

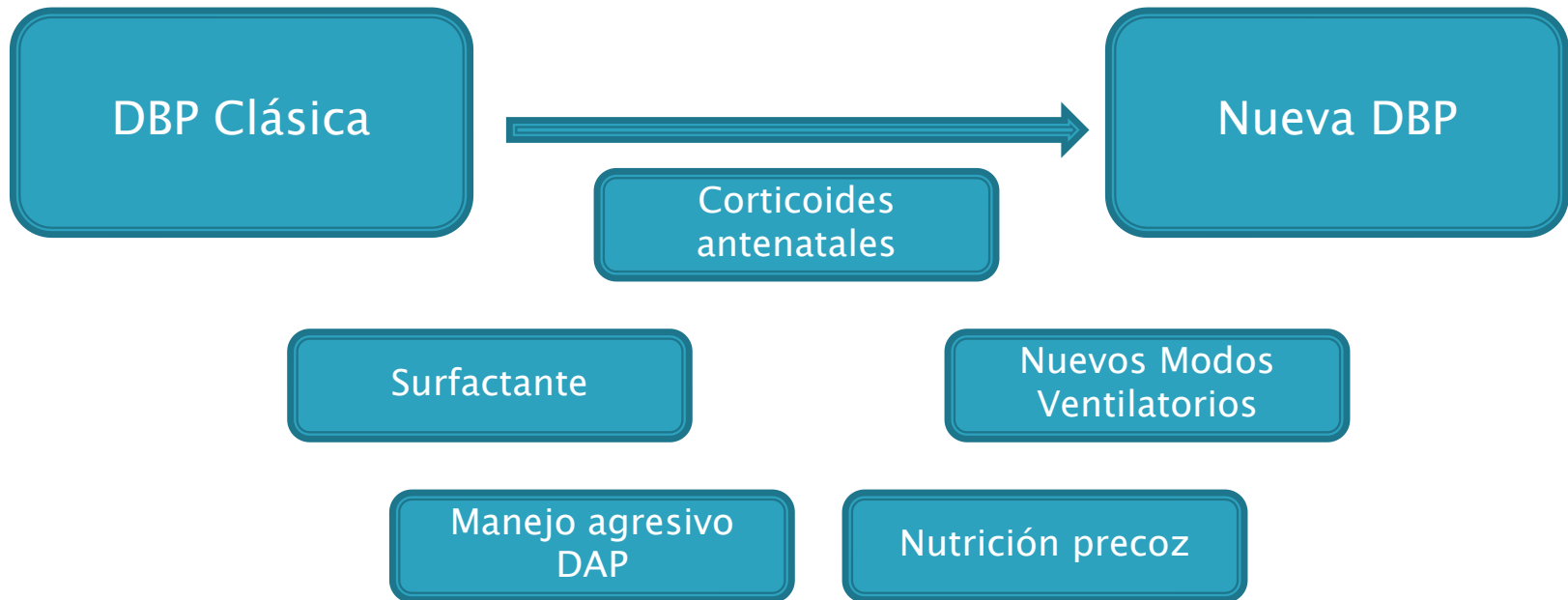
# Displasia Broncopulmonar

Dra. Anita Fernández C.  
Becada Pediatría  
Unidad Neonatología HBLT

# Conceptos Generales

- ▶ Es la enfermedad pulmonar crónica más frecuentemente en los RNMBP, que han necesitado apoyo ventilatorio.
- ▶ Enfermedad descrita por Northway y cols
  - 32 RN > 1500g
  - VM Prolongada y agresiva con concentraciones O<sub>2</sub> elevadas
  - Determinando DPC (Requerimientos prolongados de O<sub>2</sub> y Alteraciones Rx)
- ▶ Reemplazada por “Nueva DBP”
  - Mejor pronóstico
  - Menos secuelas a largo plazo
  - Sin disminuir incidencia

# Conceptos Generales



# Definición DBP

- ▶ **1979 Bancalari y cols.** Requerimientos de O<sub>2</sub> y secuelas Radiológicas 28 días.
- ▶ **En 1988 Shennan y cols.** O<sub>2</sub> a las 36 semanas EGC. (pronóstico)
- ▶ **2001. “Nueva definición DBP”**
- ▶ **2004 Walsh y cols.** Definición fisiológica
  - Redujo DBP 10% 35→25%
  - Disminución de O<sub>2</sub> por 30 min (90%).
  - Minimizar variaciones en el diagnóstico.

