

# Displasia broncopulmonar (desde el punto de vista del neumólogo)

## Bronchopulmonary dysplasia (pulmonologist's point of view)

Carlos E. Sabogal Rosas<sup>1</sup>, Isaac Talmaciu<sup>2</sup>

### RESUMEN

La displasia broncopulmonar describe los trastornos respiratorios crónicos asociados primariamente con el nacimiento prematuro y sus tratamientos. Su definición, factores de riesgo, características radiológicas y patológicas han evolucionado con el tiempo, debido a los cambios en los cuidados de los recién nacidos prematuros. Sus características clínicas involucran no sólo al sistema respiratorio sino también al cardiovascular, gastrointestinal y al sistema nervioso central. Su manejo crónico puede incluir suplementos de oxígeno, diuréticos, broncodilatadores inhalados y terapias antiinflamatorias. Ya que el crecimiento somático se asocia con desarrollo pulmonar, una nutrición adecuada es vital para la resolución de la displasia broncopulmonar. La profilaxis contra infecciones virales tales como Virus Sincitial Respiratorio e Influenza es de gran importancia. Es poco probable que la DBP desaparezca mientras el nacimiento de niños prematuros de peso extremadamente bajo continúe.

**Palabras clave:** Displasia broncopulmonar, niños.

### ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia describes a spectrum of chronic pulmonary problems related to preterm delivery and therapies. Definition, risk factors, radiological changes and pathology have evolved over time due to changes on neonatal therapy. Clinical characteristics involve not only the respiratory system but cardiovascular, gastroenterology and CNS as well. Its management can include oxygen, diuretics, bronchodilators and anti-inflammatory therapy. An adequate nutrition is crucial in bronchopulmonary dysplasia because somatic growth correlates with lung growth. Prophylaxis against syncitial respiratory virus and influenza is also important. It is unlikely

that bronchopulmonary dysplasia disappears, as long as, ELBW infant deliveries continue.

**Key words:** Bronchopulmonary dysplasia, children.

### INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez por Northway en el año 1967. William Northway, radiólogo, notó que las radiografías de tórax de los infantes prematuros que sufrieron síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (SDR) o enfermedad de las membranas hialinas (EMH) tratados con ventilación mecánica a altas concentraciones de oxígeno tenían ciertas características distintivas de hiperinflación, atelectasias, fibrosis y en algunos casos bulas. Estos pulmones, a su vez, manifestaban alteraciones histopatológicas. Se describieron cuatro estadios de la enfermedad, basados en alteraciones radiográficas, en ese entonces <sup>(1)</sup>.

Mucho se ha progresado desde los años sesenta a la fecha en el diagnóstico y manejo de la DBP. En la actualidad son más los infantes prematuros que sobreviven con una mejor calidad de vida. Nuevas definiciones, tratamientos, cambios de nombre a la enfermedad, nuevas clasificaciones de severidad han caracterizado a la DBP en los últimos años.

El propósito de la presente revisión es mencionar los cambios más importantes y revisar la literatura más reciente con el fin de contribuir a la uniformidad de criterios, tanto en definición, clasificación, manejo y prevención de la DBP y sus posibles complicaciones.

### DEFINICIÓN

En el año 2001 un taller organizado por el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD); National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI); Office of Rare Diseases (ORD) llegó a algunos acuerdos importantes que se mantienen en la actualidad <sup>(2)</sup>.

El primero de todos fue acordar el nombre de DBP

1Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica, Arnold Palmer Hospital. Orlando-Florida

Profesor Asistente de Pediatría Florida State University (FSU)

2Neumólogo Pediatra, Pembroke Pines- Florida. Profesor Asistente de Pediatría Florida Atlantic University (FAU). Boca Ratón-Florida

para referirse a la enfermedad crónica pulmonar del prematuro y distinguirla así de otras enfermedades crónicas pulmonares vistas en pediatría.

El segundo acuerdo fue uniformizar la clasificación de severidad de la DBP (Tabla 1). El criterio común para todos los grupos fue el requerimiento de

dividido a su vez en leve, moderada y severa; de una manera similar al grupo anterior.

Definiciones previas como enfermedad pulmonar crónica del prematuro basado en la persistencia del requerimiento de oxígeno a los 28 días de vida post-natal <sup>(3)</sup> o aquella de llamar DBP sólo a los infantes que persisten con requerimiento de

**Tabla 1.** Definición de la DBP: Criterios diagnósticos <sup>(2)</sup>

Edad gestacional	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Tiempo de evaluación	36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (el que se dé primero).	> 28 días pero < 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (el que se dé primero).
	Tratado con oxígeno > 21% por lo menos 28 días. MÁS	Tratado con oxígeno > 21% por lo menos 28 días. MÁS
DBP Leve	Sin oxígeno (aire ambiental) a las 36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (el que se dé primero).	Sin oxígeno (aire ambiental) a los 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (el que se dé primero).
DBP moderada	Con < 30% oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (el que se dé primero).	Con < 30% oxígeno a los 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (el que se dé primero).
DBP severa	Con ≥ 30% oxígeno y/o presión positiva (CPAP, BiPAP, ventilador) a las 36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (el que se dé primero).	Con ≥ 30% oxígeno y/o presión positiva (CPAP, BiPAP, ventilador) a los 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (el que se dé primero).

oxígeno por un total de por lo menos 28 días. Otro criterio importante fue la división en dos grupos; los de < 32 semanas y los de ≥ 32 semanas. Es importante mencionar que las características radiográficas no fueron consideradas en esta nueva clasificación.

Para el grupo de < 32 semanas se define como DBP leve si el infante está sin oxígeno y respirando aire ambiental a las 36 semanas de edad postmenstrual corregida. Es moderada si el requerimiento de oxígeno es < 30% y es severa si requiere > 30% de oxígeno, ventilación mecánica o presión positiva (c-PAP) a las 36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (cualquiera que se dé primero).

