

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**ABORDAJE CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DE LA DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR EN NEONATOS: UNA REVISIÓN  
ACTUALIZADA**

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA  
CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE ESPECIALIDAD EN  
NEONATOLOGÍA PARA OPTAR POR EL GRADO Y TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

MARTA MELISSA GINORI BARRANTES

2024

## **DEDICATORIA**

A mi esposo Juan Diego, por su apoyo incondicional, paciencia infinita y por ser mi roca en los momentos más difíciles. Gracias por creer en mí cuando yo misma dudaba y por estar a mi lado en cada paso de este camino.

A mi hija, la luz de mi vida, a quien dedico este trabajo con todo mi amor. Que esta tesis sea un ejemplo de que con determinación y esfuerzo, no hay sueños inalcanzables.

A mi madre, por sus sabias palabras y por enseñarme el valor del trabajo duro y la perseverancia. Gracias por ser mi guía y mi inspiración.

Al Dr. Alejandro Víquez, mi tutor, por sus valiosas enseñanzas, por compartir su conocimiento a lo largo de este proceso. Su apoyo y orientación han sido fundamentales para la culminación de este trabajo.

## **INVESTIGADORES**

### **AUTORA PRINCIPAL**

Dra. Marta Melissa Ginori Barrantes

Residente de Neonatología.

Sistema de Estudios de Posgrado de la Universidad de Costa Rica.

Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

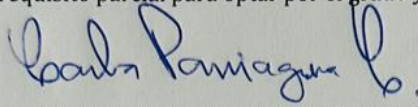
### **TUTOR**

Dr. Alejandro Víquez Víquez

Pediatra Neonatólogo

Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

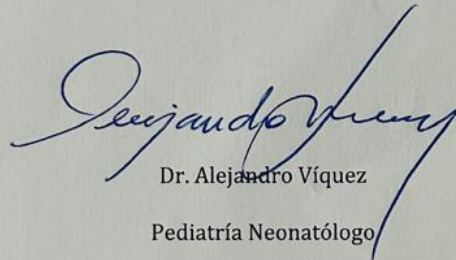
Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Neonatología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Neonatología.



Dr. Carlos Roberto Paniagua Cascante

Pediatra Neonatólogo

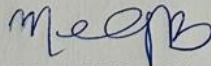
Coordinador del Programa de Posgrado de Neonatología



Dr. Alejandro Víquez

Pediatría Neonatólogo

Tutor de la investigación



Dra. Marta Melissa Ginori Barrantes

Médico especialista en Pediatría, residente de Neonatología

Sustentante



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Marta Melissa Ginori Barrantes, con cédula de identidad 1-1457-0442, en mi condición de autor del TFG titulado Abordaje Clínico y Terapéutico de la Displasia Broncopulmonar en neonatos: una Revisión Actualizada

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Marta Melissa Ginori Barrantes

Número de Carné: B89757 Número de cédula: 1-1457-0442

Correo Electrónico: mginoriba@gmail.com

Fecha: 11/10/2024 Número de teléfono: 88261382

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Alejandro Víquez Víquez

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

# ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>6</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>8</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>11</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>12</b>
<b>MARCO</b> .....	<b>13</b>
<b>INCIDENCIA</b> .....	<b>16</b>
<b>FENOTIPOS</b> .....	<b>17</b>
<b>FACTORES DE RIESGO</b> .....	<b>21</b>
<b>PATOGÉNESIS</b> .....	<b>22</b>
<b>DIAGNÓSTICO / EVALUACIÓN</b> .....	<b>30</b>
<b>PREVENCIÓN</b> .....	<b>33</b>
<b>MANEJO DE LA DBP TEMPRANA Y/O EN EVOLUCIÓN</b> .....	<b>34</b>
<b>HIPERTENSIÓN PULMONAR</b> .....	<b>42</b>
<b>HIPERTENSIÓN SISTÉMICA</b> .....	<b>47</b>
<b>TRAQUEOSTOMÍA EN PACIENTES CON DBP</b> .....	<b>48</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>51</b>
<b>GUÍA INTEGRAL PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR QUE REQUIEREN TRAQUEOSTOMÍA</b> .....	<b>53</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>58</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AMPC ADENOSÍN MONOFOSFATO CÍCLICO
- CPAP PRESIÓN POSITIVA CONTINUA DE LA VÍA AÉREA
- DBP DISPLASIA BRONCOPULMONAR
- ECA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA
- EG EDAD GESTACIONAL
- EPC EDAD POSTCONCEPCIONAL
- FI2O FRACCIÓN INSPIRADA DE OXÍGENO
- FDA ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS
- GMPC GUANOSIN MONOFOSFATO CÍCLICO
- HP HIPERTENSIÓN PULMONAR
- IL INTERLEUCINA
- INO ÓXIDO NÍTRICO INHALADO
- IPPV INTUBACIÓN Y VENTILACIÓN CON PRESIÓN POSITIVA
- LISA ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE MENOS INVASIVA
- MBPN MUY BAJO PESO AL NACER
- MIST TERAPIA DE SURFACTANTE MÍNIMAMENTE INVASIVA
- NCPAP PRESIÓN POSITIVA CONTINUA NASAL
- NICHD INSTITUTO NACIONAL DE SALUD INFANTIL Y DESARROLLO HUMANO
- NIPPV VENTILACIÓN POSITIVA INTERMITENTE NO INVASIVA
- PACO2 PRESIÓN ARTERIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO
- PC PARÁLISIS CEREBRAL
- PDA PERSISTENCIA DEL DUCTO ARTERIOSO
- PEEP PRESIÓN POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACIÓN
- PDE5 FOSFODIESTERASA-5
- RCT ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS
- SPO2 SATURACIÓN DE OXÍGENO PERIFÉRICA
- TC TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

- UCIN UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL
- UTE TIEMPO DE ECO ULTRACORTO
- VAF VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA
- VI VENTRÍCULO IZQUIERDO
- V/Q VENTILACIÓN-PERFUSIÓN

## RESUMEN

La revisión de la displasia broncopulmonar es de vital importancia debido a su impacto significativo en el pronóstico a largo plazo de los neonatos afectados. Esta enfermedad no solo afecta el desarrollo pulmonar, sino que también se asocia con complicaciones cardiovasculares, neurológicas y del desarrollo general. Una comprensión más profunda de la displasia broncopulmonar puede conducir a mejoras en las estrategias de prevención y manejo, reduciendo así la carga de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Además, una revisión integral puede identificar brechas en el conocimiento actual, guiar futuras investigaciones y facilitar el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas. El objetivo principal de esta revisión es sintetizar la literatura médica existente y proponer un esquema básico de recomendaciones de manejo para los pacientes en la UCIN que están desarrollando displasia broncopulmonar.

## SUMMARY

The bronchopulmonary dysplasia (BPD) review is crucial due to its significant impact on long-term prognosis of affected neonates. This disease not only affects lung development but is also associated with cardiovascular, neurological, and general developmental complications. A deeper understanding of BPD can lead to improvements in prevention and management strategies, thereby reducing the disease burden and enhancing the quality of life for patients. Moreover, a comprehensive review can identify gaps in current knowledge, guide future research, and facilitate the development of new therapeutic interventions. The main objective of this review is to synthesize the existing medical literature and propose a basic management recommendation framework for patients in the NICU who are developing BPD.

## INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la medicina neonatal, a diario pueden presentarse situaciones que requieren del profesional, una perspectiva que le permita abordar las condiciones críticas que afectan e impactan a la población de recién nacidos. En esta línea existe una condición crítica como lo es la displasia broncopulmonar, que destaca como área fundamental de estudio.

Desde esta perspectiva, esta investigación tiene como objetivo describir la DBP en neonatos, explorando aspectos éticos, genético-ambientales y multidisciplinarios que influyen en su desarrollo y tratamiento. Este enfoque integral se revela crucial para edificar una comprensión completa y sólida que contribuya a la mejora de la atención neonatal.

Cabe considerar que, en el contexto clínico actual, la DBP, se caracteriza por afectaciones pulmonares crónicas en neonatos principalmente prematuros y presenta desafíos que trascienden las manifestaciones médicas convencionales (1,2,3). El profesional médico debe considerar las opciones más favorables para el paciente, valorando las perspectivas éticas, factores genéticos y ambientales, que pueden influir en la predisposición y el progresivo avance de la enfermedad.

Las instituciones de salud, en este contexto han buscado en la atención de los neonatos, establecer un abordaje multidisciplinario; a efectos de establecer y considerando la complejidad de los casos, un panorama de intervención que de acuerdo con la literatura puede superar el ámbito médico (2,3).

Por ello, y para efectos de cumplir con el objetivo establecido, se establecerá una metodología de revisión bibliográfica, en donde se analizarán las perspectivas actuales en cuanto al manejo que se brinda a esta enfermedad.

## JUSTIFICACIÓN

La displasia broncopulmonar es la complicación más común de la prematuridad, afectando hasta un 45% de los bebés nacidos antes de las 29 semanas de gestación . A pesar de las mejoras en la atención de los recién nacidos; que han aumentado la supervivencia, la incidencia de la DBP ha permanecido estática o incluso ha aumentado (1). La DBP no es solo una enfermedad pulmonar, sino una condición sistémica con implicaciones de por vida para la salud y la calidad de vida en la adultez. Los costos asociados con la DBP son significativos y van más allá de la hospitalización inicial. La falta de una definición objetiva dificulta la predicción precisa de la mortalidad y morbilidad futuras. Las definiciones comúnmente utilizadas dependen de la necesidad subjetiva de diversas modalidades de soporte respiratorio, presentando limitaciones importantes. El enfoque de esta revisión se centra en sintetizar la evidencia científica publicada y proponer un esquema de recomendaciones para aquellos pacientes con DBP en desarrollo para mitigar la incidencia de la enfermedad.

## OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio es realizar una revisión exhaustiva sobre la displasia broncopulmonar (DBP) y desarrollar una guía de recomendaciones para el manejo de los pacientes que desarrollan esta condición en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Nacional de Niños (HNN).

Para lograr este objetivo, se propone analizar, describir y sintetizar las definiciones existentes de displasia broncopulmonar en la literatura médica, identificar los factores de riesgo asociados con su desarrollo en la población neonatal, y comprender la fisiopatología subyacente de la DBP con el fin de mejorar las estrategias de intervención. Asimismo, se busca describir las técnicas de diagnóstico empleadas para una detección temprana y precisa de la enfermedad en neonatos, y recomendar prácticas de manejo efectivas para su tratamiento en la UCIN, basadas en la evidencia científica actual.

## METODOLOGÍA

Este documento constituye una revisión bibliográfica que tiene como objetivo consolidar la información disponible hasta la fecha acerca de la displasia broncopulmonar. La búsqueda de información se llevó a cabo utilizando palabras clave en diversas bases de datos durante el periodo comprendido entre el 2018 al 2023.

En términos de revisión bibliográfica, se recopilaron reportes de casos, cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, tanto en inglés como en español, publicados en el intervalo de 2018 a 2023. Las bases de datos utilizadas para la recopilación de artículos incluyeron ClinicalKey, ScienceDirect, SAGE Journals, Springer, Wiley, PubMed y Google Académico.

Las palabras clave empleadas en la búsqueda abordaron específicamente aspectos relacionados con la DBP y las indicaciones de traqueostomía en neonatos. Estas palabras clave incluyeron "displasia broncopulmonar", "indicaciones de traqueostomía en neonatos", "neonatología", entre otras.

En el proceso de selección, se incluyeron 82 artículos que abordaban la relación entre la displasia broncopulmonar y las indicaciones de traqueostomía en neonatos. Se procedió a evaluar la relevancia de los artículos mediante la lectura de resúmenes, asegurando que la información estuviera alineada con el enfoque central de este artículo.

Asimismo, se excluyeron aquellos 9 artículos que se centraban en la relación entre la displasia broncopulmonar y otros trastornos respiratorios y aquellas investigaciones en errores innatos de la inmunidad que no proporcionaban datos específicos sobre la displasia broncopulmonar.

Este proceso de selección riguroso garantiza que la información recopilada esté directamente relacionada con la temática propuesta y contribuya significativamente a la comprensión de la relación entre la DBP y las indicaciones de traqueostomía en neonatos.

## MARCO TEÓRICO

El fenotipo de la displasia broncopulmonar (DBP) ha evolucionado, siendo la enfermedad enfisematosa y fibrótica descrita por primera vez en 1967 menos común en la práctica clínica contemporánea. Un "nuevo" patrón, caracterizado por simplificación alveolar y disfunción vascular pulmonar con deterioro funcional, se ha convertido en el fenotipo predominante de la DBP en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Se ha avanzado rápidamente en la comprensión de los factores que incitan, modulan y mitigan los efectos que llevan a la morbilidad respiratoria a largo plazo o a la reparación pulmonar y recuperación(1). Factores como la exposición a la inflamación, enfermedad vascular placentaria, deficiencias hormonales, genética y epigenética influyen en la vulnerabilidad o resistencia relativa del sistema respiratorio antes del parto prematuro. Eventos postnatales, como infecciones tardías con agentes bacterianos o virales, también pueden afectar adversamente los resultados a corto y largo plazo(2). Las variaciones en la atención clínica, incluido el uso de oxígeno suplementario, presión positiva, medicamentos y nutrientes, generan respuestas moduladas por influencias genéticas y epigenéticas. Los bebés con DBP muestran una considerable heterogeneidad en la presentación clínica y los resultados a largo plazo(1). La forma y precisión con que se define la DBP tienen consecuencias significativas para la investigación clínica. Para el médico, un diagnóstico preciso de la DBP ayuda a determinar estrategias específicas de soporte respiratorio y medicamentos.

## DEFINICIÓN

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por la interrupción del desarrollo pulmonar y/o lesiones pulmonares en el contexto de un nacimiento prematuro (2).

