

La "Nueva" displasia broncopulmonar. Parte I

MARÍA SILVIA LULE MORALES*
ALBERTO MARTÍN GUZMÁN GRENFELL†
MARTHA PATRICIA SIERRA VARGAS†
JESSICA D. TORRES RAMOS†

* M. en C., Profesor Titular del Curso Neumología Pediátrica, UNAM. Médico adscrito del Servicio Neumología Pediátrica. INER Ismael Cosío Villegas (INER).

† Investigador en Ciencias Médicas, Laboratorio de Química Inorgánica, Unidad de Investigación. INER.
Trabajo recibido: 30-V-2008; aceptado: 23-IX-2008
Conflicto de intereses: Ninguno

RESUMEN

En 1967 Northway et ál, publicaron la descripción "clásica" de la displasia broncopulmonar (DBP). Los cambios ocurridos en esta entidad a lo largo de las últimas cuatro décadas han determinado que el National Heart, Lung, and Blood Institute defina los criterios actuales de la "nueva" DBP. Se da relevancia al nacimiento prematuro antes de las

Palabras clave: Displasia broncopulmonar, especies reactivas de oxígeno, recién nacidos prematuros extremos.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia, reactive oxygen species, extremely premature newborns.

32 semanas, ya que se ven interrumpidos el desarrollo alveolar y vascular normales, así como al uso terapéutico temprano del oxígeno suplementario, que aunado a la inmadurez metabólica facilita la producción de especies reactivas del oxígeno, que se comportan como vectores que ocasionan daño pulmonar en la "nueva" DBP. Gracias al constante avance tecnológico y de investigación la supervivencia de los recién nacidos prematuros extremos (< 1,000 g) va en ascenso, lo que conlleva a un mayor número de niños con secuelas crónicas como la DBP. De ahí que el objetivo del presente trabajo sea presentar una revisión del conocimiento actualizado de los cambios fisiopatogénicos y terapéuticos de esta entidad.

ABSTRACT

In 1967, Northway et ál, published the "classical" description of the bronchopulmonary dysplasia (BPD). Changes occurred to this entity in the last four decades motivated the National Heart, Lung, and Blood Institute to define updated criteria of the "new" BPD. Emphasis was put in prematurely born before 32 gestational weeks, since normal alveolar and vascular development is interrupted, and in the early therapeutic use of supplementary oxygen, which joined to the metabolic immaturity, favors the production of reactive oxygen species that provoke pulmonary damage in the "new" BPD. Owing to continuing advances in technology and research, survival of extremely premature babies (< 1,000 g) is increasing, which leads to a higher number of children with chronic sequelae of BPD. Therefore, the objective of the present work was to present a review of the current knowledge of physiopathogenic and therapeutic changes occurred in this disease.

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) se desarrolla por el nacimiento prematuro, interrumpiendo la embriología del parénquima pulmonar normal (etapa sacular) y como consecuencia, la detención del desarrollo alveolar y vascular, condición que ocasiona inmadurez pulmonar concomitante en el recién nacido prematuro (RNP), se presentará inmadurez metabólica que se expresa por la deficiencia de la síntesis del surfactante pulmonar, enzimas y moléculas antioxidantes, lo que predispone a mayor vulnerabilidad en las vías aéreas al uso terapéutico no controlado de oxigenoterapia, presión positiva durante la reanimación neonatal y/o volumen corriente "bajos y altos" durante la asistencia mecánica ventilatoria (AMV) e infección de la vía aérea baja por bacterias Gram negativas y vertical por micoplasma materno.^{1,2} La presencia prematura del oxígeno en las vías aéreas facilitará la actividad oxidante de las especies reactivas del oxígeno (ERO), que se comportarán como vectores que causarán daño pulmonar en la "Nueva" DBP.³ En este momento, aún quedan interrogantes por investigar en cuanto a la genómica, etiopatogenia, fisiopatología y tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica más prevalente del lactante. A pesar de estas interrogantes por resolver, la supervivencia de los RNP extremos (peso menor de 1,000 g), se mantiene en ascenso, atribuyéndose al constante avance tecnológico e investigación (evidencia médico-terapéutica) como son la administración de esteroides antenatal, el control prenatal, calidad de atención del parto y reanimación neonatal, el uso de surfactante pulmonar exógeno, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, el soporte nutricional y la atención médica integral y multidisciplinaria hospitalaria y ambulatoria, lo que ha permitido disminuir la mortalidad a expensas del aumento de la incidencia, sobrevida, comorbilidad y secuelas propias de la DBP. Hasta hoy, la DBP es un problema de salud pública de primera importancia.⁴⁻⁶ El objetivo de esta publicación es revisar el estado de arte de la actualización en la "Nueva" DBP.

DEFINICIÓN CLÍNICA, INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA "NUEVA" DBP

Northway *et ál*,⁷ publicaron en 1967 la descripción "Clásica" de DBP basada en los siguientes

criterios: Síndrome de distrés respiratorio (SDR) grave, con requerimiento de oxígeno entre 80 y 100% y necesidad de ventilación mecánica (VM) mayor de seis días; además, describieron cuatro etapas radiográficas. Los sobrevivientes de DBP tenían 34 semanas de edad gestacional y 2,234 g de peso, respectivamente.

En 2001, la NHLBI (del inglés, National Heart, Lung, and Blood Institute) definió los criterios actuales de la DBP y los diferenció según la edad gestacional (EG) del recién nacido (RN), con corte en las 32 semanas. En los mayores de esta edad, el criterio diagnóstico de DBP es la necesidad de oxígeno (O₂) o de apoyo ventilatorio a las 36 semanas de edad gestacional corregida; si el RN tiene más de 32 semanas de EG, se habla entonces de necesidad de O₂ o de apoyo ventilatorio a los 56 días de vida o al alta. En ambos grupos se clasifica la DBP en leve, moderada y grave, según el requerimiento de O₂. Tanto en los menores como en los mayores de 32 semanas, la DBP es leve si no tienen requerimiento de O₂; moderada, si el requerimiento de O₂ es menor de 30%; y grave, si este requerimiento es mayor de 30% o necesita apoyo ventilatorio⁷⁻⁹ (Tabla I).

Existe una gran variabilidad en la incidencia de DBP en los diversos centros. Se estima que en los Estados Unidos se afectan de 5,000 a 10,000 lactantes cada año o alrededor de 2 a 3 por 1,000 nacidos vivos. En los neonatos ventilados la incidencia de DBP es de 20%.¹⁰⁻¹²

El riesgo de DBP se incrementa al disminuir el peso al nacer y la edad gestacional. De acuerdo con el peso, la frecuencia DBP es mayor del 85% en los neonatos de 500 a 699 g, que disminuye hasta el 3% en aquéllos con peso al nacer mayor de 2,000 g.

