



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

“Prevalencia de Displasia Broncopulmonar moderada y severa  
en pacientes de la UCIN en el HNP de junio 2019 a junio 2021”

**HNP 2021-03**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO  
UNIVERSITARIO DE ESPECIALISTA EN:**

**NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA :**

Dra. Yaratze Jarquín Sánchez

**ASESORES EXPERTOS**

Dr. Roberto Herrera Torres

Dr. José Luis Vélez Salaz

Dra. Yolanda Roxana Rodríguez Zavala

**COLABORADOR**

M.C. Froylán Eduardo Hernández Lara González

**ASESOR METODOLOGICO**

H. PUEBLA, PUEBLA OCTUBRE 2021





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Le agradezco a mi mami por estar siempre a mi lado. ELLA ES MI MAYOR INSPIRACION, cada título y logro es por ella y para ella.  
A mi hermana por ser mi mayor cómplice.  
A mi amor y compañero de vida por impulsarme y animarme cuando creo rendirme, sus abrazos son los que reinician mi vida.  
A mi mejor amiga que fue mi refugio en Puebla.  
A mis maestros por todas sus enseñanzas.

## GLOSARIO

**DBP** = Displasia broncopulmonar  
**RN**= Recién nacido  
**RNPt** = Recién nacido pretérmino  
**RNPoS**T= Recién nacido posttermino  
**EPM**= Edad posmenstrual  
**SDG**= Semanas de gestación  
**VEU**= Vida extrauterina  
**NICHD**= Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano  
**SpO<sub>2</sub>**= porcentaje de saturación de oxígeno unido a la hemoglobina cuando se mide por oxímetro de pulso  
**FiO<sub>2</sub>**= Fracción inspirada de oxígeno  
**O<sub>2</sub>**= Oxígeno  
**PaCO<sub>2</sub>**= Presión arterial de dióxido de carbono  
**CO<sub>2</sub>**= Dióxido de carbono  
**ROS**= Especies reactivas de oxígeno  
**UCIN**= Unidad de cuidados intensivos neonatales  
**VD**= Ventrículo derecho  
**VI**= Ventrículo izquierdo  
**NO**= Óxido nítrico  
**iNO**=Óxido nítrico inhalado  
**PDE5**=Fosfodiesterasa tipo 5  
**GMPc**= Guanosino-monofosfato cíclico  
**EVP**= Estenosis de la vena pulmonar  
**ECA**= Enzima convertidora de angiotensina  
**EPC**= Enfermedad pulmonar crónica  
**PBN**= Peso bajo al nacimiento  
**PAN**=Peso adecuado al nacimiento  
**PGN**= Peso grande al nacimiento  
**MBPN**= Muy bajo peso al nacer  
**PEBN** = Peso extremadamente bajo al nacer  
**PAEG**= Peso adecuado para la edad gestacional  
**PBEG**= Peso bajo para la edad gestacional  
**PGEG**= Peso grande para la edad gestacional  
**RCIU**= Restricción del crecimiento intrauterino  
**CPIP** = Insuficiencia pulmonar crónica del prematuro  
**RPM**= Ruptura prematura de membranas  
**IL**= Interleucinas  
**PMN**= Polimorfo nucleares  
**GM-CSF**= Factor de crecimiento de granulocitos-monocitos  
**Ang1**=Angiopoyetina 1  
**VEGF**= Factor de crecimiento endotelial vascular  
**TGF**= Factor de crecimiento transformador  
**VNI**= Ventilación no invasiva

**HFNC**= Cánula nasal de alto flujo  
**CPAP**= Presión positiva continua en las vías respiratorias  
**nCPAP**= Presión positiva continua en las vías respiratorias nasal  
**TET**= Tubo endotraqueal  
**NIPPV**= Ventilación con presión positiva no invasiva  
**VAFO**= Ventilación de alta frecuencia oscilatoria  
**mlkgD**= mililitro kilogramo día  
**kcal**= kilocalorías  
**g**= gramos  
**mg**= miligramos  
**Ca<sup>++</sup>**= Calcio  
**Na<sup>+</sup>**= Sodio  
**K<sup>+</sup>**= Potasio  
**ECN**= Enterocolitis necrotizante  
**EHI**= Encefalopatía hipóxico isquémico  
**HIV**= Hemorragia intra ventricular  
**EPO**= Eritropoyetina  
**SIBEN**= Sociedad Iberoamericana de Neonatología  
**HNP**= Hospital para el Niño Poblano  
**PSAP**= Presión sistólica de la arteria pulmonar  
**HAP**= Hipertensión arterial pulmonar  
**HP**= Hipertensión pulmonar  
**PCA**= Persistencia del ducto arterioso  
**CATVP**= Conexión anómala total de venas pulmonares  
**DVSVD**= Doble vía de salida del ventrículo derecho  
**INH**= Inhalado  
**IV**= Intra venoso