Se define clínicamente como la necesidad continua de oxígeno suplementario y/o soporte respiratorio a los 28 días de edad postnatal o a las 36 semanas de edad postmenstrual en un neonato prematuro con evidencia radiográfica de enfermedad pulmonar parenquimatosa (1). A lo largo del tiempo, ha habido varias definiciones de DBP, siendo la revisión de 2018 del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) la más precisa, clasificando la gravedad según el modo de soporte respiratorio a las 36 semanas de edad postmenstrual. Esta definición se basa principalmente en el modo de soporte respiratorio en lugar del porcentaje de oxígeno inspirado requerido, y se ha demostrado que es la más precisa para predecir resultados a largo plazo. Otros estudios definen la DBP únicamente según si el bebé requiere oxígeno suplementario a los 28 días o 36 semanas postmenstruales, lo cual; a pesar de su simplicidad, no toman en cuenta la gravedad de la enfermedad respiratoria, sin embargo; se utiliza comúnmente en ensayos clínicos y la práctica clínica (1,2,3).

Es esencial considerar que la definición ha cambiado con el tiempo debido a cambios en la población en riesgo y avances en el manejo neonatal. La clasificación de la gravedad en la definición de 2018 se basa en el modo de soporte respiratorio a las 36 semanas postmenstruales, independientemente de si el bebé necesita oxígeno suplementario. Las categorías de gravedad incluyen DBP leve (grado I), moderada (grado II) y grave (grado III) (2).

Estudios prospectivos han evaluado diferentes definiciones de DBP, y han evidenciado que el modo de soporte respiratorio a las 36 semanas postmenstruales es el predictor más preciso de la morbilidad respiratoria a largo plazo (4).

En la tabla 1 se presentan los criterios diagnósticos:

**Tabla 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD DE LA DBP**

<b>I. Oxígeno suplementario únicamente</b>		
Suplementación de oxígeno a los 28 días de edad postnatal o 36 semanas de edad postconcepcional		
<b>II. Criterios diagnósticos según consenso NICHD del 2001</b>		
	Edad Gestacional	
	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Momento de valoración	36 semanas de EPC o al alta	>28 días pero <56 días de edad postnatal o al alta
Grado	Tratamiento con oxígeno >21% por al menos 28 días	Tratamiento con oxígeno >21% por al menos 28 días
DBP leve	Aire ambiente a las 36 semanas de EPC o al alta	Aire ambiente a los 56 días de edad postnatal o al alta
DBP moderada	FiO2 <30% a las 36 semanas de EPC o al alta	FiO2 <30% a los 56 días de edad postnatal o al alta
DBP severa	FiO2 >30% y/o presión positiva a las 36 semanas de EPC o al alta	FiO2 >30% y/o presión positiva a los 56 días de vida postnatal o al alta

<b>III. Diagnóstico basado en el estudio prospectivo del NICHD de 2018</b>				
Grado	IPPV	nCPAP o NIPPV	Cánula nasal con flujo > 2 L/min	Cánula nasal con flujo < 2 L/min
I (leve)	-	-	-	FiO2 >21%
II (moderada)	-	FiO2 >21%	FiO2 >21%	-
III (severa)	FiO2 >21%	-	-	-

EPC: edad postconcepcional; NICHD: Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano; IPPV intubación y ventilación con presión positiva; NIPPV: Ventilación positiva intermitente no invasiva; FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno.

Fuente: UptoDate 2023.

## INCIDENCIA

Las tasas de DBP varían entre instituciones, lo que probablemente refleje diferencias en los factores de riesgo neonatales, prácticas de atención y diferencias en los criterios clínicos utilizados para definir la DBP (1,2).

El riesgo de DBP aumenta con la disminución de la edad gestacional. Para los recién nacidos extremadamente prematuros (edad gestacional <28 semanas), la incidencia de DBP es aproximadamente del 40% (2).

En un estudio multicéntrico del NICHD que incluyó a 9575 bebés extremadamente prematuros nacidos entre 2003 y 2007, la incidencia general de DBP (definida como la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual) según la EG fue la siguiente: 22 semanas: 85%, 23 semanas: 73%, 24 semanas: 69%, 25 semanas: 55%, 26 semanas: 44%, 27 semanas: 34%, 28 semanas: 23% (2).

## FENOTIPOS

La DBP es un término general que puede abarcar diferentes formas de lesiones pulmonares, causadas por varios mecanismos y caracterizadas por vías moleculares específicas. Estos mecanismos pueden afectar, de manera relativamente específica, las vías respiratorias, los alvéolos, los vasos, el intersticio y los sistemas linfáticos dando lugar a diferentes fenotipos clínicos de la DBP (5,6).

Wu et al. realizaron un estudio retrospectivo de una cohorte de neonatos prematuros con DBP grave, con el objetivo de definir la frecuencia de tres fenotipos de la DBP. Aproximadamente el 12% de los neonatos incluidos presentaron características de enfermedad pulmonar parenquimatosa pura, el 8% tenía principalmente hipertensión pulmonar, y el 7% tenía enfermedad de las vías respiratorias grandes como la principal causa de su dependencia de oxígeno. La presentación fenotípica más común (32%) fue la coexistencia de los tres componentes (7). Desde un punto de vista pronóstico, la hipertensión pulmonar y la enfermedad de las vías respiratorias grandes se relacionaron con un peor resultado, incluyendo muerte antes del alta, traqueostomía o uso de vasodilatadores pulmonares al alta (6,7). A continuación, se presenta una descripción de los fenotipos de la DBP:

### 1. Fenotipo Parenquimatoso:

Se caracteriza principalmente por la detención del desarrollo en la porción alveolar del pulmón, lo que resulta en alvéolos más grandes y menos numerosos y una superficie alveolar reducida que lleva a un intercambio gaseoso deficiente. El enfisema se ha asociado con la DBP en términos de mecanismos de lesión pulmonar y cascadas moleculares subsiguientes (6). Aproximadamente el 60% de los neonatos prematuros que padecen DBP desarrollan una enfermedad obstructiva, el 10% una enfermedad restrictiva y el 30% una forma mixta. Las imágenes de tórax de niños con DBP han demostrado anomalías sugestivas de obstrucción del flujo de aire. Las tomografías computarizadas (TC) de tórax pueden detectar áreas de hiperexpansión e hiperlucidez en niños con antecedentes de DBP. Sin embargo, hay una falta de estudios sólidos que

correlacionen los puntajes de imágenes de la TC pulmonar con la función pulmonar y los síntomas clínicos en neonatos con DBP (8). Como consecuencia de la multiplicación alveolar, la enfermedad parenquimatosa puede mejorar con el tiempo y los pacientes que necesitan oxígeno en el hogar pueden ser destetados del soporte respiratorio con éxito.

## 2. Fenotipo de Vías Respiratorias Periféricas:

El componente de vías respiratorias pequeñas de la DBP, que consiste en remodelación estructural, broncoconstricción e hiperreactividad, se manifiesta de manera similar al asma (5). La enfermedad pulmonar obstructiva relacionada con la DBP puede incluir un componente estructural fijo y un componente inflamatorio reactivo. El primero puede responder deficientemente a las terapias estándar para el asma, mientras que el último puede ser más receptivo al tratamiento. Desde un punto de vista de la función pulmonar, tanto los fenotipos parenquimatosos como los de las vías respiratorias pequeñas podrían clasificarse como condiciones obstructivas (5,6).

## 3. Fenotipo de las Vías Respiratorias Centrales:

La traqueomalacia, estenosis subglótica, broncomalacia y estenosis bronquial son las manifestaciones clínicas del fenotipo de enfermedades de las vías respiratorias centrales de la DBP (5). El colapso de las vías respiratorias centrales depende de la rigidez de las vías respiratorias centrales y de la presión transmural de colapso. La compliancia de las vías respiratorias es inversamente proporcional a la edad gestacional de los recién nacidos. El cartílago traqueal inmaduro es hipercelular con pocos glicosaminoglicanos. Esto resulta en una vía respiratoria más complaciente, más pequeña y más propensa al colapso, en comparación con los neonatos a término. La suavidad de las vías respiratorias inmaduras es vulnerable y más fácil de deformar cuando se expone a la ventilación a presión positiva, lo que debilita aún más las paredes traqueales y bronquiales y las predispone al colapso durante la espiración (6). Las vías respiratorias de los infantes con DBP se caracterizan por hipertrofia del músculo liso, engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias, inflamación epitelial, y fibrosis septal y parenquimatosa, lo que puede resultar en un aumento de la resistencia

periférica de las vías respiratorias. Esto, además del hecho de que los niños con enfermedad respiratoria obstructiva a menudo usan músculos accesorios para exhalar, resulta en un aumento de la presión transmural con colapso de las vías respiratorias. Tanto agonistas colinérgicos como antagonistas pueden utilizarse en el manejo clínico de la malacia, sin evidencia que respalde alguno de los enfoques (9). Los casos más graves pueden necesitar traqueostomía. La traqueomalacia puede mejorar en los primeros dos años de vida (6).

#### 4. Fenotipo Intersticial

Trastornos intersticiales, como un aumento en el tejido fibroso y ensanchamiento de los espacios intersticiales, se observan con frecuencia en ex-prematuros que sufren de DBP y se someten a biopsia pulmonar durante la infancia (6). La lesión intersticial puede empeorarse por la fuga capilar causada por la inflamación debido a infecciones, síndrome de dificultad respiratoria, o lesión pulmonar inducida por ventilación (5). Desde el punto de vista de la función pulmonar, es probable que el fenotipo intersticial muestre características restrictivas. En pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial, el uso de altas dosis de esteroides se ha demostrado que mejora significativamente la supervivencia (10). Poder seleccionar a los pacientes con el fenotipo intersticial puede permitir dirigirse a aquellos que podrían beneficiarse del tratamiento con esteroides en una etapa temprana de la enfermedad.

#### 5. Fenotipo congestivo

Los recién nacidos con DBP son propensos al edema pulmonar, presumiblemente debido al drenaje linfático pulmonar inmaduro e inadecuado. El edema pulmonar puede exacerbarse por la presencia de un conducto arterioso permeable con derivación de izquierda a derecha o por inflamación que resulta en fuga capilar (11). El edema intersticial excesivo lleva a una disminución de la distensibilidad pulmonar e intercambio gaseoso deteriorado (6). La presencia de edema pulmonar a menudo provoca cambios en la actividad del surfactante y aumenta la tensión superficial, lo que puede resultar en el desarrollo de atelectasia. La atelectasia pulmonar aumenta el riesgo de infección, altera el intercambio gaseoso y aumenta la lesión pulmonar.

Además, la prematuridad se asocia con rigidez arterial sistémica, lo que posiblemente resulta en hipertrofia y disfunción ventricular izquierda por una sobrecarga excesiva después de la carga, lo que puede empeorar aún más el edema pulmonar (11). Aunque la terapia diurética no es efectiva para prevenir la DBP, un tratamiento dirigido al fenotipo congestivo de la DBP puede alterar el curso de la enfermedad y mejorar el resultado (12).

## 6. Fenotipo Vascular

La característica vascular de la DBP es un lecho capilar dismórfico con regulación alterada del desarrollo vascular pulmonar, caracterizado por la detención del crecimiento vascular, distribución reducida de capilares pulmonares y un patrón alterado de organización vascular (6). Estímulos postnatales, como el estrés hemodinámico, la hiperoxia y la hipoxia, pueden deteriorar aún más el desarrollo vascular pulmonar, lo que lleva a la proliferación del músculo liso y la integración de miofibroblastos y fibroblastos en las paredes vasculares. Estos cambios resultan en un estrechamiento vascular aumentado, disminución de la compliancia vascular y subsiguiente aumento de la resistencia vascular pulmonar (5). El resultado clínico de esta vascularización pulmonar disfuncional es la hipertensión pulmonar, que puede comenzar tan temprano como las primeras semanas o manifestarse de manera más clara cuando ya se ha desarrollado la DBP (6). La presencia de hipertensión pulmonar suele evaluarse mediante un enfoque ecocardiográfico multiparamétrico, que evalúa diferentes mediciones indirectas de la presión arterial pulmonar asociadas con la interpretación de la función ventricular izquierda y derecha. Sin embargo, en casos complejos pueden necesitarse técnicas no invasivas más avanzadas (resonancia magnética, TC) e invasivas (cateterismo cardíaco) para evaluar la función cardíaca y la eventual evaluación de la estenosis de la vena pulmonar, eventos tromboembólicos, la afectación de la perfusión pulmonar y la respuesta a vasodilatadores (13).

## 7. Fenotipo Mixto

Durante el desarrollo pulmonar, hay una interacción constante entre los diferentes compartimentos pulmonares, como la interacción entre los procesos de alveogénesis y

vasculogénesis. Además, dependiendo del momento y la intensidad de los insultos prenatales, habrá una variación en el grado de daño en los diferentes compartimentos pulmonares. Por lo tanto, los diferentes fenotipos de la DBP no se desarrollarán como condiciones aisladas, sino que en la mayoría de los casos serán un fenotipo mixto con grados variables de afectación de los diferentes compartimentos pulmonares (5,6). Estos fenotipos mixtos podrían ser los más graves en términos de mortalidad y morbilidad.

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo asociados con la DBP pueden clasificarse generalmente en demográficos, antenatales/perinatales y neonatales. Aunque están asociados con un mayor riesgo, no todos estos factores de riesgo están en la vía causal, ya que algunos pueden reflejar inmadurez pulmonar o lesión pulmonar (3). Los factores de riesgo demográficos incluyen factores genéticos, raza y sexo masculino, como se explicará más adelante. Los factores de riesgo antenatales y perinatales incluyen una menor edad gestacional (los bebés nacidos con menos de 25 semanas de gestación tienen el mayor riesgo de desarrollar DBP), menor peso al nacer, corioamnionitis, restricción del crecimiento intrauterino, tabaquismo materno, falta de esteroides antenatales y depresión perinatal. Los factores de riesgo neonatales incluyen enfermedades pulmonares como síndromes de fuga de aire (neumotórax y enfisema intersticial pulmonar), edema pulmonar, necesidad de mayor soporte respiratorio, duración más prolongada de la nutrición parenteral, mayor ingesta de líquidos, conducto arterioso permeable e infecciones (2,4). Los factores que interactúan en el desarrollo de la DBP continúan siendo identificados.