Fenton *et ál*,¹³ realizaron el seguimiento prospectivo de 1,346 RN, con menos de 32 semanas de gestación y peso entre 750 y 1,500 g durante un periodo de 12 meses; 1,212 sobrevivieron (90%) a los 28 días de vida, de los cuales 232 (19%) requirieron O₂ y/o AMV en ese momento. Se concluyó que la incidencia de DBP aumenta con la disminución del peso corporal al nacimiento, sobrepasando el 50% en RN menores de 750 g.

Tabla I. Criterios diagnósticos DBP.

Edad gestacional	< 32 semanas	> 32 semanas
Tiempo al nacer	36 semanas de edad posmenstrual o a su alta	> 28 días, pero < 56 días de edad posnatal o a su alta
Leve	Respiración al medio ambiente a las 36 semanas de edad gestacional corregida o a su alta (21%)	Respiración al medio ambiente al día 56 de vida o a su alta (21%)
Moderada	Necesidad de O ₂ < 30% a las 36 semanas de edad gestacional corregida o a su alta	Necesidad de O ₂ < 30% al día 56 de vida o a su alta
Severa	Necesidad de O ₂ ≥ 30%, AMV y/o CPAP a las 36 semanas de edad gestacional corregida o a su alta	Necesidad de O ₂ ≥ 30%, AMV y/o CPAP al día 56 de vida o a su alta

O₂: Oxígeno; AMV: Asistencia mecánica ventilatoria; CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

Prevalencia

Los cambios observados en la morbimortalidad infantil y los avances biotecnológicos, han aumentado la frecuencia de la enfermedad pulmonar crónica en la infancia, la cual es mayor del 60 y 5% en los RNP con peso menor de 1,000 y 2,000 g, respectivamente. Además, el 95% de los lactantes que desarrollan DBP son RNP. Los indicadores de gestión hospitalaria de las instituciones de salud incrementan la demanda en la atención médica de DBP ambulatoria, hospitalaria y de rehabilitación.¹⁴

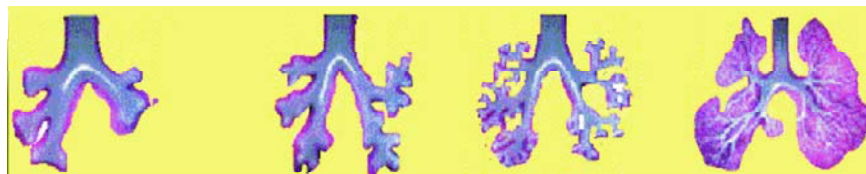
EMBRIOLOGÍA DEL PARÉNQUIMA PULMONAR

Para entender el desarrollo del SDR y DBP es necesario tener el conocimiento sobre la embriología del parénquima pulmonar. Se conocen cinco etapas en el desarrollo embriológico pulmonar normal: a) **Etapa embrionaria**, da inicio con la fecundación y la séptima semana de gestación donde ocurre el desarrollo de las vías aéreas mayores; b) La **etapa pseudoglandular** sucede entre la séptima y la decimosexta semana donde acontece y ésta completa las vías aéreas conductoras hasta la zona 16; c) La **etapa canalicular** sobreviene entre las 16 y 26 semanas donde se desarrolla el ácino y sus vasos, los bronquiolos terminales dan origen a los bronquiolos respiratorios, con sacos terminales, determinados por los alvéolos primitivos; d) La **etapa sacular** se presenta hacia la semana 26, extendiéndose hasta

la semana 36 de gestación, se desarrolla la red capilar en el mesénquima circundante y se formarán los vasos linfáticos, los sáculos tapizados por células planas que corresponden a los neumocitos tipo I se diferenciarán en neumocitos tipo II, éstos tendrán forma cuboidal u ovoide que se encuentran interpuestos entre los neumocitos tipo I. Los neumocitos tipo II son los responsables de la producción, síntesis y reparación del epitelio alveolar en caso de lesiones; e) La **etapa alveolar** se inicia entre las 36 a 41 semanas de gestación y se continúa hasta los ocho años de edad. En esta etapa los alvéolos vascularizados se desarrollan completamente y su maduración estará presente hasta la quinta semana después del nacimiento¹⁵ (Figura 1).

En el RN ya se encuentran formadas de cinco a seis generaciones de bronquios respiratorios, está completamente desarrollada la unidad respiratoria funcional el "ÁCINO", constituida aproximadamente por 20 millones de alvéolos; posteriormente, el crecimiento y el desarrollo del niño continuará multiplicando la unidad respiratoria funcional hasta alcanzar los 600 millones de alvéolos durante la primera década de la vida. En este momento, el área de intercambio gaseoso o membrana alveolocapilar constituyen una superficie de aproximadamente 70 m², además, en dicha área se llevaran a cabo otras funciones no respiratorias como son de absorción, metabolismo y defensa pulmonar.

Por lo tanto, cualquier factor que contribuya a alterar cualquiera de las etapas de la embriología del parénquima pulmonar o la interrupción del emba-



Etapa
Pseudoglandular
(7-16 sem)

Etapa
Canalicular
(16-26 sem)

Etapa
Sacular
(26-36 sem)

Etapa
Alveolar
(36-41 sem)

Figura 1. Etapas del desarrollo pulmonar normal.

Tabla II. Padecimientos relacionados con la enfermedad pulmonar en la etapa perinatal.

1. Inflamación y padecimientos inmunológicos
2. Reacciones inducidas por sobrecarga de hierro, hemólisis e hipervitaminosis
3. *Cambios vinculados con los eritrocitos:* Anemia de células falciformes, anemia de Fanconi, anemia hemolítica de prematuro,
4. *Trastornos neumológicos:* Displasia broncopulmonar, mecanismos de lesión pulmonar por deficiencia de surfactante pulmonar, infecciones inducidas por la oxigenación, ventilación mecánica y enfermedad granulomatosa crónica
5. *Trastornos cerebrales del sistema nervioso y neuromusculares:* Encefalopatía hipóxica-isquémica, oxígeno hiperbárico y deficiencia de vitamina E

224

razo en la semana 36 de gestación, pondrá en desventaja al RN al nacer, a efecto de una alveolización incompleta (interrupción en la etapa sacular), disminución de la función pulmonar y función no respiratoria, deficiencia de enzimas antioxidantes, además, de aumento de citocinas, enzimas proteolíticas y posteriormente desarrollo de DBP.^{15,16}

