

## Enfermedad pulmonar crónica del recién nacido

Pezzotti y Rentería MA<sup>1</sup>, Torres-Rodríguez A<sup>2</sup>

### Resumen

Este artículo hace un recuento de los aspectos más relevantes de clínica, fisiopatología, elementos radiológicos de diagnóstico y estrategias de tratamiento de la insuficiencia respiratoria en recién nacidos que han reducido la enfermedad pulmonar crónica, así como acciones de apoyo básicas en estos pacientes, tales como la administración de líquidos, uso de esteroides, nutrición y varios fármacos con sus referencias bibliográficas.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad pulmonar crónica.

Rev Esp Méd Quir. 2016 Oct;21(4):155-164.

## Chronic Lung Disease in the newborn.

Pezzotti y Rentería MA<sup>1</sup>, Torres-Rodríguez A<sup>2</sup>

### Abstract

This paper resumes the relevant aspects about clinical, pathophysiologic, radiologic diagnostic elements and treatment strategies in respiratory insufficiency in newborns that have reduced chronic lung disease, as well as basic support actions in these patients such as fluid administration, use of steroids, nutrition and several drugs with their bibliographic references.

**KEYWORDS:** chronic lung disease

<sup>1</sup>Pediatra Neonatólogo, Jefe Depto. Pediatría.

<sup>2</sup>Pediatra Neonatólogo, adscrito Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Centro Médico Nacional 20 Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

**Recibido:** 1 junio 2016

**Aceptado:** 2 septiembre 2016

### Correspondencia

Miguel Ángel Pezzotti y Rentería  
docpezzotti@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Pezzotti y Rentería MA, Torres-Rodríguez A. Enfermedad pulmonar crónica del recién nacido. Rev Esp Med Quir. 2016;21(4):155-164.

## FISIOPATOLOGÍA

El daño tisular inicialmente localizado al tejido pulmonar como resultado de la enfermedad pulmonar crónica repercute en el funcionamiento de varios aparatos y sistemas, y en razón al grado de lesión, puede señalar el pronóstico funcional y de supervivencia.

**Aparato respiratorio:** como resultado de la inflamación se produce edema, hiperplasia y metaplasia del epitelio, aumento en la producción de moco y disminución en su depuración formándose atelectasias que se manifiestan en: *disminución de la distensibilidad pulmonar e incremento de la resistencia al flujo ventilatorio*, en una etapa posterior la fibrosis y la persistencia de zonas de atelectasia (aún en aquellos lactantes que ya no son dependientes de oxígeno) producen una *disminución del volumen corriente*, aumento del volumen pulmonar y del espacio muerto. Un fenómeno agregado, la hiperreactividad bronquial, eleva aún más la resistencia de las vías respiratorias. Los efectos medibles de estas alteraciones son: hipoxemia, hipercapnia, aumento del trabajo respiratorio e incremento del gasto calórico

**Aparato circulatorio:** a nivel de la *circulación pulmonar* existen dos mecanismos de daño: en aquellos pretérminos menores de 28 semanas es frecuente la interrupción o disminución de la angiogénesis lo que implica hipertensión arterial pulmonar; en los de mayor edad y desarrollo como consecuencia del proceso inflamatorio y la presencia de radicales libres de oxígeno y fibroblastos se origina proliferación endotelial, con la consecuente hipertensión arterial pulmonar por la elevación de las resistencias vasculares pulmonares. En ambos casos con una marcada respuesta vasoactiva ante eventos que produzcan hipoxia. La participación vascular en la enfermedad pulmonar crónica le confiere a ésta un carácter de severidad y se relaciona con

el incremento en la mortalidad y la presencia de alteraciones cardíacas como consecuencia del bloqueo hemodinámico. *Las alteraciones cardiovasculares* más comunes son hipertrofia biventricular e hipertensión arterial sistémica cuya fisiopatología no se conoce. El compromiso circulatorio desencadena en algunos niños la formación de cortocircuitos vasculares que incrementan la dependencia de oxígeno y representan un dato de mal pronóstico.

