

Displasia Broncopulmonar

Prevención y manejo

Dr. Jaime García

Antecedentes

- DBP no existía hasta el advenimiento de la VM en RN en los años 60.
- La primera descripción fue hecha por William Northway en 1967

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1967, by the Massachusetts Medical Society

Volume 276

FEBRUARY 16, 1967

Number 7

PULMONARY DISEASE FOLLOWING RESPIRATOR THERAPY OF HYALINE-MEMBRANE DISEASE*

Bronchopulmonary Dysplasia

WILLIAM H. NORTHWAY, JR., M.D.,† ROBERT C. ROSAN, M.D.,‡ AND DAVID Y. PORTER, M.D.§

PALO ALTO, CALIFORNIA

- Eran RN que tenían una EG promedio de 34 semanas y un peso promedio de 2,2 kilos. Se conectaron a VM con SDR severo, desaturando con FiO₂ 100, con una o más apneas y de aspecto moribundo.
- Se usaba VM modalidad PPI, con PIP entre 20 y 40, FiO₂ elevadas.
- Aspiración horaria de TET, cambio de TET cada 48 horas.

- Esta es la “vieja” DBP; se relaciona con gran daño pulmonar de estructuras normales, en RNPreT cercanos al término, ventilados con altas presiones y concentraciones de oxígeno.
- La radiografía muestra zonas de hiperinsuflación, enfisema quístico y fibrosis; concordante con daño no homogéneo de vía aérea y parénquima.

Anatomía patológica DBP antigua

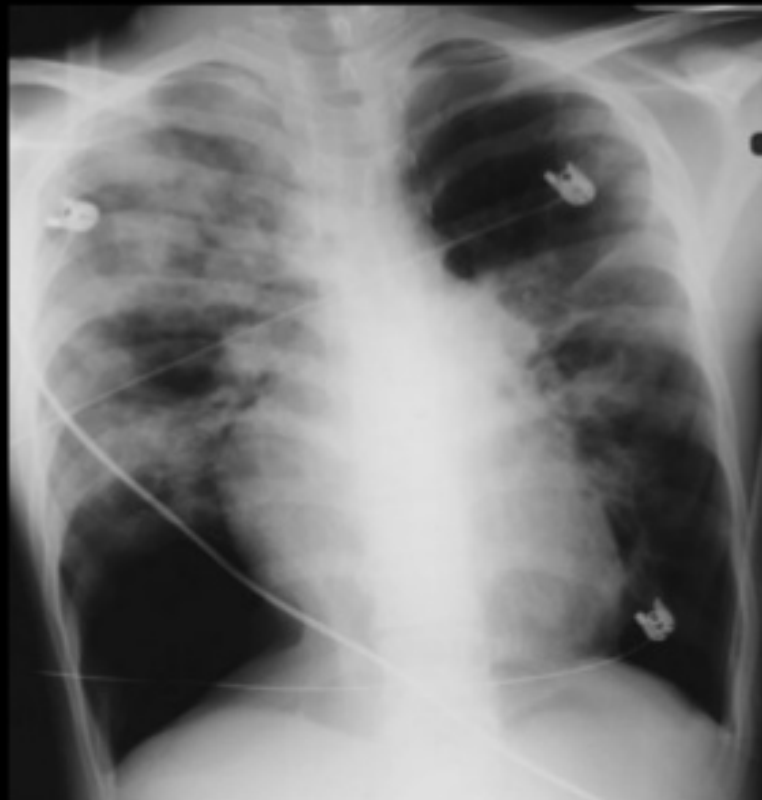
Hiperinsuflación y atelectasia.

Hiperplasia y metaplasia escamosa epiteliales.

Hiperplasia de músculo liso.

Disminución de la superficie alveolar.

“Old” BPD



Definición

- Es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por dependencia de oxígeno por un periodo mayor a 28 días, que se produce como consecuencia de la exposición del pulmón inmaduro del prematuro a noxas ambientales (oxígeno, infecciones, barotrauma, volutrauma)
- Fue descrita por Northway en 1966. La presentación clínica y gravedad se ha modificado sustancialmente en la actualidad. Bancalari y cols. en 1979 y en 2002 la redefinieron con criterios diagnósticos más precisos; definición que relaciona la edad gestacional (menor y mayor de 32 semanas), con los requerimientos de oxígeno y el apoyo ventilatorio, para clasificarla en leve, moderada y severa.
- Jobe AH, Bancalari E. Broncopulmonary dysplasia. *Am J Resp. Critic Care Med* 2001 National Institute of Child Health and human Development. Workshop of DBP

NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary

Bronchopulmonary Dysplasia

ALAN H. JOBE and EDUARDO BANCALARI

Children's Hospital Medical Center, Division of Pulmonary Biology, Cincinnati, Ohio; and Department of Pediatrics, University of Miami, Miami, Florida