LA TOXICIDAD POR OXÍGENO, LA GENERACIÓN DE ERO Y EL ESTRÉS OXIDATIVO COMO MECANISMO INICIAL DE DAÑO PULMONAR EN DBP

Biotrauma

En el biotrauma participan la lesión celular atribuida a los radicales libres de O₂ y las ERO, dan como resultado el estrés oxidativo como mecanismo inicial de daño pulmonar en DBP que a continuación describiremos:

El aire enriquecido con O₂ es beneficioso para mejorar la oxigenación sistémica, pero también puede ser potencialmente perjudicial, ya que favorece la producción de radicales libres como el peróxido de hidrógeno, anión superóxido, radical hidroxilo y ERO. Las ERO pueden modificar el ácido dextrorribonucleico (DNA), afectan enzimas

y dañan las membranas celulares. En los adultos hay un equilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes. Sin embargo, en el RN y RNP, estos mecanismos aún no están completamente expresados y la presencia de O₂ y ERO resultan en un estrés oxidativo, el cual se define como el desbalance entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes a favor de un daño tisular.

En numerosos estudios de investigación experimental en modelo animal, se demuestra que la hiperoxia pulmonar puede inducir un desequilibrio oxidativo/antioxidante del pulmón con una generación constante de ERO y en consecuencia, producir daño tisular que no puede ser evitado eficientemente por la inmadurez metabólica del neonato, quien presenta mecanismos deficientes en la biosíntesis de enzimas antioxidantes las superóxido dismutasas (SOD), la catalasa (CAT) y las glutatión peroxidasas (GSH-Px).

Las ERO en fisiopatología

Como el número de procesos fisiopatológicos y de entidades nosológicas en los que se ha demostrado su relación con los radicales libres es cada vez mayor, presentamos en la Tabla II los pa-

decimientos relacionados con la patología pulmonar de la etapa perinatal.

Función de los antioxidantes

Un antioxidante con función biológica es una sustancia que incluso en concentraciones muy pequeñas comparadas con el sustrato oxidable, disminuye o evita la oxidación del sustrato, toda vez que resulta ser un agente reductor más potente. Los antioxidantes se han clasificado de acuerdo con la estructura química y función biológica, dividiéndose en enzimáticos y no enzimáticos. Los antioxidantes enzimáticos inactivan los ERO por diferentes mecanismos, entre otras, las SOD, la CAT, y las GSH-Px. Los antioxidantes no enzimáticos tales como la vitamina C, E, el glutatión reducido (GSH), el B-caroteno, ácido úrico, glucosa, neutralizan y eliminan los radicales libres. Los antioxidantes también son clasificados por su mecanismo de acción en primarios (preventivos) y secundarios (interruptores). Los primeros actúan al principio de una reacción de oxidación en cadena con el fin de disminuir o impedir que inicie la secuencia de reacciones de oxidoreducción. Algunos ejemplos son los agentes antioxidantes no enzimáticos y las enzimas reductoras de peróxidos orgánicos e inorgánicos (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa y peroxidasa). Los secundarios son eficientes para detener o bloquear en alguna etapa la reacción de oxidación ya iniciada, pero que continúa con una reacción química en cadena (lipoperoxidación). Estos antioxidantes reducen a los radicales orgánicos (vitamina E, C, y SOD) y, en algunos casos, hidrolizan a los grupos funcionales formados durante la lipoperoxidación, como los hidroperóxidos que son hidrolizados por la paraoxonasa.

Una tercera forma de clasificar a los agentes oxidantes, es en endógenos y exógenos. Las primeras son moléculas sintetizadas y formadas por el organismo, como el GSH, el ácido úrico y las enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GSH-Px, entre otras). En cambio, los exógenos son moléculas que el humano no sintetiza y se deben obtener de fuentes externas como la vitamina C y E, B-caroteno, glucosa y algunos oligoelementos como el selenio y el cinc, que

aunque no son antioxidantes se les clasifica como tales por la función de cofactores de las enzimas antioxidantes.

Por último, conviene considerar el concepto de antioxidante del plasma, que es la suma de los mecanismos antioxidantes presentes en el organismo. Es el grado de defensa del organismo para impedir el daño por las ERO y representa la eficiencia para inactivar y depurar los radicales libres de O₂ de diferente origen. En medicina se empieza a tomar en cuenta como un parámetro adicional y complementario a los antioxidantes para la estimación el riesgo quirúrgico, evolución y pronóstico en algunos padecimientos.

Terapia antioxidante en DBP

Algunas terapias preventivas no han demostrado reducir la DBP, razón por lo que proponemos la realización de estudios confiables que permitan considerar esta posibilidad terapéutica ya que el RNP tiene un deficiente sistema enzimático antioxidante (SOD, CAT, GSH-Px, entre otras), que lo hace vulnerable a la toxicidad del O₂. La evidencia sugiere mejorar la defensa antioxidante y función pulmonar en el RNP. Sin embargo, existen investigaciones donde se administró SOD en el RNP, y el resultado fue negativo al no reducir el desarrollo DBP y presentando resultados alentadores al disminuir la frecuencia de episodios respiratorios (sibilancias, asma e infecciones). La administración de antioxidantes prenatal como vitamina C y E, reduce la DPB por incremento de la defensa antioxidante al reducir el trabajo de parto prematuro y/o la ocurrencia de preeclampsia¹⁷⁻²⁰ (Figura 2).

MECANISMOS DE LESIÓN PULMONAR INDUCIDOS POR LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN DBP

Con el nacimiento prematuro se interrumpe el desarrollo pulmonar normal. En este momento, el RNP queda expuesto a estímulos indeseables en un momento en que es susceptible a la lesión relacionada con el uso de presiones, volúmenes "bajos y/o altos" y a la producción de radicales libres de O₂ y las ERO. La VM con presión positiva