## DIAGNÓSTICO

Por los datos vertidos anteriormente se asume que diagnosticar a un recién nacido de pretérmino, o cercano al término, que ha sido tributario de asistencia ventilatoria (antecedente de la casi totalidad pacientes con enfermedad pulmonar crónica) y que una vez resuelto, al menos en teoría su proceso inicial (membrana hialina, causas infecciosas, o quirúrgicas que requieran soporte con ventilación mecánica) persiste con dependencia al ventilador y que además muestra cambios en la imagen radiológica, tenemos elementos para sospechar el inicio de una enfermedad pulmonar crónica. Sin más definiciones "oficiales" el diagnóstico está elaborado. Hemos seleccionado la creada por Jobe y Bancalari en el año 2001, cuya vigencia persiste (**Cuadro 1**).

## Radiológico

La escala de evaluación radiológica para enfermedad pulmonar crónica que se usa con más frecuencia es la diseñada por Weinstein en 1994, y que ofrece un puntaje para su evaluación (**Cuadro 2**). Esta clasificación y otras que han intentado evaluar el grado de avance del padecimiento y relacionarlo al pronóstico, son poco útiles para tales fines. La radiografía de tórax es un auxiliar que nos corrobora la sospecha clínica derivada del comportamiento del paciente y nos ayuda a descartar afecciones concomitantes. En un estudio realizado por Moya en donde se

**Cuadro 1.** Criterios para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar crónica

Tipo de neonato	Edad gestacional < 32 semanas	Edad gestacional ≥ 32 semanas
Evaluación a las	36 semanas de edad corregida o egreso a domicilio (lo que ocurra primero)	56 días de vida o egreso a domicilio (lo que ocurra primero)
Enfermedad pulmonar crónica leve	Administración de oxígeno > 21% por al menos 28 días; respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad corregida	Administración de oxígeno > 21% por al menos 28 días; respirando aire ambiente a los 56 días de vida
Enfermedad pulmonar crónica moderada	< 30% de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida	< 30% de oxígeno a los 56 días de vida
Enfermedad pulmonar crónica severa	≥ 30% de oxígeno o presión positiva continua nasal o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad corregida	≥ 30% de oxígeno o presión positiva continua nasal o ventilación mecánica a los 56 días de vida

Tomado de: Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–29.

**Cuadro 2.** Sistema de evaluación radiológica para enfermedad pulmonar crónica

Grado	Hallazgos radiológicos
1	Infiltrado fino, tenue, poco definido y “como algodón”
2	Infiltrado reticulogranular fino de predominio central
3	Diseminación del infiltrado en campos pulmonares y más grueso
4	Se agregan imágenes quísticas
5	Coexistencia de áreas de condensación e imágenes quísticas mayores
6	Incremento de imágenes quísticas, áreas de condensación sin cambio

Tomado de: Weinstein MR, Peters ME, Sadek M, Palta M. A new radiographic scoring system for bronchopulmonary dysplasia. *Newborn Lung Project. Pediatr Pulmonol.* 1994 Nov; 18(5):284-9.

evaluaron por parte de radiólogos pediatras y un neonatólogo un centenar de radiografías de tórax de recién nacidos con y sin enfermedad pulmonar crónica, el análisis de la interpretación, utilizando la clasificación de Weinstein, mostró uniformidad de criterios únicamente en los grados 1 y 6 de la enfermedad; los intermedios dependen del criterio de quien hace la evaluación. Existen algunos estudios de la práctica de resonancia magnética en estos pacientes, pero creemos que las conclusiones al respecto no

sitúan a este procedimiento como recomendable en este momento para tales efectos.<sup>1,2</sup>

### Marcadores biológicos

Se clasifican en dos grupos: los obtenidos de muestras de aspirado traqueal y los de sangre, suero u orina. La utilidad propuesta para dichos elementos no reside en el sustento diagnóstico sino en poder determinar en etapas tempranas a los posibles candidatos a desarrollar enfermedad pulmonar crónica.