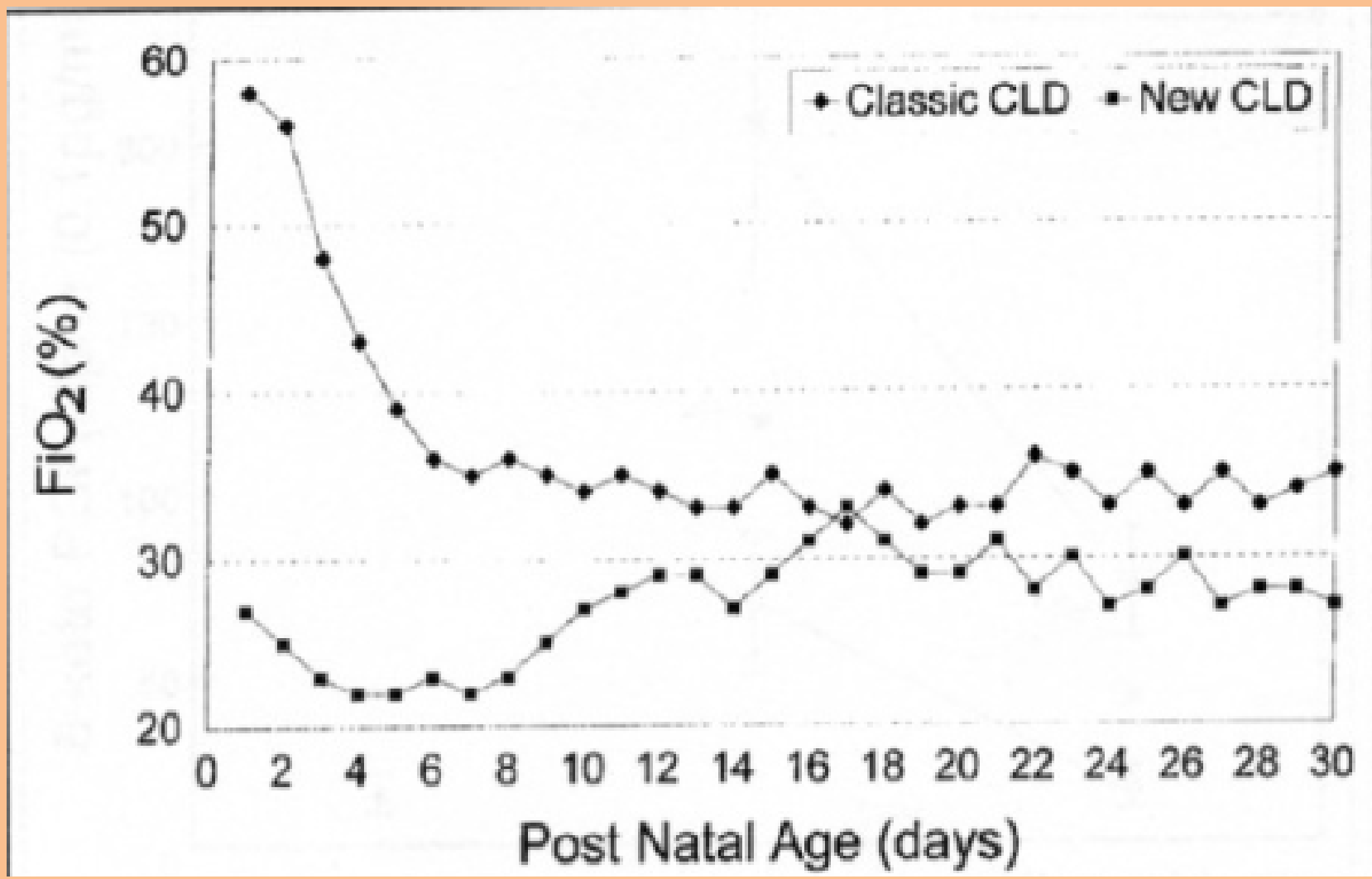
Am J Respir Crit Care Med Vol 163. pp 1723-1729, 2001

Internet address: www.atsjournals.org

Cuadro I. Definición de la displasia broncopulmonar según su gravedad.

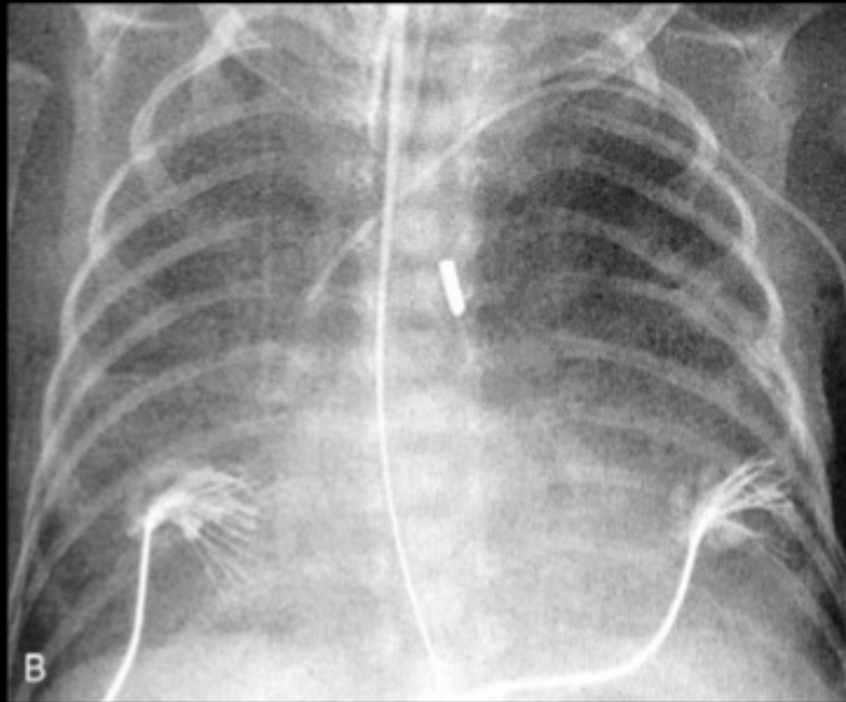
Edad gestacional	< 32 semanas	> 32 semanas
Definición de DBP	A las 36 semanas EGP o al alta a su casa, lo que ocurra primero	> 28 días pero < 56 días de edad postnatal o al alta a su casa, lo que ocurra primero
	Tratamiento con oxígeno mayor del 21% por más de 28 días	Tratamiento con oxígeno mayor del 21% por más de 28 días
DBP leve	Respiración al aire ambiente a las 36 semanas de EGP o al alta, lo que ocurra primero	Respiración al aire ambiente a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra primero
DBP moderada	Necesidad de oxígeno < 30% a las 36 semanas de EGP o al alta, lo que ocurra primero	Necesidad de oxígeno < 30% a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra primero
DBP grave	Necesidad de oxígeno > 30% y/o presión positiva (PPI o CPAP nasal) a las 36 semanas de EGP o al alta, lo que ocurra primero	Necesidad de oxígeno > 30% y/o presión positiva (PPI o CPAP nasal) a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra primero