Para el grupo de ≥ 32 semanas los grados de severidad están basados en el requerimiento o no de oxígeno a los 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (cualquiera que se dé primero) y

oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual <sup>(4)</sup> están quedando ya en desuso y deben evitarse porque originan confusión.

## INCIDENCIA

La incidencia varía dependiendo de la edad gestacional y el peso al nacer. Cuanto menor sea la edad gestacional y el peso al nacer, mayor será la incidencia de DBP (Tabla 2). Asimismo, hay variaciones dependiendo de las instituciones y en diferentes países debido principalmente al acceso de tecnología y al manejo clínico <sup>(5,6)</sup>.

La incidencia de DBP varía enormemente en los Estados Unidos de América. En infantes con un peso de 500 a 1 500 g. la incidencia de DBP definida como dependencia en el uso de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, varía entre el 3 al 43% en los centros que forman parte del National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network <sup>(7)</sup>.

**Tabla 2.** Porcentaje de infantes sobrevivientes con DBP en diferentes grupos de peso al nacer <sup>(6)</sup>

Peso al nacer (g)	Dependencia de Oxígeno a los 28 días de edad post-natal	Dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual en infantes <32 semanas
< 750	90-100%	54%
750-999	50-70%	33%
1,000-1,249	30-60%	20%
1,250-1,499	6-40%	10%

Tomemos como ejemplo una institución, así tenemos que en la Universidad de Miami la incidencia de DBP es del 67% en infantes con un peso de 500-750 g y menos del 1% en infantes con un peso de 1 251-1 500 g <sup>(8)</sup>. Se estima que alrededor de un 30% de los bebés prematuros con un peso al nacer < 1 000 g tienen DBP <sup>(9)</sup>.

Otra característica interesante es que aparentemente hay variaciones de sexo, raza, entre otras. Hay estudios que reportan una incidencia más alta en bebés varones de la raza blanca y menor incidencia en bebés del sexo femenino <sup>(8,10)</sup>. Otros han reportado incidencias más altas de DBP en pacientes con historia familiar de atopias y asma <sup>(5)</sup>.

## PATOGENÉISIS

Muchos factores contribuyen al desarrollo de la DBP y lo más probable es que estos actúen en una forma aditiva y/o sinérgica para producir el daño pulmonar. En la era pre-surfactante la "antigua" o "clásica" forma de DBP era causada principalmente por toxicidad de oxígeno y barotrauma, ejercida sobre el pulmón inmaduro de los infantes prematuros.

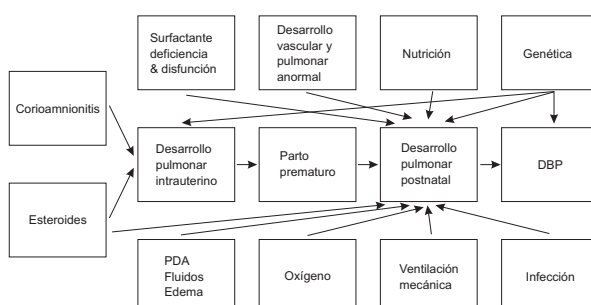
Hoy, en la era llamada post-surfactante; se han identificado nuevos factores de riesgo y los clásicos anteriormente mencionados están mejor controlados, pero aun así la incidencia de DBP ha cambiado poco, en parte debido a que muchos más infantes prematuros sobreviven gracias al desarrollo tecnológico y manejo clínico. A no dudar que estamos frente a una "nueva" DBP con manifestaciones clínicas y patológicas diferentes (Gráfica 1) <sup>(11,12)</sup>.

### Toxicidad por Oxígeno (hiperoxia / hipoxia)

En estudios de investigación en cerdos a término, tanto la administración de oxígeno como la ventilación mecánica producen cambios histopatológicos compatibles con DBP. Es interesante notar, que la hiperoxia per se produce más daño que la hiperventilación, pero si se combinan ambos, los daños son mayores que cualquiera de los dos por separado <sup>(13)</sup>. Ambos producen inflamación con aumento de células (polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos), necrosis de pneumocitos tipo I e hiperplasia de pneumocitos tipo II, con aumento en el número de fibroblastos en el intersticio. Los sistemas enzimáticos de protección para la oxidación producida por el uso de oxígeno también están pobremente desarrollados con bajos niveles de catalasa, peroxidasa y superóxido-dismutasa.

La corriente actual es usar lo mínimo necesario de oxígeno y ventilación mecánica ya que cuanto mayor es el grado de inmadurez pulmonar mayor es el riesgo de padecer toxicidad por oxígeno, inclusive a concentraciones bajas <sup>(5,14)</sup>.

En la actualidad se aceptan rangos aceptables de oximetría, niveles de presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) que oscilan entre 45 mmHg a 75 mmHg,

**Gráfica 1.** Patogénesis de la DBP

que se traducen más o menos en saturaciones de 89 a 95% <sup>(15)</sup>. Hay que recordar, además, que tanto la hiperoxia / hipoxia producen otros problemas aparte de la DBP en los infantes prematuros. La retinopatía del prematuro es más frecuente con hiperoxia  $\geq 95\%$  especialmente en infantes < 32 semanas. La hipoxia a su vez también se asocia a episodios aparentemente letales (ALTE, por sus siglas en inglés), hipertensión pulmonar, cor pulmonale con falla cardíaca derecha y pobre crecimiento <sup>(14)</sup>.

### Ventilación y surfactante

Actualmente el volutrauma es el mayor problema asociado a ventilación mecánica en la “nueva” DBP. Se entiende como volutrauma a la distensión que sufren los pulmones (vía aérea y parénquima pulmonar) secundario al uso del ventilador.