El aspirado traqueal de muestras obtenidas en la primera semana de vida a través de la cánula endotraqueal ha sido cuestionado en relación a su validez por dos razones de peso: no se conocen los estándares de normalidad de estos productos en las condiciones referidas (paciente intubado y sometido a ventilación mecánica) y no es válido tomar muestras iguales en recién nacidos sanos para tener una comparación legítima. Es por demás interesante cómo los investigadores de este problema abordan el proceso desde varios aspectos: demostrar que las citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 en el aspirado traqueal puede ser un predictor de enfermedad pulmonar crónica cuando se eleva durante la primera semana de vida. Por otro lado niveles bajos de

interleucina 10, una citocina antiinflamatoria, se ha relacionado como un indicador de enfermedad pulmonar crónica y un ente regulador del proceso inflamatorio que además desempeña un papel muy importante al estimular el factor endotelial de crecimiento vascular: el factor inhibidor de la migración de macrófagos se encuentra en menor concentración en el aspirado traqueal en los primeros dos días de vida de aquellos neonatos con enfermedad de membrana hialina, intubados y bajo ventilación mecánica, que a la postre desarrollaron enfermedad pulmonar crónica. Desde el punto de vista teórico el enfoque de estos hallazgos es congruente, los elementos proinflamatorios aumentan, los antiinflamatorios disminuyen y aquellos que regulan tienen un funcionamiento insuficiente. La factibilidad de realizarlos como parte del estudio rutinario de estos pacientes depende de que se incremente el número de investigaciones que certifiquen estos hallazgos. Por el momento no pueden ser empleados como elementos que permitan tomar decisiones.<sup>3-5</sup>

Respecto a los marcadores investigados en orina, sangre o suero, los resultados son muy parecidos, muestran un proceso lógico a demostrar, pero los pacientes estudiados son muy escasos para poder demostrar evidencias al respecto. El análisis del *Bombesin-like peptide*, un mediador de aparición temprana relacionado a la detención del desarrollo alveolar y vascular observado en la enfermedad pulmonar crónica parece tener un futuro prometedor. El aumento de su concentración en la orina en los primeros 4 días se ha relacionado con una probabilidad 10 veces mayor de desarrollar enfermedad pulmonar crónica.<sup>6</sup>

### TRATAMIENTO Y MEDIDAS PREVENTIVAS EN EL HOSPITAL

No es adecuado usar el término tratamiento en relación a la enfermedad pulmonar crónica ya que las medidas empleadas son tendientes a

paliar los efectos del proceso en las vías respiratorias y otros sistemas. Las disposiciones que se instituyan en este rubro deben ser evaluadas no sólo en su evidencia, sino en la factibilidad de su cumplimiento en un servicio de cuidados intensivos, en donde la práctica por desgracia tan común de manejar a los pacientes en forma distinta de día a día, y a veces de turno a turno, hace imposible evaluar las acciones que han resultado en beneficio de los pacientes. Si en neonatología pocas acciones están basadas en altos niveles de evidencia la experiencia personal no sustentable da pie a la indicación empírica de fármacos o procedimientos que distan mucho de ser considerados como útiles, pueden citarse: óxido nítrico, cromoglicato de sodio, montelukast, acetilcisteína y nifedipina.

### Asistencia ventilatoria

Cualquier forma de ventilación mecánica es dañina para las vías respiratorias del prematuro. Existen evidencias aplicables al paciente una vez establecido el diagnóstico: a menor tiempo de ventilación menos severidad de la enfermedad pulmonar crónica. La elevación del volumen corriente incrementa el daño pulmonar (volutrauma), así como la presión inspiratoria aunque al parecer en menor grado (barotrauma), mantener una presión positiva al final de la espiración suficiente permite ventilar al paciente con menores volúmenes y evitar hipocapnia, que aumenta el riesgo de daño pulmonar y se involucra en la producción de daño neurológico. Mencionado en una forma muy sencilla se trata de ventilar a un paciente con la menor presión y oxígeno a las vías aéreas para mantener una PaO<sub>2</sub> entre 50 y 70 mmHg, una PaCO<sub>2</sub> entre 35 y 45 mmHg y un pH por arriba de 7.30.

