

## Displasia broncopulmonar. Complicaciones y tratamiento durante los primeros años de vida

Ignacio Sánchez D.<sup>1</sup>

### DEFINICIÓN

La Displasia Broncopulmonar (DBP) es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en la infancia. Las características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas fueron descritas por Northway y colaboradores<sup>1</sup>. En esa época la enfermedad se presentaba en recién nacidos (RN) prematuros, con síndrome de distress respiratorio agudo severo, que habían recibido altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica prolongada, con altas presiones en la vía aérea, que resultaban en inflamación, fibrosis e hipertrofia de la musculatura lisa en la vía aérea pequeña<sup>2</sup>. La definición inicial fue modificada por Bancalari y cols<sup>3</sup> que la definieron como el cuadro de insuficiencia respiratoria neonatal, con requerimientos de ventilación mecánica de al menos 3 días de duración, con persistencia de requerimientos de oxígeno y alteraciones radiológicas a los 28 días de vida. Posteriormente Shannan y cols<sup>4</sup> modificó la definición incluyendo a los RN con historia de apoyo ventilatorio que presentaban dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional, con alteraciones radiológicas en este período. Recientemente, Jobe y Bancalari<sup>5</sup>, publicaron el resumen del grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud de USA, en que se presenta una nueva definición que relaciona la edad gestacional (menor y mayor de 32 semanas), con los requerimientos de oxígeno y el apoyo ventilatorio, para clasificarla en leve, moderada y severa. Probablemente ésta será la definición más empleada a futuro, y que se relacionará mejor con el riesgo de presentar complicaciones pulmonares en los primeros años de vida.

A pesar de los notorios avances en la prevención y manejo del distress respiratorio del RN (que incluye el uso de corticoides antenatales y surfactante), la DBP es todavía una de las mayores complicaciones de los lactantes prematuros ventilados. Durante el período neonatal, el empleo de esquemas ventilatorios con menos presiones en la ventilación mecánica, la aceptación de niveles moderados de hipercapnia y la disminución en el uso de altas concentraciones de oxígeno, ha llevado a una disminución significativa en la incidencia de DBP en los RN de peso mayor a 1 500 gr. Sin embargo, lo anterior, la mayor sobrevivencia de RN prematuros extremos (24-26 semanas de gestación, con peso de nacimiento < 1 000 grs), ha significado una mantención o incluso aumento en la incidencia de DBP, con gran variación dependiendo de las diferentes instituciones<sup>6-8</sup>. El riesgo de desarrollar DBP depende en gran medida del peso de nacimiento y la edad gestacional, el que varía entre 50% (< 1 000 gr) a menos de 10% (> 1 500 gr), y que va a depender de los criterios para definirla y del manejo neonatal<sup>9-11</sup>.

La forma clásica de DBP es la descrita por Northway y cols<sup>1</sup>, que es la forma más severa de enfermedad pulmonar crónica, y que ha sido ahora complementada por los términos de DBP leve o enfermedad pulmonar crónica neonatal o del prematuro, que incluye formas más leves, frecuentemente RN con muy bajo peso de nacimiento, con distress respiratorio leve o ausente en los primeros días de vida, y que completan el espectro de la DBP. En este grupo de pacientes, la presencia de ductus arterioso persistente e infección nosocomial neonatal juegan un rol

1. Médico, Sección Respiratorio Pediátrico, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

importante en el desarrollo de la enfermedad pulmonar crónica del prematuro.

En la actualidad, los RN que desarrollarán DBP se diferencian en el transcurso de las primeras semanas de vida de los que evolucionan sin DBP, en que los primeros presentan un proceso inflamatorio, gatillado por los factores predisponentes previamente descritos, que va a perpetuar e incluso aumentar el daño pulmonar<sup>12</sup>. Los radicales de oxígeno liberados van a causar daño celular directo y perpetuarán la reacción inflamatoria, que será mediada por infiltración de neutrófilos. Los mediadores proteicos y lipídicos de inflamación se presentarán en el tejido pulmonar, en la medida que el daño pulmonar se instala. Por otra parte, la destrucción de fibras de elastina, -las que proveen la estructura de soporte para el desarrollo septal alveolar-, debido a una actividad de elastasa descontrolada, va a causar severas consecuencias en el desarrollo pulmonar<sup>13</sup>.