Los pulmones de estos infantes tienen un bajo compliance y una vía aérea con un alto compliance. Este desbalance crea distensión bronquiolar que se traduce en isquemia de las vías aéreas y necrosis seguida por enfisema pulmonar intersticial y fugas de aire en el parénquima pulmonar que complican el cuadro clínico con mala distribución de la ventilación y la perfusión agravando la hipoxia e isquemia. Esto a su vez se traduce en algunas áreas pulmonares distendidas y otras pobremente ventiladas (hiperinflación y atelectasias) <sup>(16)</sup>. Estos cambios, muchos de ellos inflamatorios afectan también el surfactante con disminución de las proteínas (SP) A, B y C <sup>(17)</sup>.

Estudios de investigación han demostrado que estrategias ventilatorias con volúmenes corrientes menores a lo establecido (6 ml/kg) producen menor disrupción del parénquima pulmonar, sin embargo, aún así es evidente el daño pulmonar crónico <sup>(18)</sup>. Otras técnicas ventilatorias como la hipercapnia permisiva, que acepta niveles más elevados de pCO<sub>2</sub>, han demostrado menor inflamación, menor tiempo en el ventilador y menor riesgo de estenosis subglótica <sup>(19,20)</sup>.

Últimamente el uso de CPAP nasal está siendo más utilizado en el manejo del SDR. Infantes que son extubados más rápidamente hacia CPAP nasal o aquellos que fueron manejados con CPAP nasal desde el inicio, son vistos con más frecuencia en las unidades de cuidados intensivos neonatológicos (UCIN). Estudios en animales y en humanos han demostrado que esta técnica mantiene una arquitectura alveolar más normal y disminuye el riesgo de infección, pero

no ha demostrado que disminuya la incidencia de DBP <sup>(14,21)</sup>.

### Inflamación e infección

La respuesta inflamatoria del infante prematuro es esencial para el desarrollo de la DBP. Más aún hay evidencia que este proceso se inicia a nivel intrauterino. Dentro de los mediadores inflamatorios más estudiados están: endotoxinas, interleukinas (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL 8, IL 11), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y  $\beta$  (TNF- $\alpha$  y  $\beta$ ), factor transformante de crecimiento  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), proteína monocítica quimioattractiva (MCP 1,2 y 3); si bien muchos de estos mediadores pueden estimular el desarrollo pulmonar, también dañan la septación alveolar y la remodelación vascular favoreciendo así el desarrollo de la DBP <sup>(14)</sup>.

Muchas bacterias han sido estudiadas como factor causal de infecciones prenatales y/o colonizaciones de la vía aérea. Entre ellas cabe mencionar al *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli*, entre otras. El común denominador de todas ellas es que producen corioamnionitis <sup>(5)</sup>. Esta inflamación / infección placentaria es encontrada comúnmente en partos prematuros con una frecuencia de hasta 87% en infantes prematuros < 27 semanas y se ha asociado al desarrollo de DBP <sup>(22)</sup>. Es interesante notar que la incidencia de SDR es menor en estos infantes pero la incidencia de DBP es mayor, ya que la corioamnionitis predispone a mayor daño pulmonar producido por otros factores como ventilación mecánica, uso de oxígeno, aspiración u otras infecciones post-natales <sup>(14)</sup>.

### Hipótesis Vascular

Los infantes con DBP tienen menor cantidad de alvéolos, capilares pulmonares y además muchos de ellos están distorsionados. Estudios de autopsia en estos infantes han demostrado menor factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y también de sus receptores (VEGFR). Esto se traduce en una mayor separación entre los capilares y los alvéolos pulmonares, afectando la remodelación <sup>(23)</sup>. La contraparte, es decir, la administración de VEGF ha mejorado la alveolarización y la densidad vascular en ratas recién nacidas <sup>(24)</sup>. La hipótesis sugiere que las alteraciones producidas por la DBP afectan los factores de crecimiento, en este caso específico el VEGF, alterando el desarrollo pulmonar.

### Manejo de fluidos y persistencia del ductus arterioso (PDA)

El edema pulmonar se ve con frecuencia en la DBP. Tanto el exceso de fluidos como el PDA sintomático se han asociado a edema pulmonar y posterior

DBP<sup>(14)</sup>. Si bien los linfáticos tratan de compensar el aumento de fluido pulmonar secundario a la PDA, este mecanismo compensatorio se altera cuando se administra exceso de fluidos. Estudios en neonatos con un peso  $\leq 1\ 750$  g y con ingesta de fluidos de 200 ml/kg/día después de la primera semana de vida desarrollaron más DBP que los infantes que tuvieron una ingesta restringida de 150 ml/kg/día<sup>(25)</sup>. El edema pulmonar produce daño del intersticio, endotelio, epitelio y aumento de TNF  $\alpha$ , PGF1 $\alpha$  y mieloperoxidasa (producto de los neutrófilos)<sup>(26,27)</sup>. El tratamiento con indometacina profiláctica produce el cierre del PDA, disminuye los marcadores inflamatorios, pero no disminuye el requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, tampoco mejora la sobrevida, ni el daño neurológico; por esta razón hay una tendencia terapéutica actual que propone no tratar en forma profiláctica la PDA<sup>(28)</sup>. Sin embargo, el análisis y las conclusiones de este estudio han sido cuestionados últimamente<sup>(29)</sup> y es experiencia de los autores que los problemas pulmonares (formas más severas de DBP, edema pulmonar e hipertensión pulmonar) son más comunes en los pacientes no tratados.

En conclusión, ambos factores (exceso de fluidos y PDA) afectan la función pulmonar y hay evidencia que ambos contribuyen al desarrollo de la DBP.

#### Glucocorticoides

Los efectos de los glucocorticoides en los infantes prematuros son varios; por un lado ayudan a la maduración del surfactante y a una madurez estructural pulmonar, adelgazando el mesénquima; sin embargo, está demostrado que inhibe la alveolarización. Estos efectos son variables dependiendo de la dosis, duración del tratamiento y la edad gestacional<sup>(5)</sup>. Debemos recordar que el uso de dexametasona en el período pre y post-natal no previene la DBP aunque ayuda a la extubación. Además, se ha asociado a problemas de retardo en el desarrollo morfológico (menor crecimiento) y neuropsicomotor<sup>(30)</sup>.

