



La lesión pulmonar neonatal y las vías respiratorias: Una revisión sistemática

Neonatal Lung Injury and the Airway: A Systematic Review

Lesão Pulmonar Neonatal e Via Aérea: Uma Revisão Sistemática

Zully Alexandra García-Villacis ¹
dra.zully.garcia@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3063-9716>

Correspondencia: dra.zully.garcia@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Revisión

* **Recibido:** 27 de marzo de 2022 * **Aceptado:** 17 de abril de 2022 * **Publicado:** 16 de mayo de 2022

- I. Especialista en Neonatología, Universidad de Buenos Aires, UBA, Argentina; Magíster en Nutrición Infantil, Universidad Particular de Especialidades Espíritu Santo, UEES; Médico Cirujano, Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, ULEAM, Manta, Ecuador.

Resumen

El avance científico que se ha producido en los cuidados intensivos neonatales en los últimos años puede atribuirse en gran medida a una mayor comprensión de la patobiología del desarrollo en el pulmón del recién nacido. No obstante, esta supervivencia mejorada del síndrome de dificultad respiratoria se ha asociado con una morbilidad continua a más largo plazo en forma de displasia broncopulmonar (DBP). Como resultado, la lesión pulmonar neonatal es un foco renovado de interés científico. La aparición de tal lesión puede comenzar en la sala de partos, y esto ha generado interés en minimizar la oxigenoterapia y el soporte ventilatorio agresivo durante la transición del pulmón fetal al neonatal. Afortunadamente, la terapia prenatal con esteroides y el uso selectivo de la terapia con surfactante ahora se practica ampliamente, aunque se está mejorando esta terapia para poblaciones seleccionadas. Los enfoques terapéuticos más nuevos abordan muchos aspectos del TLP, incluido el componente proinflamatorio que caracteriza este trastorno. Finalmente, existe una mayor necesidad de comprender la epidemiología y la patogenia de la morbilidad respiratoria a más largo plazo, sobre todo el asma, que persiste en los supervivientes prematuros de cuidados intensivos neonatales.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar; Lesión pulmonar neonatal; Terapia respiratoria neonatal.

Abstract

The scientific advance that has occurred in neonatal intensive care in recent years can be largely attributed to a greater understanding of the pathobiology of development in the newborn lung. However, this improved survival from respiratory distress syndrome has been associated with continued longer-term morbidity in the form of bronchopulmonary dysplasia (BPD). As a result, neonatal lung injury is a renewed focus of scientific interest. The appearance of such injury can begin in the delivery room, and this has generated interest in minimizing oxygen therapy and aggressive ventilatory support during the transition from fetal to neonatal lung. Fortunately, antenatal steroid therapy and the selective use of surfactant therapy are now widely practiced, although this therapy is being improved for selected populations. Newer therapeutic approaches address many aspects of BPD, including the proinflammatory component that characterizes this disorder. Finally, there is a greater need to understand the epidemiology and pathogenesis of

longer-term respiratory morbidity, especially asthma, that persists in preterm survivors of neonatal intensive care.

Keywords: Bronchopulmonary displasia; Neonatal lung injury; Neonatal respiratory therapy.

Resumo

O avanço científico ocorrido na terapia intensiva neonatal nos últimos anos pode ser atribuído, em grande parte, a uma maior compreensão da fisiopatologia do desenvolvimento no pulmão do recém-nascido. No entanto, essa melhora na sobrevida da síndrome do desconforto respiratório tem sido associada à morbidade contínua a longo prazo na forma de displasia broncopulmonar (DBP). Como resultado, a lesão pulmonar neonatal é um foco renovado de interesse científico. O aparecimento dessa lesão pode começar na sala de parto, e isso tem gerado interesse em minimizar a oxigenoterapia e suporte ventilatório agressivo durante a transição do pulmão fetal para o neonatal. Felizmente, a terapia pré-natal com esteróides e o uso seletivo da terapia com surfactante são amplamente praticados, embora essa terapia esteja sendo aprimorada para populações selecionadas. As abordagens terapêuticas mais recentes abordam muitos aspectos da DBP, incluindo o componente pró-inflamatório que caracteriza esse distúrbio. Finalmente, há uma maior necessidade de entender a epidemiologia e a patogênese da morbidade respiratória de longo prazo, especialmente a asma, que persiste em sobreviventes prematuros de cuidados intensivos neonatais.

Palavras-chave: Displasia broncopulmonar; Lesão pulmonar neonatal; Terapia Respiratória Neonatal.