- “Nueva” DBP: es el resultado de un proceso que interfiere con el desarrollo pulmonar, más que un daño a la estructura pulmonar.
- Se ve en RNMBPN con parámetros ventilatorios y requerimientos de oxígeno bajos.
- Radiográficamente hay opacidad difusa que evoluciona a un patrón de aspecto de encaje fino.
- A.P.: disminución de la alveolarización, enfermedad leve de vía aérea pequeña, hay menor inflamación y fibrosis que en la vieja DBP.



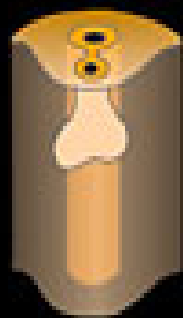
Share

“New” BPD



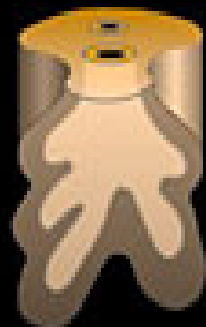
- La alveolarización comienza alrededor de las 28 semanas. Un RNT tiene un 20 a un 50% del número de alvéolos que un adulto.
- Factores que afectan la alveolarización: hipoxia, hiperoxia, inflamación

Lung Development Phases: Human & Mouse



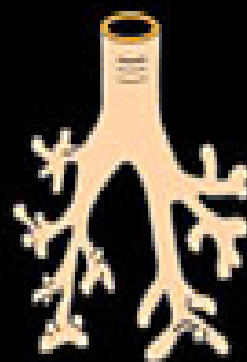
I. Embryonic

Mouse: E 9–12
Human: Wk 3–7



II. Pseudoglandular

E 12–15
Wk 5–17



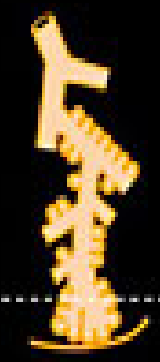
III. Canalicular

E 15–17
Wk 16–26



IV. Sacular

E 17–Birth
Wk 26–36



V. Alveolar

Birth–PN20
Wk 36–3 years

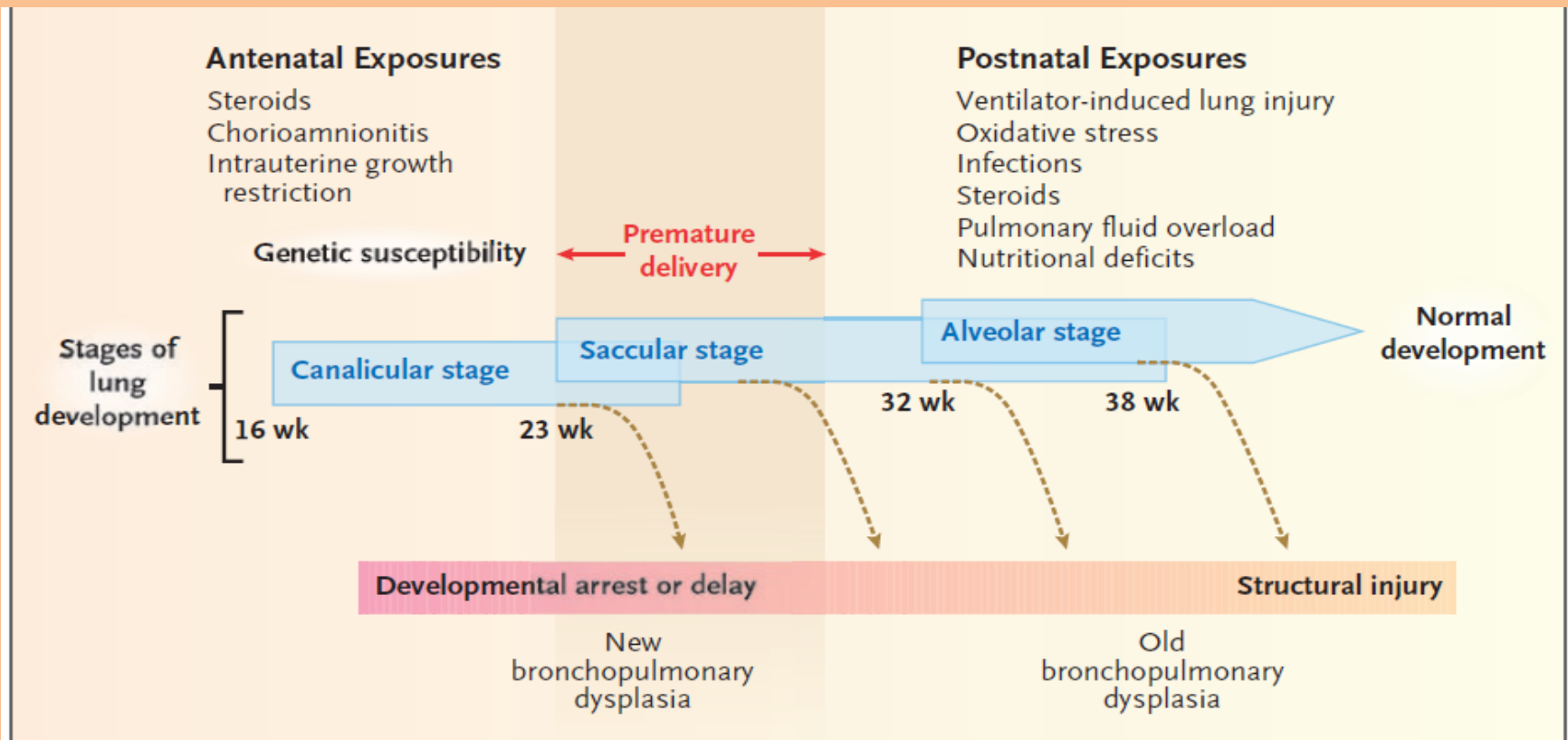


Figure 1. Stages of Lung Development, Potentially Damaging Factors, and Types of Lung Injury.

In premature newborns, the lungs are often exposed to several sources of injury, both before and after birth. Such exposures — as well as genetic susceptibility to problematic lung development — may cause direct airway and parenchymal damage and induce a deviation from the normal developmental path. Depending on the timing and extent of the exposures, lung injury may range from early developmental arrest (new bronchopulmonary dysplasia) to structural damage of a relatively immature lung (old bronchopulmonary dysplasia). Premature infants born at a gestational age of 23 to 30 weeks (region shaded light red) — during the canalicular and saccular stages of lung development — are at the greatest risk for bronchopulmonary dysplasia.

Baraldi Eugenio, Filippone Marco. Chronic lung disease after premature birth.

N Eng J Med 2007; 357: 1946-1955

- Anatomía patológica nueva DBP:
- Hipoplasia alveolar.
- Proliferación de fibrosis intersticial.
- Lesiones arteriales y arteriolas menos severas.
- Lesiones mínimas del epitelio de la vía aérea.
- Hiperplasia variable del músculo liso.