#### Nutrición y genética

La nutrición juega un rol muy importante en la prevención y el tratamiento de la DBP. Es sabido que la malnutrición disminuye la alveolarización. La vitamina A y E son necesarias no sólo para el crecimiento y desarrollo pulmonar sino también por su acción antioxidante que ayuda en la reparación pulmonar, reduciendo la incidencia y la severidad de la DBP. Otros nutrientes menos estudiados son el inositol y el selenio<sup>(31)</sup>.

Aún controlando los factores anteriormente mencionados para prevenir la DBP se ve que ciertas familias y poblaciones son más susceptibles a desarrollarla; por ejemplo, es más frecuente en gemelos. Parecen existir influencias hereditarias (genéticas) que regulan la síntesis de surfactante, desarrollo vascular e inflamación<sup>(32)</sup>.

#### CUADRO CLÍNICO

Inicialmente los infantes prematuros presentan SDR, muchos de ellos requieren intubación otros CPAP u oxígeno. La gran mayoría recibe surfactante, al recibirlo mejoran y sus requerimientos ventilatorios y de oxígeno disminuyen. A este período se le conoce como el de la "luna de miel" o "honeymoon period" que usualmente dura de varios días a pocas semanas<sup>(12)</sup>.

Los infantes con un peso al nacer  $< 1\ 000$  g son los más susceptibles a presentar complicaciones, como infecciones, PDA, reapertura del PDA una vez cerrado, insuficiencia cardíaca, malnutrición, entre otros. Por lo tanto, estos infantes requieren mayor tiempo de soporte ventilatorio, uso de oxígeno y desarrollan mayor inflamación (véase patogénesis).

Más adelante, cuando la DBP se instala, los problemas pueden continuar y éstos pueden ser clasificados en primarios y secundarios. Los primarios (pulmonares) se presentan como atelectasias, hiperinflación, enfisema intersticial con fugas de aire (neumotórax y/o neumodiastino) con o sin desarrollo de quistes intrapulmonares, malacias (tráqueo y/o broncomalacia) que aumentan la obstrucción de la vía aérea, neumonías (virales, bacterianas y fúngicas) con posible sepsis secundaria, edema pulmonar, hiperreactividad bronquial con sibilancias, apnea con episodios aparentemente letales o el síndrome de muerte súbita infantil (ALTE o SIDS por sus siglas en inglés) y, finalmente, el desarrollo de fibrosis pulmonar asociada a cor-pulmonale.

Los secundarios (no pulmonares) incluyen los gastroenterológicos: problemas en la deglución con aspiración secundaria, reflujo gastroesofágico (RGE) con o sin aspiración, la enterocolitis necrotizante con riesgo de síndrome de intestino corto, la malnutrición que puede ser agravada por fallas en otros órganos y sistemas, la falla hepática por el uso prolongado de nutrición parenteral, entre otros.

Entre los cardiovasculares figuran, principalmente,

la falla cardíaca que agrava los requerimientos ventilatorios y de oxígeno; secundaria a PDA, a otras cardiopatías congénitas, al cor-pulmonale con hipertensión pulmonar y falla cardíaca derecha asociada.

#### *Los problemas neurológicos como la hemorragia intraventricular y las convulsiones*

Secundariamente el retardo en el desarrollo psicomotor con problemas en áreas motoras, de lenguaje, audición y visuales; este último principalmente por retinopatía del prematuro

Dentro de los diagnósticos diferenciales de la DBP podemos citar a la neumonía neonatal, cardiopatías congénitas con edema pulmonar, deficiencia de las proteínas del surfactante (especialmente la de tipo B), lifangiectasias pulmonares congénitas, aspiración pulmonar, enfermedad intersticial pulmonar y el síndrome de Wilson-Mikity, entre otros <sup>(5,11)</sup>.

#### **EXÁMENES AUXILIARES DE IMPORTANCIA PARA LA DBP**

El gas arterial en la fase temprana muestra hipoxemia e hipercarbía con acidosis respiratoria que mejora después de la administración de surfactante. En fases crónicas puede también notarse hipercarbía (secundaria a desequilibrios en la ventilación y perfusión pulmonar V/Q) con alcalosis metabólica compensatoria que puede agravarse con el uso de diuréticos (ver tratamiento).

Se recomienda el control de electrolitos, sobre todo cuando se usen diuréticos (ver tratamiento); hemogramas, por el riesgo de anemia del prematuro y problemas secundarios en la oxigenación. En el caso de sospecha de PDA, hipertrofia ventricular o hipertensión pulmonar, hacer uso del ecocardiograma <sup>(5)</sup>.

#### *Radiología*

Inicialmente se describieron cuatro estadios radiográficos de la DBP. El primero es el clásico patrón de la EMH en vidrio esmerilado. El segundo se caracteriza por infiltrados intersticiales bilaterales, similar al edema pulmonar. El tercero (rara vez visto en la actualidad) se caracteriza por lesiones quísticas de los lóbulos superiores (Figura 1) y, finalmente, el cuarto con hiperinflación de las bases y opacidad de los lóbulos superiores secundarias a fibrosis, que aún se ve en las formas severas de DBP.



Figura 1. Radiografía de la nueva "DBP". Note el infiltrado difuso no específico de ambos campos pulmonares.

Actualmente se ve el primer estadio con aclaración de los infiltrados pulmonares después del uso del surfactante y gradualmente la aparición de un infiltrado difuso pulmonar bilateral (Figura 2). Algunas revisiones mencionan el uso de tomografía axial computarizada de tórax que proporciona más detalles de la patología pulmonar <sup>(5,33)</sup>.

#### *Patología*

La patología de la "nueva DBP" muestra cambios significativos en relación a la "antigua". Estos cambios son el reflejo de los nuevos tratamientos instituidos en los pacientes.