Introducción

Han pasado 45 años desde que Northway y sus colegas acuñaron por primera vez el término "displasia broncopulmonar" (DBP) para describir una forma crónica de lesión pulmonar neonatal asociada con el parto por barotrauma en un grupo de bebés prematuros.¹ Durante las décadas siguientes, el espectro de la enfermedad ha cambiado y el énfasis se ha alejado del baro- o incluso volutrauma como fundamental para su etiología. No obstante, la etiología sigue siendo multifactorial¹. Aunque la baja gestación asociada con un pulmón subdesarrollado es el ingrediente clave de la displasia broncopulmonar, la patobiología se ve claramente agravada por la presencia de restricción del crecimiento intrauterino, exposición al oxígeno suplementario, mecanismos

proinflamatorios pre y posnatales y déficits nutricionales que comprometen la maduración y reparación pulmonar.^{2,3} La evidencia preliminar también apunta a una predisposición genética, cuya base aún debe descifrarse.^{4,5}

Durante la embriogénesis, la ramificación de las vías respiratorias juega un papel central en el desarrollo de los pulmones. No obstante, durante la última década, el enfoque de la investigación en la DBP ha sido el desarrollo alveolar deteriorado que da como resultado estructuras alveolares más grandes y "simplificadas".⁶ Esta línea de investigación se ha complementado con estudios novedosos que demuestran un papel importante para las estructuras vasculares intrapulmonares y la señalización posterior a través del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el desarrollo del parénquima pulmonar.⁷ Los datos de resultados disponibles sugieren una reducción posterior en la capacidad de difusión pulmonar, lo que refleja una disminución en la transferencia de gas a través de la unidad alveolar/capilar y posiblemente un parénquima pulmonar anormal en los sobrevivientes de DBP con bajo peso al nacer.⁸

Al mismo tiempo, se reconoce cada vez más que la epidemiología de la displasia broncopulmonar ha cambiado considerablemente, poniendo en riesgo a los recién nacidos con un peso extremadamente bajo al nacer expuestos a un barotrauma mínimo o nulo y a niveles relativamente bajos de oxígeno suplementario durante los primeros días de vida. Dichos lactantes pueden desarrollar un deterioro respiratorio hasta 1 o 2 semanas después del nacimiento, y un proceso proinflamatorio a menudo está implicado en esta progresión cuesta abajo hacia la DBP.⁹

La patobiología de la lesión de las vías respiratorias inmaduras ha pasado a un segundo plano para desentrañar las vías de señalización que regulan el desarrollo alveolar aberrante. Aunque la lesión traumática de las estructuras de las vías respiratorias estructuralmente inmaduras y distensibles está bien descrita como resultado de una lesión pulmonar inducida por el ventilador, este problema probablemente disminuye con la disminución del uso de ventilación con presión positiva intermitente. Por el contrario, el asma y las sibilancias los trastornos manifestados por un aumento de la reactividad de las vías respiratorias son la principal morbilidad respiratoria a largo plazo demostrada por los ex lactantes prematuros. Las estructuras del parénquima pulmonar y las vías respiratorias intrapulmonares están anatómicamente estrechamente interrelacionadas, de modo que el daño del parénquima puede disminuir la unión entre las vías respiratorias y el parénquima pulmonar y comprometer el calibre de las vías respiratorias.¹⁰

Esta revisión se centrará en la fisiopatología de la lesión pulmonar, ya que afecta la función de las vías respiratorias, reconociendo que dicha lesión puede comenzar tan pronto como durante la transición fetal a neonatal.

Optimización de la transición respiratoria fetal a neonatal

Oxígeno

Actualmente existe un interés considerable en mejorar una transición respiratoria fetal a neonatal eficaz y evitar lesiones a corto o posible largo plazo con intervenciones terapéuticas impuestas a los recién nacidos prematuros. El uso y abuso de oxígeno suplementario inmediatamente después del parto ha despertado un gran interés.¹¹

Estamos muy en deuda con Saugstad y Vento por llamar la atención sobre los peligros del oxígeno suplementario en este período vulnerable en el bebé inmaduro. Se ha demostrado que la hiperoxia en este momento retrasa el inicio de los esfuerzos respiratorios espontáneos y conduce potencialmente a intervenciones posteriores innecesarias. Más importante aún, la exposición breve pero excesiva al oxígeno puede resultar en una mayor expresión de especies reactivas de oxígeno y deterioro de la función metabólica inducido por oxidantes. Esto puede deberse a la exposición del epitelio de las vías respiratorias a un exceso de oxígeno suplementario con posibles efectos adversos en las vías de señalización relacionadas con las vías respiratorias. Los efectos sistémicos también pueden entrar en juego, como lo demuestran los marcadores elevados de estrés oxidativo e inflamatorio en la sangre y la orina de bebés expuestos a niveles altos o bajos de oxígeno.¹²

Un estudio provocador de un solo centro demostró que la exposición al oxígeno suplementario inicialmente alta versus baja después del parto puede estar asociada con una mayor necesidad de soporte ventilatorio y una mayor incidencia subsiguiente de DBP en el grupo de alto oxígeno.¹²

Esto ha generado una serie de estudios multicéntricos ciegos para evaluar más a fondo tanto la práctica óptima (concentración de oxígeno combinado acompañada de oximetría de pulso) como el resultado (centrado en la DBP) con respecto a la administración inicial de oxígeno para esta población de alto riesgo.

Ventilación

En el recién nacido prematuro, buscamos establecer rápidamente una capacidad residual funcional (FRC) óptima para apoyar el intercambio de gases sin provocar una cascada dañina de lesión pulmonar inducida por el estiramiento. Estudios recientes han empleado un modelo de

cordero fetal ventilado brevemente en ausencia de oxígeno suplementario mientras se exterioriza y luego se devuelve al útero antes del parto.¹³

Estos datos proporcionan evidencia de una cascada proinflamatoria y una disrupción epitelial bronquial iniciada por solo un breve período de ventilación positiva en el modelo fetal. También se han empleado modelos animales para determinar la capacidad de las técnicas ventilatorias para abrir los pulmones y establecer un FRC.¹⁴ Documentando que una inflación sostenida durante más tiempo en el momento del parto está asociada con un establecimiento más rápido de un FRC. Sin embargo, la rápida aireación pulmonar resultante y la mejora de la oxigenación deben sopesarse frente a la posibilidad de iniciar una lesión pulmonar o de las vías respiratorias.