## PATOGÉNESIS

El sustrato primario para el desarrollo de la DBP es la inmadurez de los pulmones. La supervivencia extrauterina de los neonatos prematuros requiere que los pulmones inmaduros asuman la función de intercambio gaseoso mientras el desarrollo y la maduración sustanciales aún están incompletos. El intercambio gaseoso en los pulmones prematuros depende del grado de maduración de los espacios aéreos y de la maduración de la interfaz entre las células epiteliales pulmonares y las células endoteliales de la microvasculatura pulmonar (3).

La inflamación es un factor clave en la lesión y reparación pulmonar desordenada en la DBP que conduce a necrosis de células epiteliales, fibrosis, cicatrización, septación anormal y simplificación de espacios alveolares, y desregulación del crecimiento microvascular (3,4).

En los últimos años se han ido agregando otros factores involucrados en su patogenia como son: la inflamación y/o infección, la administración excesiva de líquidos, el edema pulmonar, la persistencia o reapertura del ductus arterioso, el aumento de la resistencia de las vías aéreas, inmadurez de los sistemas antioxidantes, deficiencias nutricionales, insuficiencia adrenal precoz y la predisposición genética (4,14).

### Prematuridad, inmadurez y desarrollo pulmonar:

Como se ha mencionado previamente la incidencia de DBP es mayor mientras menor es la edad gestacional y el peso de nacimiento del recién nacidos, esta patología está concentrada fundamentalmente en los recién nacidos muy inmaduros o de extremo bajo peso (< 1.000 g) y de menos 28 semanas de edad gestacional (4).

Se da por un desarrollo incompleto del pulmón y por déficit o ausencia de diversos factores que pueden proteger al pulmón inmaduro que está en vías de desarrollo. Se sabe que a las 24 semanas de gestación el pulmón está en etapa canalicular del desarrollo (17-27 semanas de gestación), progresando a etapa sacular alrededor de las 30 semanas. Por tanto, el pulmón muy inmaduro puede ser fácilmente dañado por elevadas concentraciones de oxígeno y por el trauma producido por la ventilación

mecánica artificial que habitualmente son necesarias para la sobrevivencia de estos niños muy inmaduros (4). Además, el factor de crecimiento endotelial vascular también estaría alterado, comprometiendo la vascularización, y por ende la alveolarización del pulmón; disminuyendo el número de alvéolos y capilares pulmonares, así como la superficie de intercambio gaseoso, siendo necesario aumentar el aporte de oxígeno adicional para mantener una oxigenación normal (14).

#### Oxigenoterapia y toxicidad:

Hay un efecto tóxico del oxígeno a nivel pulmonar desde la etapa inicial de la DBP; por este motivo debe estar indicado, dosificado y controlado tratando de administrarse durante el menor tiempo posible. Existe una fuerte asociación clínica y experimental entre este trastorno y la exposición a elevadas concentraciones de oxígeno (14). El pulmón al recibir altas concentraciones de oxígeno es uno de los órganos más afectados, generando alteraciones en la permeabilidad capilar, con trasudados a los alvéolos, necrosis de células alveolares tipo 1, hiperplasia escamosa epitelial, atelectasia y hemorragia intersticial y alveolar (14). Estos efectos ocurren por la formación de radicales libres derivados del oxígeno, que producen estrés oxidativo con alteración de la integridad de las membranas y daño estructural intracelular. El efecto de la hiperoxia a través de los radicales libres en los recién nacidos prematuros se ve favorecida por la disminución de mecanismos antioxidantes. La concentración de oxígeno que es tóxica para el pulmón depende de un gran número de variables, incluyendo el nivel de madurez del pulmón, el estado nutricional del paciente, el porcentaje y duración de la exposición a oxígeno adicional, a la cantidad de antioxidantes presentes en el tejido pulmonar, etc. Hasta el momento no se han establecido niveles seguros de oxígeno inspirado, ni el tiempo de duración de este, por lo tanto, cualquier concentración mayor que la que existe en el aire ambiental, puede aumentar el riesgo de daño pulmonar, si se administra por períodos prolongados (3,4,14).

### Ventilación mecánica:

Lo más dañino de la ventilación mecánica es el exceso de volumen en cada ciclo respiratorio mecánico, lo que se denomina volutrauma, que produce una sobredistensión de la membrana alveolocapilar, desencadenando una reacción inflamatoria de ésta, con edema intersticial e inactivación del surfactante (4). Paralelamente esta sobredistensión puede producir ruptura alveolar: neumotórax o enfisema intersticial, que son factores que agravan el cuadro de insuficiencia respiratoria y predisponen al recién nacido a desarrollar DBP. Al usar presiones inspiratorias elevadas, también se pueden generar volúmenes corrientes elevados que producen daño pulmonar. Por otra parte, el no usar una presión positiva al final de la espiración (PEEP) o ser esta muy baja, se favorece el colapso alveolar, debiendo en cada ciclo inspiratorio despegarse repetidamente las paredes alveolares predisponiendo también a daño de la membrana alveolocapilar, lo que se denomina atelectrauma (14). Además, el empleo de altas concentraciones de oxígeno asociado a la ventilación mecánica desencadena un proceso inflamatorio, que predispone a injuria pulmonar, este fenómeno se ha denominado biotrauma.

Otro factor de importancia en el daño por la ventilación mecánica está dado por la necesidad de utilizar un tubo endotraqueal, que aumenta la posibilidad de infección pulmonar, dificulta la movilización de secreciones por interferir con el transporte ciliar normal, pudiendo este efecto acentuarse si el gas inspirado no está adecuadamente calentado y humidificado. Además, muchas veces se daña la mucosa traqueal y bronquial por un inadecuado y/o excesivo uso de succiones o aspiraciones endotraqueales, facilitando también la colonización y/o infección de las vías aéreas y del parénquima pulmonar (3,4).

### Infección e inflamación:

La inflamación del pulmón es uno de los principales factores involucrados en la patogénesis de la DBP; habiéndose demostrado una clara asociación entre infección prenatal y postnatal, y el desarrollo de la DBP. Estudios clínicos en recién nacidos prematuros de madres con corioamnionitis tienen mayor susceptibilidad de desarrollar DBP, a pesar de que esta infección acelera la madurez pulmonar (3). Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias como son las IL-6, IL-8, IL1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en el líquido amniótico antes del parto prematuro se han asociado con mayor riesgo de DBP (2). Existe suficiente evidencia científica que demuestra que la inflamación del pulmón es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la DBP. El factor de necrosis tumoral y la IL-6 inducen la producción de fibroblastos y colágeno que están presentes en los niños con DBP (14). También se han encontrado niveles elevados de leucotrienos en el pulmón de niños que desarrollan esta patología y que permanecen elevados hasta los 6 meses de edad. Los leucotrienos causan una serie de alteraciones pulmonares como edema intersticial, producción de muco y especialmente broncoconstricción y vasoconstricción (14). Sin embargo, aún se desconoce cuál es el factor que inicia y mantiene la respuesta inflamatoria que termina dañando el pulmón.

La inflamación puede ser desencadenada por factores infecciosos: bacterianos, virales o fúngicos. Uno de los agentes infecciosos que frecuentemente contaminan el líquido amniótico desencadenando una respuesta inflamatoria fetal y neonatal es el *Ureaplasma urealyticum*, el cual ha sido aislado del pulmón de niños que desarrollaron DBP (2,3). También se ha demostrado una clara asociación entre infecciones intrahospitalarias sistémicas y una mayor incidencia de DBP, siendo esta aún mayor cuando la infección ocurre simultáneamente con un ductus arterioso persistente (14).

### Persistencia del ducto arterioso (PDA):

La persistencia del ducto arterioso también se reconoce desde hace mucho tiempo como un factor de riesgo para el desarrollo de la DBP, especialmente entre aquellos bebés en ventilación mecánica más allá de las 48 horas (2). Los bebés nacidos durante la etapa canalicular del desarrollo pulmonar, además de tener un mayor riesgo de desarrollar DBP, también tienen un alto riesgo de PDA prolongado. Aunque existe una superposición temporal entre la presencia del PDA y la susceptibilidad del bebé prematuro a la lesión pulmonar que lleva a la DBP, aún no está claro si la PDA es un verdadero factor de riesgo causal para la DBP o simplemente un marcador de enfermedad clínica asociada con el desarrollo de la DBP (15).

La relación causal entre la PDA y el desarrollo de la DBP se sugiere por evidencia que muestra una correlación dependiente de la dosis entre el flujo ductal y el riesgo de DBP (14). Se estima que el riesgo de DBP aumenta en un 70% por cada semana adicional de exposición a un PDA significativo. La etapa canalicular del desarrollo pulmonar también se caracteriza por un lecho vascular pulmonar relativamente subdesarrollado. La baja área transversal del sistema vascular en los pulmones fetales ayuda a mantener una alta resistencia vascular pulmonar y limita el flujo sanguíneo a aproximadamente el 25% del gasto cardíaco derecho a las 20 semanas de edad postmenstrual, aumentando al 44% a las 30 semanas (15). A medida que el feto nace, la resistencia vascular pulmonar comienza a disminuir, permitiendo que el conducto haga la transición de un shunt de derecha a izquierda a un shunt de izquierda a derecha (15). Bajo estas condiciones, el flujo sanguíneo pulmonar es mayor que el gasto cardíaco derecho y el retorno de sangre al lado izquierdo del corazón se incrementa. Si el flujo sanguíneo pulmonar excede la capacidad del ventrículo izquierdo, la presión hidrostática aumenta en el lecho capilar pulmonar, empujando el líquido del espacio vascular al espacio intersticial y contribuyendo al edema pulmonar (14,15).

En los primeros días después del nacimiento, el neonato puede estar protegido contra el edema pulmonar por el aumento del flujo linfático que elimina rápidamente el exceso de líquido de los pulmones. Sin embargo, si el flujo ductal aumenta o se ve afectado el drenaje linfático, la capacidad de los conductos linfáticos para eliminar el líquido intersticial puede superarse, lo que provoca que el líquido permanezca en el espacio intersticial (16). El edema intersticial separa la superficie alveolar del lecho capilar circundante, limitando el intercambio de gases al aumentar la distancia sobre la cual las moléculas de gas deben difundir (16). Un intercambio de gases ineficaz resulta en un desajuste ventilación-perfusión e hipoxemia, reconocida en el paciente como una disminución en la saturación de oxígeno. La respuesta inmediata es aumentar la administración de oxígeno inspirado, una estrategia que puede corregir la hipoxemia a corto plazo, pero que conduce al desarrollo de alvéolos simplificados, una característica distintiva de la DBP (16).

La ventilación mecánica induce una cascada inflamatoria en el pulmón neonatal que conduce a un aumento de la permeabilidad microvascular y al aumento del líquido pulmonar. Esta inflamación, junto con el desarrollo de fibrosis que afecta el drenaje linfático, agrava el problema del flujo pulmonar excesivo y supera la capacidad del neonato para eliminar el líquido pulmonar. Este proceso puede causar edema pulmonar relacionado con la PDA varios días después del nacimiento en un paciente que había tolerado previamente el shunt de derecha a izquierda de la PDA (17).

Esta secuencia de eventos puede favorecer el desarrollo de DBP, especialmente si se mantienen por tiempo prolongado. Se ha reportado que mientras mayor es la duración del ductus, mayor es el riesgo de DBP (14,17). También se ha demostrado que las infecciones nosocomiales producen liberación de citoquinas, que favorecen la reapertura del ductus, o bien que impiden una respuesta satisfactoria al cierre farmacológico de este, favoreciendo por ende su perpetuación, con el posible daño pulmonar. Se ha observado una fuerte asociación entre infección sistémica, ductus y DBP (16,17).

### Deficiencias nutricionales:

El recién nacido pretérmino de muy bajo peso tiene un mayor gasto energético, que puede llevarlo a un estado catabólico, el cual puede exacerbar el daño pulmonar producido por diferentes noxas (1,2). Por lo tanto, tiene gran importancia preocuparse de la nutrición del prematuro extremo desde el nacimiento. Se ha relacionado el déficit de diversos nutrientes, como algunos aminoácidos y algunos elementos trazas como cobre, hierro, zinc, selenio y magnesio en la patogénesis de la DBP (14). También hay clara evidencia de mayor riesgo de esta patología en deficiencia de la vitamina A (1,2). Se ha demostrado que la administración de vitamina A en el primer mes de vida tiene un efecto protector contra el desarrollo de DBP, disminuyendo significativamente la incidencia de esta afección (1). Además, el déficit de vitamina A en animales de experimentación, muestra alteraciones en las vías aéreas, como pérdida del epitelio ciliar y metaplasia escamosa, que son muy similares a los cambios histológicos observados en niños con DBP (14). Paralelamente se ha comprobado que los prematuros tienen una menor concentración de enzimas antioxidantes, las cuales tienen gran importancia en evitar o disminuir el estrés oxidativo producido por los radicales libres de oxígeno (14).

### Genética, raza y sexo:

Permanece incierto si existe una predisposición genética que pueda influir en el desarrollo de la displasia broncopulmonar (2). Sin embargo, la variabilidad observada en la incidencia y severidad de la DBP entre prematuros con similares factores de riesgos sugiere que factores genéticos jugarían un importante rol en la patogénesis de esta enfermedad (14).