# Incidencia

- ▶ Inversamente proporcional a EG y PN
- ▶ Incidencia variable entre los diferentes centros
  - Definición utilizadas
  - Diferencias poblacionales
  - Diferencias en manejo
  - Sobrevida prematuros
- ▶ EE.UU. RN con PN 500 y 1.500 g → 3–43%
- ▶ Sudamérica 8,6 y 44,6%
- ▶ Chile 2000–2007

**Tabla 2. Porcentaje de RN de muy bajo peso sobrevivientes con DBP. Hospital G. Grant Benavente Concepción, Chile**

Peso (g)	O <sub>2</sub> dependencia 28 días %	O <sub>2</sub> dependencia 36 sem %
500 - 749	67,4	43,0
750 - 999	57,3	29,9
1 000 - 1 249	22,3	12,5
1 250 - 1 499	5,3	3,4

# Cuadro Clínico

DBP Clásica

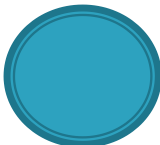
Nueva DBP

# Cuadro clínico

## DBP Clásica

- ▶ RNPT sobrevivientes a un SDR severo
  - VM con parámetros elevados
  - Altas concentraciones de oxígeno
- ▶ Persistencia de síntomas y signos de dificultad respiratoria y dependencia de O<sub>2</sub> por períodos prolongados.
- ▶ Alteraciones radiológicas crónicas
  - Imágenes quísticas
  - Hiperinsuflación pulmonar
  - Líneas intersticiales (fibrosis pulmonar)
- ▶ Se puede observar daño de la vía aérea, hipertrofia de glándulas mucosas y destrucción alveolar.
- ▶ Puede progresar a falla respiratoria crónica con hipertensión pulmonar que puede desencadenar cor pulmonale.

Actualmente cada vez más frecuente.



# Cuadro clínico

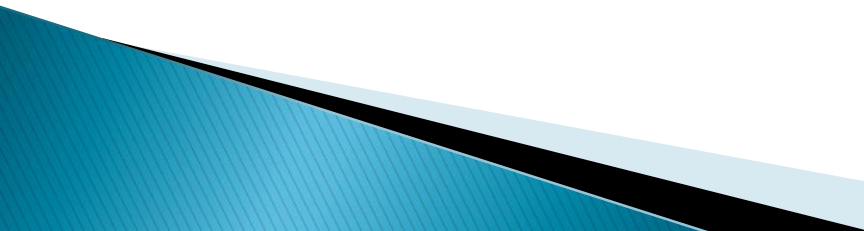
## Nueva DBP

- ▶ RNEBPN con dificultad respiratoria inicial leve o ausente, con mejoría rápida con surfactante
- ▶ Luego de algunos días o semanas, con o sin el apoyo de VM, con mínimos o sin Requerimientos O<sub>2</sub> adicional (período de luna de miel), inicia nuevamente dificultad respiratoria y aumento de los requerimientos
- ▶ Desencadenado por una infección sistémica o pulmonar y/o por la reapertura del ductus
- ▶ Cambios radiológicos sutiles
  - Leve aumento de la densidad pulmonar
  - Infiltrados intersticiales bilaterales e hiperinsuflación