### COMPLICACIONES

Existe abundante información referente a los problemas que presentan los pacientes con DBP dentro de los primeros años de vida, y también se han descrito secuelas a largo plazo<sup>14</sup>. En esta revisión sólo se hará mención a alguno de ellos, para centrarse en la repercusión sobre el aparato respiratorio, lo que se enfocará en forma más específica a través de la descripción de las medidas terapéuticas que se sugieren para el tratamiento de estos pacientes.

De manera general se puede decir que los lactantes con DBP presentan problemas en el aspecto neurológico y neuro-desarrollo que se relacionan fundamentalmente con la presencia de los diferentes grados de prematuridad y de complicaciones en el período neonatal. Desde el punto de vista del crecimiento y nutrición, se ha descrito compromiso pondoestatural que está en estrecha relación con el daño pulmonar, y que mejora al existir normalización de los síntomas respiratorios. Así también, se ha descrito una elevada incidencia de reflujo gastroesofágico en estos pacientes, secundario a factores como medicamentos, tos persistente, uso de sonda nasogástrica, alteraciones en la deglución, etc<sup>17</sup>. Las alteraciones cardiovasculares tales como hipertensión pulmonar y cor pulmonale pueden complicar la evolución de los pacientes con DBP

grave, las complicaciones cardiovasculares incluyen hipertensión arterial, hipertrofia biventricular, en especial de ventrículo derecho<sup>18</sup>.

Desde el punto de vista respiratorio, las infecciones respiratorias agudas contribuyen en forma importante a las causas de ingreso al hospital durante los dos primeros años de vida. Posterior a esta edad, hasta un 25% de los pacientes con DBP en la adolescencia y la etapa de adulto joven pueden presentar sintomatología respiratoria que incluye episodios de sibilancias, neumonía y mayor uso de medicamentos antiinflamatorios<sup>19</sup>. Al analizar la evolución de la función pulmonar en estos niños, se puede concluir que los volúmenes pulmonares aumentan con la edad, sin embargo, los flujos espiratorios mejoran más lentamente, en especial en los pacientes más severos, por lo que es frecuente observar curvas características de limitación obstructiva espiratoria en escolares, la que se supera en la mayoría de los casos en la adolescencia, edad en que las alteraciones se pesquisan a través de pruebas de provocación bronquial<sup>20</sup>. La presencia de obstrucción bronquial con volúmenes pulmonares normales sugiere un crecimiento pulmonar disináptico o incoordinado, ya que implica un crecimiento normal del parénquima pulmonar, con una vía aérea retrasada en su desarrollo. La presencia de obstrucción bronquial, hiperinsuflación y aumento de la reactividad bronquial son habituales en el niño y adolescente. En el caso de la hiperinsuflación, ésta puede deberse a la obstrucción bronquial difusa o a una pérdida en las fibras de retracción elástica como consecuencia de un menor desarrollo alveolar que es seguido por remodelación de las diferentes estructuras de las vías aéreas<sup>21</sup>.

### TRATAMIENTO

A continuación se destacarán las medidas terapéuticas demostradas como más eficaces en el tratamiento de la DBP establecida, posterior al alta de la Unidad de Recién Nacidos, y que se puede extender durante los primeros meses o años de vida.