Recientemente se ha observado una marcada interacción entre los factores genéticos y los factores de riesgo del medio ambiente, en el desarrollo de la DBP (18). Diversos estudios en mellizos han demostrado que factores genéticos aumentarían la susceptibilidad de la DBP, al encontrarse una mayor asociación o concordancia de esta enfermedad en mellizos monocigóticos en comparación con los dicigóticos; independientemente de la edad gestacional, del peso de nacimiento, género, severidad del distrés respiratorio, corticoides antenatales, presencia de ductus, infecciones y de otros factores (19). La concordancia de la DBP en los mellizos monocigóticos es aproximadamente 2 veces con respecto a los dicigóticos. El estudio de Lavoie y cols, demostró que en mellizos monocigóticos de 30 semanas o menos de edad gestacional habría una susceptibilidad genética en el desarrollo de la DBP (19). La mayor frecuencia de DBP en el sexo masculino sería otra señal que factores genéticos estarían involucrados en la patogenia de la DBP (14).

La forma por la cual el sexo masculino predispondría al desarrollo de DBP aún no está claramente precisada. Se especula que la producción de proteínas podría estar genéticamente determinada, produciéndose diferencias en las respuestas de las citoquinas pro y antiinflamatorias entre el sexo masculino y femenino (14). De igual forma, se ha publicado que la raza blanca también se ha asociado con un aumento del riesgo de esta enfermedad, luego de efectuar los ajustes pertinentes por otros factores de riesgo (20).

Numerosos genes son requeridos para el normal crecimiento y desarrollo del pulmón, los cuales probablemente contienen secuencia de variaciones que modularían el riesgo de DBP. Diversos estudios han identificado potenciales genes candidatos, especialmente con respecto a las proteínas que forman el surfactante pulmonar y de algunas citoquinas (21). Se ha reportado que variaciones genéticas en los genes de las proteínas que forman el surfactante pulmonar, influyen en la severidad del distrés respiratorio y el subsecuente desarrollo de DBP (21). Los últimos estudios efectuados en mellizos representan una expansión en el conocimiento de la patogénesis de la DBP, en el sentido que esta enfermedad no sólo se debería a factores ambientales, si no que también, sería una consecuencia de la interacción entre diferentes genes y el medio

ambiente (20). El desafío actual es tratar de identificar los posibles genes que contribuirían al desarrollo de la DBP y determinar la interacción entre esos genes y los estímulos ambientales específicos, que adversamente afectan el proceso de reparación normal del pulmón inmaduro que ha sido injuriado (14,21).

## DIAGNÓSTICO / EVALUACIÓN

### Mediciones fisiológicas en el diagnóstico de la DBP

Una definición fisiológica para la DBP utilizando la SpO<sub>2</sub> durante una prueba de reducción oxígeno se describió por primera vez en un estudio prospectivo observacional en el 2003 (22). Los lactantes que necesitaban FiO<sub>2</sub> >0.3, o ventilación mecánica invasiva o, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) para mantener la SpO<sub>2</sub> en 90-95% a las 35-37 semanas de edad postmenstrual se clasificaron como pacientes con DBP. Los lactantes con cánula nasal de 1-2 litros por minuto que necesitaban FiO<sub>2</sub> <0.3 en reposo para mantener la SpO<sub>2</sub> en 90-96%, o que mantenían saturaciones >96% respirando FiO<sub>2</sub> >0.3, eran elegibles para realizar una prueba de reducción de oxígeno. Aquellos que mantenían la SpO<sub>2</sub> ≥ 90% respirando FiO<sub>2</sub> 0.21 durante 30 minutos se clasificaron como "sin DBP" (22). Se encontró que el uso de la definición fisiológica resultaba en una disminución significativa en la tasa de diagnóstico (22). Aunque las pruebas de reducción de oxígeno ofrecen potencial como pruebas objetivas no invasivas, estas pueden no incorporarse fácilmente en la investigación o la atención clínica (2,22).

### Estudios de imagen y otros:

Entre las modalidades de imágenes, la radiografía simple de tórax y la tomografía computarizada siguen siendo las más estudiadas en la DBP (1).

#### Radiografía de tórax

La radiografía de tórax se ha utilizado durante décadas para evaluar enfermedades pulmonares. Los hallazgos útiles incluyen el grado de expansión pulmonar, presencia de infiltrados, atelectasia, cambios quísticos, fugas de aire, derrame pleural, asimetría del diafragma y posición incorrecta de los tubos endotraqueales (3). Sin embargo, está limitada en su capacidad para evaluar el grado de lesión pulmonar, y la distorsión de la arquitectura parenquimatosa en la DBP severa puede dificultar la apreciación de los hallazgos anormales (2,3).

#### Tomografía Computarizada

La tomografía computarizada de tórax proporciona una visualización tridimensional del parénquima pulmonar y las vías respiratorias y, cuando se combina con angiografía, también describe el corazón y la vasculatura pulmonar (3). Puede ayudar a caracterizar el fenotipo de la enfermedad, así como la distorsión general de la arquitectura pulmonar e ilustrar el grado de heterogeneidad del parénquima (23). Puede utilizarse para identificar o caracterizar mejor abscesos de infecciones ocultas, enfisema lobular, infiltrados y atelectasias (2,3). La imagen híbrida, como la tomografía por emisión de fotón único, puede ayudar a evaluar la ventilación y perfusión de lóbulos individuales (23). Esta técnica de imagen es particularmente útil en casos en los que se está considerando la lobectomía para manejar el enfisema lobular adquirido (23).

## Resonancia Magnética

Históricamente, la resonancia magnética convencional tiene la dificultad del acceso a la misma en algunos centros y la susceptibilidad al artefacto por movimiento, por lo que se requiere sedación (2). La resonancia magnética de tiempo de eco ultracorto (UTE) produce imágenes de alta calidad de los pulmones y las vías respiratorias evitando la exposición a radiación ionizante, y la calidad de la imagen del parénquima pulmonar es comparable a la de la tomografía computarizada de tórax (23). La resonancia magnética UTE puede proporcionar una evaluación objetiva y cuantitativa de la traqueomalacia comparable a la broncoscopia (23). La resonancia magnética con gases hiperpolarizados es otra técnica novedosa que promete mucho para la evaluación de pacientes con DBP severa. Esta técnica requiere equipos especializados para preparar gas de xenón hiperpolarizado, pero tiene el potencial de proporcionar datos funcionales y microestructurales inigualables, incluyendo ventilación, difusión e intercambio gaseoso (23).

## Broncoscopía

Como se ha discutido previamente, muchos lactantes con DBP severa presentan patología de las vías respiratorias. La nasofaringolaringoscopia flexible se puede utilizar para evaluar las cuerdas vocales y la supraglotis, y proporcionar una evaluación limitada de la subglotis en lactantes que reciben soporte respiratorio no invasivo sin anestesia (3). El pequeño calibre de los endoscopios de fibra óptica limita la capacidad para realizar procedimientos intervencionistas, aunque es posible realizar succión para la limpieza de las vías respiratorias y muestreo para estudios microbiológicos. En cambio, la microlaringoscopia rígida y la broncoscopia requieren anestesia y generalmente se realizan en el quirófano, pero permiten una amplia gama de procedimientos diagnósticos e intervencionistas (3). Aunque la broncoscopia rígida ofrece una capacidad limitada para evaluar las vías respiratorias distales a los bronquios principales, la broncoscopia flexible puede evaluar el árbol bronquial más distal (3). Esto se puede realizar en el quirófano o junto a la cama de los lactantes intubados. En general, se ha descrito que la broncoscopia flexible es una herramienta diagnóstica segura e informativa. Puede identificar la presencia o ausencia de

traqueobroncomalacia, así como el nivel de PEEP que evita el colapso de las vías respiratorias (3). Si hay preocupación por una infección del tracto respiratorio inferior, se puede realizar un lavado broncoalveolar para obtener cultivos microbiológicos y recuentos celulares.

### Biopsia Pulmonar

La biopsia pulmonar se reserva para casos en los que sospechamos un diagnóstico distinto a la DBP severa. Esto suele ocurrir cuando la enfermedad pulmonar está fuera de proporción con los factores de riesgo conocidos o cuando un lactante sigue un curso clínico atípico (3). Debido a que la biopsia pulmonar es invasiva y muchos de los trastornos que diagnostica carecen de tratamientos específicos, se recomienda primero realizar pruebas genéticas. Algunas de las enfermedades que se pueden diagnosticar o descartar mediante biopsia pulmonar incluyen la presentación tardía de displasia alvéolo-capilar, glicogenólisis intersticial pulmonar y otros trastornos pulmonares intersticiales (21).

## PREVENCIÓN

La estrategia para prevenir la displasia broncopulmonar implica la implementación de diversas medidas. Aunque los corticosteroides antenatales y el surfactante han demostrado reducir la necesidad de ventilación mecánica, no logran disminuir la incidencia de la DBP (24). Se destaca la efectividad del soporte respiratorio no invasivo, como CPAP, NIPPV y cánula nasal de alto flujo, subrayando la importancia de evitar la ventilación mecánica siempre que sea posible (1). La administración de cafeína ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de DBP, y en ciertos casos, la azitromicina podría ofrecer beneficios en presencia de *Ureaplasma spp* (1,4). La profilaxis sistémica temprana con esteroides y los corticosteroides inhalados muestran una modesta disminución en la incidencia de la DBP, aunque se deben considerar posibles efectos secundarios (24). La suplementación con vitamina A y el mantenimiento de una saturación de oxígeno entre el 90% y el 95% se han identificado como medidas efectivas (24). Algunas intervenciones, como la ventilación de alta

frecuencia, óxido nítrico inhalado, terapia con células madre y cierre profiláctico del conducto arterioso permeable, carecen de evidencia concluyente; otras, como la terapia con vitamina D y antioxidantes, presentan una baja calidad de evidencia (1). Además, se sugiere un posible papel de la leche materna en la reducción de la incidencia de la DBP (24).

## MANEJO DE LA DBP TEMPRANA Y/O EN EVOLUCIÓN

### Uso de oxígeno suplementario

Estrategias que previenen la DBP mediante intervenciones en la sala de partos tienen un fuerte potencial para influir en los resultados a largo plazo. El uso de FiO<sub>2</sub> 0.21 para la reanimación de los recién nacidos a término se asocia con mejores resultados, pero para los prematuros, los resultados son inciertos (1). En la actualidad, la única recomendación clara, basada en un análisis de pacientes individuales de ocho ensayos clínicos controlados aleatorizado (RCT), es iniciar la monitorización continua de la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) rápidamente después del nacimiento y ajustar el oxígeno suplementario para lograr una medición de SpO<sub>2</sub> >80% a los 5 minutos de vida, dada la asociación entre la hipoxia en este momento y el aumento de la mortalidad (1). Datos del estudio colaborativo "Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis" mostraron que el uso del rango objetivo inferior (85-89%) se asoció con un mayor riesgo de mortalidad antes del alta (25). El uso del objetivo de saturación más alto (91-95%) no se asoció con un aumento en la incidencia de la DBP "fisiológica" (25). Una revisión sistemática y metaanálisis de cinco RCT no demostró impacto tanto en un objetivo de saturación bajo como alto en la incidencia de la DBP (26). Por lo tanto, se recomienda el uso de objetivos de saturación dentro del rango del 90-95% para los bebés que requieren oxígeno suplementario.

### Soporte respiratorio temprano y administración de surfactante:

El uso de inflaciones sostenidas al nacer en los neonatos pretérmino que requieren reanimación en la sala de partos no reduce el riesgo de la displasia broncopulmonar (27). La administración de surfactante exógeno no ha demostrado reducir la incidencia de la DBP (28). Resultados agrupados de tres RCT importantes que compararon CPAP temprano con administración profiláctica de surfactante encontraron mejoras marginales en la incidencia de la DBP con respecto a la administración profiláctica del surfactante (29, 30, 31). Las técnicas de tratamiento mínimamente invasivo del surfactante MIST y LISA emplean un catéter semirrígido o un tubo de alimentación flexible para administrar surfactante durante la respiración espontánea, generalmente con CPAP nasal (nCPAP) (32). El RCT multicéntrico más grande que comparó los resultados de lactantes con peso extremadamente bajo al nacer que recibieron LISA con aquellos que recibieron surfactante endotraqueal, no encontró una reducción significativa en la DBP (67,3% de los lactantes sobrevivieron sin DBP versus 58,7% en el grupo de control, con una reducción absoluta de riesgo del 8,6% en DBP (33). Un estudio de cohorte indicó que LISA se asocia con un aumento sustancial en la perforación intestinal espontánea, más marcada en lactantes con <26 semanas de edad gestacional; sin embargo, este hallazgo requiere una evaluación adicional en un RCT prospectivo de mayor tamaño (34).

Los datos de RCT y metaanálisis respaldan el inicio temprano de CPAP en la sala de partos para aquellos en riesgo de DBP (31,32). Los datos de metaanálisis revelaron una reducción pequeña pero significativa en el resultado de la DBP para los lactantes que fueron respaldados inicialmente con CPAP, en comparación con aquellos que fueron intubados y recibieron surfactante (31). El efecto beneficioso del nCPAP en los resultados respiratorios a largo plazo puede subestimarse debido a que el 33-50% de los lactantes asignados a nCPAP eventualmente requieren intubación y ventilación mecánica invasiva (29). La probabilidad de fracaso de CPAP es mayor en los lactantes más inmaduros, y se ha asociado con un mayor riesgo de DBP (35). Varias estrategias se pueden usar para generar CPAP: CPAP impulsado por ventilador, uso de un

generador de flujo y CPAP burbuja (36); sin embargo, la evidencia que sugiere la superioridad de una modalidad de CPAP sobre otra es limitada. En el 2020 Bharadwaj et al publicaron un metaanálisis donde se mostró tasas de fracaso reducidas de CPAP burbuja en comparación con CPAP regulado por ventilador o generador de flujo (RR 0,75, IC del 95% 0,57 a 0,98); sin embargo, el uso de CPAP burbuja no se asoció con un riesgo reducido de DBP (37). El NIPPV implica elevaciones breves de la presión por encima de una línea de base de soporte nCPAP y promueve la estabilidad respiratoria al reclutar y estabilizar alvéolos colapsados (38). Las elevaciones de presión pueden ser sincronizadas con los propios esfuerzos del bebé o asincrónicas (38). Cuando se compara con nCPAP, las revisiones sistemáticas han mostrado que el uso temprano de NIPPV se asocia con una reducción en la necesidad de intubación en lactantes pretérmino (39). Sin embargo, este efecto no se asoció significativamente con una reducción en el riesgo de DBP (38,39).