Epidemiología

- Generalmente menores de 28-30 sem de EG; a menor EG mayor riesgo.
- 95% < 34 sem. 75% < 32 sem.
- Peso menor de 1.250 gramos. A menor peso mayor riesgo.
- Hombres > mujeres.
- La severidad de la nueva DBP es menor que la antigua.
- La prevalencia ha aumentado debido al aumento de la sobrevida.

- La incidencia de DBP es variable entre los distintos centros neonatológicos del país.
- Fluctúa entre un 20% y un 35% en los menores de 1500g alcanzando un 60% en los menores de 1000g .
- 2005-2007 rehospitalización RNPreT sin DBP 36%, con DBP 50%. Fallecen el 1% y 5% durante la hospitalización respectivamente

Guía DBP Minsal 2009

% de displasia, requerimientos de oxígeno domiciliario y letalidad en recién nacidos según edad gestacional al nacer quinquenio 2000 – 2004 Chile.

Palomino MA, Morgues M, Martinez F. Management of Infants with Chronic Lung Disease of Prematurity in Chile. Early Hum Dev. 2005 Feb;81(2):151-4).

EG	N	DBP/ 28 %	DBP/ 36 %	O2 Dom %	Letal %
23	12	67	58	42	47
24	87	74	55	24	15
25	212	87	69	24	15
26	380	72	48	17	12
27	536	64	40	13	7
28	880	44	29	7	7
29	861	29	20	6	6
30	1384	17	11	3	6
31	1320	8	6	1	8
TOTAL	5672	33	22	7	9

Factores implicados en la etiología de la displasia.

Factores de riesgo

- 1. Predisposición genética o familiar
- 2. Edad gestacional (< 32 sem)
- 3. Bajo peso al nacer (< 1,500 g) RCIU
- 4. Sexo masculino
- 5. Raza blanca o caucásica
- 6. Enfermedad pulmonar grave
- 7. Inicio temprano de lípidos IV
- 8. Administración de indometacina antenatal
- 9. **Corioamnionitis**

Mecanismos de daño pulmonar

- 1. Toxicidad por oxígeno: radicales libres oxidan enzimas, inhiben síntesis proteica y de DNA, produciendo destrucción celular.
- 2. Ventilación mecánica y volutrauma: TET produce metaplasia escamosa, necrosis epitelial y disfunción ciliar, facilitando las infecciones. Se produce más daño por volutrauma que por barotrauma.
- 3. Inflamación
- 4. Infección

Factores contribuyentes

- 1. Edema pulmonar (DAP, aporte excesivo de líquidos)
- 2. Nutrición (deficiencia vitamina A, aminoácidos y elementos traza)

Prenatal events

Chorioamnionitis
- Cytokine
exposure of the
fetus-

Postnatal events

- + Resuscitation
- + Oxygen toxicity
- + Mechanical ventilation
- + Pulmonary and / or systemic infection