### Medidas preventivas y tendencias

*Evitar incrementos del volumen y presión: 3 momentos en especial: a) al reanimar a un*

neonato en sala de partos; b) al administrarle surfactante; c) durante los aseos rutinarios de la cánula endotraqueal suministrando volúmenes y presiones mayores con el ambú.

*Presión positiva continua nasal:* la aplicación temprana de este sistema a corderos recién nacidos demostró menores indicadores de daño pulmonar que los sometidos a ventilación mecánica.<sup>7</sup>

*Presión positiva continua en la vía aérea temprana en pretérminos de muy bajo peso al nacer:* los reportes de la literatura provenientes de estudios multicéntricos muestran que este procedimiento no reduce (comparándolo con la asistencia ventilatoria y uso de surfactante) las cifras de mortalidad ni la incidencia de enfermedad pulmonar crónica pero muestra algunos beneficios como menos días de asistencia ventilatoria y dependencia de oxígeno; en muchas unidades se utiliza como el método de inicio para apoyo respiratorio, y desde su implementación se puede llegar a algunas conclusiones al respecto:

- a) Es un sistema menos lesivo para las vías respiratorias pero requiere una capacitación del personal y vigilancia estrecha del paciente para detectar oportunamente que la presión positiva continua no es adecuada para ese neonato y cambiar de sistema.
- b) El fracaso de la presión positiva continua a las vías aéreas incrementa en los grupos de menor edad gestacional, que por otra parte en más de 50% de los casos requieren reanimación e intubación desde el nacimiento.
- c) Deben evaluarse en forma individual otros aspectos diferentes a mortalidad y enfermedad pulmonar crónica como persistencia de conducto arterioso, enterocolitis, neumotórax y hemorragia intraventricular.<sup>8,9</sup>

*Ventilación con alta frecuencia:* los resultados en las revisiones sistemáticas no muestran ventajas de este tipo de ventilación sobre el convencional en neonatos de término o cercanos al mismo. En aquellos de menor edad gestacional parece existir una pequeña reducción en la génesis de enfermedad pulmonar crónica; sin embargo no hay aún experiencia suficiente para recomendar su empleo. Algunos reportes mencionan su relación con daño neurológico pero son inconsistentes.<sup>10,11</sup>

### Surfactante pulmonar

Su administración profiláctica ha demostrado ser útil para disminuir la severidad y mortalidad para enfermedad de membrana hialina pero esto no ha repercutido aún en la incidencia de enfermedad pulmonar crónica. La administración como rescate parece tener mayor influencia en la disminución de enfermedad pulmonar crónica, quizá el uso temprano de presión positiva continua y la aplicación posterior de surfactante y ventilación mecánica, en aquellos neonatos que sufren deterioro cuando inician con presión positiva continua, parece establecer una ruta eficaz.<sup>7,12</sup>

### Oxigenoterapia

No existe una determinación de PaO<sub>2</sub> o de SpO<sub>2</sub> que se considere óptima para un prematuro cuyos mecanismos de defensa contra la hiperoxia son inmaduros; la tendencia más que la medición exacta de estos parámetros es evitar procesos que generen ROS. Parece adecuado mantener cifras de PaO<sub>2</sub> menores a 90 mmHg y SpO<sub>2</sub> en 95%.<sup>7,13</sup>

### Manejo de líquidos

Por varios mecanismos existe relación entre la sobrecarga de líquidos y el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, entre los más

importantes agravar el contenido de agua de los pulmones iniciado por el aumento de la permeabilidad alveolar capilar y la fuga de proteínas, su influencia en la persistencia de conducto arterioso y con ello mayores demandas ventilatorias. El uso de diuréticos en esta etapa (primera semana de vida) no disminuye la gravedad de la enfermedad respiratoria ni la incidencia de enfermedad pulmonar crónica y se les menciona como elementos de riesgo para choque hipovolémico o inicio sintomático de persistencia de conducto arterioso. Los conceptos anteriores son aplicables a la administración de coloides y administración de sodio en forma temprana.<sup>14,15</sup>