# Cuadro clínico

## Nueva DBP

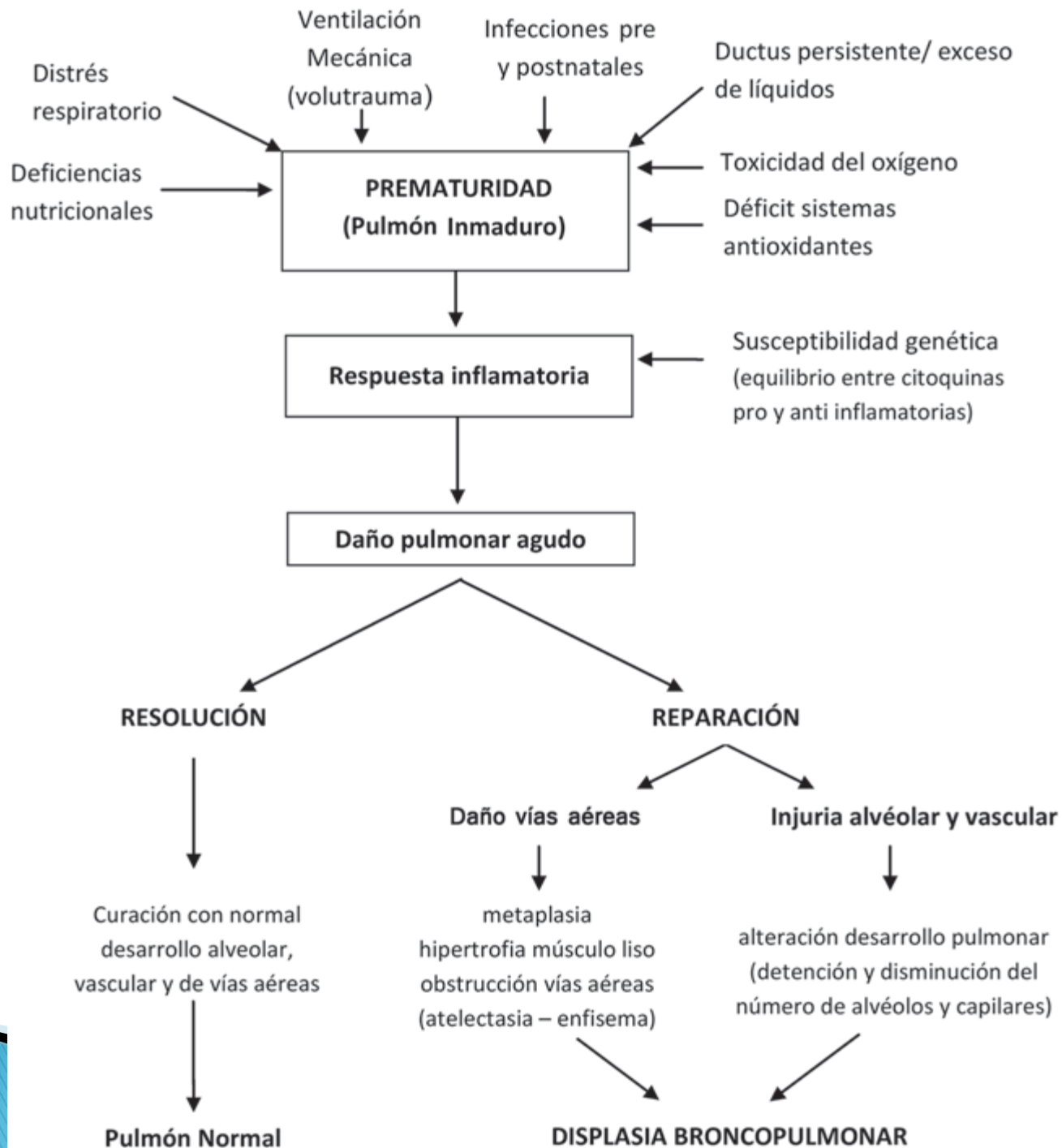
- ▶ Evolución es arrastrada o benigna, sin cambios diarios significativos.
  - ▶ Requerimientos de O<sub>2</sub> en general bajos.
  - ▶ Detención del desarrollo pulmonar con detención de la septación alveolar → mas grandes y menos.
  - ▶ Detención en el desarrollo vascular, con menos capilares pulmonares y con menor compromiso de las vías aéreas
  - ▶ Luego de producido el daño pulmonar algunos niños pueden requerir VM y de O<sub>2</sub> por varias semanas o meses
- 