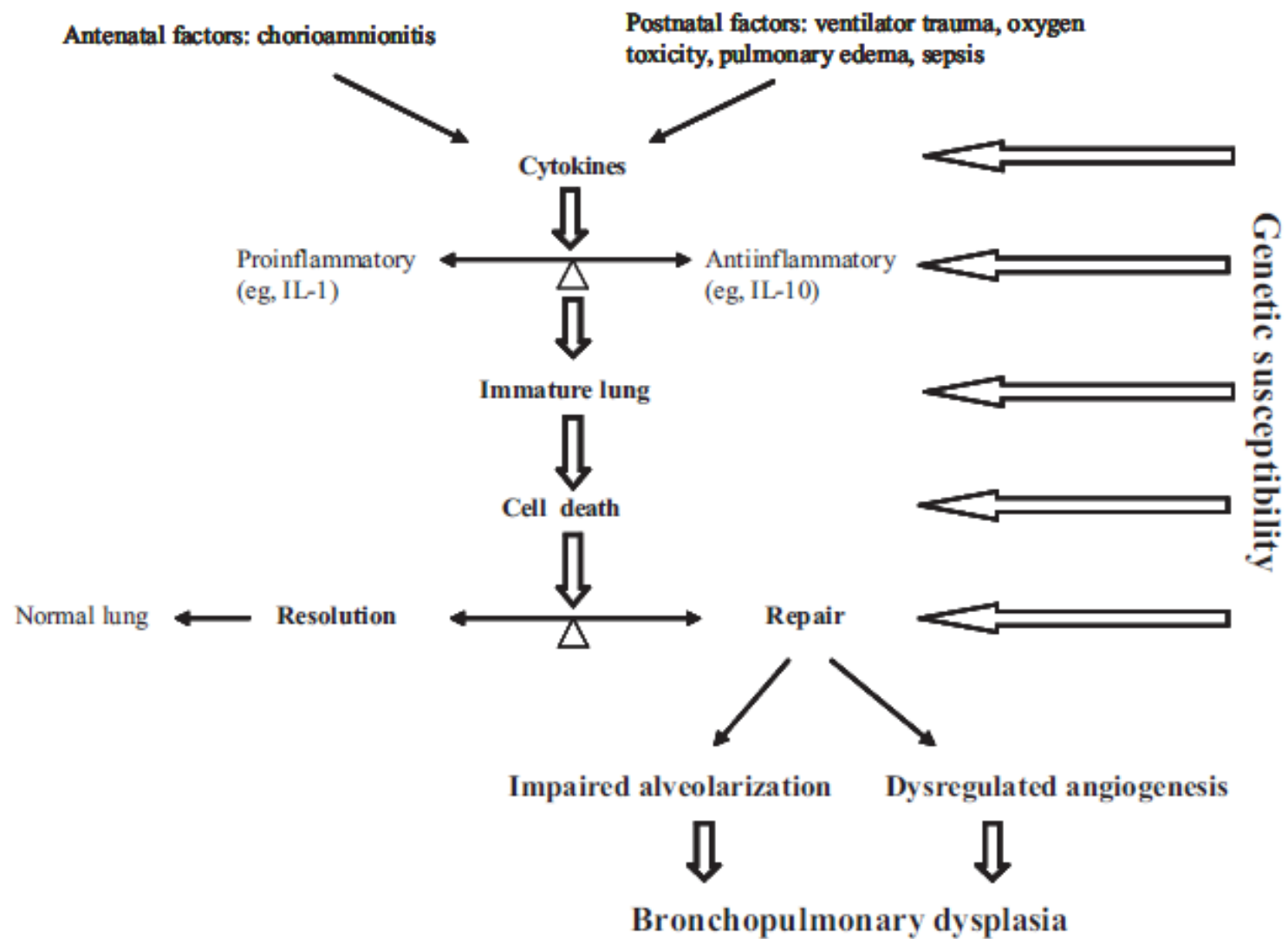


Pulmonary inflammatory response

Aberrant wound healing

Inhibition of alveolarization and vascular development

"New" BPD



Clínica

- Generalmente PreT < 32 sem y de 1200 gramos.
- Dificultad para sacar de VM entre los 5 y 10 días, luego de un período de recuperación aparente. La mayoría requiere VM prolongada por inmadurez del centro respiratorio y limitación de la mecánica respiratoria.
- Aumento de los requerimientos de O₂ y parámetros ventilatorios
- SDR variable, signología húmeda, SBO en los más severos; atelectasia, infección pulmonar.
- Edema pulmonar, cor pulmonale, insuficiencia cardíaca derecha.
- Distensión abdominal, hepatomegalia. Desnutrición.
- Agitación, irritabilidad, alteración del estado de alerta.

- Radiografía de tórax: atelectasias migratorias, infiltrados lineales intersticiales, imágenes quísticas, enfisema, hiperinsuflación pulmonar.
- La nueva DBP tiene radiografía: hiperinsuflación leve, densidades bilaterales difusas finas.
- GSA: hipercapnia, hipoxia.
- ELP: hiponatremia
- Test de reducción de oxígeno.
- Saturometría, se realiza previo al alta para definir requerimientos de O₂ en domicilio.

Test de reducción de oxígeno

Fue descrito el 2003 y validado el 2004.

Se realiza a las 36 semanas de EGC a RN que están con oxígeno suplementario, para determinar si pueden mantener saturación > de 90% con FiO₂ ambiental.

Se aplica en RN que requieren FiO₂ < 30% para mantener saturación > de 90%, y en RN que estando con FiO₂ > 30% saturan > 96%. Los RN que requieren presión positiva o FiO₂ > 30% para saturar entre 90 y 96 % se diagnostican como DBP sin hacer ningún test.