Finalmente, en nuestros intentos por minimizar la necesidad de intubación endotraqueal y ventilación con presión positiva intermitente, las estrategias basadas en la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) han sido ampliamente estudiadas en ensayos multicéntricos bien diseñados.^{15, 16} Se puede concluir a partir de sus estudios que una estrategia inicial basada en CPAP proporciona una alternativa eficaz a la intubación inmediata y la administración de surfactante para muchos bebés en el rango de gestación de 25 a 28 semanas. Desafortunadamente, actualmente no existe una prueba de cabecera simple o un biomarcador para determinar qué bebés muy prematuros tienen probabilidades de tener éxito con una estrategia basada en CPAP y el juicio clínico debe prevalecer como un retraso excesivo en la terapia con surfactante puede ser subóptima.

Terapia prenatal con esteroides y surfactantes: ¿Qué hay de nuevo?

Esteroides prenatales

El uso de corticosteroides prenatales en mujeres con riesgo de parto prematuro para facilitar la maduración pulmonar fetal es un estándar de atención establecido. Muchos ensayos clínicos^{17, 18} realizados durante las últimas cuatro décadas han demostrado que un ciclo único de tratamiento con corticosteroides prenatales reduce la incidencia de SDR en al menos un 50 % (odds ratio 0,35; IC del 95 % 0,26, 0,46) y reduce sustancialmente la mortalidad (odds ratio proporción 0,60; IC del 95%: 0,48 a 0,76).¹⁸ Estos efectos beneficiosos son independientes de la terapia posnatal con surfactante. Todavía hay debate sobre el mejor producto y es poco probable que se resuelva.

Los cursos múltiples de corticosteroides prenatales están reservados para mujeres que han continuado con el embarazo después de un curso inicial, administrado en previsión de un parto

inminente, y que ahora están a punto de dar a luz antes de las 34 semanas de gestación. Existe cierta preocupación de que las dosis múltiples afecten adversamente el crecimiento fetal y neonatal; sin embargo, esto probablemente no sea un problema clínico significativo a largo plazo si la dosis total no excede dos cursos.¹⁹

Carlo et al informaron que entre los bebés nacidos entre las semanas 23 y 25 de gestación, la exposición prenatal a los corticosteroides en comparación con la no exposición se asoció con una tasa más baja de muerte o deterioro del desarrollo neurológico a los 18 a 22 meses. Esto puede extender el uso de corticosteroides prenatales a 23 semanas, aunque incluso con corticosteroides prenatales se observó un resultado adverso, incluida la muerte, en el 83% de los lactantes, en comparación con el 90% en los que no estuvieron expuestos a los esteroides.²⁰ Finalmente, hay interés en el papel de los esteroides prenatales para el recién nacido prematuro tardío. Esto es consistente con datos recientes de que la expresión de los canales de sodio epiteliales en las vías respiratorias se correlaciona con el cortisol en los recién nacidos a término, de modo que la reabsorción de líquidos posnatal podría mejorar con la terapia con esteroides exógenos y disminuir la incidencia de taquipnea transitoria del recién nacido.²¹

Terapia de surfactante

Ahora se sabe mucho sobre las proteínas surfactantes, su herencia, funciones y estructura genética. Las proteínas surfactantes A y D son componentes integrales de la defensa del huésped, mientras que las proteínas surfactantes B y C reducen la tensión superficial. La deficiencia de proteína surfactante B (SFTPB) interrumpe los procesos celulares en las células alveolares tipo 2 y causa una insuficiencia respiratoria letal. Se hereda como autosómico recesivo y se acompaña de un mal procesamiento de la proteína C del surfactante (SFTPC). Se han reconocido más trastornos hereditarios del metabolismo del surfactante e incluyen mutaciones en los genes que codifican SFTPB, SFTPC, el miembro A3 del casete de unión a ATP (ABCA3) y el factor de transcripción tiroideo (NKX2.1).^{22,23}

Los trastornos hereditarios del metabolismo del surfactante se presentan como disfunción respiratoria aguda y grave en el período neonatal (SFTPB, ABCA3, NKX2.1) o como insuficiencia respiratoria crónica en la infancia tardía y la niñez, que es de inicio, gravedad y curso variables (SFTPC, ABCA3, NKX2.1). La deficiencia de SFTPC tiene una herencia dominante que causa el síndrome de dificultad respiratoria, la enfermedad pulmonar crónica de la infancia y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.²³ El diagnóstico se establece con la secuenciación de los genes

relevantes y se apoya en la biopsia pulmonar con microscopía electrónica. Las opciones de tratamiento para la deficiencia de SFTPB y ABCA3 (trastornos recesivos) si se presentan con insuficiencia respiratoria intratable en el período neonatal se limitan al trasplante de pulmón o al cuidado compasivo.