La antigua DBP, en la era pre-surfactante, se caracterizaba por lesiones epiteliales severas con marcada metaplasia e hiperplasia del epitelio respiratorio, hipertrofia del músculo liso, alvéolos sobredistendidos (enfisematosos) alternándose con otros colapsados (atelectásicos) con el número total de ellos disminuido, marcada fibrosis pulmonar y cambios vasculares de hipertensión, hipertrofia del músculo liso y disminución de las ramificaciones vasculares (Figuras 2 y 3).

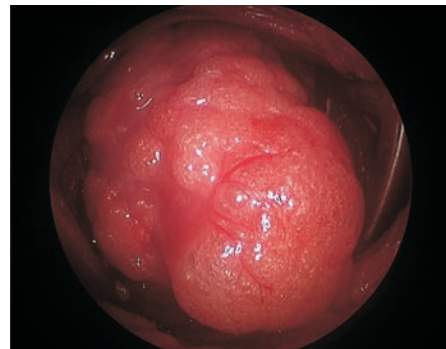
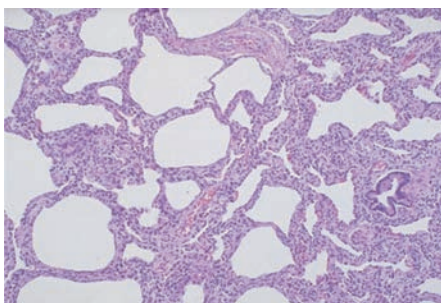


Figura 2. Aspecto macroscópico de la DBP severa. Note el aspecto de empedrado del pulmón con cambios quísticos pulmonares.



**Figura 3.** Aspecto microscópico de la DBP severa. Note los cambios enfisematosos de los alvéolos con infiltrado intersticial de tipo celular inflamatorio y metaplasia del bronquiolo.

En la era actual post-surfactante hay menos fibrosis, cambios epiteliales menos severos con ausente o mínima metaplasia, menor hipertrofia del músculo liso y un número menor de alvéolos, secundario a una menor septación y alveolarización (arresto en el desarrollo). La distensión alveolar es más uniforme con menores cambios enfisematosos y atelectásicos. En el intersticio se aprecia aumento del tejido elástico que es directamente proporcional a la severidad de la enfermedad y a la duración de la ventilación mecánica. La disminución en la ramificación pulmonar se mantiene, más no así la hipertrofia del músculo liso vascular <sup>(34)</sup>.

## TRATAMIENTO

Además de la enfermedad respiratoria crónica, los infantes con DBP pueden tener problemas nutricionales, de crecimiento, de desarrollo neurológico y del sistema cardiovascular. Los párrafos siguientes se refieren al manejo de los infantes y niños mayores con DBP después de salir de la UCIN (Tabla 3).

**Tabla 3.** Manejo de la DBP

Las modalidades terapéuticas más comunes en DBP son:

1. Oxígeno suplementario: si es necesario para mantener  $\text{SaO}_2 \geq 92\text{-}95\%$ .
2. Diuréticos: furosemida, tiazidas c/s diuréticos ahorradores de potasio, para pacientes con edema pulmonar recurrente.
3. Broncodilatadores inhalados: agonistas  $\beta_2$  indicados si hay evidencia clínica de obstrucción reversible de vías aéreas.
4. Terapia anti-inflamatoria: no hay beneficios definitivos para el uso de corticosteroides inhalados en este momento.
5. Nutrición: ingesta calórica 120-140 cal/kg/día
6. Prevención de infecciones virales: profilaxis para VSR, vacuna de influenza.

## Terapia con oxígeno

Los pacientes con DBP tienen hipoxemia como consecuencia de un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión pulmonar (V/Q). La hipoxemia crónica causa aumento irreversible de la resistencia vascular pulmonar, hipertensión pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho (cor pulmonale). Además, puede interferir con el crecimiento somático y desarrollo neurológico, disminuir el apetito y aumentar los requerimientos metabólicos por estimulación neurohumoral.

Para corregir la hipoxemia, se requiere de oxígeno suplementario a través de una cánula nasal para mantener la saturación arterial ( $\text{SaO}_2$ )  $\geq 92\text{-}95\%$ , medida por medio de un oxímetro de pulso mientras el niño está despierto, dormido y durante la alimentación. Si hay evidencia clínica de hipertensión pulmonar, la  $\text{SaO}_2$  debe mantenerse por lo menos en 95-96% para evitar que la condición empeore.

Cuando el flujo de oxígeno se ha reducido a 1/8-1/16 litros por minuto, esta medición se hace cada 2-4 semanas después que el paciente haya estado respirando aire ambiental por 10 minutos. Si la  $\text{SaO}_2$  es  $\geq 92\%$ , se elimina el oxígeno inicialmente mientras el paciente está despierto, y posteriormente mientras está dormido.

Si el crecimiento se enlentece después de haber retirado el oxígeno, puede indicar que hay hipoxemia intermitente. Por otro lado, si el requerimiento de oxígeno no disminuye varios meses después que el infante sale de la UCIN, deben excluirse condiciones tales como hiperreactividad bronquial, RGE, aspiración, cardiopatía congénita y anomalías de las vías aéreas.

## Diuréticos

Aunque no se conocen los mecanismos exactos por los cuales los diuréticos mejoran la función pulmonar, se piensa que se debe a una combinación de diuresis y efectos vasculares locales <sup>(35)</sup>. A corto plazo, los diuréticos se usan en pacientes con DBP en caso de sobrecarga aguda de fluidos. La terapia a largo plazo se usa en pacientes con edema pulmonar recurrente que han respondido favorablemente a los diuréticos.

El diurético más usado en la etapa aguda es la furosemida (1 mg/kg/dosis IV o IM, 1-2 mg/kg/dosis PO). Este medicamento ayuda a aumentar el compliance pulmonar y a disminuir el requerimiento de oxígeno. Para el tratamiento

crónico, generalmente se usa una combinación de tiazida con espironolactona, o furosemda en días alternos.