Consiste en disminuir en forma progresiva la FiO₂ hasta 21% y verificar que la saturación se mantenga > 90%. Si se mantiene sobre este nivel, se descarta DBP.

Prevención

- DBP no tiene un tratamiento específico actualmente.
- La prevención de la prematuridad es lo único realmente efectivo.
- Corticoides prenatales disminuyen EDS, no está claro su rol en prevenir DBP.
- Surfactante ayuda a prevenir la DBP clásica, pero aumenta la nueva DBP por aumento de la sobrevida. **Usarlo precozmente**, antes de las dos horas de vida.
- Cierre precoz de DAP
- Tratamiento precoz de infecciones

Ventilación mecánica

- Preferir CPAP
- VM convencional, VAFO no disminuye DBP.
- PIM mínimos: 14-20
- TIM cortos: 0,25-0,4
- PEEP 4-6
- FR elevadas: 40-60 x'
- Extubar precozmente, pasar a CPAP o SNIPPV
- PCO₂ 45-55
- pH 7,25-7,35
- Saturación de O₂ 91-95%

Cafeína

En estudio publicado el 2006, se evaluó el impacto que tiene el uso de cafeína en el desarrollo neurológico de RNPreT de 500 a 1250 gramos. El objetivo primario se demostró, un resultado secundario fue la reducción de DBP en un 11%: 36% vs 47% del grupo placebo.

Mejoría en el trabajo respiratorio, la contractilidad diafragmática y la disminución de la apnea.

Disminuye la resistencia de la vía aérea y aumenta la compliance, probablemente por relajación directa del músculo liso,

Efecto diurético leve.

(Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006; 354: 2112-21)

Vitamina A

Es necesaria para el crecimiento y diferenciación del epitelio pulmonar. En animales expuestos a hiperoxia, el déficit de vitamina A produce crecimiento anormal del pulmón.

Una revisión de la Biblioteca Cochrane demostró que es útil para prevenir DBP en < 1000 gramos.; disminuyendo la incidencia en un 7% (62% a 55%)

5.000 UI im desde las 48 horas de vida, cada 48 horas durante 4 semanas.

- Fototerapia agresiva: un estudio publicado el 2008, realizado en 1974 RNPreT < 1000 grs, diseñado para ver el efecto de la fototerapia en la sobrevida y neurodesarrollo(se indicaba FTT a los 5 mg% vs 8 mg% en PreT < 750 grs y < 10 mg% en PreT 751 a 1000 grs); mostró como outcome secundario la disminución en un 7% de DBP(de 48% a 41%).

Aggressive vs. Conservative Phototherapy for Infants with Extremely Low Birth Weight. Morris BH et Al. N Engl J Med 359;18: 1885-96

No se ha demostrado que ayuden a prevenir DBP

- Superóxido dismutasa, es una enzima que cataliza el radical libre superóxido.
- Glutación: es un antioxidante que inhibe citoquinas proinflamatorias.
- Cimetidina: es un bloqueador H₂, también inhibe la citocromo P450, la cual está sobreactivada durante el daño pulmonar.

Tratamiento

Oxigenación adecuada:

- Evita la HP, el cor pulmonale, la falla en el crecimiento y el aumento de la mortalidad. La hiperoxia favorece DBP y ROP.
- Mantener la saturación entre 91% y 95%; en los portadores de DBP grave con HP mantener la saturación entre 94% y 97%.
- Una vez retirados de VM el weaning del oxígeno debe ser lento, en un lapso de una a dos semanas; en algunos neonatos el hacer weaning más rápido puede llevar a vasoconstricción de la AP, necesitando FiO₂ más altas que las previas.

Ventilación mecánica

- Evitar TET, ventilación no invasiva. Prono.
- PCO₂ 50-65, Sat O₂ 91-95
- pH 7,25-7,35
- PEEP 4-6 evita atelectasia y aumenta CRF.
- TIM 0,45-0,6, para permitir una insuflación pulmonar uniforme, ya que los displásicos tienen aumentada la resistencia de la vía aérea y la constante de tiempo.
- Weaning gradual; si es precoz: debilidad, somnolencia, hipotonía, crecimiento deficiente, aumento de requerimientos de oxígeno, aumento de secreciones y atelectasia.

Hipertensión pulmonar

- Sospecharla en weaning difícil, con episodios frecuentes de desaturación ante estímulos como: aspiración, cambios de posición, cambios pequeños de VM.
- Solicitar ecocardiograma doppler color
- Mantener saturación de O₂ 94%-97%
- Sildenafil
- Óxido nítrico

Manejo de líquidos y alimentación

- Restricción hídrica inicial disminuye el edema pulmonar intersticial y mejora la función respiratoria. Comenzar con 120-130 ml/kilo/día, o lo mínimo para mantener una diuresis de 1 ml/kilo/hora y natremia de 140-145.
- Cuando esté más estable aumentar a 130-150 ml/kilo/día, una vez que se desconecte de VM se puede aumentar a 160-180 ml/kilo/día en DBP leve y moderada.
- En DBP severa con HP secundaria el aporte debe restringirse a 150-160 ml/kilo/día durante los primeros meses de vida.
- La nutrición es fundamental para la recuperación; necesitan 120-150 cal/kilo/día y 3-4 gramos de proteínas/kilo/día

Aumentar calorías a 1 cal/ml; para eso se debe suplementar con H de C o aceite.