Durante casi un cuarto de siglo, hemos estado administrando diversos tensioactivos a los recién nacidos. Se ha establecido que la reserva de surfactante en los recién nacidos prematuros es muy pequeña, por lo que se necesitan dosis relativamente altas (100 a 200 mg/kg). Los corticosteroides prenatales mejoran la respuesta clínica al surfactante. Sorprendentemente, en el ensayo SUPPORT, solo el 67 % de los bebés en la rama de CPAP requirieron surfactante. ²⁴

Gran parte del debate actual se refiere a los diversos tensioactivos y su vía de administración. Singh et al, en un metaanálisis, informaron que hubo reducciones significativas en las muertes y la necesidad de volver a administrar la dosis de poractant alfa en dosis altas (200 ml/kg), pero no en las dosis bajas de poractant alfa (100 mg/kg).) En comparación con beractante. ²⁵

Göpel et. al. Administraron con éxito surfactante a través de un catéter delgado en recién nacidos prematuros con respiración espontánea que recibieron CPAP. No hubo complicaciones y se redujo la necesidad de ventilación mecánica. ²⁶ Esta técnica también está siendo estudiada actualmente por Dargaville et. al, y necesita ser evaluada más a fondo a medida que nos esforzamos por evitar la intubación, con los riesgos concomitantes de sedación, barotrauma y volutrauma. ²⁷

El énfasis durante muchos años ha estado en la administración profiláctica de surfactante. El dogma era que cuanto antes se administraba el surfactante profiláctico, mejor era el resultado para los lactantes con menos de 29 semanas de gestación. Hallazgos recientes han desafiado estos conceptos al demostrar consistentemente que el surfactante profiláctico no es superior a la CPAP nasal (nCPAP) y al surfactante selectivo temprano para disminuir la necesidad de ventilación mecánica o la incidencia de las principales morbilidades de prematuridad en recién nacidos muy prematuros con respiración espontánea. Dunn et al, de Vermont-Oxford Network, asignaron al azar a recién nacidos prematuros a nCPAP o surfactante profiláctico con extubación rápida a CPAP. ²⁸

Los resultados clínicos fueron similares (mortalidad, displasia broncopulmonar, y otras complicaciones de la prematuridad). Llegaron a la conclusión de que un enfoque que utiliza CPAP temprano conduce a una reducción en la cantidad de bebés que son intubados y reciben surfactante sin evidencia de daño. El ensayo NICHD SUPPORT dirigido por Finer y el ensayo italiano dirigido por Sandri llegaron a una conclusión similar. Por lo tanto, la tendencia es comenzar con nCPAP en

lactantes que respiran espontáneamente y administrar de manera selectiva surfactante cuando requieran intubación y ventilación mecánica con el objetivo de volver a extubar rápidamente a nCPAP. ^{24, 29}

Impacto de los enfoques terapéuticos en la función pulmonar y de las vías respiratorias

Inhibición de mecanismos inflamatorios.

Los mecanismos proinflamatorios han sido ampliamente implicados en la patogenia de la DBP. ³⁰ Esto está respaldado por la observación de que la terapia con esteroides posnatal mejora la capacidad de extubar a muchos bebés con lesión pulmonar en desarrollo, aunque el beneficio potencial debe sopesarse frente a los efectos secundarios adversos del neurodesarrollo de dicha terapia. Los estudios de resultados a más largo plazo se han centrado en el desarrollo neurológico en lugar del seguimiento respiratorio de la terapia con esteroides posnatal; sin embargo, si la extubación se mejora, uno esperaría que mejorara la función de las vías respiratorias a largo plazo. Todavía existe controversia con respecto a la dosificación óptima y el momento de la terapia con esteroides posnatal, y si la reducción de su uso se ha asociado con un aumento en la incidencia o la gravedad de la DBP en los sobrevivientes de la UCIN. ³¹ Los datos clínicos futuros pueden proporcionar más detalles sobre las vías específicas mediadas por citocinas en la lesión pulmonar neonatal, proporcionando así un enfoque terapéutico más seguro y selectivo.

4Apuntando a la elastasa pulmonar

Dada la interdependencia funcional del parénquima pulmonar y las vías respiratorias intrapulmonares, es importante considerar enfoques experimentales que minimicen la degradación de la elastina en la génesis de la lesión pulmonar neonatal. Estudios anteriores en bebés prematuros han demostrado un desequilibrio en las proporciones de elastasa/antielastasa asociado con la lesión pulmonar neonatal. ^{32, 33} Datos recientes en ratones neonatales ventilados mecánicamente han demostrado que la administración intratraqueal de un inhibidor de proteasa pulmonar específico protege contra la lesión pulmonar neonatal inducida por una combinación de ventilación mecánica y alta exposición al oxígeno. ³⁴ Este puede ser un mecanismo para la ligera disminución de la DBP observada en los prematuros tratados con un ciclo prolongado de vitamina A^{35, 36}.