#### Administración prenatal de esteroides

Aunque su uso se ha diseminado y en ocasiones se emplea sin un adecuado juicio crítico, es útil tener en cuenta algunas observaciones de la literatura: Alan Jobe, que acuñó el término de la "nueva displasia broncopulmonar", refiere la posibilidad de disminución del crecimiento pulmonar secundario a su administración; otros estudios han mostrado en forma diversa que esquemas repetidos de esteroides disminuyen la gravedad del proceso respiratorio neonatal, más que un solo esquema, pero lo relacionan con menor perímetro cefálico y peso. Un metanálisis reciente evidencia que no existe ventaja entre un esquema único comparado con los esquemas repetidos.<sup>16-18</sup>

#### Medidas sugeridas para evitar malnutrición

Iniciar el primer día la nutrición enteral, además de ser un procedimiento de riesgo, dista mucho (en caso de llevarse a cabo sin complicaciones) de cubrir los requerimientos mínimos. Por el contrario, no existe inconveniente en iniciar la nutrición parenteral desde el primer día para evitar acidosis metabólica, hiperamonemia y retención de azoados.

*Nutrición parenteral:* iniciar el primer día de vida considerando líquidos a 80 mL/kg/día, con un incremento de 10 mL por día hasta alcanzar 130 a 150 mL/kg/día al final de la primera semana de vida. Aminoácidos: 2 a 3 g/kg/día para llegar a 4 gramos al final de la primera semana y mientras la nutrición parenteral sea la única fuente de proteínas. Se ha discutido y aún no existe consenso sobre el inicio de lípidos desde el primer día, pero puede diferirse al segundo o tercero a una dosis de 0.5 a 1 g/kg/día, con incrementos iguales cada 2-3 días para llegar a 3 g/kg/día al final de la primera semana. La infusión de glucosa en 4 a 6 mg/kg/min. Hasta alcanzar 10 a 12 a los 7 días, en que se proporcionarán 120 kcal/kg/día. Este esquema debe mantenerse hasta que la alimentación por vía enteral sea de 130 mL/kg/día.

*Nutrición enteral:* deberá iniciarse tan pronto el paciente se encuentre estable y lo ideal es hacerlo con leche humana a través de sonda nasogástrica y comenzando con 10 a 20 mL/kg/día, e incrementos de acuerdo con la tolerancia que pueden ser diarios o cada tercer día hasta alcanzar 120 a 150 mL/kg/día. El paciente con enfermedad pulmonar crónica requiere en ocasiones más de 150 kcal/kg/día para mantener su crecimiento. Es recomendable la adición de un fortificador para mejorar el aporte de minerales. Si es necesario el uso de fórmulas industrializadas deben emplearse las diseñadas para prematuros. En este tema existen tendencias en relación a aporte calórico, de grasas y de minerales. Remitimos al capítulo correspondiente ya que no se han documentado en este aspecto, factores que incidan sobre la enfermedad pulmonar crónica.

*Nutrientes que influyen en la enfermedad pulmonar crónica:* el pretérmino cursa con deficiencia de calcio y esto es más importante en el que padece enfermedad pulmonar crónica ya que su aporte es muy restringido en razón a su alta osmolaridad en las soluciones para nutrición parenteral y posteriormente cuando se emplean

diuréticos que incrementan su pérdida, estos niños deben recibir calcio y fósforo adicional a través de fórmulas para prematuros o fortificadores en caso de alimentarse con leche humana. No existen aspectos nutricionales específicos para el paciente con enfermedad pulmonar crónica que los hagan distintos al manejo nutricional de neonato de pretérmino, salvo el mayor consumo calórico y la adición de nutrientes específicos que han sido mencionados.<sup>19</sup>

### Persistencia de conducto arterioso

Su manifestación clínica repercute en las demandas ventilatorias al incrementar la sobrecarga pulmonar y perpetuar el fenómeno inflamatorio. El tratamiento médico con indometacina en dosis única o repetida ha sido evaluado contra la ligadura quirúrgica. Dos estudios recientes con poblaciones numerosas de prematuros (466 y 2,838) llegan a la conclusión de que la ligadura quirúrgica del conducto arterioso se asocia con incremento en el riesgo de padecer enfermedad pulmonar crónica, cabe aclarar que la mayor parte de los pacientes sometidos a cirugía fueron los de menor edad gestacional y peso. De una u otra forma, estas observaciones deben tomarse en cuenta antes de decidir el procedimiento quirúrgico como algo “sencillo y sin mayores riesgos”.<sup>20,21</sup>