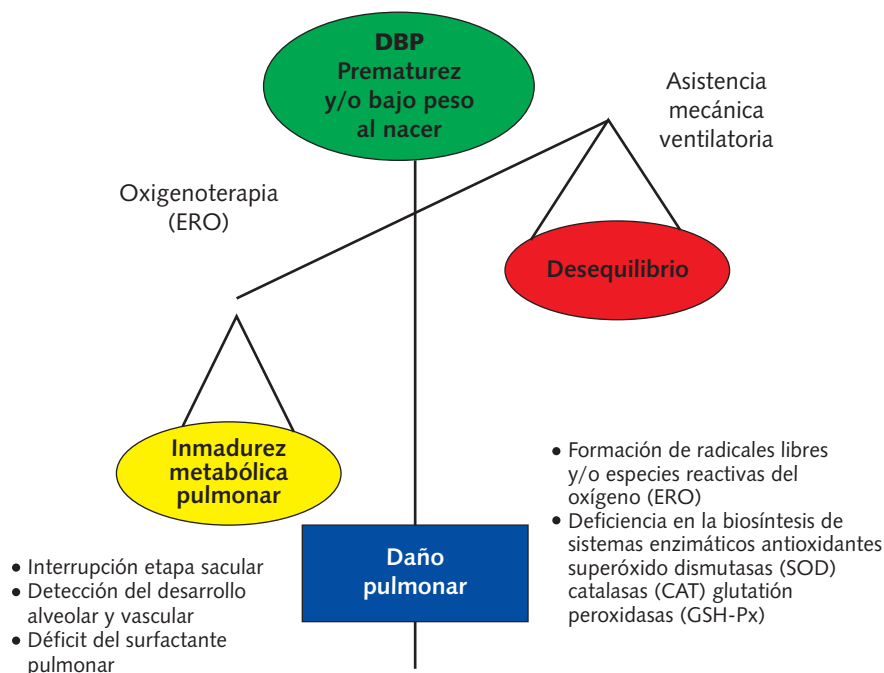


Figura 2. Las especies reactivas del oxígeno como vectores del daño en la displasia broncopulmonar.

utilizada en el SDR, por sí sola produce lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (LPIVM), aunada al déficit de surfactante pulmonar que aumenta la tensión superficial y predispone a colapso alveolar.

La LPIVM es un síndrome complejo en el que intervienen varios mecanismos que interactúan en el tiempo y en las distintas zonas del pulmón de forma desigual, especialmente cuando el pulmón está previamente dañado.²¹

En las investigaciones experimentales en modelo animal se ha observado que las dos formas de ventilación "volumen corriente bajo y alto", son los dos posibles mecanismos implicados en la LPIVM, por lo que está indicado utilizar estrategias para proteger al pulmón en este momento y poder evitar los efectos nocivos relacionados al manejo ventilatorio.²²

A continuación mencionaremos cada uno de los mecanismos presentes en la LPIVM en DBP.

Barotrauma

Es la ruptura alveolar debido a las presiones elevadas de la vía aérea baja, cuya fisiopatología es

ocasionada por la hiperinsuflación o la retención de un gran volumen de aire con gradiente de presión entre los alvéolos y los tejidos circundantes y el consecuente escape de gases desde las vías aéreas a estructuras extraalveolares. En la clínica se puede manifestar con la presencia de neumomediastino, neumotórax o enfisema intersticial, este último representa un riesgo seis veces más para el desarrollo de DBP.²³

Volutrauma

La VM con volúmenes bajos y/o altos podría sobredistender, tanto a los alvéolos sanos como los enfermos, produciendo un daño pulmonar directo al provocar una disrupción de las células epiteliales y endoteliales. Esta lesión de la barrera alveolocapilar generaría un aumento de la permeabilidad a grandes solutos, con el consiguiente edema pulmonar con alto contenido de proteínas y aumento del flujo linfático. El desarrollo de volutrauma por sí solo condiciona lesión pulmonar ultraestructural representada por los cambios morfológicos y fisiológicos relacionados con la VM²⁴ (Tabla III).

Tabla III. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. Presentación de volutrauma lesión histopatológica ultraestructural.

1. Edema pulmonar
2. Extravasación de proteínas plasmáticas.
3. Daño alveolar difuso con membranas hialinas
4. Hemorragia alveolar e infiltración de neutrófilos
5. Disrupción difusa de la barrera epitelial y endotelial (microscopía electrónica)

Atelectrauma

Investigaciones recientes confirman que el repetido colapso y reexpansión de las vías aéreas distales conducen a lesión severa, tanto funcional (disminución de la complianza y PaO₂) como histológica (necrosis epitelial bronquiolar y formación de membranas hialinas). Esta apertura y cierre repetidos de las vías aéreas distales, que se repiten miles de veces al día, genera fuerzas de cizallamiento entre distintas capas de los tejidos adyacentes provocando la lesión del epitelio alveolar. Algunos autores han denominado a este fenómeno **atelectrauma**. Este tipo de lesión puede incluso con uso de volumen corriente bajo y es especialmente severo en un pulmón heterogéneamente ventilado. Gattinoni *et ál*,^{24,25} demostraron que durante la AMV de los pacientes con SDR del adulto, las bullas y quistes se desarrollan preferentemente en las partes declives.

Síndrome de fuga aérea

La presencia de aire extraalveolar se considera una de las más graves y principales complicaciones de la AMV. La forma más frecuente de presentación es el enfisema intersticial, neumomediastino y neumotórax. Este último oscila entre el 10 y el 40% en pacientes que son ventilados con altos volúmenes. Esta incidencia tan alta refleja que el mecanismo principal de la lesión pulmonar atribuido a la AMV es por la falta de una técnica ventilatoria adecuada para cada paciente. El mecanismo de barotrauma se ha demostrado como un indicador independiente para el desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y más aún, se ha demostrado en estudios experimentales en serie de casos en humanos que la aparición de barotrauma no está

relacionada al manejo de los mismos parámetros del ventilador.²⁵⁻²⁷

PATOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO PARA DBP

Hasta el momento no se ha identificado un factor de riesgo único que pueda causar la DBP; por lo tanto, consideraremos los más relevantes:^{28,29}

Predisposición genética

Algunos lactantes son más susceptibles que otros a desarrollar DBP, sobre todo aquellos que tienen antecedentes familiares de reactividad de las vías aéreas. Evans *et ál*,³⁰ realizaron el seguimiento de un amplio grupo de lactantes con peso corporal bajo desde el nacimiento, hasta los cinco años de edad. Aunque encontraron cierta relación entre la historia familiar de asma y el nacimiento prematuro, no hallaron una asociación directa entre el asma y la DBP. De todas formas, es posible que existan ciertas variaciones fenotípicas que incrementen el riesgo en el desarrollo de DBP.

Mino *et ál*,^{31,32} enfatizan las complejas interacciones entre los mediadores morforreguladores en el desarrollo pulmonar y los mediadores inflamatorios presentes en el daño pulmonar. Además, demostraron que la presencia del factor transformador de crecimiento-B, exhibe un dimorfismo sexual y predice el desarrollo de DBP severa con la necesidad de oxigenoterapia a domicilio.

En la actualidad, existen avances en la biología molecular e ingeniería genética con respecto a la proteómica, conocida como el conjunto de técnicas y estrategias utilizadas para el estudio del proteoma que corresponda, en definitiva, al estudio funcional del DNA codificante, que podrá dar a conocer en un futuro la función de todos los

genes humanos y sobre todo dar utilidad práctica, tanto con fines básicos como aplicarlos en el caso de DBP.