Terapia de cafeína

El uso de xantinas (teofilina y cafeína) se ha generalizado para el tratamiento de la apnea desde la década de 1970. El mecanismo de acción más ampliamente aceptado es la inhibición de los receptores de adenosina y el aumento resultante en el gasto nervioso respiratorio. Sin embargo, las

xantinas también inhiben la fosfodiesterasa y el aumento resultante del AMP cíclico puede causar broncodilatación. De relevancia es el gran ensayo multicéntrico realizado en la última década que demostró una disminución en la necesidad de oxígeno suplementario y ventilación mecánica en bebés prematuros tratados con cafeína versus placebo.³⁷ El resultado del desarrollo neurológico a los 18 a 21 meses parece mejorar con la terapia con cafeína, y están pendientes los datos sobre el beneficio a largo plazo en las vías respiratorias y la función respiratoria.³⁸

Los episodios hipóxicos intermitentes son casi universales en los bebés prematuros y una fuente probable de estrés oxidativo.³⁹ Un círculo vicioso de estrés oxidativo y mecanismos proinflamatorios puede contribuir a la lesión pulmonar y de las vías respiratorias en esta población. Por lo tanto, la terapia antioxidante podría representar un enfoque terapéutico novedoso. Solo un ensayo clínico ha abordado esta estrategia en recién nacidos prematuros.⁴⁰ Los investigadores administraron superóxido dismutasa humana recombinante intratraqueal repetidamente durante hasta 1 mes y no afectaron la incidencia de DBP. Sin embargo, hubo una disminución significativa en los trastornos de sibilancias y la necesidad de broncodilatadores terapia en el grupo tratado al año de edad. A pesar de este resultado alentador, no se están realizando más ensayos clínicos, en parte debido al interés farmacéutico limitado.

Óxido nítrico inhalado y función de las vías respiratorias

Los modelos animales de BPD han demostrado una mejora notable en la función pulmonar cuando se exponen a un curso de varias semanas de óxido nítrico inhalado (NO).⁴¹ Estos y otros datos generaron un gran entusiasmo por esta terapia como una forma de disminuir la DBP. Sin embargo, una serie de ensayos clínicos grandes, bien diseñados y multicéntricos no logró demostrar un beneficio constante del NO inhalado; una declaración de consenso concluyó que, a pesar de la plausibilidad biológica, los datos disponibles no respaldan su uso para prevenir o tratar el TLP.⁴² Desafortunadamente, hubo una gran heterogeneidad en los diversos ensayos, lo que hizo que el meta análisis fuera un problema. Un estudio que empleó un curso prolongado de dosis inicialmente altas de NO demostró un aumento significativo en la supervivencia sin DBP en los lactantes tratados con NO.⁴³ Curiosamente, el resultado de 1 año de esa cohorte demostró una disminución significativa del uso de la terapia broncodilatadora en los lactantes tratados con NO, con un número necesario a tratar de 6,3.⁴⁴ Una vez más, estos datos demuestran el papel potencialmente importante de la función de las vías respiratorias en la evaluación de los resultados neonatales.

Función respiratoria en ex prematuros

Se reconoció desde la cohorte más temprana de pacientes con TLP que las secuelas pulmonares tardías pueden persistir hasta la adolescencia y la adultez temprana.⁴⁵ Como ya se indicó, la epidemiología del TLP ha cambiado significativamente en las décadas siguientes. No obstante, las secuelas pulmonares del parto prematuro siguen siendo un problema clínico de considerable magnitud.

El foco principal de este problema son los trastornos de sibilancias y el asma en los recién nacidos prematuros. Numerosos estudios de una variedad de cohortes internacionales de prematuros han identificado una mayor necesidad de terapia broncodilatadora, o una mayor resistencia de las vías respiratorias y/o reactividad de las vías respiratorias.⁴⁶ Hack et al documentaron una tasa de asma tres veces mayor en una cohorte de niños en edad escolar con un peso extremadamente bajo al nacer nacidos en la década de 1990 en comparación con controles a término sociodemográficamente emparejados.⁴⁷

Curiosamente, cuando se estudió la misma cohorte de prematuros en la adolescencia, su tasa de asma no había cambiado, mientras que la tasa de asma había aumentado significativamente en los controles a término.⁴⁸ Es tentador especular a partir de estos datos que el "fenotipo del asma" puede diferir un poco entre los recién nacidos prematuros y los recién nacidos a término. Una posible explicación es que las manifestaciones alérgicas en realidad pueden ser menores en los ex bebés prematuros.⁴⁹ Tanto los factores prenatales, como la corioamnionitis y la restricción del crecimiento intrauterino, como los factores posnatales relacionados con la predisposición genética, los mecanismos inmunitarios y las exposiciones ambientales pueden tener un impacto en los trastornos de sibilancias posteriores.⁵⁰

Es claramente evidente que la incidencia de asma en los recién nacidos prematuros aumenta en los supervivientes con displasia broncopulmonar. En un estudio de bebés con peso extremadamente bajo al nacer que constituyó el Estudio EPICure, la función pulmonar deteriorada persistió hasta la infancia media, especialmente entre aquellos con BPD.⁵¹ Aproximadamente el 25 % de estos bebés tuvo una respuesta broncodilatadora positiva, lo que indica una mayor reactividad de las vías respiratorias, que no necesariamente se reconoció y, por lo tanto, puede haberse beneficiado con el tratamiento adecuado. El compromiso en el flujo de aire, según lo medido por las pruebas de función pulmonar, puede persistir hasta la adolescencia tardía como consecuencia de la displasia broncopulmonar.⁴⁶