# Cuadro Clínico

## ► *Diferencias DBP Clásica y Nueva DBP*

Características	DBP Clásica	Nueva DBP
Origen	Descrito por Northway en 1967	Descrito por Jobe en 1999
Peso Nac. (g)	500 - 1 800	< 1 250
SDR inicial	Severo	Leve o moderado
Oxígeno suplementario	Elevado	Bajo
Requerimiento ventilación mecánica	Habitualmente por insuficiencia respiratoria severa	Habitualmente por apnea o falta de esfuerzo respiratorio (inmadurez pulmonar)
Tipo ventilación mecánica	Agresiva: volúmenes corrientes elevados (volutrauma)	Conservadora o gentil, pero prolongada (volúmenes corrientes pequeños)
Cambios histológicos	Lesiones severas de vías aéreas, hiperplasia, metaplasia y fibrosis pulmonar	Vías aéreas con menos hiperplasia y nula o leve fibrosis pulmonar
Alvéolos	En cantidad y tamaño relativamente normal	Alvéolos en cantidad disminuida y de mayor tamaño (detención desarrollo pulmonar)
Capilares pulmonares	En número normal, pero con lesiones vasculares diversas	Disminuidos, con dismorfia
Hipertensión pulmonar	Frecuente	Infrecuente
Factores de riesgo	Principalmente SDR severo, volutrauma y elevadas concentraciones de O <sub>2</sub>	Infección, ductus persistente, déficit enzimáticos, déficit nutricionales
Mortalidad	Incierta	Baja
Pronóstico	Regular	En general bueno





# Patogénesis

## *Prematuridad–Inmadurez y Desarrollo Pulmonar*

- ▶ Incidencia es mayor a menor es la edad gestacional y el peso de nacimiento del RN.
- ▶ Patología centrada en < 1.000 g y 28 semanas EG
- ▶ Mayor vulnerabilidad por un desarrollo incompleto del pulmón y por déficit o ausencia de factores protectores.
- ▶ El pulmón inmaduro puede ser fácilmente dañado por elevadas concentraciones O<sub>2</sub> y VM.
- ▶ El factor de crecimiento endotelial vascular también estaría alterado, comprometiendo la vascularización, y por ende la alveolarización del pulmón

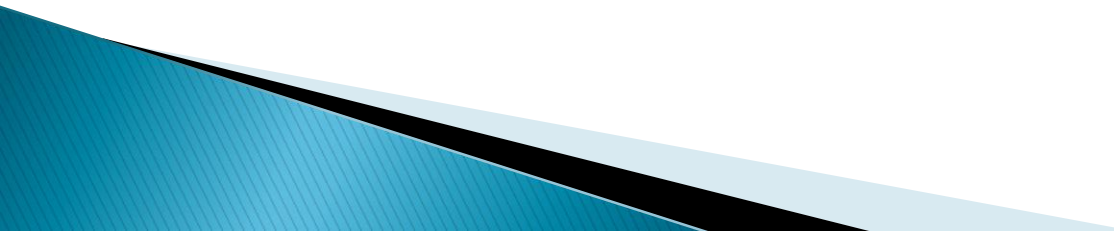
# Patogénesis

## *Oxigenoterapia y Toxicidad*

- ▶ Fuerte asociación clínica y experimental entre DBP y la exposición a elevadas concentraciones de oxígeno
- ▶ Formación de radicales libres derivados del oxígeno, que producirían un stress oxidativo con alteración de la integridad de las membranas y daño estructural intracelular
  - Transudados alveolar
  - Necrosis de células alveolares tipo 1
  - Hiperplasia escamosa epitelial
  - Atelectasia
  - Hemorragia intersticial y alveolar
- ▶ Favorecida por la disminución de mecanismos antioxidantes.

# Patogénesis

## *Ventilación Mecánica*

- ▶ *Volutrauma* → sobredistensión de la membrana alvéolocapilar, desencadenando una reacción inflamatoria de ésta, edema intersticial e inactivación del surfactante y ruptura alveolar.
  - ▶ Barotrauma → PiM elevados producen aumento volumen corriente.
  - ▶ Atelectrauma
  - ▶ Biotrauma
- 

# Patogénesis

## *Infección – Inflamación*

- ▶ Clara asociación entre infección prenatal y postnatal y el desarrollo de DBP.
- ▶ Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) en el líquido amniótico se han asociado con mayor riesgo de DBP.
- ▶ TNF- $\alpha$  e IL-6 inducen la producción de fibroblastos y colágeno
- ▶ Niveles elevados de leucotrienos, que permanecen elevados hasta los 6 meses
  - Edema intersticial
  - Producción de mucus
  - Broncoconstricción
  - Vasoconstricción.
- ▶ Aún se desconoce cual es el factor que inicia y mantiene la respuesta inflamatoria que termina dañando el pulmón.