### Esteroides

Su empleo obedece, desde hace muchos años, al deseo de disminuir el proceso inflamatorio pulmonar y evitar el establecimiento de la enfermedad pulmonar crónica o para disminuir su severidad. Cuando se usa en forma preventiva antes de los 7 días de vida y como tratamiento después de la primera semana.

Los reportes recientes de estudios controlados coinciden en que su empleo por vía sistémica en forma preventiva facilita la extubación y reduce el riesgo de enfermedad pulmonar crónica

y de persistencia de conducto arterioso, pero incrementa la incidencia de sangrado de tubo digestivo, perforación intestinal, hiperglucemia, hipertensión arterial y falla del crecimiento. Los estudios a largo plazo muestran aumento del riesgo para anomalías neurológicas y parálisis cerebral. Por ello la Academia Americana de Pediatría no recomienda su uso rutinario para la prevención de enfermedad pulmonar crónica en neonatos de peso muy bajo y quizá pudiese justificarse en aquellos con requerimientos muy elevados de asistencia ventilatoria y oxígeno.

Cuando se emplean por inhalación, los efectos adversos son menores, ya que su distribución y absorción es mucho menor; sin embargo, su eficacia terapéutica para disminuir el riesgo de enfermedad pulmonar crónica no ha sido demostrada y no se recomiendan para uso rutinario. Para la administración como tratamiento (después de la primera semana) se reporta de la misma forma disminución de la mortalidad a los 28 días, y menos fallas para la extubación así como menor riesgo para enfermedad pulmonar crónica. Los efectos indeseables a corto plazo son similares y existe una conclusión que debe asumirse con mucha precaución: se menciona que en la administración tardía no se incrementa el riesgo de daño neurológico. Los mismos autores reconocen que los estudios de seguimiento no son de alta calidad por lo que sus resultados deben tomarse con reserva.

En ambos casos no está definido cuáles pueden ser las indicaciones, dosis y duración del manejo; en lo que parece existir consenso es en el empleo de dexametasona sobre otro tipo de esteroide. Cuando se decide el uso de dexametasona en forma temprana puede iniciarse con esquema de 0.1-0.2 mg/kg/día por tres días, si se presentan efectos colaterales o no se logra extubación en forma exitosa deberá suspenderse la administración.

En forma tardía se han reportado muchos esquemas; el utilizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre: 0.2 mg/kg/día por tres días con disminución de dosis en forma progresiva cada 2-3 días y suspender al 7-10 día.<sup>22-24</sup>

Ha sido publicado recientemente un editorial en el cual se recapacita sobre algunos de los supuestos conocimientos de esta compleja enfermedad; en él se perfilan algunos datos alentadores sobre el uso tardío de surfactante pulmonar y corticoides respecto al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica.<sup>25</sup>

### Diuréticos

La enfermedad pulmonar crónica tiene como un elemento constitutivo la presencia de edema intersticial, cuyo origen es multifactorial pero interfiere con el proceso de asistencia ventilatoria. Con base en este conocimiento se han creado esquemas de manejo con diuréticos diversos, en especial furosemide y tiazidas. Su empleo en neonatos de pretérmino cursando con insuficiencia respiratoria durante los primeros 5 días de vida mejora de manera transitoria la función pulmonar pero no repercute en la mortalidad, hemorragia intraventricular ni desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, sus riesgos relativos a hipovolemia y favorecer la persistencia de conducto arterioso sintomática son mayores a los discretos beneficios, por lo que no se recomienda su empleo en esta etapa.