#### Ventilación mecánica invasiva:

En aquellos pacientes en los que no se pueda evitar la ventilación mecánica invasiva, se debe considerar enérgicamente el uso de estrategias de ventilación dirigida por volumen, ya que la ventilación dirigida por volumen está asociada con un menor riesgo de DBP a las 36 semanas (40). El uso primario de la ventilación de alta frecuencia (VAF) no ha mostrado consistentemente una disminución de la DBP (41). El uso primario de VAF no se asoció con ninguna mejora significativa en la función pulmonar cuando se evaluó entre los 16 y 19 años de edad, en un estudio publicado en el 2020 por Bisquera et al (42). Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sólidas sobre el uso de VAF electivo en lactantes pretérmino en riesgo de DBP (42).

Se ha demostrado que la necesidad de ventilación invasiva en el día 7 de vida está asociada con un mayor riesgo de DBP (43). Para los lactantes de peso extremadamente bajo al nacer y <28 semanas de edad gestacional, la extubación después del día 8 de vida está asociada con un riesgo significativamente mayor de desarrollar DBP, en comparación con la extubación entre el día 1 y 3 de vida (44). En el 2005 Jensen et al publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico donde se reportó que el número total de días de presión positiva administrada a través de un tubo endotraqueal es más predictivo de resultados pulmonares adversos a largo plazo que el número de cursos de ventilación mecánica invasiva (45). La extubación más temprana se asoció con un requerimiento reducido de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional y una estancia hospitalaria más corta en otro estudio retrospectivo donde la necesidad de reintubación tampoco demostró influir en la mortalidad ni en la incidencia de DBP (45,46). En resumen, la evidencia actual sigue respaldando la necesidad de retirar de manera proactiva la ventilación mecánica invasiva durante la primera semana de vida y considerar una prueba de extubación en los lactantes que toleran el destete a configuraciones bajas, incluso si el éxito a largo plazo no está garantizado (46).

### Cafeína

La terapia con cafeína funciona a través de varios mecanismos, incluyendo la mejora de la sensibilidad al dióxido de carbono mediante el antagonismo de la adenosina, el aumento de la contractilidad del diafragma y el incremento del tono muscular (46). La adenosina es un neurotransmisor con varios roles fisiológicos, entre ellos el control del estado de alerta, el sueño, así como la homeostasis cerebrovascular. La estimulación de los receptores de adenosina conduce a la inhibición de las neuronas inspiratorias; por lo tanto, se piensa que el antagonismo de los receptores de adenosina es uno de los principales medios por los cuales la cafeína previene la apnea (46). La cafeína en dosis

elevadas reduce el fracaso de la extubación y podría brindar beneficios adicionales para el neurodesarrollo (47).

La iniciación temprana de la terapia con cafeína, principalmente dentro de los primeros tres días de vida, tiene un impacto significativo en la morbilidad neurológica a largo plazo asociada y tiene impacto en la reducción de la DBP (47,48). Además, se ha observado que el tratamiento prolongado con cafeína hasta las 40 semanas de edad postmenstrual puede resultar en menos episodios de hipoxia intermitente y mayor tiempo en saturación objetivo (1). La dosis recomendada incluye una dosis inicial de carga de 20 mg/kg seguida por una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg diarios, que puede aumentarse a 10 mg/kg según sea necesario (47).

### Esteroides postnatales

El uso de corticosteroides postnatales para prevenir y tratar enfermedades respiratorias en neonatos prematuros es una de las intervenciones más estudiadas, pero controverciales en la medicina neonatal (50).

Los estudios publicados en la década de 1980 con respecto a la terapia con corticosteroides sistémicos mostraron que la dexametasona mejoraba la mecánica pulmonar, permitía un destete más temprano de la ventilación invasiva y reducía las tasas de BPD, por lo que su uso temprano y prolongado en recién nacidos prematuros fue volviéndose una terapia común (51). Sin embargo, en la década de 1990 se demostró un mayor riesgo de desarrollo neurológico adverso, especialmente parálisis cerebral (PC), con altas dosis de dexametasona (52), con lo cual disminuyó su uso drásticamente y en la siguiente década; esta reducción se asoció a un aumento en las tasas de DBP especialmente en recién nacidos extremadamente prematuros (53). Por el contrario, revisiones sistemáticas de ensayos publicados, también demostraron que los corticosteroides podrían disminuir en lugar de aumentar el riesgo de deterioro del neurodesarrollo en bebés con alto riesgo de desarrollar DBP (54, 55), lo cual llevó a recomendaciones revisadas, que permitían el uso de terapia con corticosteroides de baja dosis en neonatos muy prematuros que recibían ventilación mecánica después de 1 a 2 semanas de edad debido a la alta frecuencia de DBP en esta población.

A pesar de la considerable investigación de los corticosteroides en neonatos prematuros en los últimos 50 años, todavía existe incertidumbre sobre qué bebés deben recibir corticosteroides y qué fármaco, dosis y duración deben utilizarse para maximizar la seguridad y eficacia (50).

Los corticosteroides sistémicamente administrados primariamente utilizados para prevenir o tratar enfermedades pulmonares en neonatos prematuros son la hidrocortisona y la dexametasona (50). Los corticosteroides reducen la inflamación pulmonar mediante acciones genómicas y no genómicas, disminuyendo la producción de linfocitos, suprimiendo citocinas proinflamatorias y aumentando las antiinflamatorias. Los corticosteroides sintéticos con mayor actividad glucocorticoide y vida media más larga tienen efectos antiinflamatorios más potentes, pero también pueden tener consecuencias perjudiciales, como la supresión de la secreción de cortisol y la vacancia prolongada de receptores mineralocorticoides, lo cual puede llevar a la apoptosis neuronal y déficit del neurodesarrollo, observados con la dexametasona, pero no con la hidrocortisona en recién nacidos muy prematuros (50).

La hidrocortisona es el análogo sintético del cortisol y puede ejercer efectos tanto mineralocorticoides como glucocorticoides dependiendo de la dosis del fármaco y del estado de estrés del paciente (mayor unión mineralocorticoide en estados de bajo estrés, mayor unión glucocorticoide en estados de alto estrés); además, tiene una absorción enteral rápida y es de acción corta en comparación con otros corticosteroides (50, 56). Por otro lado, la dexametasona es de acción prolongada (> 36 horas), solo ejerce efecto glucocorticoide y es 25 veces más potente que la hidrocortisona (56).

Los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados sobre los riesgos y beneficios de la terapia con corticosteroides sistémicos para prevenir la DBP en neonatos prematuros dividen los ensayos en aquellos que inician corticosteroides "temprano" (antes de los 7 días de edad) y "tarde" (desde el día 7 de edad) (57, 58).

### Tratamiento Temprano: Iniciación entre 0 y 6 días de vida

Administrar corticosteroides sistémicos en los primeros 6 días de vida puede mejorar la insuficiencia relativa de cortisol y prevenir la lesión pulmonar inflamatoria (59). La revisión de Cochrane de 2021 incluyó 32 ensayos (21 de dexametasona y 11 de hidrocortisona) con 4,393 neonatos prematuros (57). Los resultados mostraron que iniciar corticosteroides sistémicos dentro de los primeros 6 días redujo el riesgo de DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual y la combinación de muerte o DBP, pero no redujo la mortalidad por sí sola (57). La dexametasona redujo significativamente el riesgo de muerte o DBP (RR 0.88) y la DBP entre los supervivientes (RR 0.72), pero se asoció con efectos adversos en el neurodesarrollo (57). La hidrocortisona mostró ser una alternativa más segura, pero con menos beneficios respiratorios (60,61).

### Tratamiento Tardío: Inicio después de los 6 días de vida

Retrasar el inicio de corticosteroides permite el tratamiento selectivo de bebés con alto riesgo de desarrollar DBP. La revisión Cochrane de 2021 incluyó 23 ensayos (21 de dexametasona y 2 de hidrocortisona) con 1,817 neonatos prematuros (58). Tanto la hidrocortisona como la dexametasona aumentaron la probabilidad de extubación, pero solo la dexametasona disminuyó el riesgo de DBP y muerte o DBP (58). La hidrocortisona no afectó negativamente el neurodesarrollo y mostró beneficios en la extubación y disminución de la ligadura del ductus arterioso persistente, aunque con un posible aumento del riesgo de sepsis tardía en neonatos de 24 a 25 semanas de gestación (60). Las tasas de deterioro del neurodesarrollo fueron similares entre los grupos (61).

Las recomendaciones actuales sugieren considerar la terapia con corticosteroides a dosis bajas en neonatos prematuros que reciben ventilación invasiva después de la primera o segunda semana de vida debido al alto riesgo de DBP (62, 63). Los corticosteroides son beneficiosos en bebés con alto riesgo de DBP, pero pueden ser perjudiciales en aquellos con bajo riesgo (64). La dosis y la duración deben minimizarse para evitar posibles efectos adversos (62). Los datos actuales indican que tanto la hidrocortisona como la dexametasona a dosis bajas, iniciadas después de la primera

semana de vida en neonatos muy prematuros que reciben ventilación invasiva, aumentan significativamente la probabilidad de extubación exitosa, aunque no muestran una reducción clara en la incidencia de DBP (62). En la primera semana de vida no se recomienda la dexametasona en recién nacidos con MBPN debido al riesgo aumentado de deterioro del neurodesarrollo (50).

La dosis recomendada de corticosteroides para la terapia sistémica tardía en neonatos prematuros que reciben ventilación invasiva varía según el fármaco:

Hidrocortisona: dosis total de 24.5 mg/kg administrada en un período de 10 días (65).

Dexametasona: dosis acumulativa de 0.89 mg/kg administrada en 10 días (Estudio DART) (66). Para una mayor eficacia en la reducción de muerte o DBP, se sugiere una dosis acumulativa de 2 a 4 mg/kg administrada a partir de los 8 a 14 días de edad (67).

#### Terapia con diuréticos

El uso de diuréticos de asa y tiazidas es común en recién nacidos pretérmino con DBP en desarrollo o inclusive ya instaurada, y su uso es más común en recién nacidos extremadamente prematuros quienes reciben altos niveles de soporte respiratorio, sin embargo, los hallazgos de la relación entre el inicio de la terapia con diuréticos y la mejoría respiratoria son inconsistentes (1). No se recomienda uso de furosemida debido a sus efectos adversos como pobre ganancia de peso, pérdida de electrolitos, nefrocalcinosis y enfermedad ósea metabólica. El uso de diuréticos se debe realizar de manera cautelosa y selectiva a aquellos pacientes prematuros que presenten mejoría clínica con tratamiento limitado (1,3).

## HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar asociada con la DBP se caracteriza por la alteración de la difusión alveolar, el remodelado vascular anormal y el arresto del crecimiento vascular, lo cual lleva al aumento de la resistencia vascular pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha (68). Aproximadamente el 25% de los recién nacidos con DBP moderada a severa desarrollan hipertensión pulmonar, la cual se asocia a una alta tasa de morbimortalidad. La DBP con hipertensión pulmonar se asocia con retraso en crecimiento somático, retraso del neurodesarrollo, mayores tasas de traqueostomía, mayor dependencia de suplementación de oxígeno, problemas en la alimentación y reingresos hospitalarios frecuentes (68,69).

La cateterización cardiaca se considera el estándar de oro para su diagnóstico; sin embargo, la ecocardiografía se ha convertido en una herramienta útil para la detección temprana y evaluaciones continuas en los recién nacidos con riesgo de hipertensión pulmonar (69).

### Fisiopatología

Como ya se ha descrito, la lesión pulmonar y vascular que lleva a la DBP está influenciada por múltiples factores desde prenatales, genéticos, postnatales y ambientales; y después del nacimiento, la hipoxia, hiperoxia, inflamación, pobre estado nutricional, barotrauma, volutrauma y la ventilación mecánica, que juegan un rol importante en el desarrollo de la DBP (1,2,3). Estos generan lesión del parénquima y vasos pulmonares que incluyen arterias, venas y capilares, resultando en daño heterogéneo pulmonar, causando disminución de la densidad vascular pulmonar que progresa a hipertensión pulmonar, lo cual se caracteriza como un aumento anormal de la presión en la arteria pulmonar.

A nivel cardiaco la exposición sostenida a una elevada poscarga del ventrículo derecho finalmente desencadena una remodelación miocárdica maladaptativa, que se manifiesta como dilatación del ventrículo derecho, reducción del volumen sistólico y aumento de la frecuencia cardíaca.

## Manejo de la hipertensión pulmonar asociada a la DBP

La hipertensión pulmonar asociada a la displasia broncopulmonar (HP-DPB) requiere un enfoque multidisciplinario para su manejo, centrado en la optimización del intercambio de gases, el tratamiento de comorbilidades y la utilización de terapias farmacológicas específicas para la hipertensión pulmonar.

### Medidas de soporte:

1. Soporte Respiratorio: optimizar el soporte ventilatorio y tratar la enfermedad pulmonar subyacente tiene prioridad sobre la terapia vasodilatadora (70). En recién nacidos los cuales permanecen con ventilación mecánica por más de 4 semanas o que alcanzan las 32 semanas, se ha descrito beneficio en una transición a la “ventilación en fase crónica” en donde la meta es mejorar la ventilación-perfusión en un pulmón de alta resistencia enfocándose en optimizar la exhalación, para esto se recomienda una presión positiva al final de la espiración más alta de lo habitual (7-10 cmH<sub>2</sub>O o más), esto para mantener permeabilidad en vías aéreas grandes y pequeñas. Además, una frecuencia respiratoria más lenta que requiere un volumen corriente más alto (8-12 ml/kg), y un tiempo inspiratorio más largo para lograr vencer la alta resistencia y el espacio muerto mientras se mantiene una ventilación minuto adecuada (69).

