

## Definición. Epidemiología

R. Closa Monasterolo

Unidad Neonatal. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. Facultad de Medicina. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. España.

La introducción en la década de 1960 de la ventilación con presión positiva en recién nacidos<sup>1</sup>, marcó el inicio de la era moderna en los cuidados intensivos neonatales. Esta forma de tratamiento permitió que sobrevivieran prematuros que de otra forma hubiesen muerto como consecuencia de su síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante. Poco después, en 1967, Northway et al<sup>2</sup> describen en un grupo de recién nacidos prematuros entre 31-34 semanas de gestación y que fueron sometidos a oxígeno y ventilación con presión positiva, un nuevo síndrome agudo, subagudo y crónico de enfermedad pulmonar. A este síndrome se le dio el nombre de displasia broncopulmonar (DBP).

Durante estos 35 años, el espectro epidemiológico de la DBP ha cambiado en muchos aspectos. Hoy día la mayoría de los recién nacidos afectados de DBP nacen más prematuros (24-28 semanas de gestación)<sup>3</sup> y han recibido otros tratamientos prenatales y posnatales diferentes (corticoides, surfactante exógeno, etc.) y otras formas de ventilación mecánica<sup>4,5</sup>. Además, últimamente se ha visto que algunos de los recién nacidos que desarrollaron DBP no tuvieron enfermedad pulmonar aguda los primeros días de vida y presentaban dificultad respiratoria después de las primeras semanas de vida, con aumento de las necesidades de oxígeno, habiendo estado muchos de ellos en contacto con una coriamnionitis materna crónica<sup>3,6,7</sup>.

En la actualidad y como consecuencia de estas nuevas formas de tratamiento, nos encontramos ante un incremento de la supervivencia de grandes prematuros<sup>8,9</sup>, que no se ha acompañado de una disminución en la incidencia de DBP, que en nuestro medio es del 14% en el grupo de prematuros de menos de 1.500 g<sup>10</sup>.

El cambio en el espectro epidemiológico de la DBP ha originado cambios en la patología de la descripción inicial del daño pulmonar. Así, los pacientes descritos originariamente por Northway et al<sup>2</sup>, presentaban sobre todo lesión de la vía aérea, inflamación y fibrosis del parénquima pulmonar. En cambio, los pulmones de los niños muertos por DBP en la actualidad, muestran menos fibrosis y una ventilación más uniforme. La vía aérea gruesa y fina se en-

cuentra libre de metaplasia epitelial, hipertrofia del músculo liso y fibrosis, objetivándose de manera característica, menos alvéolos y más grandes, indicando una interferencia con la alveogénesis<sup>5,11</sup> y una disminución del desarrollo vascular pulmonar<sup>5,12</sup>. Estos cambios han sido bien identificados en animales de experimentación<sup>13-15</sup>, objetivándose además, que se asocian con un incremento persistente de células blancas y de niveles de neuroquinas y citocinas, que parece que también varían con el tipo de ventilación<sup>16,17</sup>.

Los factores identificados por el momento que contribuyen al desarrollo de DBP y que pueden actuar inmediatamente al nacimiento o durante el período neonatal precoz, probablemente actúen sinérgicamente para producir el daño pulmonar. De manera tradicional se atribuye al oxígeno y a la ventilación mecánica un papel destacado en el desarrollo de la DBP. En la actualidad, en modelos animales<sup>13,18</sup> se ha demostrado que el oxígeno por sí solo, puede interferir y suprimir la septación del pulmón que se encuentra en el período sacular del desarrollo. También han sido descritos cambios patológicos compatibles con DBP en modelos de ventilación mecánica sin oxígeno<sup>15,19</sup> y en algunos de estos animales previamente tratados con surfactante, la ventilación desencadena una respuesta proinflamatoria, lo que sugiere que cualquier tipo de ventilación mecánica en prematuros puede desencadenar daño pulmonar.

Buscando elementos neonatales precoces que pueden contribuir al desarrollo de la DBP, se ha descrito<sup>20</sup> que en modelos animales de ventilación mecánica de pulmones inmaduros, aparecen inmediatamente granulocitos y que se relacionarían con la intensidad del edema, que es un indicador del daño precoz. La presencia de granulocitos en los alvéolos se asocia a una disminución de los granulocitos circulantes y se ha objetivado que los recién nacidos prematuros que presentan disminución de los granulocitos circulantes a la hora de vida, tienen un riesgo mayor de desarrollar DBP<sup>21,22</sup>.