Por último, se ha observado mayor riesgo de DBP en recién nacidos de raza blanca que en raza negra.³³

Prematuridad

El nacimiento prematuro es el factor más importante en el desarrollo de DBP, además, coexiste la deficiencia de los sistemas enzimáticos y antioxidantes, lo que provoca mayor vulnerabilidad a la lesión secundaria atribuido al uso terapéutico de oxigenoterapia y AMV. La frecuencia de DBP en niños menores de 28 semanas de gestación es del 60%, de 32 a 36 semanas del 15 a 20% y de 37 semanas o más el 5%.

A pesar de los importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología y del tratamiento de DBP, este padecimiento continúa siendo una causa principal de mortalidad neonatal en los primeros días de vida³⁴ (Tabla III).

Sexo y peso

En la mayoría de los estudios epidemiológicos de DBP se encontró predominio en el sexo masculino, lo cual se relaciona con una expresión de sistemas antioxidantes deficientes en los niños al nacimiento. La incidencia de DBP aumenta con la disminución de peso corporal al nacimiento, sobrepasando el 50% en recién nacidos menores de 750 g.³⁵

Inflamación

La inflamación tiene un papel crucial en DBP donde, además, participan diversos factores como la AMV, la oxigenoterapia con su toxicidad, el estrés oxidativo, los tejidos epiteliales y endoteliales que presentarán daño al activarse el proceso en la vía aérea y pulmonar. Las líneas celulares involucradas inicialmente son los polimorfonucleares y macrófagos que serán secuestrados desencadenando una cascada de mediadores inflamatorios como las citocinas, leucotrienos, metaloproteasas (potente actividad inflamatoria y vasoactiva), liberación de elastasa y colagenasa por

los neutrófilos activados que destruirán la elastina y la matriz de colágena, que forman parte de la estructura que soporta las vías aéreas. El factor de lesión pulmonar y la insuficiencia de los mecanismos de reparación, condujeron a la lesión pulmonar crónica de la enfermedad.³⁶

En las muestras de lavado bronquioloalveolar, en prematuros realizadas en las primeras horas de vida muestran concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias como interleucina 1, interleucina 6 e interleucina 8, permaneciendo elevadas hasta las dos o tres semanas de edad. La interleucina 10 (IL-10) es una citocina antiinflamatoria producida por los macrófagos, células T y B que no son detectadas en prematuros con DBP.³⁷

En la evolución de los RNP con DBP inciden diversos factores etiopatogénicos:

- Reparación normal: se observa predominio de citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) y enzimas antiproteolíticas con evolución a la curación.
- La historia natural de la enfermedad es de inflamación crónica con presencia de infiltrados de polimorfonucleares (PMN), macrófagos, proliferación de fibroblastos, alteración del colágeno y engrosamiento de la membrana basal con fibrosis.

Infección

En las investigaciones llevadas a cabo en RN con menos de 1,000 g de peso se aisló el germen ureoplasma en el 82% que posteriormente desarrollaron DBP, pero sólo se consiguió aislamiento en el 41% de los que no la manifestaron. Otros grupos encontraron relaciones entre la colonización de las vías aéreas por bacterias Gram negativas y micoplasmas en el desarrollo de DBP. Está claro que la infección favorece los procesos inflamatorios en el pulmón. Es controversial si se deberá emprender medidas terapéuticas para erradicar la colonización en los lactantes. La corioamnionitis y la posible inflamación del pulmón fetal se consideran causantes de las formas no clásicas de DBP. Algunos gérmenes Gram negativos están asociados a las formas más graves de la enfermedad.³⁸⁻⁴⁰

Reanimación en la sala de partos

Durante la reanimación se recomienda ofrecer al RN una fase de estabilización, lo más fisiológica posible, evitando maniobras agresivas durante la reanimación e intubación orotraqueal, evitando el uso de ventilación con picos altos de presión, fracción inspirada de oxígeno alta, y en los lactantes con SDR se recomienda el uso precoz de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI): presión positiva continua en la vía aérea con interfase binasal, desde los ochenta ha demostrado impacto en la reducción de desarrollo de DBP, la VMNI disminuye el espacio muerto con mejoría de la ventilación alveolar, capacidad residual funcional (FRC) y oxigenación.⁴⁰

Enfermedad de membrana hialina

La importancia de esta asociación entre la enfermedad de membrana hialina (EMH) y DBP permanece aún bajo controversia. La EMH afecta especialmente al RNP por déficit del surfactante pulmonar. Se presenta como un cuadro de dificultad respiratoria de comienzo inmediato al nacimiento. El déficit de material tensioactivo aumentará la tensión superficial de la interfase aire-líquido alveolar; asimismo, condicionará alteraciones debidas a la inmadurez de los sistemas enzimáticos reguladores de la síntesis de surfactante en los neumocitos tipo II a través de inhibición de su liberación a la luz alveolar una vez ya sintetizado. *La etiología, las alteraciones fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas en la EMH se presentarán con un amplio espectro de gravedad dependiente de la edad del niño y de los factores de riesgo que estén presentes.*⁴¹

Sobrecarga de líquidos

La restricción de líquidos en las primeras semanas se asocia con una menor incidencia de DBP a los 28 días de edad. Pero el exceso de fluidos intravenosos en los prematuros, durante los primeros días de vida, puede producir edema pulmonar y complicar la patología subyacente, deteriorar la función pulmonar y predisponer el aumento en los parámetros durante la AMV.^{42,43}

PATOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS, ALTERACIONES RADIOGRÁFICAS Y MECÁNICA PULMONAR

La patología de la DBP ha cambiado a lo largo de cuatro décadas, Northway *et ál*,⁷ en 1967 describe la "Clásica" DBP. Hussain *et ál*,⁴⁴ caracteriza a la "Nueva" DBP con base en la patología y asociación con los factores de riesgo del RNP que desarrollaron DBP, donde la histología en los lactantes manifestaba PMN, macrófagos, citocinas, factor de necrosis tumoral α , leucotrienos, metaloproteasas y factor de crecimiento vascular endotelial, además de hipertrofia de músculo liso, fibrosis con resultado de obstrucción de la vía aérea baja y una marcada disminución en el número de alvéolos.