## INDICE DE CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS:</b> .....	<b>2</b>
<b>GLOSARIO</b> .....	<b>3</b>
<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>6</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>8</b>
2.1 ANTECEDENTES GENERALES .....	8
2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....	21
<b>3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>47</b>
<b>4 JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>49</b>
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	<b>52</b>
<b>5.1 OBJETIVO GENERAL:</b> .....	<b>52</b>
<b>5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:</b> .....	<b>52</b>
<b>6 HIPÓTESIS</b> .....	<b>53</b>
<b>7 MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>54</b>
<b>7.1 DISEÑO DEL PROYECTO:</b> .....	<b>54</b>
<b>7.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO</b> .....	<b>54</b>
<b>7.3 TIPO DE MUESTRA</b> .....	<b>54</b>
<b>7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	<b>55</b>
<b>7.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b> .....	<b>55</b>
<b>8 RESULTADOS</b> .....	<b>64</b>
<b>9 DISCUSIÓN</b> .....	<b>86</b>
<b>10 CONCLUSIONES</b> .....	<b>92</b>
<b>11 RECURSOS</b> .....	<b>93</b>
<b>11.1 HUMANOS:</b> .....	<b>93</b>
<b>11.2 MATERIALES</b> .....	<b>93</b>
<b>12 FINANCIAMIENTO</b> .....	<b>93</b>
<b>13 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>94</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>95</b>

## 1. RESUMEN

### *“CUAL ES LA PREVALENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR MODERADA Y SEVERA EN PACIENTES DE LA UCIN DEL HNP DE JUNIO 2019 A JUNIO 2021”*

**INTRODUCCIÓN:** La displasia broncopulmonar, también conocida como enfermedad pulmonar crónica; mayormente estudiada en recién nacidos prematuros con un efecto de por vida para el bienestar respiratorio que requirieron soporte ventilatorio prolongado, a esta se conoce como la forma “clásica”, con el avance de los cuidados respiratorios neonatales aparece la denominada “nueva” displasia broncopulmonar. Los consensos sobre la definición, NICHD 2018 y SIBEN 2020 la clasifican en grados (Leve, moderada y severa). Representa una causa importante de morbilidad entre los sobrevivientes en la UCIN con incremento en su mortalidad por insuficiencia cardio-pulmonar crónica, larga estancia hospitalaria, afección del crecimiento y del neurodesarrollo. Se ha sugerido que la creciente prevalencia está relacionada con el aumento de la supervivencia. La gravedad y la progresión de la enfermedad relacionadas con una variedad de factores que interfieren en el desarrollo pulmonar. Actualmente con terapias preventivas para reducir la prevalencia y una vez establecida con intervenciones farmacológicas múltiples con poco impacto, siendo la mejor la preventiva.

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de Displasia broncopulmonar moderada y severa en neonatos de la UCIN del HNP del 1 de junio 2019 al 1 de junio 2021.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio no experimental, observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retrolectivo, unidireccional, unicéntrico, de revisión. Se realizó en recién nacidos pretérmino y de término de 28-56 días de vida que

ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital para el niño Poblano. Se excluyó pacientes con expediente incompleto.

**RESULTADOS:** Se tomaron 20 pacientes que cumplieron con el diagnóstico operacional de displasia broncopulmonar moderada y severa. Se reportó una prevalencia de displasia broncopulmonar moderada y severa del 5.2%, con una prevalencia global del 19.1% en nuestra unidad hospitalaria.