# Patogénesis

- ▶ Infección puede ser desencadenada por:
  - Factores infecciosos:
    - bacterianos, virales o fúngicos
  - Factores no infecciosos:
    - Radicales libres de oxígeno
    - Volutrauma
    - Aumento del flujo pulmonar por DAP
- ▶ También se ha demostrado una clara asociación entre IIH sistémicas y una mayor incidencia de DBP

# Patogénesis

## *Ductus Arterioso Persistente y Administración de Líquidos*

- ▶ Se ha reportado que RN con SDR que reciben exceso de fluidos u oligúricos los primeros días de vida, tienen una mayor incidencia de DBP
- ▶ Favorece la mantención o reapertura del ductus
  - Aumento del flujo pulmonar
  - Edema pulmonar
  - Deterioro en la mecánica respiratoria
- ▶ Se prolonga la necesidad de O<sub>2</sub> y/o VM
- ▶ Las infecciones nosocomiales producen liberación de citoquinas, que favorecen la reapertura del ductus, o bien que impiden su cierre farmacológico.

# Patogénesis

## *Deficiencias Nutricionales y Antioxidantes*

- ▶ RNMBP tiene mayor gasto energético → estado catabólico → exacerbar el daño pulmonar producido por diferentes noxas.
- ▶ Se ha relacionado el déficit de diversos nutrientes
  - Algunos aminoácidos
  - Algunos elementos trazas como cobre, hierro, zinc, selenio y magnesio.
- ▶ Clara evidencia de mayor riesgo en deficiencia en vitamina A
- ▶ Administración de vitamina A en el primer mes de vida → Efecto protector contra el desarrollo de DBP.
  - Metaanálisis de 7 estudios randomizados
  - Suplementación sistémica con vitamina A → reduce dependencia oxígeno a las 36 semanas postconcepcionales
  - Déficit de vitamina A en animales de experimentación, muestra alteraciones en las vías aéreas similares a los cambios histológicos observados en niños con DBP.

# Patogénesis

- ▶ Se ha comprobado menor concentración de enzimas antioxidantes
  - Enzima antioxidante glutatión por deficiencia de selenio,
  - Déficit de la enzima superóxidodismutasa
  - Catalasa.
- ▶ Estos déficit nutricionales y de antioxidantes en los prematuros, podrían en parte ser minimizados con la ingesta exclusiva LM las primeras semanas de vida.
  - Estudio prospectivo del Instituto Nacional de Salud de EE.UU.
  - 1000 RNEBP
  - Incidencia de DBP significativamente menor en los PT alimentados con LME los primeros 28 días de vida vs alimentados con LA en igual período de tiempo.
- ▶ Cualidades inmunológicas y a las altas concentraciones de antioxidantes en leche materna.

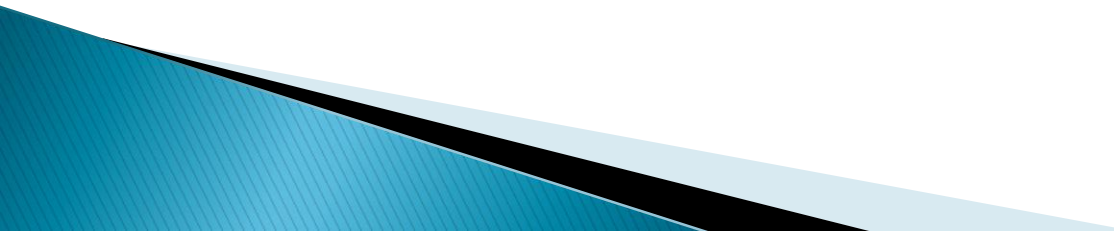
# Patogénesis

## *Aumento de resistencia de VA*

- ▶ Se ha demostrado aumento de la resistencia desde la primera semana de vida, en neonatos que posteriormente desarrollan DBP.
- ▶ Secundaria a la hiperplasia, metaplasia bronquiolar, como también al edema de la mucosa (O<sub>2</sub> e Infección, DAP)