2. Objetivos de saturación de oxígeno: se recomienda evitar las desaturaciones periódicas. Las guías de la American Heart Association y American Thoracic Society sobre hipertensión pulmonar recomiendan mantener un rango de saturación de oxígeno entre 92-95% (71).

3. Permisividad de la hipercapnia: No hay evidencia sobre los efectos de esta estrategia en los pacientes con DBP e hipertensión pulmonar (72). La hipercapnia eleva la presión de la arteria pulmonar y puede impedir directamente la oxigenación, además los niveles elevados de dióxido de carbono pueden desplazar la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha. En el contexto de pacientes ventilados crónicamente con DBP se ha recomendado la hipercapnia permisiva siempre y cuando se mantenga bien compensada ya que el pH pareciera tener un mayor impacto en la enfermedad vascular pulmonar que la PaCO<sub>2</sub>, por lo que mantener un pH a nivel adecuado permite

mantener parámetros del ventilador más bajos con volúmenes corrientes más pequeños, lo que a su vez reduce el volutrauma y la lesión pulmonar. Sin embargo, sigue siendo un tema controversial y el nivel óptimo de PaCO<sub>2</sub> aún se desconoce (69).

4. Soporte Nutricional: Es esencial para lograr un crecimiento adecuado en peso y crecimiento pulmonar. En algunos casos, puede ser necesario el uso de tubos de alimentación para garantizar una nutrición óptima (68).

5. Tratamiento de Comorbilidades: Incluye el manejo de la insuficiencia respiratoria crónica, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el uso de diuréticos cuando sea clínicamente indicado, siempre manteniendo la precarga cardíaca adecuada (73).

#### Terapias farmacológicas:

1. Óxido Nítrico Inhalado (iNO): Utilizado principalmente en crisis agudas, el iNO es un vasodilatador pulmonar selectivo administrado por inhalación. Es beneficioso en pacientes con hipertensión pulmonar que no responden al cuidado general de soporte, especialmente en situaciones de fallo del ventrículo derecho y crisis de hipertensión pulmonar (73). Actúa aumentando el GMPc en las células del músculo liso vascular, lo que induce vasodilatación. Las recomendaciones actuales sugieren usar iNO en casos agudos y evaluar la respuesta clínica para determinar la duración del tratamiento (69,73). Las dosis recomendadas son de 10-20 ppm con un destete gradual (73).

2. Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (PDE5): Como el sildenafil y el tadalafil, estos medicamentos prolongan los niveles de GMPc, promoviendo la vasodilatación pulmonar.

Sildenafil: Es el inhibidor de PDE-5 más comúnmente utilizado en la población neonatal para el tratamiento de hipertensión pulmonar. Se administra de forma oral o intravenosa, su dosis estándar es de 2-3 mg/kg/día (68).

Tadalafil: Otro inhibidor de PDE-5 con una vida media más larga, lo que permite una dosificación menos frecuente. Es considerado en casos donde sildenafil no es suficiente o para comodidad en el régimen de dosificación (68).

3. Antagonistas del Receptor de Endotelina: Bloquean la acción de la endotelina-1, un potente vasoconstrictor. Este grupo de medicamentos incluye el bosentan y el ambrisentan.

Bosentan: Es un antagonista no selectivo de los receptores de endotelina A y B.

Su uso está aprobado por la FDA para la hipertensión arterial pulmonar pediátrica, sin embargo, su uso en recién nacidos prematuros debe ser con precaución debido al riesgo de toxicidad hepática (68).

Ambrisentan y Macitentan: Principalmente bloquean los receptores de endotelina A. Su eficacia y seguridad no están bien establecidas en grandes ensayos clínicos pediátricos (68).

4. Análogos de la prostaciclina: Incluyen el epoprostenol y el iloprost, que pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea o inhalada. Estos medicamentos tienen efectos vasodilatadores y antiproliferativos en el músculo liso vascular. Son utilizados en situaciones graves, como en la hipertensión pulmonar suprasistémica. Sin embargo, pueden incluir hipotensión, desajustes en la relación ventilación-perfusión (V/Q), y reactividad bronquial aumentada (68).

#### 5. Otros Vasodilatadores

Milrinona: Un inhibidor de la fosfodiesterasa III que también eleva los niveles de AMPc en las células del músculo liso pulmonar, induciendo vasodilatación y mejorando la contractilidad miocárdica. A menudo utilizado en el contexto de insuficiencia cardíaca derecha asociada a hipertensión pulmonar (73).

## Monitorización y Evaluación

1. Ecocardiogramas: Se recomienda realizar ecocardiogramas cada 1-4 semanas para monitorear la estabilidad y detectar signos de empeoramiento (68, 69, 73).
2. Cateterismo Cardíaco: Indicados antes de iniciar terapias específicas para HP y en casos donde no hay respuesta al tratamiento. Proporciona una evaluación hemodinámica completa y ayuda a identificar lesiones de derivación, estenosis de las venas pulmonares y enfermedades pulmonares parenquimatosas (68, 69, 73)
3. Prevención de Enfermedades Virales: Administración de palivizumab para prevenir infecciones respiratorias virales en infantes en riesgo (68, 69).
4. Evaluación de la Vía Aérea: Puede ser necesaria para identificar obstrucciones y otras condiciones que puedan agravar la HP (68). Evaluar de la función respiratoria y vascular con estudios adicionales como bronoscopias, series gastrointestinales superiores, y estudios de deglución para evaluar la aspiración y otras complicaciones (73).
5. El manejo integral de la HP-DPB es crucial para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes, y requiere la colaboración estrecha de especialistas en HP, neonatólogos, cardiólogos y otros profesionales de la salud (68, 73).

## HIPERTENSIÓN SISTÉMICA

La hipertensión sistémica es una preocupación prevalente en los lactantes con DBP, afectando hasta un 43% de los casos (74). Estudios recientes revelan que los lactantes prematuros con DBP presentan arterias más gruesas y menos complacientes a las 36 semanas de edad gestacional corregida, en comparación con prematuros sin DBP y los lactantes a término. Los niveles elevados de norepinefrina circulante en neonatos prematuros pueden contribuir al aumento de la presión arterial sistólica, mientras que estudios indican alteraciones en la función vasomotora y paredes aórticas más gruesas en infantes con DBP (68,75,76).

La detección de hipertensión sistémica en neonatos con DBP es crucial debido a su impacto potencial en la estructura y función del ventrículo izquierdo (VI), lo que puede llevar a hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca (68). Para manejar la hipertensión sistémica en neonatos con DBP, se utilizan diversos agentes antihipertensivos, incluidos vasodilatadores como hidralazina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de canales de calcio y bloqueadores alfa y beta. Es aconsejable iniciar los inhibidores de la ECA a dosis bajas para mitigar el riesgo de una respuesta hipotensiva exagerada, y se recomienda precaución en lactantes con ventilación crónica debido a la posible exacerbación de la enfermedad pulmonar crónica (68).

## TRAQUEOSTOMÍA EN PACIENTES CON DBP

La traqueostomía es una intervención vital que se realiza en casos de obstrucción de la vía aérea superior, necesidad de ventilación prolongada y para mejorar la succión endotraqueal en niños. Aproximadamente el 50% de las traqueostomías pediátricas se realizan en infantes menores de un año. La necesidad general de traqueostomía en pacientes con DBP varía de un 2-4%, observándose mayores tasas en pacientes con DBP severa (77). La mayoría de los infantes con traqueostomías son extremadamente prematuros, tienen un peso extremadamente bajo al nacer y requieren traqueostomía por múltiples indicaciones. Comparados con niños mayores y adolescentes, esta población tiene tasas aumentadas de complicaciones y mortalidad, estancias hospitalarias más largas y mayores costos de atención médica (78).

### Indicaciones para la traqueostomía

Los estudios recientes muestran que las indicaciones más comunes para la traqueostomía en infantes son la obstrucción de la vía aérea superior y la ventilación prolongada. Antes de la disponibilidad de vacunas para *Corynebacterium diphtheriae* y *Haemophilus influenzae*, muchas traqueostomías pediátricas se realizaban en el contexto de infecciones bacterianas y virales agudas. Estudios recientes sugieren que del 50% al 66% de las traqueostomías en infantes menores de 1 año se realizan por obstrucción de la vía aérea superior debido a anomalías estructurales o síndromes craneofaciales (78).

La ventilación mecánica prolongada por insuficiencia respiratoria crónica es una razón común para la traqueostomía en infantes. Factores como el peso extremadamente bajo al nacer y múltiples fallos en los intentos de extubación, hipertensión pulmonar y falla para progresar predicen la necesidad de este procedimiento. Sin embargo, hasta la fecha no hay indicaciones consensuadas para la colocación de traqueostomía en pacientes con DBP (77, 78).

### Anatomía de la Vía Aérea Neonatal

El conocimiento de las diferencias anatómicas en pacientes neonatales comparados con pacientes mayores facilita el manejo de la vía aérea. Los neonatos tienen un occipucio más grande, una lengua más grande, una mandíbula más corta y un cuello más corto. La vía aérea neonatal es de forma cónica, siendo el punto más estrecho el cartílago cricoides (subglotis), el único anillo cartilaginoso completo en la vía aérea pediátrica (79). Según la ley de Poiseuille, que sostiene que el flujo es inversamente proporcional al radio de la vía aérea elevado a la cuarta potencia, incluso pequeños grados de estenosis u obstrucción pueden reducir exponencialmente el flujo, comprometiendo así la función respiratoria (80).

### Cirugía de traqueostomía

La traqueostomía quirúrgica se realiza comúnmente en el quirófano bajo anestesia general. Se hace una incisión en la piel horizontal o verticalmente entre el cartílago cricoides y la escotadura esternal. Los músculos del cuello se dividen verticalmente y se retraen lateralmente. Se realiza una disección meticulosa en la línea media para evitar entrar en el espacio pleural, exponer los grandes vasos o el esófago. Si es necesario, se divide el istmo tiroideo, y se expone la tráquea para la inserción del tubo de traqueostomía (81).

### Beneficios a corto y largo plazo

La traqueostomía en neonatos con DBP proporciona varios beneficios a corto plazo, como la estabilización de las vías respiratorias, la reducción de las extubaciones no planificadas, la mejora en la sincronización del ventilador y la disminución del uso de neurosedantes (77). Estos beneficios contribuyen a un mejor crecimiento lineal, una mayor participación en actividades de desarrollo y la promoción de interacciones oromotoras apropiadas para la edad, incluyendo terapias de alimentación. A largo plazo, la traqueostomía puede mejorar los resultados en el neurodesarrollo al apoyar una transición temprana a cuidados enfocados en el desarrollo (77).

### Riesgos y desafíos asociados

A pesar de los beneficios, la traqueostomía conlleva riesgos significativos, tanto a corto como a largo plazo. Los riesgos inmediatos incluyen complicaciones procedimentales y la posibilidad de obstrucción del tubo traqueal. A largo plazo, los pacientes pueden desarrollar anomalías en las vías respiratorias y tener un mayor riesgo de infecciones respiratorias y retraso en el desarrollo neurocognitivo (77).

### Momento Óptimo para la Traqueostomía

La incapacidad para destetar a los neonatos de la ventilación invasiva o no invasiva es la indicación más común para la traqueostomía en neonatos con DBP (77, 78). Las complicaciones pulmonares como la enfermedad parenquimatosa grave, la traqueobroncomalacia y la hipertensión pulmonar están asociadas independientemente con la necesidad de traqueostomía. Además, otros factores como el fallo en el crecimiento somático y la necesidad de múltiples rondas de esteroides postnatales también influyen en la decisión de realizar una traqueostomía (77).

El momento ideal para realizar una traqueostomía en neonatos con DBP aún no se ha determinado claramente. Los datos observacionales sugieren que el procedimiento se realiza con mayor frecuencia entre las 43 y 52 semanas de edad postmenstrual (77). Aunque se ha observado una asociación entre la traqueostomía realizada antes de los 120 días de edad y menores probabilidades de muerte o discapacidad del neurodesarrollo en la infancia temprana, se necesita más investigación para definir el momento óptimo (82).

Aunque la traqueostomía en neonatos con DBP severa es poco frecuente y conlleva riesgos significativos, puede ser una intervención crucial que mejora tanto la estabilidad respiratoria como los resultados de desarrollo a largo plazo. Es esencial que las decisiones sobre la traqueostomía se basen en criterios clínicos robustos y que se realice un asesoramiento centrado en los resultados importantes para las familias. La investigación futura debe centrarse en desarrollar modelos de predicción clínica y guías prácticas que optimicen los resultados a largo plazo para estos pacientes vulnerables (77,78).

## CONCLUSIONES

La DBP continúa siendo una de las principales secuelas relacionadas con la prematuridad extrema, representando un desafío significativo tanto en su prevención como en su manejo (1,3). A pesar de los avances en el cuidado neonatal que han mejorado la supervivencia de los infantes extremadamente prematuros, la incidencia de DBP no ha disminuido, lo que resalta la necesidad de continuar investigando y mejorando las estrategias terapéuticas actuales (3).

En los últimos años, se han producido avances importantes en el tratamiento de la DBP. La administración de cafeína, por ejemplo, ha demostrado reducir el riesgo de DBP y mejorar los resultados a largo plazo en términos de desarrollo neurológico. Sin embargo, aún persisten controversias sobre el momento óptimo de inicio y las dosis adecuadas, lo que indica la necesidad de estudios adicionales para optimizar su uso clínico (47).

Las estrategias de ventilación también han evolucionado, con un enfoque creciente en la ventilación no invasiva y en la reducción del uso de oxígeno suplementario para minimizar el daño pulmonar inducido por ventilación y el estrés oxidativo (4). Además, el uso de esteroides posnatales, aunque beneficioso en la reducción de la incidencia de DBP, debe ser cuidadosamente balanceado debido a sus posibles efectos adversos a largo plazo (47).