En pacientes mayores de 3 semanas de edad y que cursan con enfermedad pulmonar crónica la administración de diuréticos que actúan sobre el asa distal mejora la dinámica pulmonar, pero no existen aún evidencias en su repercusión sobre mortalidad, duración de estancia hospitalaria, duración de la dependencia de oxígeno y menos aún sobre efectos a largo plazo. En este momento y como una alternativa terapéutica, no soportada en evidencias, su prescripción en forma crónica

se ha difundido en muchas unidades, por vía intravenosa o vía oral, administrándose cada 2 días en dosis variables o en esquemas cortos de 3 días según los esquemas propios; no debe olvidarse que los efectos secundarios de estos fármacos son múltiples y una vez asumida la responsabilidad de su empleo deben monitorizarse estrechamente.<sup>26-29</sup>

### Vitamina A

Elemento necesario para la formación del tejido pulmonar y su reparación en caso de daño. Su nivel sérico en el prematuro es bajo y eso lo coloca en riesgo de sufrir enfermedad pulmonar crónica. Una revisión sistemática en pretérminos menores de 1,500 gramos demostró disminución en el riesgo de muerte y dependencia de oxígeno a los 28 días en aquellos que recibieron vitamina A adicional, por vía intramuscular, a dosis de 5000 UI tres veces por semana durante 4 semanas. Un estudio de seguimiento neurológico entre los 18 y 22 meses de edad, a un grupo de 658 lactantes cuyo peso al nacer fue menor de 1,000 gramos, no demostró diferencias al respecto en los que recibieron vitamina A suplementaria. Sin embargo, a pesar de su evidencia como un preventivo de enfermedad pulmonar crónica, un reporte muy reciente refiere que de 30 unidades de cuidados intensivos neonatales en Estados Unidos, entre 2005 y 2008, sólo 24% de los pacientes de peso muy bajo al nacer recibieron vitamina A suplementaria.<sup>30-32</sup>

### Metilxantinas

Su influencia sobre la EPC se infiere indirectamente al reducir los periodos de apnea en estos pequeños, y con ello la necesidad de reintubación y ventilación mecánica. Existen evidencias estadísticas de una disminución significativa en estos eventos a favor de los pretérminos de peso bajo que recibieron cafeína en lugar de placebo. Sobre la elección entre el uso de cafeína y teofilina, parece



no existir diferencia entre ambos en lo relativo a la necesidad de reanimación, pero se sugiere que la cafeína presenta menos efectos indeseables. Un estudio con un grupo de seguimiento de 937 pre-términos quienes recibieron cafeína, comparado con 932 asignados a placebo, demostró mejoría en la probabilidad de sobrevivencia sin deterioro neurológico entre los 18 y 21 meses a favor de aquellos en quienes se indicó cafeína.<sup>33-35</sup>

### Broncodilatadores

Se conoce que los pacientes con enfermedad pulmonar crónica cursan con edema de la mucosa, hipertrofia del músculo liso y una proclividad importante para producir espasmo bronquial. Los mecanismos preventivos para evitar esta manifestación clínica, común, preocupante y de difícil pronóstico no existen y los medicamentos empleados para su control se limitan a esa función: yugular los episodios de broncoespasmo, por lo que su empleo con otras expectativas ha sido cuestionado.

Su vía de administración puede ser la sistémica o por inhalación a través de alguno de los múltiples aditamentos diseñados para ello. Cuando se administran por vía sistémica, existe mayor riesgo de efectos colaterales que cuando se usan por aerosol, la explicación de ello radica en que sólo llega a las vías respiratorias terminales 1.3% de la dosis aplicada, lo que se demuestra por su acción tan fugaz.

Se ha generalizado su administración por vía aérea y para ello existen varios medicamentos que pueden agruparse en: anticolinérgicos (bromuro de ipatropio y atropina) y los  $\beta$ -adrenérgicos (salbutamol y terbutalina como los más empleados). Los reportes de la literatura muestran:

- a) Su empleo incrementa la distensibilidad pulmonar, disminuye la resistencia de las vías aéreas y mejora los resultados de la gasometría.

- b) Los efectos son similares con cualquiera de los medicamentos mencionados antes.
- c) Su combinación con esteroides no ofrece ventajas sobre su aplicación individual.
- d) A pesar de su efecto momentáneo no se ha demostrado que su empleo como profiláctico disminuya el tiempo de ventilación mecánica, de requerimientos de oxígeno ni de incidencia de enfermedad pulmonar crónica.