Si $PCO_2 > 55$ no agregar H de C ni MCT oil, ambos suben la PCO_2 ; preferir aceite vegetal de canola

Si $PCO_2 < 55$ usar MD idealmente

Cuando haya alimentación mixta, mantener los límites de volumen total a recibir.

En DBP moderada y severa hay retraso de la alimentación por boca, por trastorno de la coordinación succión deglución respiración.

En DBP grave preferir aporte enteral continuo para evitar gasto energético.

Zinc

Micronutriente necesario para el crecimiento y desarrollo; cruza durante el tercer trimestre. PreT tienen déficit por esa causa, además problemas renales, intestinales y uso de diuréticos que aumentan las pérdidas.

Leche materna escasa en zinc durante las primeras semanas.

Trabajo retrospectivo que evaluó el efecto de suplemento enteral de zinc en el crecimiento de 52 RNPreTMBPN con DBP alimentados con LM fortificada. Recibieron 1,7 mg/kilo/día al menos dos semanas.

El aumento de peso diario subió de 10,9 +/- 7,8 grs a 19,9 +/- 10,1; $p < 0,0001$. El crecimiento subió de 0,7 +/- 0,5 cm a 1,1 +/- 0,5 cm/semana; $p < 0,0001$

Faltan estudios prospectivos.

Diuréticos

Disminuyen a corto y mediano plazo el SDR en DBP; disminuyen el edema pulmonar y la resistencia de la vía aérea; mejora la compliance y el intercambio gaseoso.

Se usa en PreT > 2 a 3 semanas de vida, dependientes de VM, con sobrecarga de volumen que no responden a restricción de volumen como terapia. Uso por períodos cortos (1 semana).

Furosemida tiene mejor respuesta: 0,5- 3 mg/kilo/dosis; cada 12-24 horas. Vigilar ELP, calciuria (riesgo de nefrocalcinosis, de estar elevada preferir hidroclorotiazida (1-2 mg/kilo/dosis cada 12 horas). Preferir días alternos.

Corticoides sistémicos

Su uso está restringido por los múltiples efectos adversos: HTA, hiperglicemia, hipertensión, infecciones, sangrado digestivo. A largo plazo retraso DSM y parálisis cerebral.

Su uso está restringido a neonatos > de 3 semanas, que no puedan ser desconectados de VM y con falla pulmonar progresiva.

Se recomienda dexametasona, 0,25 a 0,5 mg/kilo/día, dividida en dos dosis.

Máximo 7 días. Si no hay buen resultado a los 3 días, se sugiere suspender el tratamiento.

Corticoides inhalados

Usados por dos a cuatro semanas facilitan la extubación de menores con DBP, sin aumento del riesgo de infecciones.

Son menos efectivos que los corticoides sistémicos en facilitar la extubación, por lo tanto su uso se restringe a neonatos con contraindicación de usar corticoides sistémicos.

Fluticasona o Budesonida 50 ug cada 12 horas .

Broncodilatadores

Se recomiendan durante episodios de obstrucción respiratoria, generalmente asociados a infecciones virales o bacterianas; son efectivos en algunos neonatos mayores de tres semanas, tanto ventilados como no ventilados.

Valorar la respuesta individual; suspender si no hay respuesta o cuando el RN esté estable, sin episodios de broncoespasmo durante dos semanas.

Salbutamol: 2 puffs de 100 ug cada 4-6 horas.

Bromuro de Ipatropio: usarlo como complemento del SBTM o si está contraindicado. 1 a 2 puffs de 20 ug cada 6-8 horas.

Tratamiento con Stem Cells

- A pesar de los avances en neonatología, no hay ningún tratamiento que promueva la mejoría y el crecimiento normal del pulmón con DBP.
- El uso de corticoides prenatales y surfactante ha permitido superar la inmadurez bioquímica del pulmón, disminuyendo el límite de la viabilidad fetal desde las 34 semanas cuando fue descrita la DBP a las 24 actuales.
- La DBP actual se caracteriza más por un déficit del desarrollo alveolar y crecimiento dismórfico de la microvasculatura, que por la inflamación y fibrosis, que son menores que en la antigua DBP.

Por lo tanto, es necesario desarrollar tratamientos que promuevan tanto la reparación como el crecimiento normal del pulmón.

El conocimiento actual de la biología de las células madre es que permiten la regeneración de órganos dañados. Son capaces de autorenovarse y diferenciarse en diferentes tipos celulares, favoreciendo la organogénesis y la regeneración, mantención y reparación de los tejidos.

Se ha demostrado que células madre derivadas de médula ósea se diferenciaron en células del epitelio alveolar.

- Hay estudios preclínicos que sugieren que células madre originadas en la médula ósea son capaces de migrar al pulmón y la administración de estas células previno el daño pulmonar en varios modelos de enfermedad pulmonar en adultos.
- También se ha visto mejoría en la ganancia de peso y disminución de fibrosis.
- La sangre de cordón umbilical es una buena fuente de células madre, capaces de distintos tipos de diferenciación celular, incluyendo células del epitelio alveolar.

La inoculación de células madre derivadas de cordón umbilical ayudó a prevenir y a reparar el daño pulmonar inducido por hiperoxia en ratas, incluso dos semanas después de producido el daño. La evaluación realizada a los 6 meses mostró que se mantenía la reparación de la arquitectura pulmonar y la capacidad de ejercicio, sin efectos adversos detectables.

Se ha visto que es escaso el número de células madre que se incorporan y se reproducen en el tejido estudiado.