No existe una manera estándar de retirar los diuréticos en pacientes con DBP. La mayoría de los clínicos esperan que la dosis se vuelva subterapéutica a medida que el niño aumenta de peso para después eliminarlos por completo.

La terapia prolongada con diuréticos puede producir dos complicaciones importantes. La primera es trastorno electrolítico, contracción de volumen y alcalosis metabólica, los cuales se tratan con suplementos de cloruro de potasio (KCl) y ajustes en las dosis de diuréticos. La segunda complicación, específica de la furosemda, es hipercalciuria y nefrocalcinosis. El tratamiento crónico con tiazida-espironolactona produce menos alteraciones electrolíticas y menor pérdida urinaria de calcio que la furosemda.

#### *Broncodilatadores inhalados*

La mayoría de los pacientes con DBP tienen sibilancias intermitentes y evidencia de limitación espiratoria en pruebas de función pulmonar específicas para lactantes. Algunos estudios han demostrado disminución a corto plazo en la resistencia de las vías aéreas con el uso de agonistas  $\beta_2$ . Por lo tanto, es razonable utilizarlos en pacientes con evidencia clínica de obstrucción reversible de la vía aérea.

El uso de agonistas  $\beta_2$  puede asociarse con ciertas complicaciones. Una es la inducción simultánea de vasodilatación pulmonar, la cual puede agravar el desequilibrio V/Q y la hipoxemia. Otra es el posible aumento en el colapso de la vía aérea en pacientes con traqueomalacia o broncomalacia, como consecuencia de la relajación del músculo liso. La efectividad de los agonistas  $\beta_2$  debe ser evaluada en forma individual en cada paciente con DBP.

El uso de atropina y el bromuro de ipratropio han sido estudiados en pacientes con DBP, con mejoría a corto plazo de la función pulmonar. Hay poca evidencia de sinergismo entre los agonistas  $\beta_2$  y las drogas anticolinérgicas.

Las dosis y modo de administración más apropiados para los broncodilatadores no han sido determinados. El depósito del medicamento en las vías aéreas inferiores depende del flujo inspiratorio, tamaño de las partículas, tipo de nebulizador o inhalador/espaciador utilizado. La mayoría de los

sistemas actuales son relativamente ineficientes.

#### *Terapia antiinflamatoria*

La razón principal para el uso de agentes antiinflamatorios en pacientes con riesgo a desarrollar DBP, es el reconocimiento del rol de la inflamación pulmonar en la patogénesis de esta condición.

Los corticosteroides han sido evaluados extensamente en la prevención y tratamiento de la DBP. El uso temprano de corticosteroides sistémicos (CSS) en recién nacidos con SDR ha reducido la duración de la ventilación mecánica y suplementos de oxígeno, así como la incidencia de DBP severa, sin ningún efecto en mortalidad<sup>(36)</sup>. Sin embargo, el uso de CSS en niños prematuros se ha asociado a supresión adrenal, perforación gastrointestinal, falla de crecimiento, retardo en el desarrollo del sistema nervioso central, mayor incidencia de infecciones, hiperglicemia, hipertensión arterial y desmineralización ósea. También se ha reportado en animales que los CSS interfieren con la formación de septos alveolares. En pacientes con DBP establecida, los CSS se usan durante exacerbaciones respiratorias agudas.

Debido a los efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos, varios investigadores han estudiado el efecto de los corticosteroides inhalados (CSI). En pacientes con DBP inminente, el uso de CSI ha producido cierta mejoría en la mecánica pulmonar e intercambio de gases, sin afectar la incidencia o severidad de la DBP, la mortalidad o el pronóstico a largo plazo de los pacientes tratados. Los efectos beneficiosos de los CSI son más lentos y menos notables que los de los CSS, y sus efectos secundarios son más leves, incluyendo hipertrofia lingual reversible y candidiasis oral. Los CSI se recomiendan en niños con episodios recurrentes de sibilancias, sugestivo de hiperreactividad bronquial.

El uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas también ha sido estudiado en la prevención de DBP. Watterberg y Murphy<sup>(37)</sup> determinaron que en recién nacidos prematuros con SDR el uso de cromoglicato sódico no redujo la incidencia o severidad de DBP.

#### *Nutrición*

Puesto que una mala nutrición puede interferir con el desarrollo pulmonar y sobre todo alveolar, es crucial que los infantes con DBP reciban



soporte nutricional adecuado que permita un aumento de peso en el rango de 20 a 30 gramos/día. Esto generalmente se logra con una ingesta calórica de 120-140 cal/kg/día. En muchos casos, las fórmulas comerciales deben concentrarse para obtener más de 20 cal/onza y así evitar una ingesta excesiva de fluidos. Para obtener concentraciones mayores, de hasta 30 cal/onza, se puede agregar a la fórmula aceite de triglicéridos de cadena media o polímeros de glucosa.

Los pacientes con DBP deben recibir 2 mg/kg/día de hierro elemental. En casos de anemia ferropénica, la dosis es de 5-6 mg/kg/día. Adicionalmente, se agregan multivitamínicos a infantes que reciben leche materna o cuando la ingesta de fórmula es menor a 15 onzas diarias.

En casos de aversión oral, se debe recurrir a alimentación a través de una gastrostomía mientras se resuelven los problemas de alimentación por vía oral. En casos de RGE severo que no mejora con terapia médica, la funduplicatura gástrica es necesaria.

Cuando un infante con DBP no aumenta de peso adecuadamente a pesar de una ingesta calórica apropiada, deben descartarse ciertas condiciones tales como hipoxemia persistente o intermitente, anemia, RGE, cardiopatías congénitas y aspiración causada por problemas de deglución.