Más allá de las mediciones de la función de las vías respiratorias, solo hay datos limitados sobre el crecimiento del parénquima pulmonar en los sobrevivientes de BPD con muy bajo peso al nacer. Los datos recientes de una cohorte de hasta 18 meses de edad indican volúmenes alveolares normales corregidos por la longitud del cuerpo, pero capacidad de difusión pulmonar reducida para el volumen alveolar, lo que indica un mejor desarrollo alveolar.⁸ Dada la alta tasa de supervivencia en esta población, los datos morfométricos de los lactantes con displasia broncopulmonar no están fácilmente disponibles y dependemos de la función respiratoria y los estudios de imagen para seguir a estos pacientes. Será de gran interés continuar con esta documentación a medida que los sobrevivientes de parto prematuro con y sin BPD alcanzan la edad adulta temprana y media.

Referencias

1. WH Northway Jr. , RC Rosan , DY Porter Enfermedad pulmonar después de la terapia respiratoria de la enfermedad de la membrana hialina. Displasia broncopulmonar N Engl J Med , 276 (1967) , págs. 357 - 368
2. C. Bose , LJ Van Marter , M. Laughon , TM O'Shea , EN Allred , P. Karna , *et al.* Restricción del crecimiento fetal y enfermedad pulmonar crónica en lactantes nacidos antes de la semana 28 de gestación Pediatría, 124 (2009) , pp. e450 - e458
3. BJ Manley , M. Makrides , CT Collins , AJ McPhee , RA Gibson , P. Ryan , *et al.* Dosis altas de suplementos de ácido docosahexaenoico en lactantes prematuros: resultados respiratorios y alérgicos Pediatría, 128 (2011) , pp. e71 - e77
4. PM Lavoie , C. Pham , KL Jang Heredabilidad de la displasia broncopulmonar, definida según la declaración de consenso de los Institutos Nacionales de Salud Pediatría , 122 (2008) , págs. 479 - 485
5. A. Hadchouel , X. Durrmeyer , E. Bouzigon , R. Incitti , J. Huusko , PH Jarreau , *et al.* Identificación de SPOCK2 como gen de susceptibilidad a displasia broncopulmonar Am J Respir Crit Care Med , 184 (2011) , págs. 1164 - 1170
6. AH Jobe , E. Bancalari Displasia broncopulmonar Am J Respir Crit Care Med , 163 (2001) , págs. 1723 - 1729
7. M Kunig , V. Balasubramaniam , NE Markham , D. Morgan , G. Montgomery , TR Grover , *et al.* El tratamiento con VEGF humano recombinante mejora la alveolarización después de una lesión pulmonar hiperóxica en ratas recién nacidas Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol , 289 (2005) , págs. L529 - L535

8. JE Balinotti , VC Chakr , C. Tiller , R. Kimmel , C. Coates , J. Kisling , *et al.* Crecimiento del parénquima pulmonar en lactantes y niños pequeños con enfermedad pulmonar crónica de la infancia *Am J Respir Crit Care Med* , 181 (2010) , págs. 1093 - 1097
9. M. Laughon , EN Allred , C. Bose , TM O'Shea , LJ Van Marter , RA Ehrenkranz , *et al.* Patrones de enfermedad respiratoria durante las primeras 2 semanas postnatales en bebés extremadamente prematuros *Pediatría* , 123 (2009) , págs. 1124 - 1131
10. AA Colín , C. McEvoy , RG Castilla Morbilidad respiratoria y función pulmonar en recién nacidos prematuros de 32 a 36 semanas de edad gestacional *Pediatría* , 126 (2010) , págs. 115 - 128
11. N. Finer, O. Saugstad , M. Vento , K. Barrington , P. Davis , S. Duara , *et al.* Uso de oxígeno para la reanimación del recién nacido de peso extremadamente bajo al nacer *Pediatría* , 125 (2010) , págs. 389 - 391
12. M. Vento, M. Moro, R. Escrig , L. Arruza , G. Villar , I. Izquierdo , *et al.* La reanimación de prematuros con poco oxígeno provoca menos estrés oxidativo, inflamación y enfermedad pulmonar crónica *Pediatría* , 124 (2009) , pp. e439 - e449
13. NH Hillman , GR Polglase , JJ Pillow , M. Saito , SG Kallapur , AH Jobe Inflamación y maduración pulmonar por lesión por estiramiento en fetos ovinos prematuros *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* , 300 (2011) , págs. L232 - L241
14. AB te Pas, M. Siew , MJ Wallace , MJ Kitchen , A. Fouras , RA Lewis , *et al.* Efecto de la longitud de inflación sostenida en el establecimiento de la capacidad residual funcional al nacer en conejos prematuros ventilados *Pediatr Res* , 66 (2009) , págs. 295 - 300
15. CJ Morley , PG Davis , LW Doyle , LP Brion , JM Hascoet , JB Carlin , *et al.* CPAP nasal o intubación al nacer para bebés muy prematuros *N Engl J Med* , 358 (2008) , págs. 700 - 708
16. Grupo de estudio de la Red de Investigación Neonatal del NICHD Eunice Kennedy Shriver , WA Carlo , NN Finer , MC Walsh , W. Rich , MG Gantz , *et al.* Rangos objetivo de saturación de oxígeno en bebés extremadamente prematuros *N Engl J Med* , 362 (2010) , págs. 1959 - 1969
17. D. Roberts , S. Dalziel Corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro *Base de datos Cochrane Syst Rev* , 3 (2006) , pág. CD004454
18. FC Brownfoot , CA Crowther , P. Middleton Diferentes corticosteroides y regímenes para acelerar la maduración pulmonar fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro *Base de datos Cochrane Syst Rev* , 4 (2008) , pág. CD006764