- La hipótesis actual es que las células madre actuarían por un mecanismo paracrino (célula a célula por mediadores químicos) más que por reemplazo celular. Estos mediadores protegerían a las células pulmonares del daño o modularían la función de las células inflamatorias. Se ha visto que células madre favorecerían la transformación de macrófagos de un estado M1 (proinflamatorio) a un estado M2 (reparador).
- Estudios realizados con derivados acelulares de células madre de médula ósea, muestran que previenen la apoptosis celular inducida por hiperoxia y aceleran el proceso de mejoría celular del epitelio alveolar .

- Factores aislados que protegen pulmón: factor de crecimiento de los keratinocitos, factor de crecimiento del endotelio vascular, adiponectina, staniocalcina-1, gen/proteína 6 estimulado por el factor de necrosis tumoral alfa.
- El desafío es determinar si es mejor tratar con células o sus derivados, y en este último caso si es mejor una sola molécula o una combinación de ellas.

Moses E Fung, Bernard Thebaud. Stem cell-based therapy for neonatal lung disease: it is in the juice. Pediatric Research November 2013. doi:10.1038/pr.2013.176

- Weiss estudió 62 pacientes con EPOC moderado a severo, para determinar la seguridad y eficacia de la inyección de células madre mesenquimáticas en el tratamiento de la EPOC.
- Los pacientes recibieron vía e.v. las células o placebo, en 4 ocasiones cada 1 mes. El seguimiento fue de 2 años.
- Se demostró la seguridad por la ausencia de reacciones adversas de importancia, mortalidad ni toxicidad atribuible al tratamiento; no se demostró mejoría de la EPOC.

Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, Leroux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled randomized trial of mesenchymal stem cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2013;143:1590–8.

- Recientemente se ha completado un estudio clínico Fase 1, destinado a probar la seguridad del tratamiento, realizado en 9 prematuros en riesgo de desarrollar DBP a los cuales se les administraron células madres mesenquimáticas obtenidas de sangre de cordón umbilical. El estudio confirmó la seguridad; pero es necesario un seguimiento a largo plazo.
- Los estudios están comenzando; habrá que precisar el o los productos que se van a usar, el origen de las células madres, a quiénes y en qué momento de la enfermedad se les va a administrar.

- La identificación precoz de los menores en riesgo de desarrollar DBP es de suma importancia. Hay estudios recientes con células madre de sangre de cordón umbilical, que fueron efectivas en atenuar daño pulmonar por hiperoxia si se usaba en forma precoz y no tardía.
- Zhi-Qun y colaboradores revisaron bases de datos de PubMed, EMBASE y Google Scholar para estudio de biomarcadores en DBP. Concluyeron que los siguientes biomarcadores tienen potencial de predecir precozmente la DBP: KL-6, CC16, lipocalina y PCO₂ exhalado al final de la espiración; requiriéndose mayores estudios para validarlos.

Zhi-Qun Zhang et al. Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. Eur J Pediatr (2014) 173:15–23

- Robertson B. et al. The alveolar lining on the premature newborn rabbit after pharyngeal deposition of surfactant. Lab Invest 31: 54-59, **1974**.
- Tetsuro Fujiwara et al. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. The Lancet, Volume 315, Issue 8159, pages 55-59, 12 January **1980**.

Bibliografía

- 1.- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276(7): 357-68.
- 2.- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp. Critic Care Med* 2001 National Institute of Child Health and human Development. Workshop of DBP.
- 3.- Juan José GasqueGóngora. DisplasiaBroncopulmonar*RevMexPediatr*2010; 77(1); 27-37.
- 4.- Baraldi Eugenio, Filippone Marco. Cronic lung disease after premature birth. *N Eng J Med* 2007; 357: 1946-1955.
- 5.- *Guía DBP Minsal 2009*
- 6.- Anita Bhandari and Vineet Bhandari Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia *Pediatrics* 2009;123;1562-1573
- 7.- The New Bronchopulmonary Dysplasia. Alan H. Jobe
Cincinnati Children's Hospital, Division of Pulmonary Biology, University of Cincinnati, Cincinnati,OH
- 8.- Ongoing issues in the intensive care for the periviable infant—Nutritional management and prevention of bronchopulmonary dysplasia and nosocomial infections Richard A.Ehrenkranz,MD . *Seminars in Perinatology* 38 (2014)25 – 30.

- 9.- Matthew M. Laughon, P. Brian Smith, Carl Bose. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in fetal and neonatal medicine* 14(2009)374-382.
- 10.- Aggressive vs. Conservative Phototherapy for Infants with Extremely Low Birth Weight. Morris BH et Al. *N Engl J Med* 359;18: 1885-96
- 11.- Moses E Fung, Bernard Thebaud. Stem cell–based therapy for neonatal lung disease: it is in the juice. *Pediatric Research* November 2013. doi:10.1038/pr.2013.176
- 12.- Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, Leroux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled randomized trial of mesenchymal stem cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2013;143:1590–8.
- 13.- Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación
Sánchez Luna M; Moreno Hernando, J; Botet Mussons, F; Fernández Lorenzo, J.R. et Al
Publicado en *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:262.e1-e6.
- 14.- Enteral Zinc Supplementation and Growth in Extremely-Low-Birth-Weight Infants With Chronic Lung Disease Ala K. Shaikhkhalil, yJennifer Curtiss, zTeresa D. Puthoff, and §Christina J. Valentine. *JPGN* Volume 58, Number 2, February 2014

Muchas gracias