La inflamación parece clave en el desarrollo de la DBP y factores proinflamatorios, quimiotácticos y neuroquinas precozmente en los espacios aéreos de prematuros venti-

lados<sup>17</sup>. Alguno de estos factores se detectan también en prematuros que han sufrido colonización fetal por *Ureaplasma urealyticum*<sup>23,24</sup>. Parece que estos factores desempeñan un papel clave en la septación y alveolización<sup>14</sup>.

La nutrición tiene también un papel importante en el desarrollo y maduración pulmonar. Se ha constatado que la nutrición inadecuada, en especial en proteínas, puede aumentar la vulnerabilidad al daño producido por oxidantes y puede interferir con el crecimiento pulmonar y síntesis de ADN en prematuros. También se ha demostrado un efecto protector de la vitamina A en el desarrollo de la DBP<sup>25</sup> y se sabe que los recién nacidos prematuros tienen una actividad endógena antioxidante deficiente en el momento del nacimiento. No obstante, el tratamiento con superóxido dismutasa recombinante humana<sup>26,27</sup> no ha demostrado utilidad en la disminución de la DBP, aunque sí parece que durante el primer año de vida de los que presentan esta enfermedad necesitan menos medicación respiratoria<sup>28</sup>.

El cortisol se encuentra bajo en niños que desarrollan DBP y su capacidad de responder al estrés se encuentra prácticamente anulada<sup>29</sup>. Existe algún estudio piloto<sup>30</sup> que muestra que dosis pequeñas de hidrocortisona, administradas inmediatamente al nacimiento y durante los primeros días, aumenta la supervivencia y disminuye la DBP. Tanto los corticoides como la terapia con óxido nítrico<sup>31</sup>, deben ser evaluados en ensayos clínicos porque podrías ser realmente útiles en la prevención y tratamiento de la DBP.

Con los cambios epidemiológicos y patológicos de la DBP, la presentación clínica ha cambiado desde la descripción inicial hecha por Northway et al<sup>2</sup>. En la actualidad, la descripción original sólo se aplica a una minoría de pacientes. Se han utilizado diferentes definiciones para la DBP a lo largo del tiempo. Probablemente la más aceptada y utilizada fue la consensuada en 1979, en donde se definió la DBP como la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida, con la presencia de cambios en la radiografía de tórax<sup>32</sup>. Más adelante otros autores, considerando la diferencia en su forma de presentación clínica, preferían denominarla enfermedad pulmonar crónica (EPC)<sup>33</sup>. Posteriormente, se consideró que los requerimientos de oxígeno a las 36 semanas de gestación era un "predictor" más útil de la morbilidad respiratoria a largo plazo<sup>34</sup>. Esta definición tiene la limitación de que la administración de oxígeno puede variar dependiendo de la práctica clínica de los diferentes centros.

Actualmente y de acuerdo con Jobe y Bancalari<sup>35</sup>, deberíamos continuar manteniendo la nomenclatura de DBP, para diferenciarla de otras múltiples causas de EPC. La "nueva" definición de DBP propuesta por ellos que categoriza la severidad de la DBP teniendo en cuenta las semanas de gestación, parece una propuesta razonable y útil.

## DEFINICIÓN DE LA DBP: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Edad gestacional	< 32	≥ 32
Momento de la valoración	36 semanas de gestación, edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra primero	> 28 días pero < 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero
Tratamiento con O <sub>2</sub> > 21% como mínimo 28 días más		
DBP mínima	Respirando aire ambiente a las 36 semanas de gestación posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes	Respirando aire ambiente a los 56 días posnatal o al alta, lo que ocurra antes
DBP moderada	Necesidades < 30% de O <sub>2</sub> a las 36 semanas de gestación posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes	Necesidades < 30% de O <sub>2</sub> a los 56 días posnatal o al alta, lo que ocurra antes
DBP severa	Necesidades ≥ 30% de O <sub>2</sub> y/o presión positiva (VPP o CPAPN) a las 36 semanas de gestación posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes	Necesidades ≥ 30% de O <sub>2</sub> y/o presión positiva (VPP o CPAPN) a los 56 días posnatal o al alta, lo que ocurra antes

PPV: ventilación con presión positiva; CPAPN: presión nasal positiva continua de la vía aérea.