Los pulmones de los lactantes que mueren por DBP grave suelen tener un aspecto de "empedrado" que representan áreas alternas de atelectasia o retracción cicatrizal notable con hiperinsuflación. Los aspectos histológicos típicos de las vías aéreas incluyen cambios notables de metaplasia escamosa de las vías centrales y pequeñas, aumento del músculo liso peribronquial con fibrosis, inflamación crónica y edema submucoso con glándulas submucosas hipertróficas. Sin embargo, el hallazgo más importante establecido en las vías aéreas de los lactantes es la proliferación de los miofibroblastos que provocan fibrosis bronquial, bronquiolitis obliterante asociada con bronquiectasias quísticas.

La enfermedad parenquimatosa se caracteriza por la formación de membranas hialinas, pérdida de volumen a causa de atelectasia, dilatación de vasos linfáticos y fibrosis alveolar septal alternada con regiones de hiperinsuflación y enfisema. Estas lesiones están distribuidas frecuentemente de manera no uniforme por todo el pulmón. En la DBP de larga evolución, hay una disminución notable del número de alvéolos, lo que refleja con mayor probabilidad el momento en que ocurrió la lesión pulmonar y la pérdida subsecuente de la capacidad normal para el desarrollo alveolar posnatal. Al existir una pérdida del número de alvéolos, disminuye el área de superficie interna pulmonar que se caracteriza por la aparición típica de una estructura acinar más simplificada reconocida como "simplificación alveolar". Además de la merma de la alveolarización y del área de superficie interna, se

acompañan de la disminución del número de arterias pulmonares pequeñas, lo que puede contribuir a hipertensión pulmonar y a problemas cardiovasculares concomitantes en el caso de DBP grave. Entre otros cambios estructurales de la circulación pulmonar están la proliferación de la íntima, hiper-

trofia del músculo liso, extensión distal del músculo liso, engrosamiento de la túnica adventicia, oclusión tromboembólica ocasional y *cor pulmonale*.⁴⁴⁻⁴⁷ En conclusión, en la histopatología de la DBP se reconocen cuatro etapas las cuales se explican en la Tabla IV y Figura 3.

Tabla IV. Clasificación en etapa histopatológica de displasia broncopulmonar.

Etapa I	<i>Cambios atribuidos al SDR:</i> Polimorfonucleares, macrófagos, formación de membranas hialinas, hiperemia, atelectasia y dilatación de vasos linfáticos
Etapa II	<i>Cambios regenerativos:</i> Membranas hialinas persistentes, necrosis, regeneración del epitelio alveolar y neumocito tipo II. Engrosamiento septal, edema, proliferación de fibroblastos, necrosis, metaplasia bronquial, bronquiolitis obliterante asociada con bronquiectasias quísticas. Engrosamiento de la membrana basal capilar.
Etapa III	<i>Periodo transicional de la displasia broncopulmonar:</i> Macrófagos moderados, membranas hialinas, edema residual, fibrosis, proliferación de miofibroblastos. Engrosamiento de los septos alveolares, colapso alveolar que progresa a alvéolos enfisematosos y atelectásicos, metaplasia, hiperplasia muscular bronquial y bronquiolar. Hiperplasia glandular, bronquiolitis obliterante y bronquiectasias quísticas
Etapa IV	<i>Enfermedad pulmonar crónica:</i> Incremento de macrófagos. Metaplasia escamosa, ya sin atipia nuclear, depósitos de colágena, fibras elásticas en la unión alveolocapilar, alvéolos enfisematosos e hipertrofia del músculo liso bronquial. Vasos linfáticos tortuosos y cambios vasculares de hipertensión pulmonar. Se considera displasia broncopulmonar a las clases III y IV

230

SDR: Síndrome de distrés respiratorio.

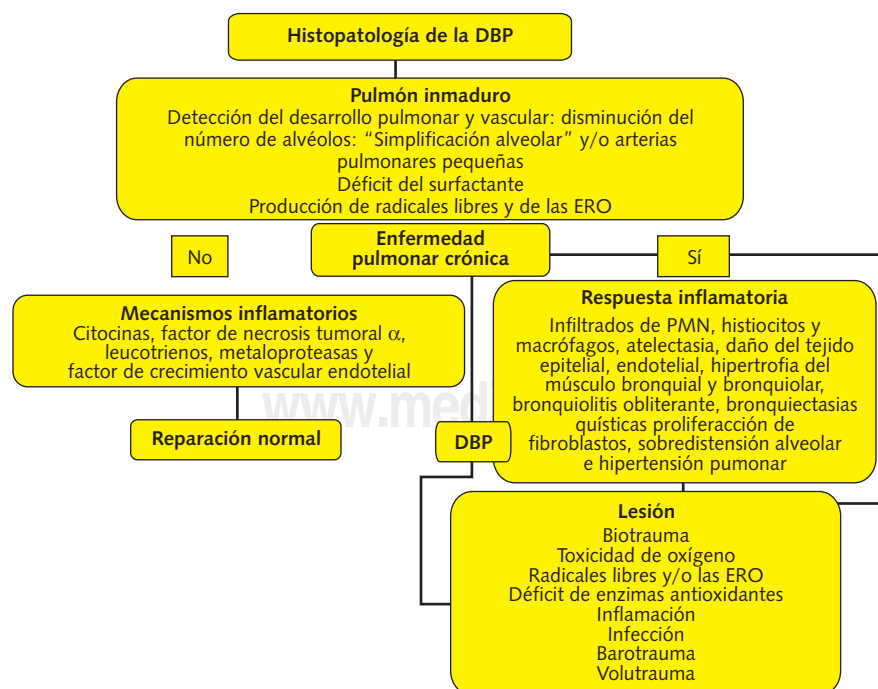


Figura 3. Cambios observados histopatológicos durante el desarrollo de la displasia broncopulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE DBP

Los síntomas, signos y severidad de la DBP,⁴⁸ se describen en las Tablas V y VI.

ALTERACIONES RADIOGRÁFICAS

Northway *et ál*,⁷ describió inicialmente la DBP con los cambios radiológicos y los dividió en cuatro etapas. Las dos primeras, agudas, formaban par-

te de EMH y las dos últimas detallaban la progresión de la enfermedad pulmonar crónica del lactante. Recientemente los cambios radiográficos se asocian al grado de severidad de DBP, en la cual se evalúan los cambios más sutiles durante el desarrollo y seguimiento de ésta, categorizada en grados que van del 1 al 6, como se describen en la Tabla VII.

Recientemente la tomografía de tórax de alta resolución permite evaluar con mayor precisión

Tabla V. Manifestaciones clínicas de la displasia broncopulmonar.