#### *Prevención de infecciones virales*

Los pacientes con DBP sufren exacerbaciones respiratorias causadas por infecciones virales. El *virus sincitial respiratorio* (VSR) es una causa frecuente de complicaciones respiratorias durante el invierno e inicio de la primavera en la mayor parte de Estados Unidos y del mundo. Otros virus tales como *influenza A* y *B*, *parainfluenza* y adenovirus han sido identificados como causas de dificultad respiratoria en estos pacientes.

En ausencia de una vacuna efectiva contra el VSR, otros métodos alternos de protección contra este virus han sido desarrollados. En 1998, en Estados Unidos se aprobó el uso de palivizumab (Synagis<sup>(R)</sup>), un anticuerpo monoclonal específico contra VSR, el cual se administra mensualmente por vía intramuscular a pacientes con riesgo de complicaciones con VSR. Estudios preliminares demostraron una reducción del 42% en el número de hospitalizaciones por VSR en pacientes con DBP<sup>(38)</sup>.

Niños con DBP con 6 meses de edad o mayores deben recibir la vacuna contra la *influenza* anualmente al inicio del otoño. Muchos clínicos recomiendan también la vacuna de influenza para los padres, hermanos y contactos cercanos de dichos pacientes.

Otras precauciones para evitar la exposición de los niños con DBP a virus respiratorios incluyen evitar los centros de cuidado diario y las admisiones electivas durante los meses de otoño e invierno, así como también evitar la exposición al humo del cigarrillo y a otros contaminantes ambientales.

#### **PRONÓSTICO**

La mayoría de los estudios que describen el pronóstico a largo plazo en pacientes con DBP han sido publicados antes de la introducción de ciertas terapias tales como la administración de surfactante exógeno a niños prematuros<sup>(6)</sup>.

Los lactantes con DBP son más propensos a las infecciones respiratorias virales, sobre todo en los 2 primeros años de vida. Estas infecciones pueden ser severas y conducir a insuficiencia respiratoria aguda. Como se mencionó anteriormente, una de las infecciones más serias es el VSR, la cual puede aumentar el riesgo de hiperreactividad bronquial y asma a largo plazo<sup>(39)</sup>.

Un estudio comparó la función pulmonar a los 7 años entre niños con historia de DBP, niños prematuros sin DBP y niños nacidos a término. El grupo de DBP tenía flujos de aire reducidos en comparación con los otros dos grupos, particularmente el volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1) y el flujo espiratorio forzado entre 25 y 75% de la capacidad vital (FEF25-75%). La medición de volúmenes pulmonares mostró elevación en la relación entre volumen residual y capacidad pulmonar total (VR/CPT), indicativo de obstrucción aérea. Los pacientes con DBP tenían además mayores respuestas a los broncodilatadores que los niños de los otros grupos<sup>(40)</sup>.

Los niños con DBP tienen mayor incidencia de secuelas neurológicas, tales como parálisis cerebral, trastornos de visión y audición, retraso de lenguaje y dificultades de aprendizaje. También presentan con mayor frecuencia retardo de crecimiento, desnutrición, mortalidad infantil y síndrome de muerte súbita<sup>(16)</sup>.

Se necesitan estudios más recientes para conocer

el pronóstico de los pacientes con la “nueva DBP”, que incluyan infantes prematuros de muy bajo peso tratados con corticosteroides prenatales y reemplazo de surfactante. Es muy factible que nuevos tratamientos modifiquen el pronóstico de los pacientes con DBP.

## PREVENCIÓN

Como fue mencionado anteriormente, hay muchos factores que influyen en la patogénesis de la DBP. El reconocimiento temprano de dichos factores es importante para la institución de las siguientes estrategias preventivas:

1. Prolongación del embarazo lo más posible, asociado al uso de esteroides prenatales en mujeres con trabajo de parto prematuro.
2. Diagnóstico y tratamiento precoz de infecciones intrauterinas.
3. Evitar volutrauma mediante el uso de diferentes técnicas de ventilación, tales como hipercapnia permisiva y volúmenes corrientes bajos.
4. Uso de presión aérea positiva continua (CPAP) inmediatamente después del parto <sup>(41)</sup>.
5. Uso de terapia de reemplazo de surfactante en el período neonatal inmediato.
6. Restricción de fluidos y tratamiento agresivo de la persistencia del ductus arterioso (PDA).
7. Profilaxis contra infecciones respiratorias tales como VSR e *influenza*.
8. Optimización de la nutrición en términos de calorías y sustratos antioxidantes para cubrir las demandas metabólicas del recién nacido prematuro y proteger a los pulmones de daño oxidativo, respectivamente.

El factor de riesgo más importante es la prematuridad. En casos de trabajo de parto prematuro, el objetivo debería ser prolongar el embarazo lo más posible. El uso de esteroides prenatales ha reducido la incidencia y severidad de la enfermedad de membrana hialina (EMH), y el riesgo de DBP severa. Sin embargo, esta estrategia no ha reducido la incidencia de la “nueva” DBP <sup>(42)</sup>.

Se ha determinado que ciertas citoquinas proinflamatorias son mediadoras en la patogénesis de la DBP. Dichas citoquinas son inducidas por la exposición a infecciones prenatales, tales como corioamnionitis. El reconocimiento y tratamiento precoz de las infecciones intrauterinas podría disminuir la incidencia de DBP.

La identificación del rol de las altas presiones de ventilación mecánica y elevadas concentraciones de oxígeno ha conllevado a la introducción de diferentes técnicas de ventilación, tales como la hipercapnia permisiva y el uso de volúmenes corrientes bajos. El uso de CPAP en el período neonatal inmediato ha conllevado a menor uso de surfactante y posiblemente menor incidencia de DBP <sup>(41)</sup>.

El uso de surfactante ha disminuido la mortalidad en recién nacidos con EMH y ha permitido la supervivencia de infantes con peso extremadamente bajo al nacer. Sin embargo, su uso no ha reducido la incidencia de DBP, probablemente por la mayor sobrevida de infantes extremadamente prematuros.