Jobe and Bancalari. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-9.

## BIBLIOGRAFÍA

- Delivoria-Papadopoulos M, Levison H, Swyer PR. Intermittent positive pressure respiration as a treatment in severe respiratory distress syndrome. Arch Dis Child 1965;40:474-9.
- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;276:357-68.
- Bancalari E, González A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. En: Bland RD, Coalson JJ, editors. Chronic lung disease in early infancy. New York: Marcel Dekker, 2000; p. 41-64.
- Muscudere JG, Muller JBM, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1327-34.
- Jobe AH. An Unknown. Lung Growth and Development after Very Preterm Birth. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1529-30.
- Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. Pediatrics 1999;103:759-65.
- Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996;97:210-5.
- Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, Kellogg RJ. Effect of surfactant on morbidity, mortality and resource use in newborn infants weighing 500-1500 g. N Engl J Med 1994;330:1476-80.
- Soll RF. Surfactant treatment of very premature infant. Biol Neonate 1998;74(Suppl 1):35-42.
- Valls i Soler A, Páramo Andrés S, Fernández-Ruonava B, et al. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento con-

- tra la inmadurez pulmonar en España. *An Pediatr* 2003;58:45-51.
11. Coalson JJ. Pathology of chronic lung disease of early infancy. En: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic lung disease of early infancy*. New York: Marcel Dekker, 2000; p. 85-124.
  12. Abman SH. Bronchopulmonary Dysplasia. "A vascular Hypothesis". *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1755-6.
  13. Coalson JJ, Winter V, DeLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:640-6.
  14. Jobe AH. The new BPD: An arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-3.
  15. Albertine KH, Jones GP, Starcher BC, Bohnsack JF, Davis PL, Cho S, et al. Chronic lung injury in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:945-58.
  16. Yoder BA, Siler-Khodr T, Winter VT, Coalson JJ. High-frequency oscillatory ventilation: Effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1867-76.
  17. Chavolla-Calderón M, Meggan KB, Pérez Fontán J. Bone Marrow Transplantation Reveals an Essential Synergy between Neuronal and Hemopoietic Cell Neurokinin Production in Pulmonary Inflammation (en prensa).
  18. Warner BB, Stuart LA, Papes RA, Wispe JR. Functional and pathological effects of prolonged hyperoxia in neonatal mice. *Am J Physiol* 1998;275:L110-7.
  19. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1333-46.
  20. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol* 1997;83:1307-17.
  21. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000;136:466-72.
  22. Stiskal JA, Dunn MS, Shennan AT, O'Brien KKE, Kelly EN, Koppel RI, et al. Alpha1-proteinase inhibitor therapy for the prevention of chronic lung disease of prematurity: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 1998;101:89-94.
  23. Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1995;73:F1-3.
  24. Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Blyth K, Gilbert GL. Role of *Ureaplasma urealyticum* in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child (Fetal Neonatal Ed)* 1999;81:F162-7.
  25. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants: National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999;340:1962-8.
  26. Davis JM, Rosenfeld WN, Sanders RJ, Gonenne A. Prophylactic effects of recombinant human superoxide dismutase in neonatal lung injury. *J Appl Physiol* 1993;74:2234-41.
  27. Davis J, Rosenfeld W, Parad R. Improved pulmonary outcome at one year corrected age in premature neonates treated with recombinant human superoxide dismutase. *Pediatr Res* 2000;47:395A.
  28. Davis JM, Richter SE, Biswas S, Rosenfeld WN, Parton L, Gewolb IH, et al. Long-term follow-up of premature infants treated with prophylactic, intratracheal recombinant human CuZn superoxide dismutase [In Process Citation]. *J Perinatol* 2000;20:213-6.
  29. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995;95:120-5.
  30. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258-63.
  31. Kinsella J, Walsh W, Bose C, Gerstmann D, Labella J, Sardesai S, et al. Randomized controlled trial of inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxemic respiratory failure. *Lancet* 1999;354:1061-5.
  32. Report of Workshop on Bronchopulmonary Dysplasia; NIH Publication No. 80-1660. Washington, DC: National Institutes of Health, 1979.
  33. Wung JT, Koons AH, Driscoll JM, James LS. Changing incidence of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 95:845-7.
  34. 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;82:527-32.
  35. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.