19. EV Asztalos , KE Murphy , ME Hannah , AR Willan , SG Matthews , A. Ohlsson , *et al.* Múltiples cursos de corticosteroides prenatales para estudio de parto prematuro: resultados a 2 años *Pediatría* , 126 (2010) , pp. e1045 - e1055
20. WA Carlo , SA McDonald , AA Fanaroff , BR Vohr , BJ Stoll , RA Ehrenkranz , *et al.* Asociación de los corticosteroides prenatales con la mortalidad y los resultados del desarrollo neurológico entre los bebés nacidos entre las 22 y las 25 semanas de gestación *JAMA* , 306 (2011) , págs. 2348 - 2358
21. C. Janér , OM Pitkänen , O. Helve , S. Andersson La expresión en las vías respiratorias de la subunidad α del canal de sodio epitelial se correlaciona con el cortisol en los recién nacidos a término *Pediatría* , 128 (2011) , pp. e414 - e421
22. A. Hamvas , FS Cole , LM Noguee Trastornos genéticos de las proteínas surfactantes
23. *Neonatología* , 91 (2007) , pp. 311 - 317
24. LM Noguee , SE Wert , SA Beneficio , WM Hull , JA Whitsett Heterogeneidad alélica en la deficiencia hereditaria de la proteína B del surfactante (SP-B) *Am J Respir Crit Care Med* , 161 (2000) , págs. 973 - 981
25. Grupo de estudio de la Red de Investigación Neonatal del NICHD Eunice Kennedy Shriver , NN Finer , WA Carlo , MC Walsh , W. Rich , MG Gantz , *et al.* CPAP temprano versus surfactante en recién nacidos extremadamente prematuros *N Engl J Med* , 362 (2010) , págs. 1970 - 1979
26. N. Singh , KL Hawley , K. Viswanathan Eficacia de los surfactantes porcinos versus bovinos para recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria: revisión sistemática y metanálisis *Pediatría* , 128 (2011) , pp. e1588 - e1595
27. W. Göpel , A. Kribs , A. Ziegler , R. Laux , T. Hoehn , C. Wieg , *et al.* Evitación de la ventilación mecánica mediante el tratamiento con surfactante de recién nacidos prematuros con respiración espontánea (AMV): un ensayo controlado, aleatorizado y abierto *Lancet* , 378 (2011) , págs. 1627 - 1634
28. PA Dargaville , A. Aiyappan , A. Cornelius , C. Williams , AG De Paoli Evaluación preliminar de una nueva técnica de terapia con surfactante mínimamente invasiva *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* , 96 (2011) , pp. F243 - F248
29. MS Dunn , J. Kaempf , A. de Klerk , R. de Klerk , M. Reilly , D. Howard , *et al.* Ensayo aleatorizado que compara 3 enfoques para el tratamiento respiratorio inicial de los recién nacidos prematuros *Pediatría* , 128 (2011) , pp. e1069 - e1076
30. F. Sandri , R. Plavka , G. Ancora , U. Simeoni , Z. Stranak , S. Martinelli , *et al.* Surfactante profiláctico o selectivo temprano combinado con nCPAP en recién nacidos muy prematuros