#### ***Oxigenoterapia en domicilio:***

El consenso es aportar oxígeno a través de cánula nasal (por medio de concentrador de O<sub>2</sub> por cilindros de O<sub>2</sub> presurizado), para

mantener saturación arterial de O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) entre 92 y 95% a través de la medición de oximetría de pulso, cuando el paciente está despierto y durmiendo. En algunas ocasiones, en que existe evidencia ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, se sugiere SaO<sub>2</sub> en el rango 96-97%<sup>22,23</sup>. La duración de la oxigenoterapia en domicilio va a depender de cada paciente, en general oscila entre 2 y 6 meses; se inicia su suspensión en el día, con mediciones rutinarias en el laboratorio. Una vez que durante el día el paciente sea capaz de mantener SaO<sub>2</sub> ≥ 94% en forma estable, se considerará evaluar la situación durante el sueño, período en que normalmente la SaO<sub>2</sub> es menor, debido al efecto de la posición corporal, menor frecuencia y profundidad de la respiración, etc<sup>24</sup>. No se recomienda aumentar en forma transitoria el aporte de oxígeno, dependiendo de la presencia de períodos de desaturaciones ocasionales (asociados a llanto, alimentación, etc); si estos episodios son frecuentes, se sugiere aumentar el aporte de oxígeno en forma permanente. En algunos casos es necesario reestablecer el O<sub>2</sub> adicional, debido a que el paciente puede presentar detención de la ganancia ponderal, a pesar de mantener un aporte calórico adecuado, lo que sugiere la presencia de hipoxemia intermitente<sup>25</sup>.

### **Apoyo nutricional**

Los pacientes con DBP están en riesgo de desnutrición y retraso de crecimiento, cuyas causas son la disminución en la ingesta alimentaria (debido a anorexia, disnea e hipoalimentación), por aumento en los requerimientos energéticos (aumento en el trabajo ventilatorio, aumento del gasto energético en reposo e infecciones coexistentes) o disminución en la utilización (por hipoxemia y aumento en el metabolismo anaerobio). Además presentan reflujo gastroesofágico y trastornos de alimentación en general secundario a uso de sonda nasogástrica por tiempo prolongado<sup>26</sup>. El aporte calórico y proteico debe ser suficiente para mantener un aumento ponderal entre 15-30 gr/día, alcanzando aportes de 130-150 cal/kg/día. Las fórmulas deben ser las habituales, con la excepción de los pacientes con retención significativa de CO<sub>2</sub> en que se restringe el aporte de carbohidratos. Si el paciente no logra mantener este aumento de peso y no presenta patologías infecciosas recurrentes, se deben investigar condiciones clínicas que

puedan explicar este problema, dentro de los que se cuentan: hipoxemia intermitente no diagnosticada, anemia, reflujo gastroesofágico, otra enfermedad coexistente como cardiopatía congénita, traqueomalacia, o aspiración de contenido gástrico<sup>27</sup>.

### **Prevención de infecciones virales**

La recomendación actual de la Academia Americana de Pediatría es que los prematuros con DBP reciban palivizumab (Synagis®), en dosis de 15 mg/kg im, en forma mensual, durante los 4-5 meses en que es más frecuente observar infección por Virus Respiratorio Sincicial (VRS) (mayo-septiembre en nuestro país). Los estudios realizados hasta la fecha demuestran una reducción en un 55% en las hospitalizaciones y un 42% en los días en el hospital en el grupo que recibió tratamiento<sup>28</sup>. Junto a lo anterior, se recomienda el uso de la vacuna anti-influenza en los lactantes con DBP mayores de 6 meses, en abril de cada año<sup>29</sup>.

### **Diuréticos**

El uso de diuréticos por períodos breves de tiempo ha demostrado su utilidad en pacientes con DBP establecida y sobrecarga de volumen de tipo aguda. El más usado ha sido furosemida oral, el que debe acompañarse de KCl oral para prevenir hipokalemia y alcalosis metabólica. La eficacia de la terapia con diuréticos a largo plazo no ha sido probada, existiendo dudas en relación a los mecanismos mediante los cuales los diuréticos mejoran la función pulmonar. En la medida que el intercambio gaseoso mejora en el paciente con DBP, se debe reducir la terapia diurética a días alternos, durante un período de 2-4 semanas y luego suspenderla. No ha sido demostrada la utilidad de la furosemida por nebulización. El uso prolongado de diuréticos puede inducir importantes problemas: hipokalemia, alcalosis metabólica, hipoventilación, hipercalcemia y nefrocalcinosis. Considerado las evidencias de su efecto, y los riesgos, existe consenso de que la mayoría de los pacientes con DBP no requieren el uso prolongado de diuréticos<sup>30,31</sup>.