# Patogénesis

## *Factores Genéticos*

- ▶ Mayor asociación o concordancia de enfermedad en gemelos monozigóticos que dizigóticos 2:1.
  - ▶ Mayor en sexo masculino
  - ▶ Mayor en raza blanca
- 

# Evaluación Diagnóstica

- ▶ Cuadro Clínico compatible
- ▶ Rx. Tórax
  
- ▶ Saturometría continua
  
- ▶ Evaluación función pulmonar
  - Aumento resistencia pulmonar
  - Compliance disminuido
  - CRF disminuida- normal - aumentada (según etapa clínica)
  
- ▶ Evaluación cardiológica
  - HPP con posible cor pulmonar
  
- ▶ Fibrobroncoscopía
  - Posible malacia

# Tratamiento

## *Medidas Preventivas*

- ▶ Prevenir prematuridad
  
- ▶ Corticoides prenatales. Aumenta sobrevida de PT y no disminuye DBP
  
- ▶ Evitar VM
  - CPAP
  - INSURE
  - Volúmenes y presiones bajas.
  
- ▶ Vitamina A
  - Significativo efecto protector
  - 5000 u/IM 3 veces por semana primeras 4 semanas



# Tratamiento

- ▶ Administración de Superoxidodismutasa sintética ET
  - ▶ Disminución de uso Broncodilatadores y hospitalizaciones primer año <27 semanas.

## *Corticoides*

- ▶ Metaanálisis Dexametasona en RNMBP en VM
  - Menor incidencia DBP
  - Beneficios no supera riesgos. NNT 10
  - De 30 con corticoides → 3 PC y 4 daño neurodesarrollo.
- ▶ Hidrocortisona < 1 kg
  - Aumento perforaciones intestinales
  - Sin cambios incidencia DBP

# Tratamiento

- ▶ Oxido Nítrico
  - Prodría tener efecto regulador vasculatura pulmonar y angiogénesis
  - Sin resultados concluyentes
- ▶ Surfanctante
  - Aumento sobrevida de niños con posibilidad de DBP
- ▶ Restricción hídrica y manejo precoz DAP

# Tratamiento

## Oxigenoterapia y asistencia Ventilatoria Etapa Aguda

- ▶ Evitar Hiperoxemia (<95% – PO<sub>2</sub> 50–70)
- ▶ VM “gentil”
  - Volúmenes corrientes pequeños 4–5 ml/kg
  - Tiempos inspiratorios cortos 0,3 – 0,5
  - Peep 4 – 5 cm H<sub>2</sub>O
- ▶ Hipercapnia permisiva
  - Permitir PCO<sub>2</sub> 45–60 con ph aceptable
  - Hipocarbica aumenta riesgo de DBP y lesiones cerebrales
  - Ventilación menos agresiva
  - Hipercabia >60 etapa aguda mayor LMPV

# Tratamiento

## ▶ Weaning precoz

- Aminofilina o cafeína pre extubación
- Cafeína
  - 2.006 RN. 1.006 RN en el grupo de intervención -cafeína (GC) - 1000 Control (GP)
  - ataque de 20 mg/Kg y mantenimiento de 5 mg/Kg, vía intravenosa
  - Disminuye DBP en 10% de 36,3% vs 46,9%
  - VPP se retiró 1 semana antes GC
  - Tratamiento con cafeína de la apnea de la prematuridad reduce la incidencia de DBP
- Caffeine therapy for apnea or prematurity. N Engl J Med. 2006;354:2112-21.