La nutrición temprana y adecuada es otro pilar fundamental en la prevención y manejo de la displasia broncopulmonar, contribuyendo al desarrollo pulmonar óptimo y reduciendo complicaciones asociadas. Asimismo, la implementación de terapias basadas en la modificación del entorno pulmonar y la personalización de los tratamientos en función de los fenotipos y endotipos de los pacientes con DBP se ha consolidado como una estrategia prometedora en la reducción de la morbilidad a largo plazo (4,5,6).

Finalmente, la traqueostomía, aunque infrecuente en la población neonatal, es una intervención crucial en el manejo de neonatos con displasia broncopulmonar severa

que requieren ventilación mecánica prolongada. Esta intervención se considera cuando los intentos de destete de la ventilación invasiva son ineficaces y el neonato permanece dependiente de la ventilación mecánica a largo plazo (77).

A pesar de su efectividad para facilitar la ventilación y mejorar la calidad de vida de los neonatos, la traqueostomía está asociada con una alta morbilidad y riesgos significativos tanto a corto como a largo plazo. Entre los riesgos inmediatos se incluyen la decanulación accidental y las complicaciones infecciosas, mientras que, a largo plazo los pacientes pueden experimentar retrasos en el desarrollo neurológico, dificultades en la deglución y un aumento en la morbilidad respiratoria (77,78).

El momento de la traqueostomía es un aspecto crítico que debe ser cuidadosamente evaluado. Generalmente, se recomienda que la decisión se base en una evaluación multidisciplinaria que considere tanto las condiciones cardiopulmonares y neurológicas del neonato como la estabilidad general del paciente para tolerar el procedimiento. Además, es esencial la integración temprana de la familia en el proceso de toma de decisiones, dado que los cuidados postoperatorios y a largo plazo implican una carga significativa para los cuidadores (77).

Aunque la traqueostomía puede mejorar significativamente la gestión respiratoria en neonatos con DBP severa, su implementación debe estar cuidadosamente balanceada contra los riesgos asociados. La toma de decisiones debe ser personalizada, involucrando un equipo multidisciplinario y considerando tanto la evolución clínica como el impacto a largo plazo en el desarrollo del paciente (77,78).

En resumen, la displasia broncopulmonar sigue siendo una condición de alta relevancia en la neonatología moderna. Los avances recientes en las intervenciones médicas y las estrategias de manejo brindan un panorama esperanzador, aunque es esencial continuar investigando para perfeccionar las prácticas clínicas y mejorar los resultados a largo plazo de estos pacientes vulnerables.

# GUÍA INTEGRAL PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR QUE REQUIEREN TRAQUEOSTOMÍA

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE CON INDICACIONES PARA  
TRAQUEOSTOMÍA**

Necesidad de ventilación crónica o incapacidad para lograr un destete exitoso del soporte respiratorio con presión positiva invasiva o no invasiva.
Hipertensión pulmonar crónica
Múltiples ciclos de esteroides postnatales
Falla para progresar
Edad postmenstrual mayor de 44 semanas
Consideraciones de los cuidadores

**TABLA 3. ASESORAMIENTO PREVIO A LA TRAQUEOSTOMÍA**

Servicio Neonatología
Servicio Otorrinolaringología
Servicio Neumología / Terapia Respiratoria
Servicio Psicología
Servicio Trabajo Social

**Tabla 4. ABORDAR PREOCUPACIONES DE IMPORTANCIA PARA LA FAMILIA**

¿Sobrevivirá mi hijo?
¿Cuándo mi hijo ya no requerirá una traqueostomía?
¿Mi hijo experimentará retrasos en el desarrollo?
¿Cuándo es el mejor momento para realizar una traqueostomía?
¿Cuándo podrá mi hijo ir a casa?

**TABLA 5. ¿SOBREVIVIRÁ MI HIJO?**

<p>La tasa de supervivencia después de la traqueostomía hasta el alta oscila entre el 70% -100%.</p> <p>Las causas de muerte antes de la decanulación planificada de la traqueostomía incluyen la decanulación no planificada, el empeoramiento de la insuficiencia respiratoria crónica y la insuficiencia respiratoria aguda en el contexto de una infección respiratoria bacteriana o viral.</p> <p>Sin embargo, dado que las tasas de supervivencia suelen ser superiores al 75%, el riesgo de muerte no debería ser una razón para evitar la traqueostomía en estos bebés.</p>
---

**TABLA 6. ¿CUÁNDO MI HIJO YA NO REQUERIRÁ UNA TRAQUEOSTOMÍA?**

<p>Después del alta hospitalaria, el tiempo necesario para lograr un destete exitoso de la ventilación es variable.</p> <p>Tiempo medio para la suspensión del ventilador: 27 meses. Tiempo medio para la decanulación: 49 meses.</p>
<p>Aunque la función pulmonar generalmente mejora hasta el punto en que la mayoría de los bebés pueden lograr una decanulación exitosa para la edad de 3 años, se han asociado con una función pulmonar anormal y una enfermedad pulmonar obstructiva persistente más adelante en la infancia.</p>

**TABLA 7. ¿MI HIJO EXPERIMENTARÁ RETRASOS EN EL DESARROLLO?**

<p>La gravedad de la displasia broncopulmonar y la exposición prolongada a la ventilación mecánica invasiva están asociadas con un deterioro neurodesarrollo en la primera infancia.</p>
<p>Se postula que los bebés con las formas más graves de DBP, asocian hipoxemia intermitente recurrente, acidosis respiratoria crónica y exposición a medicamentos sedantes o analgésicos, que son perjudiciales para el cerebro en desarrollo.</p>
<p>Los bebés prematuros con DBP que dependen de ventilación mecánica suelen pasar más tiempo en estados tranquilos y alerta al llegar a término, pero estos pueden ser interrumpidos por la inestabilidad respiratoria y el malestar causado por la intubación prolongada. Esto lleva a una mayor prescripción de neurosedantes. Se demostró que la colocación de traqueostomía mejora la tolerancia a las terapias de desarrollo y reduce significativamente la necesidad de neurosedantes en estos bebés.</p>

**TABLA 8. ¿CUÁNDO ES EL MEJOR MOMENTO PARA REALIZAR UNA TRAQUEOSTOMÍA?**

<p>La edad óptima para la colocación de la traqueostomía en bebés con DBP sigue siendo desconocida.</p>
<p>El momento más común para la traqueostomía es entre las 43 y 52 semanas de edad postmenstrual.</p>
<p>Se observan menores probabilidades de muerte y deterioro neurodesarrollo en los bebés que se sometieron a la traqueostomía antes de los 120 días de edad en comparación con aquellos que la recibieron después.</p>

**TABLA 9. ¿CUÁNDO PODRÁ MI HIJO IR A CASA?**

La transición de un bebé con traqueostomía al hogar ya sea que también requiera ventilación mecánica a largo plazo o no, es compleja y requiere una planificación cuidadosa entre las familias y el equipo de atención multidisciplinario.
Es esencial identificar a 2 cuidadores completamente capacitados, y que haya un cuidador despierto y entrenado en todo momento.
La capacitación incluye el cuidado del tubo de traqueostomía, el uso del ventilador en el hogar, las indicaciones para la succión, la realización de cambios de traqueostomía, la administración de medicamentos nebulizados a través de la traqueostomía, proporcionar respiraciones con bolsa-máscara a través de la traqueostomía y la reanimación cardiopulmonar.
La edad promedio al momento del alta fue es de 10 meses de edad cronológica y 5 meses después de la colocación de la traqueostomía.

**TABLA 10. RESUMEN DE RIESGOS, BENEFICIOS Y ALTERNATIVAS A LA TRAQUEOSTOMÍA**

<b>Beneficios:</b>
Provisión de ventilación crónica para facilitar el alta a casa.
Mejora de la estabilidad respiratoria.
Aumento del confort, disminución de la agitación y reducción de la necesidad de terapias de sedación y analgesia.
Promoción de terapias de desarrollo y oromotor apropiadas para la edad.
<b>Riesgos:</b>
Riesgos procedimentales a corto plazo.
Muerte súbita y aguda debido a obstrucción por moco o decanulación accidental.
Desarrollo a largo plazo de anomalías en las vías aéreas.
Colonización bacteriana e infecciones respiratorias.
Retraso en el desarrollo neuropsicológico en la primera infancia.
<b>Alternativas:</b>
Buscar una segunda opinión.
Continuar con el cuidado mediante ventilación mecánica invasiva o soporte respiratorio con presión positiva no invasiva.
Transición a cuidados paliativos de confort.

**TABLA 11. CRITERIOS Y CUIDADOS PARA LA TRAQUEOSTOMÍA EN NEONATOS CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

<b>1. Evaluación Inicial del Paciente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Indicaciones Clínicas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dependencia prolongada de ventilación mecánica invasiva (más de 4-6 semanas).</li> <li>○ Múltiples fallos de extubación.</li> <li>○ Múltiples ciclos de esteroides postnatales</li> <li>○ Hipertensión pulmonar</li> <li>○ Presencia de obstrucción severa de la vía aérea superior.</li> <li>○ Requiere un acceso seguro para la succión de secreciones.</li> </ul> </li> <li>• <b>Evaluación del Estado Respiratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ventilación prolongada con hipercapnia permisiva controlada.</li> <li>○ Saturación de oxígeno adecuada con <math>FiO_2 &lt; 0.6</math>.</li> <li>○ Evaluación hemodinámica estable.</li> </ul> </li> </ul>
<b>2. Criterios para Traqueostomía</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Parámetros Ventilatorios Recomendados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Requerimiento de presión positiva final espiratoria (PEEP) superior a 8 cmH<sub>2</sub>O.</li> <li>○ PaCO<sub>2</sub> mantenido entre 45-60 mmHg.</li> <li>○ Frecuencia respiratoria asistida (mandatoria) del ventilador &lt; 20 respiraciones/minuto con estabilidad clínica.</li> <li>○ <math>FiO_2 &lt; 0.5</math> con una saturación de oxígeno &gt; 90%.</li> </ul> </li> </ul>
<b>3. Edad del Paciente:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad gestacional corregida (EGC) de 44 semanas.</li> </ul>
<b>4. Procedimiento de Traqueostomía</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Preparación Preoperatoria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evaluación multidisciplinaria: neonatología, otorrinolaringología, terapia respiratoria, neumología y trabajo social.</li> <li>○ Reunión con padres o cuidadores.</li> <li>○ Consentimiento informado de los padres o cuidadores.</li> <li>○ Optimización del estado nutricional y manejo de infecciones.</li> </ul> </li> <li>• <b>Cuidados Postoperatorios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Monitoreo continuo en UCIN.</li> <li>○ Cuidados del estoma y prevención de infecciones.</li> <li>○ Cambio de cánula cada 7 días o según indicación médica.</li> <li>○ Educación a los cuidadores para el manejo en casa.</li> </ul> </li> </ul>
<b>5. Seguimiento y Evaluación:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evaluaciones Periódicas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evaluación de la función pulmonar cada 3-6 meses.</li> <li>○ Evaluación de la posibilidad de decanulación cuando el paciente sea capaz de mantener una vía aérea sin soporte ventilatorio por al menos 3 meses.</li> </ul> </li> </ul>

## REFERENCIAS

1. Gilfillan, M., Bhandari, A., & Bhandari, V. (2021). Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *Bmj*, 375.
2. E, Eichenwald, A, Stark. (2024, July 18). Bronchopulmonary dysplasia (BPD): Clinical features and diagnosis. Evidence-based Clinical Solutions for Healthcare | UpToDate | Wolters Kluwer.
3. Bamat, N. A., Zhang, H., McKenna, K. J., Morris, H., Stoller, J. Z., & Gibbs, K. (2020). The clinical evaluation of severe bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews*, 21(7), e442-e453.
4. Shukla, V. V., & Ambalavanan, N. (2021). Recent advances in bronchopulmonary dysplasia. *Indian Journal of Pediatrics*, 88(7), 690-695.  
Recent advances in bronchopulmonary dysplasia. Vivek V. Shukla. 2021.
5. Wang, S.-H., & Tsao, P.-N. (2020). Phenotypes of bronchopulmonary dysplasia. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6112.
6. Pierro, M., Van Mechelen, K., van Westering-Kroon, E., Villamor-Martínez, E., & Villamor, E. (2022). Endotypes of prematurity and phenotypes of bronchopulmonary dysplasia: toward personalized neonatology. *Journal of Personalized Medicine*, 12(5), 687.
7. Wu, K. Y., Jensen, E. A., White, A. M., Wang, Y., Biko, D. M., Nilan, K., Fraga, M. V., Mercer-Rosa, L., Zhang, H., & Kirpalani, H. (2020). Characterization of disease phenotype in very preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(11), 1398-1406.
8. Mahut, B., De Blic, J., Emond, S., Benoist, M.-R., Jarreau, P.-H., Lacaze-Masmonteil, T., Magny, J.-F., & Delacourt, C. (2007). Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 92(6), F459-F464.
9. Hysinger, E. B., & Panitch, H. B. (2016). Paediatric tracheomalacia. *Paediatric respiratory reviews*, 17, 9-15.