### **Broncodilatadores**

Los lactantes que han sido prematuros responden a estímulos que producen broncoconstricción, e independiente de que presenten DBP, se ha demostrado que presentan hipertrofia de la musculatura lisa bron-

quial e hiperreactividad de la vía aérea. Desde el punto de vista clínico, un porcentaje significativo de pacientes con DBP presentan sibilancias recurrentes y pruebas de función pulmonar consistentes con limitación espiratoria reversible, por lo que en estos casos se justifica ampliamente el uso de beta agonistas, en especial durante los episodios de obstrucción bronquial<sup>32</sup>. A pesar de lo anterior, el pediatra debe conocer los efectos adversos que estos medicamentos pueden producir en niños con DBP: a) vasodilatación pulmonar que lleva a episodios importantes de hipoxemia, a través de la perfusión de zonas pulmonares que no estén adecuadamente ventiladas, con alteraciones severas en la relación ventilación/perfusión; b) inestabilidad de la vía aérea en pacientes con DBP traqueobroncomalacia, debido a la pérdida del tono muscular, lo que lleva a la presencia de una respuesta paradójica de broncoconstricción. Estos pacientes deben evitar el uso de broncodilatadores, y en algunas situaciones especiales pueden requerir el uso de presiones continuas de distensión de la vía aérea<sup>33,34</sup>.

### **Corticoides inhalatorios**

El uso de esta terapia antiinflamatoria por vía inhalatoria es controvertido. Se han encontrado alteraciones en niveles de citoquinas de lavado broncoalveolar en pacientes con DBP, lo que confirma que la inflamación juega un rol importante en la patogénesis de la DBP. En este momento la indicación de corticoides inhalatorios se reserva para los pacientes con historia familiar de asma y atopia; los que han presentado episodios de sibilancias recurrentes en los primeros meses, y los que han tenido infección por virus respiratorio sincicial con hiperreactividad bronquial clínica posterior<sup>35,36</sup>. No se recomienda el uso rutinario de este tipo de medicamentos en todos los pacientes con DBP. Por otra parte, el uso de dexametasona parenteral ha demostrado ser de utilidad en facilitar la extubación de estos pacientes en el período neonatal; sin embargo, no se ha visto un efecto significativo en la disminución de morbi-mortalidad o costos de atención médica; con abundante literatura de los riesgos de efectos adversos en el crecimiento y desarrollo cerebral en pacientes con corticoides sistémicos a largo plazo<sup>37</sup>.

En resumen, a la fecha se recomienda el tratamiento con oxigenoterapia, apoyo

nutricional, inmunizaciones, uso restringido de diuréticos, broncodilatadores y corticoides inhalatorios en un grupo seleccionado de pacientes con DBP. Debido a que los lactantes que sobreviven con DBP son significativamente más inmaduros hoy que en el pasado, el pronóstico de esta población puede no ser similar a lo publicado hasta la fecha; de esta forma estos pacientes pueden comenzar a presentar alteraciones más severas en la adolescencia y edad adulta, que puede significar un cambio en la terapia en los próximos años<sup>38</sup>.

### **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: 357-68.
2. *O'Brodovich HM, Mellins RB:* Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 694-709.
3. *Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, et al:* Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95: 819-23.
4. *Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al:* Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-32.
5. *Jobe AH, Bancalari E:* Bronchopulmonary Dysplasia. NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
6. *Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al:* Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26-30.
7. *Horbar JD, Mc Auliffe TL, Adler SM, et al:* Variability in 28-day outcomes for very low birth weight infants: an analysis of 11 neonatal intensive care units. *Pediatrics* 1988; 82: 554-9.
8. *Grupo Colaborativo Neocosur.* Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol* 2002; 22: 2-7
9. *Hyde I, English RE, Williams JD:* The changing pattern of chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child* 1989; 64: 448-51.
10. *Tapia JL, Sánchez I, Lara X, Aguayo G:* Incidencia de Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 130-3.
11. *Rojas MA, González A, Bancalari E, et al:* Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-10.
12. *Zimmerman JJ:* Bronchoalveolar inflammatory

- pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1995; 22: 429-56.
13. *Abman SH, Groothuis JR*: Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 277-315.
  14. *Eber E, Zach MS*: Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001; 56: 317-23.
  15. *Robertson CMT, Etches PC, Goldson E, et al*: Eight year school performance, neurodevelopmental, and growth outcome of neonates with bronchopulmonary dysplasia: a comparative study. *Pediatrics* 1992; 89: 365-72.
  16. *Urlenich LA, Bozynski MEA, Shyr Yu, et al*: The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age. *Pediatrics* 1995; 95: 855-9.
  17. *Pectra GR, Bengart S, Bennett MJ, et al*: Use of high fat formule for premature infants with bronchopulmonary dysplasia: metabolic, pulmonary, and nutritional studies. *J Pediatr* 1994; 124: 605-11.
  18. *Goodman G, Perkin RM, Aros RG, et al*: Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1988; 112: 67-72.
  19. *Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, et al*: Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1793-9.
  20. *Giacoa GP, Venkataraman PS, West-Wilson KI, Faulkner MJ*: Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1997; 130: 400-8.
  21. *Rone RJ, Gulliford MC, Chinn S*: Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ* 1993; 306: 817-20.
  22. *Walsh MC, Noble LM, Carlo WA, Martin RJ*: Relationship of pulse oximetry to arterial oxygen tension in infants. *Crit Care Med* 1987; 15: 1102-5.
  23. *Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM*: The effect of differing oxygen saturation targeting ranges on long term growth and development of extremely preterm, oxygen dependent infants: The boost trial. *Pediatr Res* 2002; 51: 378 A
  24. *Bertrand P, Álvarez C, Fabres J, Simonetti M, Sánchez I*: Oxigenoterapia domiciliaria en niños con insuficiencia respiratoria crónica. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 284-92.
  25. *Fernández-Nievas F, Chernick V*: Bronchopulmonary dysplasia (Chronic lung disease of infancy). An update for the Pediatrician. *Clin Pediatr* 2002; 41: 77-85.
  26. *Pereira GR, Baungart S, Bennett MJ et al*: Use of high-fat formula for premature infants with bronchopulmonary dysplasia: metabolic, pulmonary and nutritional studies. *J Pediatr* 1994; 124: 605-11.
  27. *Billcand C, Piedbocuf B, Chessex P*: Energy expenditure and severity of respiratory disease in very-low-birth weight infants receiving long-term ventilatory support. *J Pediatr* 1992; 120: 461-4.
  28. *Committee on Infectious disease and Committee on Fetus and Newborn*: Prevention on respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RS-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102: 1211-6.
  29. *Prevention and control of influenza*: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices. *MMWR* 2001; 50 (RR04): 1-4S.
  30. *Engelherdt B, Elliot S, Hazinski TA*: Short and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986; 109: 1034-9.
  31. *Rush MG, Hazinski TA*: Current therapy of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19: 563-90.
  32. *De Boeck K, Smith J, Van Cierde S, Devlieger H*: Response to bronchodilators in clinically stable 1-year-old patients with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998; 157: 75-9.
  33. *Chambers HM, van Velzen D*: Ventilator-related pathology in the extremely immature lung. *Pathology* 1989; 21: 79-83.
  34. *Downing CS, Killbride HW*: Evaluation of airway complications in high-risk preterm infants: application of flexible fiberoptic airway endoscopy. *Pediatrics* 1995; 95: 567-72.
  35. *Pierce MR, Bancalari E*: The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 371-8.
  36. *Chernick V*: Long-term pulmonary function studies in children with bronchopulmonary dysplasia: an ever-changing saga. Editorial. *J Pediatr* 1998; 133: 171-2.
  37. *Stark AR, Carlo WA, Tayson JE, et al*: Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 945-1001.
  38. *Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al*: Variations in practice and outcomes in the canadian NICU network 1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070-9.