## ▶ VAF

- No parece disminuir DBP
- Disminuye tiempo en VM
- $< \text{DBP} < 1000 \text{ g}$

# Tratamiento

## Etapa Crónica

- ▶ Evitar Hipoxemia Sat  $> 90\%$  (89–94%)
  - Puede interferir incremento ponderal
  - Aumento Resistencia e HP
- ▶ VM requerirá mayor  $T_i$  y  $V_T$ . FR bajas ( $PCO_2 > 50$ )

# Tratamiento

## Nutrición

- ▶ Aumentar densidad calórica (volumen restringido)
- ▶ Aporte proteico  $> 3\text{g/kg/día}$

## Otras medidas generales

- ▶ Evitar exceso fluidos ( $<150-135\text{ cc/kg/día}$ )
- ▶ Evitar infecciones
- ▶ Plan estimulación (Hospitalización prolongada)
- ▶ KTR
  - ATL
  - Secreciones abundantes
  - Suave para evitar desaturaciones

# Tratamiento

## Fármacos

### ▶ Diuréticos

- Efecto agudo de Furosemida disminuye R pulmonar y mejora distensibilidad
- Utilizar en descompensación aguda
  - 1 mg/kg/dosis cada 12 h por 1 - 2 días
  - Prolongado en días alternos
- Sin modificación pronóstico
- Uso prolongado
  - Alteración HE
  - Nefrocalcinosis (hipercalciuria)

# Tratamiento

## ▶ Broncodilatadores

- Caída transitoria en R pulmonar
- No cambia curso enfermedad
- Utilizar en descompensaciones con clínica obstructiva
- Evitar en severos – efecto paradójal (traqueobroncomalacia)

## ▶ Corticoides

- Considerar efectos adversos
- Indicado:
  - >14 días de vida sin lograr extubar y parámetros altos VM
  - Curso corto dexta 0,2 – 0,25 mg/kg/dosis cada 8 horas por 3 dosis
  - Si fracasa
    - 0,3 mg/kg/día por 2 días
    - 0,2 mg/kg/día por 2 días
    - 0,1 mg/kg/día por 2 días
    - Suspender si se logra antes extubación

Dexametasona o betametasona (sin nitrito potencialmente Neurotóxico)



# Tratamiento

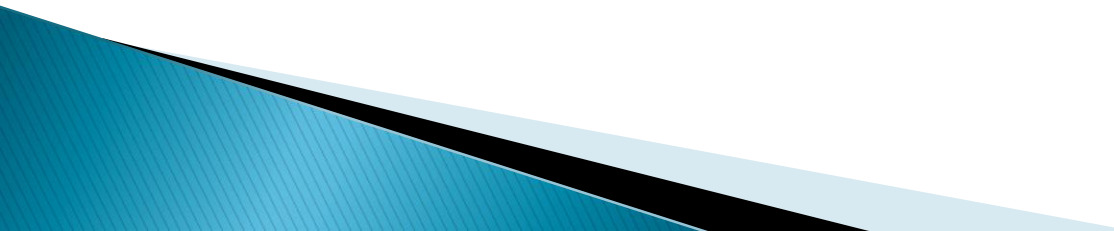
- Corticoides Inhalados (budesonida 100/12h)
  - Mejoría pruebas Función pulmonar
  - Latencia 1 semana

# Tratamiento

## Manejo domiciliario

- ▶ Oxigenoterapia domiciliaria
  - EGC >36 semanas
  - Capacidad adecuada de alimentarse
  - Requerimiento O<sub>2</sub> máximo 30–35%
  - Padres idóneos
  - Condiciones adecuadas en hogar
  - Saturometría continua >90% el 90% del tiempo

# Pronóstico

- ▶ Aumenta hospitalización, días de VM y O2 en <1500g
  - ▶ Alta incidencia de cuadros respiratorios a repetición 1º año de vida
  - ▶ Mejoría Función pulmonar en los primeros años de vida
  - ▶ Hiperreactividad bronquial a lo 7 años y adolescentes
  - ▶ Peor pronóstico neurológico
  - ▶ Retraso progreso pondoestatural
- 

**FIN**

# Definición DBP

**TABLE 1. DEFINITION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: DIAGNOSTIC CRITERIA**

Gestational Age	< 32 wk	≥ 32 wk
Time point of assessment	36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first	> 28 d but < 56 d postnatal age or discharge to home, whichever comes first
	Treatment with oxygen > 21% for at least 28 d plus	
Mild BPD	Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Breathing room air by 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Moderate BPD	Need* for < 30% oxygen at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for < 30% oxygen at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Severe BPD	Need* for ≥ 30% oxygen and/or positive pressure, (PPV or NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for ≥ 30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first