10. Jang, H.J.; Yong, S.H.; Leem, A.Y.; Lee, S.H.; Kim, S.Y.; Lee, S.H.; Kim, E.Y.; Chung, K.S.; Jung, J.Y.; Kang, Y.A.; et al. Corticosteroid responsiveness in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease admitted to the emergency department. *Sci. Rep.* 2021, 11, 5762
11. Connors, J., & Gibbs, K. (2019). Bronchopulmonary dysplasia: a multidisciplinary approach to management. *Current Pediatrics Reports*, 7, 83-89.
12. Stewart, A., & Brion, L. P. (2011). Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).
13. Hansmann, G., Sallmon, H., Roehr, C. C., Kourembanas, S., Austin, E. D., Koestenberger, M., & European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN) (2021). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric research*, 89(3), 446–455.
14. Bancalari, A. (2009). Actualización en presentación y patogénesis de la displasia broncopulmonar. *Revista chilena de pediatría*, 80(3), 213-224.
15. Willis, K. A., & Weems, M. F. (2019). Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenital heart disease*, 14(1), 27-32.
16. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, et al. Association between hemodynamically significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2015;166(6):1488-1492.
17. Afif, E.-K., James, A. T., Corcoran, J. D., Dicker, P., Franklin, O., Elsayed, Y. N., Ting, J. Y., Sehgal, A., Malikiwi, A., & Harabor, A. (2015). A patent ductus arteriosus severity score predicts chronic lung disease or death before discharge. *The Journal of pediatrics*, 167(6), 1354-1361. e1352.
18. Bhandari, V. (2009). Genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Bronchopulmonary Dysplasia*, 298-309.
19. Lavoie, P. M., Pham, C., & Jang, K. L. (2008). Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*, 122(3), 479-485.

20. Parker, R. A., Lindstrom, D. P., & Cotton, R. B. (1992). Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, *90*(5), 663-668.
21. Leong, M. (2019). Genetic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews*, *20*(5), e272-e279.
22. Walsh, M. C., Yao, Q., Gettner, P., Hale, E., Collins, M., Hensman, A., Everette, R., Peters, N., Miller, N., & Muran, G. (2004). Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*, *114*(5), 1305-1311.
23. Walkup, L. L., & Woods, J. C. (2015). Newer imaging techniques for bronchopulmonary dysplasia. *Clinics in perinatology*, *42*(4), 871-887.
24. A, Stark., E, Eichenwald. (2024, August 13). Bronchopulmonary dysplasia (BPD): Management and outcome. Evidence-based Clinical Solutions for Healthcare | UpToDate | Wolters Kluwer.
25. Askie, L. M., Darlow, B. A., Davis, P. G., Finer, N., Stenson, B., Vento, M., & Whyte, R. (2017). Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4).
26. Manja, V., Lakshminrusimha, S., & Cook, D. J. (2015). Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*, *169*(4), 332-340.
27. Kirpalani, H., Ratcliffe, S. J., Keszler, M., Davis, P. G., Foglia, E. E., Te Pas, A., Fernando, M., Chaudhary, A., Localio, R., & Van Kaam, A. H. (2019). Effect of sustained inflations vs intermittent positive pressure ventilation on bronchopulmonary dysplasia or death among extremely preterm infants: the SAIL randomized clinical trial. *Jama*, *321*(12), 1165-1175.
28. Soll, R., & Özek, E. (2010). Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1).
29. Morley, C. J., Davis, P. G., Doyle, L. W., Brion, L. P., Hascoet, J.-M., & Carlin, J. B. (2008). Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *New England Journal of Medicine*, *358*(7), 700-708.

30. Dunn, M. S., Kaempf, J., de Klerk, A., de Klerk, R., Reilly, M., Howard, D., Ferrelli, K., O'Connor, J., Soll, R. F., & Group, V. O. N. D. S. (2011). Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*, *128*(5), e1069-e1076.
31. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer, N. N., Carlo, W. A., Walsh, M. C., Rich, W., Gantz, M. G., Laptook, A. R., Yoder, B. A., Faix, R. G., Das, A., Poole, W. K., Donovan, E. F., Newman, N. S., Ambalavanan, N., Frantz, I. D., 3rd, Buchter, S., Sánchez, P. J., Kennedy, K. A., Laroia, N., Poindexter, B. B., ... Higgins, R. D. (2010). Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine*, *362*(21), 1970–1979.
32. Herting, E., Härtel, C., & Göpel, W. (2020). Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Current Opinion in Pediatrics*, *32*(2), 228-234.
33. Kribs, A., Roll, C., Göpel, W., Wieg, C., Groneck, P., Laux, R., Teig, N., Hoehn, T., Böhm, W., & Welzing, L. (2015). Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, *169*(8), 723-730.
34. Herting, E., Härtel, C., & Göpel, W. (2019). Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, *104*(6), F655–F659.
35. Ammari, A., Suri, M., Milisavljevic, V., Sahni, R., Bateman, D., Sanocka, U., Ruzal-Shapiro, C., Wung, J.-T., & Polin, R. A. (2006). Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, *6*(2), 68-75.
36. Gupta, S., & Donn, S. M. (2016). Continuous positive airway pressure: Physiology and comparison of devices. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, *21*(3), 204–211.
37. Bharadwaj, S. K., Alonazi, A., Banfield, L., Dutta, S., & Mukerji, A. (2020). Bubble versus other continuous positive airway pressure forms: a systematic review

- and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 105(5), 526-531.
38. Bancalari, E., & Claure, N. (2013). The evidence for non-invasive ventilation in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 98(2), F98-F102.
39. Lemyre, B., Deguise, M.-O., Benson, P., Kirpalani, H., Ekhuagere, O. A., & Davis, P. G. (2023). Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7).
40. Klingenberg, C., Wheeler, K. I., McCallion, N., Morley, C. J., & Davis, P. G. (2017). Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10).
41. Cools, F., Askie, L. M., Offringa, M., Asselin, J. M., Calvert, S. A., Courtney, S. E., Dani, C., Durand, D. J., Gerstmann, D. R., & Henderson-Smart, D. J. (2010). Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet*, 375(9731), 2082-2091.
42. Harris, C., Bisquera, A., Lunt, A., Peacock, J. L., & Greenough, A. (2020). Outcomes of the neonatal trial of high-frequency oscillation at 16 to 19 years. *New England Journal of Medicine*, 383(7), 689-691.
43. Laughon, M. M., Langer, J. C., Bose, C. L., Smith, P. B., Ambalavanan, N., Kennedy, K. A., Stoll, B. J., Buchter, S., Laptook, A. R., & Ehrenkranz, R. A. (2011). Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(12), 1715-1722. Med 2011;183:1715-22. doi:10.1164/rccm.201101-00550C
44. Berger J., Mehta, P., Bucholz, E., Dziura, J., & Bhandari, V. (2014). Impact of early extubation and reintubation on the incidence of bronchopulmonary dysplasia in neonates. *American journal of perinatology*, 31(12), 1063-1072.
45. Jensen, E. A., DeMauro, S. B., Kornhauser, M., Aghai, Z. H., Greenspan, J. S., & Dysart, K. C. (2015). Effects of multiple ventilation courses and duration of

- mechanical ventilation on respiratory outcomes in extremely low-birth-weight infants. *JAMA pediatrics*, 169(11), 1011-1017.
46. Robbins, M., Trittmann, J., Martin, E., Reber, K. M., Nelin, L., & Shepherd, E. (2015). Early extubation attempts reduce length of stay in extremely preterm infants even if re-intubation is necessary. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 8(2), 91-97.
47. Samuel J Gentle. Caffeine controversies. Current opinion. 2018.
48. Jensen, E. A., Foglia, E. E., & Schmidt, B. (2015). Evidence-based pharmacologic therapies for prevention of bronchopulmonary dysplasia: application of the grading of recommendations assessment, development, and evaluation methodology. *Clinics in perinatology*, 42(4), 755-779.
49. Schmidt, B., Roberts, R. S., Anderson, P. J., Asztalos, E. V., Costantini, L., Davis, P. G., Dewey, D., D'Ilario, J., Doyle, L. W., & Grunau, R. E. (2017). Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, 171(6), 564-572.
50. Erick, E. A., & Watterberg, K. L. (2023). Postnatal Corticosteroids To Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Neoreviews*, 24(11), e691-e703.
51. Demauro, S. B., Dysart, K., & Kirpalani, H. (2014). Stopping the swinging pendulum of postnatal corticosteroid use. *The Journal of pediatrics*, 164(1), 9-11.
52. Szabó, H., Baraldi, E., & Colin, A. A. (2022). Corticosteroids in the prevention and treatment of infants with bronchopulmonary dysplasia: Part I. systemic corticosteroids. *Pediatric pulmonology*, 57(3), 600-608.
53. oder, B. A., Harrison, M., & Clark, R. H. (2009). Time-related changes in steroid use and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics*, 124(2), 673-679.
54. Doyle, L. W., Halliday, H. L., Ehrenkranz, R. A., Davis, P. G., & Sinclair, J. C. (2005). Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*, 115(3), 655-661.

55. Onland, W., De Jaegere, A. P., Offringa, M., & van Kaam, A. H. (2008). Effects of higher versus lower dexamethasone doses on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in preterm infants at risk for chronic lung disease: a meta-analysis. *Pediatrics*, *122*(1), 92-101.
56. Williams D. M. (2018). Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respiratory care*, *63*(6), 655-670.
57. Doyle, L. W., Cheong, J. L., Hay, S., Manley, B. J., Halliday, H. L., & Soll, R. (2021). Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10).
58. Doyle, L. W., Cheong, J. L., Hay, S., Manley, B. J., & Halliday, H. L. (2021). Late ( $\geq$  7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(11).
59. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1995;95(1):120–125
60. Baud, O., Maury, L., Lebaill, F., Ramful, D., El Moussawi, F., Nicaise, C., Zupan-Simunek, V., Coursol, A., Beuchée, A., & Bolot, P. (2016). Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *The Lancet*, *387*(10030), 1827-1836.
61. Baud O., Trousson, C., Biran, V., Leroy, E., Mohamed, D., Alberti, C., & Group, P. T. (2017). Association between early low-dose hydrocortisone therapy in extremely preterm neonates and neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Jama*, *317*(13), 1329-1337.
62. Cummings, J. J., Pramanik, A. K., Fetus, C. o., & Newborn. (2022). Postnatal corticosteroids to prevent or treat chronic lung disease following preterm birth. *Pediatrics*, *149*(6), e2022057530.
63. Lemyre, B., Dunn, M., & Thebaud, B. (2020). Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Paediatrics & child health*, *25*(5), 322-326.

64. Jensen, E. A., Wiener, L. E., Rysavy, M. A., Dysart, K. C., Gantz, M. G., Eichenwald, E. C., Greenberg, R. G., Harmon, H. M., Laughon, M. M., & Watterberg, K. L. (2023). Assessment of corticosteroid therapy and death or disability according to pretreatment risk of death or bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *JAMA network open*, 6(5), e2312277-e2312277.
65. Watterberg, K. L., Walsh, M. C., Li, L., Chawla, S., D'Angio, C. T., Goldberg, R. N., Hintz, S. R., Laughon, M. M., Yoder, B. A., & Kennedy, K. A. (2022). Hydrocortisone to improve survival without bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 386(12), 1121-1131.
66. Doyle, L. W., Davis, P. G., Morley, C. J., McPhee, A., Carlin, J. B., & Investigators, D. S. (2006). Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 117(1), 75-83.
67. Ramaswamy, V. V., Bandyopadhyay, T., Nanda, D., Bandiya, P., Ahmed, J., Garg, A., Roehr, C. C., & Nangia, S. (2021). Assessment of postnatal corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 175(6), e206826-e206826.
68. Hansmann, G., Sallmon, H., Roehr, C. C., Kourembanas, S., Austin, E. D., Koestenberger, M., & Network, E. P. P. V. D. (2021). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric research*, 89(3), 446-455.
69. Carolina, C., Hébert, A., & Altit, G. Optimizing management of chronic pulmonary hypertension in preterm infants: strategies for a complex population. *Current Opinion in Pediatrics*, 10.1097.
70. Bhombal, S., & Noori, S. (2019). Hemodynamic management in chronically ventilated infants. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 24(5), 101038.
71. Abman, S. H., Hansmann, G., Archer, S. L., Ivy, D. D., Adatia, I., Chung, W. K., Hanna, B. D., Rosenzweig, E. B., Raj, J. U., Cornfield, D., Stenmark, K. R., Steinhorn, R., Thébaud, B., Fineman, J. R., Kuehne, T., Feinstein, J. A., Friedberg, M. K., Earing, M., Barst, R. J., Keller, R. L., ... American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on

- Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society (2015). Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*, 132(21), 2037–2099.
72. Levy, P. T., Levin, J., Leeman, K. T., Mullen, M. P., Hansmann, G., & Kourembanas, S. (2022). Diagnosis and management of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*.
73. Malloy, K. W., & Austin, E. D. (2021). Pulmonary hypertension in the child with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology*, 56(11), 3546–3556.
74. Abman, S. H., Warady, B. A., Lum, G. M., & Koops, B. L. (1984). Systemic hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*, 104(6), 928-931.
75. Ghaderian, M., Barekatin, B., Sabri, M. R., Hovsepian, S., Ahmadi, A., Dehghan, B., Mahdavi, C., Ramezani Nezhad, D., & Arezoo, M. (2023). Assessment of vascular indices by abdominal aortic ultrasonography in preterm neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Cardiology*, 1-7.
76. Sehgal, A., Malikiwi, A., Paul, E., Tan, K., & Menahem, S. (2016). Systemic arterial stiffness in infants with bronchopulmonary dysplasia: potential cause of systemic hypertension. *Journal of Perinatology*, 36(7), 564-569.
77. Kielt, M. J., Levin, J. C., & MBI. (2023). To Trach or Not To Trach: Long-term Tracheostomy Outcomes in Infants with BPD. *Neoreviews*, 24(11), e704-e719.
78. Chang, J., & Sidell, D. R. (2020). Tracheostomy in infants in the neonatal intensive care unit. *Neoreviews*, 21(5), e323-e334.
79. Harless, J., Ramaiah, R., & Bhananker, S. M. (2014). Pediatric airway management. *International journal of critical illness and injury science*, 4(1), 65-70
80. Bruce, I. A., & Rothera, M. P. (2009). Upper airway obstruction in children. *Pediatric Anesthesia*, 19.
81. Yoon, P. J. (2005). The infant tracheostomy. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 16(3), 183-186.

82. DeMauro SB, S. B., D'Agostino, J. A., Bann, C., Bernbaum, J., Gerdes, M., Bell, E. F., Carlo, W. A., D'Angio, C. T., Das, A., & Higgins, R. (2014). Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies. *The Journal of pediatrics*, 164(6), 1303-1310. e1302.