Los lactantes prematuros requieren de restricción de fluidos. La persistencia del ducto arterioso (PDA) debe ser tratado agresivamente ya que produce edema pulmonar, insuficiencia cardíaca y menor compliance pulmonar, aumentando así el riesgo de DBP.

Las infecciones respiratorias postnatales pueden agravar la inflamación pulmonar. Por lo tanto, medidas preventivas como higiene general, aislamiento e inmunizaciones son de gran importancia. Profilaxis contra el VSR y el virus de *influenza* son vitales.

Una nutrición adecuada es fundamental para lactantes prematuros. Debe proveer suficientes calorías para compensar las demandas metabólicas en los pacientes con DBP y así asegurar un crecimiento somático y pulmonar óptimo. Además, debe proveer sustratos para los mecanismos antioxidantes que protegen a los pulmones del daño oxidativo. Algunos de estos nutrientes son las vitaminas A y E, y aminoácidos sulfurados tales como el glutatión <sup>(42)</sup>.

Ciertas terapias en investigación podrían en el futuro ofrecer beneficios a lactantes prematuros en riesgo de desarrollar DBP. Algunas de estas terapias incluyen agentes antiinflamatorios (superóxido dismutasa, interleukina 10, antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), nuevos componentes del surfactante (proteína de surfactante B), la proteína secretora de las células clara (CC-10), el anticuerpo bloqueante de la bombesina y nuevas preparaciones de vitamina A con alta biodisponibilidad <sup>(43)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Northway WH Jr, Rosan RD, Porter DY: Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276:357-368.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-1729.
3. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95:819-823.
4. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins E. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82:527-532.
5. Sabogal C, Talmaciu I. Bronchopulmonary Dysplasia In: Panitch, Howard B. *Chronic Lung Disease of Infancy. Pediatric Pulmonology (The Requisites in Pediatrics)* 1st Edition. Philadelphia Elsevier Mosby 2005 p 60-75.
6. Nieves FF, Chernick V: Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41:77-85.
7. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107 (1): E1.
8. Bancalari E, Claire N, Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology* 2003; 8:63-71.
9. Walsh MC, Wilson-Costello, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003; 23:451-456.
10. 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.
11. Fanaroff A, Martin R, editors: *Neonatal-perinatal medicine*. 6th ed, St. Louis, Mosby 1997.
12. Bancalari E, del Moral T: Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate* 2001; 80 (Suppl 1):7-13.
13. Davis JM, Dickerson B, Metlay L, Penney DP. Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal piglet. *Pediatr Pulmonol.* 1991; 10:157-163.
14. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber, G. S. Maniscalco, W. M. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006; 30:171-178.
15. Shaw N, Kotecha S. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in the United Kingdom. *Early Hum Dev.* 2005; 81:165-170.
16. Abman SH, Groothuis JR: Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia: Current issues. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41:277-315.
17. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, Hibbs AM, Godinez RI, Godinez MH et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res.* 2004; 56:918-926.
18. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate.* 2005; 88:181-191.
19. Donn S, Sinha S. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease?. *Semin Neonatol.* 2003; 8:441-448.
20. Gaynor E, Danoff S. The role of gentle ventilation in prevention of subglottic stenosis in the newborn. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 109:701-706.
21. Morley C, Davis P, Doyle L, Brion L, Hascoet J, Carlin J. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358:700-708.
22. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and CSF compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res.* 2004; 55:1009-1017.
23. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt1 and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1971-1980.
24. Kunig A, Balasubramaniam V, Markham NE, Morgan D, Montgomery G, Grover TR et al. Recombinant human VEGF treatment enhances alveolarization after hyperoxic lung injury in neonatal rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 289: L529-L535.
25. Tammela O, Koivisto M. Fluid restriction for preventing Bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improves the outcome of low birth weight infants. *Acta Paediatr* 1992; 81:207-212.
26. Gonzalez A, Sosenko, IR., Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J. Pediatr.* 1996; 128:470-478.
27. Varsila E, Hallman M, Venge P, Andersson S. Closure of patent ductus arteriosus decreases pulmonary myeloperoxidase in premature infants with respiratory distress syndrome. *Biol. Neonate.* 1995; 67:167-171.
28. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S. Trial of indomethacin prophylaxis in preterms. I. Long term effects of indomethacin prophylaxis in ELBW infants. *N Engl J Med* 2001; 344:1966-1972.
29. Clyman R, Saha S, Jobe A, Oh W. Indomethacin Prophylaxis for preterm infants: the impact of two multicentered randomized trials on clinical practice. *J Pediatr.* 2007; 150(1):46-50 e2.
30. LeFlore J, Salhab WA, Broyles RS, Engle WD. Association of Antenatal and Postnatal Dexamethasone Exposure with Outcomes in Extremely Low Birth Weight Neonates. *Pediatrics* 2002; 110:275-279.

31. Biniwale M, Ehrenkranz R. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin in Perinatol.* 2006; 30:200-208.
32. Bhandari V, Gruen J. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:185-191.
33. Bhandari A, Panitch H. Pulmonary outcomes in BPD. *Semin Perinatol* 2006; 30:219-226.
34. Coalson J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:179-184.
35. Rush MG, Hazinski TA: Current therapy of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19:563-590.
36. Bancalari E: Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (Suppl 1):S31-S37.
37. Watterberg KL, Murphy S: Failure of cromolyn sodium to reduce the incidence of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. The Neonatal Cromolyn Study Group. *Pediatrics* 1993; 91:803-806.
38. The Impact RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998; 102:531-537.
39. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM. et al: Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-545.
40. Gross S, Iannuzzi D, Kveselis D, Anbar R. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr* 1998; 133:188-192.
41. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M et al: Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000; 105:1194-1201.
42. Bancalari E: Changes in pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001; 18:1-9.
43. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S et al: Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006; 117:S52-S56.

**Correspondencia:** Carlos Sabogal Rosas  
carlos.sabogal@orlandohealth.com

**Recibido:** 19-08-08

**Aceptado:** 01-09-08