No se conocen efectos a largo plazo y su indicación se relaciona con la mejoría transitoria del evento respiratorio agudo. En razón a su pobre distribución el cálculo de la dosis es meramente empírico y se limita a la respuesta del paciente.<sup>36,37</sup> El papel de otros fármacos como pentoxifilina y azitromicina aún está por validarse.

### REFERENCIAS

1. Weinstein MR, Peters ME, Sadek M, Palta M. A new radiographic scoring system for bronchopulmonary dysplasia. Newborn Lung Project. *Pediatr Pulmonol*. 1994 Nov; 18(5):284-9.
2. Moya MP, Bisset GS 3rd, Auten RL Jr, Miller C, Hollingworth C, Frush DP. Reliability of CXR for the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Radiol*. 2001 May;31(5):339-42.
3. Choi CW, Kim BI, Kim HS, Park JD, Choi JH, Son DW. Increase of interleukin-6 in tracheal aspirate at birth: a predictor of subsequent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2006;95(1):38-43.
4. Oei J, Lui K, Wang H, Henry R. Decreased interleukin-10 in tracheal aspirates from preterm infants developing chronic lung disease. *Acta Paediatr*. 2002;91(11):1194-1199.
5. Kevill KA, Bhandari V, Kettunen M, et al. A role for macrophage migration inhibitory factor in the neonatal respiratory distress syndrome. *J Immunol*. 2008;180(1):601-608.
6. Cullen A, Van Marter LJ, Allred EN, Moore M, Parad RB, Sunday ME. Urine bombesin-like peptide elevation precedes clinical evidence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 15;165(8):1093-7.
7. Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, et al. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002;52(3):387-92.
8. Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant

- in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1970-9. Epub 2010 May 16.
9. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):700-8.
  10. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG, Clark RH, Bhuta T. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD002974.
  11. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants *Cochrane* 2009 Jul 8;(3):CD000104.
  12. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000510
  13. Saugstad OD. Oxygen toxicity in the neonatal period. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:881-92.
  14. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, Mance M, Nye J, McKinley L, Tucker R, Vohr BR. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2008 Feb;28(2):123-8. Epub 2007 Nov 29.
  15. Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD001454.
  16. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-3.
  17. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD003935.
  18. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Apr; 23(4):244-60.
  19. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006 Aug; 30(4):200-8.
  20. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007 Jun; 119(6):1165-74.
  21. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID 3rd; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics*. 2009 Feb; 123(2):674-81.
  22. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001146.
  23. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD001145.
  24. Onland W, Offringa M, De Jaegere A, Van Kaam A. Finding the Optimal Postnatal Dexamethasone Regimen for Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review of Placebo-Controlled Trials. *Pediatrics* 2009;123:367.
  25. Jobe A. The Search for Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA Pediatrics* 2016 Vol:170 Nro:4 Págs:322-4.
  26. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. *Arch Dis Child* 2001;85:F33-5.
  27. Fok TF. Adjunctive pharmacotherapy in neonates with respiratory failure. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 2009; 14: 49-55
  28. Thomas W, Speer CP. Nonventilatory Strategies for Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia—What Is the Evidence? *Neonatology* 2008;94:150-159.
  29. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1).CD001453.
  30. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000501.
  31. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, Carlo WA; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2005 Mar; 115(3):e249-54. Epub 2005 Feb 15
  32. Kaplan HC, Tabangin ME, McClendon D, Meinen-Derr J, Margolis PA, Donovan EF. Understanding Variation in Vitamin A Supplementation Among NICUs. *Pediatrics*. 2010 Jul 5. [Epub ahead of print]
  33. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112-21.
  34. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. Henderson-Smart DJ, Steer PA. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD000273.
  35. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1893-902.
  36. Fok TF. Adjunctive pharmacotherapy in neonates with respiratory failure. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 2009;14:49-55.
  37. Ng GY, Da S, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;( 3).CD003214