• <i>Síntomas y signos respiratorios:</i> Taqipnea con respiración superficial o paradójica, tos y tirajes que paulatinamente van disminuyendo, episodios de sibilancias, roncus o crepitantes y trastornos del dormir, son frecuentes en los periodos de agudización con las infecciones virales.
• <i>Síntomas y signos cardiovasculares:</i> Se puede presentar hiperactividad ventricular, segundo ruido aumentado, hipertensión arterial pulmonar, soplo de insuficiencia tricuspídea, <i>cor pulmonale</i> con falla cardiaca derecha
• <i>Síntomas y signos gastrointestinales:</i> Presencia de regurgitación, vómito constituyen las manifestaciones más frecuentes del reflujo gastroesofágico. La esofagitis puede ocasionalmente manifestarse con sangrado digestivo. Otros síntomas son anorexia, olor retroesternal, disfagia, irritabilidad, llanto frecuente, o el síndrome de Sandifer. La estenosis esofágica y los diversos grados de desnutrición es la consecuencia final de la enfermedad crónica
• <i>Síntomas y signos neurológicos:</i> Déficit en el neurodesarrollo con incidencia mayor en la pérdida auditiva, trastornos de la deglución y alteración del desarrollo psicomotor

231

Tabla VI. Clasificación de severidad de la displasia broncopulmonar.

	Leve	Moderada	Severa
Requerimientos de O ₂ suplementario para mantener SatO ₂ > 92% (altura ≥ 2,000 m)	No requiere	Sí FiO ₂ < 0.3 Por cánula nasal < 0.5 litros/min	Sí FiO ₂ > 0.3 Por cánula nasal < 0.5 litros/min
PaCO ₂ Bicarbonato	< 45 mmHg < 30 mEq/L	45-60 mmHg 30-35 mEq/L	> 60 mmHg > 35 mEq/L
Requerimiento nutricional	Progreso ponderal > 15 g/día	Progreso ponderal > 15 g/día	Progreso ponderal > 15 g/día
Vía de administración	Fórmula 71 cal% (por succión)	Fórmula 71 cal% (por succión y/o sonda)	Fórmula 71 cal% (alimentación parenteral, gastroclisis y/o gastrostomía)
Sonda: Nasogástrica, nasoyeyunal gastrostomía	No requiere	Puede ser indicada	Indicada
Traqueostomía	No	No	Sí
<i>Cor pulmonale</i>	No	Está presente e indicado el tratamiento	Está presente e indicado el tratamiento

Tabla VII. Clasificación radiográfica actual de la displasia broncopulmonar.

Grado	Descripción
1	Opacidades tenues no bien definidas que dan al pulmón apariencia de bruma
2	Opacidades definidas, reticulolineales y localizadas centralmente
3	Extensas opacidades reticulolineales, extendidas hacia la periferia del pulmón con tendencia a coalescer en el centro
4	Cambios quísticos definidos pero muy pequeños, además de los cambios del grado 3
5	Áreas opacas, quísticas de igual volumen y quistes mayores que en el grado 4
6	Mayor presencia de áreas quísticas que de áreas opacas. Pulmón con apariencia de bulla

los cambios en el tamaño de la vía aérea, el engrosamiento septal, la hiperinsuflación causada por el atrapamiento aéreo y la marcada heterogeneidad pulmonar. El desarrollo de nuevas técnicas en la evaluación de la estructura y función pulmonar en los diferentes grupos de edad con DBP puede ser crucial para la identificación de la persistencia de los mecanismos anormales en los sobrevivientes de DBP⁴⁹ (Tabla VII).

cuencia, el trabajo respiratorio es mayor por la asociación de una distensibilidad reducida y por el aumento en la Raw. Estas anomalías pueden normalizarse durante los tres primeros años de vida, excepto el FVC que puede mantenerse bajo en la edad adulta. Los pacientes con DBP pueden incrementar la reactividad de la vía aérea a las pruebas de reto con metacolina-histamina y persistir con síntomas y signos respiratorios.

En los lactantes con DBP y con uso prolongado de la VM se producirá una traqueobronquiomalacia, debido a la inmadurez del cartílago que da soporte a las vías aéreas donde se pierde su rigidez con tendencia a colapsarse durante la espiración, condicionando atrapamiento de aire distal.⁵⁰⁻⁵⁵

MECÁNICA PULMONAR

En la última década se han desarrollado sistemas para estudiar la función respiratoria en RN sobrevivientes de la enfermedad pulmonar crónica de la infancia. Uno de los cambios más precoces detectables en la DBP moderada es el incremento en la reactividad de las vías aéreas, que se puede evaluar mediante la respuesta a fármacos por vía inhalada B2 agonista o prueba de metacolina. En la enfermedad más grave, la obstrucción de las vías aéreas se acompaña de limitación importante del flujo aéreo que puede analizar mediante la curva flujo-volumen.

Tepper *et al.*⁵⁰ revisó las técnicas que evalúan la funcionalidad pulmonar determinantes de la morbilidad en la enfermedad obstructiva de la vía aérea. Demostró la disminución de la capacidad vital forzada (FVC), incremento del volumen residual, FRC y resistencia de las vías aéreas (Raw) debido al atrapamiento aéreo y a la consiguiente hiperinsuflación. La capacidad pulmonar total es normal con la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono. La distensibilidad pulmonar estática está disminuida por fibrosis y aumento de agua pulmonar. En conse-

REFERENCIAS

1. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. *Intrauterine infection and preterm delivery*. N Engl J Med 2000;342:1500-1507.
2. Bancalari E, González A. *Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease*. In: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic lung disease in early infancy*. New York: Marcel Dekker; 2000.p. 41-64.
3. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. *Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period*. Pediatrics 1988;82:527-532.
4. Tschanz SA, Burri PH. *Postnatal lung development and its impairment by glucocorticoids*. Pediatr Pulmonol Suppl 1997;16:247-249.
5. Tschanz SA, Damke BM, Burri PH. *Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth*. Biol Neonate 1995;68:229-245.
6. Committee on Fetus and Newborn. *Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants*. Pediatrics 2002;109:330-338.

7. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. *Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia*. N Engl J Med 1967;276:357-368.
8. Jobe AH, Bancalari E. *Bronchopulmonary dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-1729.
9. Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schmidt B, Doyle LW, Kirpalani H; and Trial Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. *Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia*. J Pediatr 2002; 140: 555-560.
10. Bhandari A, Panitch HB. *Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia*. Semin Perinatol 2006;30:219-226.
11. Furuya ME. *Displasia broncopulmonar*. En: Hernández E, Furuya ME, editores. *Enfermedades respiratorias pediátricas*. México: El Manual Moderno;2002.p. 361-367.
12. Abman SH, Bancalari E. *The Aspen Conference on bronchopulmonary dysplasia June 29-July 4, 1986 presented by the institute for pediatric medical education*. Pediatr Pulmonol 1987;3:185-196.
13. Aylward GP, Pfeiffer SI, Wright A, Verhulst SJ. *Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: a meta-analysis*. J Pediatr 1989;115: 515-520.
14. Farrell PM, Palta M. *Bronchopulmonary dysplasia*: In: Farrell PM, Taussig LM, editors. *Bronchopulmonary dysplasia and related chronic respiratory disorders*. Report of the 90th Ross Conference on Pediatric Research, Columbus, Ohio. Ross Laboratories, 1986.
15. Barrios R. *Embriología y anatomía del parénquima pulmonar*. En: Cano VF, Baltazares LE, Ibarra PC, editores. *Enfermedades del aparato respiratorio*. México: Méndez Editores;2008.p. 13-36.
16. Lule MMS, Salcedo ChM, Rivas HCA, et ál. *Malformaciones congénitas broncopulmonares*. En: Cano VF, Baltazares LE, Ibarra PC, editores. *Enfermedades del aparato respiratorio*. México: Méndez Editores; 2008.p. 139-160.
17. Olivares CIM, Guzmán GAM, Medina NR, Hicks GJJ. *Especies reactivas del oxígeno (ERO)*. En: Hicks GJJ, editor. *Bioquímica*. México: McGraw Hill; 2002.p. 689-708.
18. Davis JM, Rosenfeld WN, Sanders RJ, Gonenne A. *Prophylactic effects of recombinant human superoxide dismutase in neonatal lung injury*. J Appl Physiol 1993;74:2234-2241.
19. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W; and North American Recombinant Human CuZnSOD Study Group. *Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase*. Pediatrics 2003;111:469-476.
20. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et ál. *Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial*. Lancet 1999; 354:810-816.
21. Tremblay LN, Slutsky AS, Dreyfuss D, Saumon G. *Ventilator-induced lung injury: mechanisms and clinical correlates*. In: Marini JJ, Slutsky AS, editors. *Physiological basis of ventilatory support*. New York: Marcel Sekker; 1998.p. 395-451.
22. Dreyfuss D, Saumon G. *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:294-323.
23. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. *Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1327-1334.
24. Adam EW, Harrison MC, Counsell SJ, et ál. *Increased lung water and tissue damage in bronchopulmonary dysplasia*. J Pediatr 2004;145:503-507.
25. Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, Jonson B. *Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:313-320.
26. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et ál. *Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome*. JAMA 1994;271:1772-1779.
27. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et ál, and ALIVE Study Group. *Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study*. Intensive Care Med 2004;30:51-61.
28. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, et ál. *Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994*. Am J Obstet Gynecol 1998;179(6 Pt 1):1632-1639.
29. Leonard CH, Clyman RI, Piecuch RE, Juster RP, Ballard RA, Behle MB. *Effect of medical and social risk factors on outcome of prematurity and very low birth weight*. J Pediatr 1990;116:620-626.
30. Evans M, Palta M, Sadek M, Weinstein MR, Peters ME. *Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children*. Am J Epidemiol 1998; 148:460-466.
31. Minoo P, Su G, Drum H, Bringas P, Kimura S. *Defects in tracheoesophageal and lung morphogenesis in Nkx2.1(-/-) mouse embryos*. Dev Biol 1999;209: 60-71.
32. Lecart C, Cayabyab R, Buckley S, et ál. *Bioactive transforming growth factor-beta in the lungs of extremely low birthweight neonates predicts the need for home oxygen supplementation*. Biol Neonate 2000; 77:217-223.
33. Bhandari A, Bhandari V. *Pathogenesis, pathology and pathophysiology of pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia in premature infants*. Front Biosci 2003;8:e370-e380.
34. Bhandari V, Gruen JR. *The genomics of bronchopulmonary dysplasia*. Neoreviews 2007;8:e336-e344.
35. Morcillo F, Izquierdo I, López JA. *Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad*. En: Cobos BN, González P-YE, editores. *Tratado de neumología infantil*. Madrid: Ergon;2003.p. 315-342.
36. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, et ál. *Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in*

- extremely-low-birth-weight infants.* J Pediatr 2002; 141:370-374.
37. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. *Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants.* J Pediatr 2000;136: 466-472.
38. Kotecha S. *Cytokines in chronic lung disease of prematurity.* Eur J Pediatr 1996;155 Suppl 2:S14-S17.
39. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. *Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops.* Pediatrics 1996;97:210-215.
40. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. *Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia.* Am J Obstet Gynecol 1997;177:825-830.
41. Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, et al. *The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants.* Am J Obstet Gynecol 2004;191: 1409-1413.
42. Kresch MJ, Clive JM. *Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams.* J Perinatol 1998;18:276-283.
43. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. *Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants.* N Engl J Med 1980;302: 598-604.
44. Hussain NA, Siddiqui NH, Stocker JT. *Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia.* Human Pathol 1998;29:710-717.
45. Tammela OK. *Appropriate fluid regimens to prevent bronchopulmonary dysplasia.* Eur J Pediatr 1995;154 (8 Suppl 3):S15-S18.
46. Burri PH. *Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung.* In: McDonald JA, editor. *Lung growth and development.* New York: Marcel Dekker; 1997.p. 1-35.
47. Margraf LR, Tomashefski JR Jr, Bruce MC, Dahms BB. *Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia.* Am Rev Respir Dis 1991;143:391-400.
48. Tomashefski JF Jr, Oppermann HC, Vawter GF, Reid LM. *Bronchopulmonary dysplasia: a morphometric study with emphasis on the pulmonary vasculature.* Pediatr Pathol 1984;2:469-487.
49. Jobe AH. *The new BPD.* Neoreviews 2006;7:e531-e545.
50. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. *Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia.* 1986;109:1040-1046.
51. Hjalmarson O, Sandberg KL. *Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 2005;146:86-90.
52. Palta M, Sadek-Badawi M, Barnet JH, et al. *Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants.* Newborn Lung Project. J Pediatr 1998;132:57-63.
53. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. *Functional assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years.* Newborn Lung Project. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154: 23-30.
54. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Troug WE. *Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease.* Pediatrics 2000;106:1452-1459.
55. McCubbin M, Frey EE, Wagener JS, Tribby R, Smith WL. *Large airway collapse in bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 1989;114:304-307.

Correspondencia:

Dra. María Silvia Lule Morales,
Servicio de Neumología Pediátrica.
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan Núm. 4502,
colonia Sección XVI. México, D.F.,
14080.
Conmutador: 54 87 17 00,
extensión 5290
Correo electrónico:
dramslule@hotmail.com;
dramslule@ghotmail.com