31. *Pediatría* , 125 (2010) , pp. e1402 - e1409
32. CP Speer Corioamnionitis, factores posnatales y respuesta proinflamatoria en la secuencia patogénica de la displasia broncopulmonar *Neonatología* , 95 (2009) , pp. 353 - 361
33. KL Watterberg , Academia Estadounidense de Pediatría. Comité de Feto y Recién Nacido Declaración de política: corticosteroides posnatales para prevenir o tratar la displasia broncopulmonar *Pediatría* , 126 (2010) , págs. 800 - 808
34. MC Bruce , M. Schuyler , RJ Martin , BC Starcher , JF Tomashefski Jr. , KE Wedig Factores de riesgo para la degradación de las fibras elásticas pulmonares en el neonato ventilado. Implicaciones para el deterioro del desarrollo pulmonar en la displasia broncopulmonar
35. *Am Rev Respir Dis* , 146 (1992) , págs. 204 - 212
36. CP Speer , D. Ruess , K. Harms , E. Herting , O. Gefeller Elastasa de neutrófilos y daño pulmonar agudo en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria grave *Pediatría* , 91 (1993) , págs. 794 - 799
37. A. Hilgendorff , K. Parai , R. Ertsey , N. Jain , EF Navarro , JL Peterson , *et al.* La inhibición de la actividad de la elastasa pulmonar permite el crecimiento pulmonar en ratones recién nacidos con ventilación mecánica *Am J Respir Crit Care Med* , 184 (2011) , págs. 537 - 546
38. JE Tyson , LL Wright , W. Oh , KA Kennedy , L. Mele , RA Ehrenkranz , *et al.* Suplementos de vitamina A para lactantes con peso extremadamente bajo al nacer. Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Red de Investigación Neonatal *N Engl J Med* , 340 (1999) , págs. 1962 - 1968
39. KH Albertine , MJ Dahl , LW Gonzales , ZM Wang , D. Metcalfe , DM Hyde , *et al.* Enfermedad pulmonar crónica en corderos prematuros: efecto del tratamiento diario con vitamina A sobre la alveolarización *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* , 299 (2010) , págs. L59 - L72
40. B. Schmidt , RS Roberts , P. Davis , LW Doyle , KJ Barrington , A. Ohlsson , *et al.* Terapia con cafeína para la apnea del prematuro *N Engl J Med* , 354 (2006) , págs. 2112 - 2121
41. B. Schmidt , RS Roberts , P. Davis , LW Doyle , KJ Barrington , A. Ohlsson , *et al.* Efectos a largo plazo de la terapia con cafeína para la apnea del prematuro *N Engl J Med* , 357 (2007) , págs. 1893 - 1902
42. RJ Martin , K. Wang , O. Koroğlu , J. Di Fiore , P. Kc Episodios intermitentes de hipoxia en recién nacidos prematuros: ¿importan? *Neonatología* , 100 (2011) , pp. 303 - 310
43. JM Davis , RB Parad , T. Michele , E. Allred , A. Price , W. Rosenfeld , *et al.* Resultado pulmonar a 1 año de edad corregida en bebés prematuros tratados al nacer con superóxido

44. DC McCurnin , RA Pierce , LY Chang , LL Gibson , S. Osborne-Lawrence , BA Yoder , *et al.* El NO inhalado mejora la función pulmonar temprana y modifica el crecimiento pulmonar y la deposición de elastina en un modelo de mandril con enfermedad pulmonar crónica neonatal *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* , 288 (2005) , págs. L450 - L459
45. FS Cole , C. Alleyne , JD Barks , RJ Boyle , JL Carroll , D. Dokken , *et al.* Declaración de la Conferencia de Desarrollo de Consenso de los NIH: terapia de óxido nítrico inhalado para bebés prematuros *Pediatría* , 127 (2011) , págs. 363 - 369
46. RA Ballard , WE Truog , A. Cnaan , RJ Martin , PL Ballard , JD Merrill , *et al.* Óxido nítrico inhalado en recién nacidos prematuros sometidos a ventilación mecánica *N Engl J Med* , 355 (2006) , págs. 343 - 353
47. AM Hibbs , MC Walsh , RJ Martin , WE Truog , SA Lorch , E. Alessandrini , *et al.* Resultados respiratorios al año de los bebés prematuros inscritos en el ensayo de óxido nítrico (para prevenir) enfermedad pulmonar crónica *J Pediatr* , 153 (2008) , págs. 525 - 529
48. WH Northway Jr. , RB Moss , KB Carlisle , BR Parker , RL Popp , PT Pitlick , *et al.* Secuelas pulmonares tardías de la displasia broncopulmonar *N Engl J Med* , 323 (1990) , págs. 1793 - 1799
49. LW Doyle , B. Faber , C. Callanan , N. Freezer , GW Ford , NM Davis Displasia broncopulmonar en sujetos de muy bajo peso al nacer y función pulmonar en la adolescencia tardía
50. *Pediatría* , 118 (2006) , págs. 108 - 113
51. M. Hack , HG Taylor , D. Drotar , M. Schluchter , L. Cartar , L. Andreias , *et al.* Condiciones crónicas, limitaciones funcionales y necesidades especiales de atención de la salud de niños en edad escolar nacidos con peso extremadamente bajo al nacer en la década de 1990 *JAMA* , 294 (2005) , págs . 318-325
52. M. Hack , M. Schluchter , L. Andreias , S. Margevicius , HG Taylor , D. Drotar , *et al.* Cambio en la prevalencia de enfermedades crónicas entre la niñez y la adolescencia entre niños con peso extremadamente bajo al nacer *JAMA* , 306 (2011) , págs . 394-401
53. M. Siltanen , K. Wehkalampi , P. Hovi , JG Eriksson , S. Strang-Karlsson , AL Järvenpää , *et al.* El parto prematuro reduce la incidencia de atopía en la edad adulta *J Allergy Clin Immunol* , 127 (2011) , págs. 935 - 942
54. R. Kumar , Y. Yu , RE Story , JA Pongracic , R. Gupta , C. Pearson , *et al.* Prematuridad, corioamnionitis y desarrollo de sibilancias recurrentes: un estudio prospectivo de cohortes de nacimiento *J Allergy Clin Immunol* , 121 (2008) , págs. 878 - 884

55. J. Fawke , S. Lum , J. Kirkby , E. Hennessy , N. Marlow , V. Rowell , *et al.* Función pulmonar y síntomas respiratorios a los 11 años en niños nacidos extremadamente prematuros: el estudio EPICure Am J Respir Crit Care Med , 182 (2010) , págs. 237 - 245

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).