonar agudo (neumotórax y enfisema intersticial), mortalidad neonatal y DBP.
- Ventilación mecánica "gentil" (tiempo inspiratorio corto, presión inspiratoria mínima, presión final de espiración baja), hipercapnia permisiva
- Restricción hídrica y adecuada nutrición: estudios randomizados controlados demuestran disminución significativa de ductus arterioso persistente (DAP) y de enterocolitis necrotizante. En pacientes dependientes de ventilación mecánica se sugiere aporte de 110-130 ml/Kg/día y en etapa de recuperación de crecimiento 140-150 ml/Kg/día.
- Detección y cierre precoz de DAP
- Detección y tratamiento precoz de infecciones sistémicas y pulmonares
- Vitamina A: En menores de 1500 grs. se asocia a disminución de mortalidad y requerimientos de oxígeno a los 28 días de vida y disminución de requerimientos de oxígeno a las 36

semanas de edad postconcepcional en los menores de 1000 grs.

- Oxígeno controlado: niveles de oxígeno altos se asocian a retinopatía, mayor probabilidad de neumonía y mayor tiempo de uso de oxígeno en domicilio.

CONCLUSIÓN

La displasia broncopulmonar es aún una enfermedad frecuente en recién nacidos prematuros. Las medidas preventivas tanto pre-parto como dentro del manejo neonatal están claramente establecidas. Actualmente en nuestro país se cuenta con programa domiciliario para oxigenoterapia, y la administración de palivizumab previo a la temporada del VRS. Los tratamientos específicos como los diuréticos, esteroides y broncodilatadores deben ser utilizados individualmente en cada caso y con precaución.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. . Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276:357-368
2. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S y cols. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. An Pediatr (Barc) 2013; 79:262
3. Linares M. La nueva displasia broncopulmonar del punto de vista del neumólogo pediatra. Neumol Pediatr 2015;10; 111-113
4. Merritt T, Deming D, Boynton B. The "new" bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:345-357
5. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. Sem Perinatol 2006;30:164-170
6. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C y cols. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J) 2006;82:15-20
7. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Displasia Broncopulmonar del Prematuro. Santiago:MINSAL,2009.web.minsal.cl/portal/url/item/721fc45c974a9016e04001011f0113bf.pdf
8. Informe técnico: Recién nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional. Sistema nacional de servicios de salud de Chile. Quinquenio 2000-2004. www.prematuros.cl
9. Kinsella J, Greenough A, Abman S. Bronhcopulmonary dysplasia. Lancet 2006;367:1421-1431
10. Jobe A, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD workshop summary. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-1729
11. Bancalari A. Actualización en presentación y patogénesis de la displasia broncopulmonar. Rev Chil Pediatr 2009;80:213-224

12. Palomino M, Morgues M, Martinez F. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in Chile. *Early Human Development* 2005; 85, 143-149
13. Ola Didrik Saugstad, Dagfinn Aune. Optimal Oxygenation of Extremely Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Oxygen Saturation Target Studies. *Neonatology* 2014;105:55-63
14. Stewart AB, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.
15. Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2
16. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014;134:415-420
17. Greenough A. Long term respiratory outcomes of very premature birth (<32 weeks). *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:73-6
18. Pérez G, Navarro M. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y largo plazo. *An Pediatr (Barc)* 2010, 72: 79e1-79e16
19. Doyle L, Anderson P. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:391-395