**CONCLUSIONES:** En este estudio se concluyó que los pacientes con prevalencia de displasia broncopulmonar predominó la forma moderada en un 75%, con una estancia hospitalaria en promedio de 53.2 días, sin predominio de sexo, con predominio en un 85% con peso bajo al nacimiento, con factor de riesgo prenatal predominante las infecciones maternas en un 80% y el factor de riesgo postnatal en un 100% el uso de oxígeno complementario con un soporte respiratorio en los primeros 14 a 21 días de vida en un 100%. La terapia preventiva más utilizada fue la restricción hídrica.



## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 ANTECEDENTES GENERALES

La displasia broncopulmonar (DBP), descrita por primera vez por William Northway en 1967, en recién nacidos (RN) prematuros, cuando la media de gestación de los RN con DBP era de 34 semanas de edad posmenstrual (EPM), se caracterizó por un síndrome de dificultad respiratoria después de un soporte ventilatorio prolongado. Afecta aproximadamente a la mitad de todos los RN que nacen con un peso menor a 1000 gramos, tiene un origen multifactorial que interfiere en el desarrollo normal del árbol respiratorio inferior, se caracteriza por un menor número de alvéolos, más grandes y con desarrollo capilar pulmonar deteriorado (arterias pulmonares muy muscularizadas); teniendo además falta de factor tensoactivo, mecanismos antioxidantes menos desarrollados, factor C de crecimiento endotelial vascular insuficiente (importante para el desarrollo linfático); contribuyendo a una homeostasis anormal de líquido pulmonar con edema intersticial, llevando a más inflamación con mecanismos de reparación aberrantes, afectando negativamente el desarrollo pulmonar (tanto alveolar como vascular), conduciendo a insuficiencia respiratoria crónica y un requerimiento prolongado de oxígeno.<sup>1,2,3,4,5, Tabla1</sup>

Tabla 1. Etapas de DBP descritas por Northway et al. en 1967.<sup>15</sup>

ETAPAS DE DBP	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	HISTOPATOLOGÍA (Hallazgos más significativos).
ESTADIO I (Síndrome de dificultad respiratoria aguda (2-3 días).	Patrón granular generalizado, broncograma aérea.	Membrana hialina, atelectasia, dilatación linfática, disminución de células ciliadas con metaplasia y necrosis de la mucosa bronquial
ESTADIO II (Período de regeneración 4-10 días).	Pulmones blancos sin bordes cardíacos visibles.	Membranas hialinas persistentes, necrosis del epitelio alveolar y bronquiolos junto con reparación del epitelio. Engrosamiento focal de las membranas basales capilares.
ESTADIO III (Transición a enfermedad crónica 10-20 días).	Pequeñas áreas redondeadas de radiolucidez en ambos pulmones que coexisten con áreas de densidad irregular. Sin signos de cardiomegalia y sin broncograma aéreo.	Disminución de las membranas hialinas. Lesión persistente del epitelio alveolar, secreción mucosa. exudación moderada de macrófagos e histiocitos alveolares. Engrosamiento focal en la membrana basal.
ESTADIO IV (Enfermedad crónica más allá de 1 mes)	Agrandamiento de las áreas redondeadas descritas en el estadio III. Áreas de densidad irregular más delgadas que en la cardiomegalia en estadio III. Cardiomegalia.	Mayor número de macrófagos, histiocitos, células espumosas, fibrosis, metaplasia con desprendimiento de células mucosas, separación marcada de los capilares del epitelio alveolar. Signos tempranos de hipertensión pulmonar (por ejemplo, hipertrofia medial).

Anteriormente, la DBP ocurría en prematuros de mayor edad gestacional, ya que la sobrevida de los más inmaduros era muy baja; a esa displasia se le denominó la forma “clásica”. Con el avance en los cuidados respiratorios neonatales, la mayor utilización de corticoides prenatales y la terapia con surfactante exógeno postnatal (era post surfactante), a principios de los años setenta y principios de los noventa, respectivamente, permitió la supervivencia de los RN extremadamente prematuros con aumento de la sobrevida, la denominada “nueva” DBP, acuñada por Jobe y Bancalari en 1999, sustentada actualmente por el Instituto de Salud Infantil y Desarrollo Humano, que se define como el requisito de al menos 28 días de oxígeno suplementario y requerido a las 36 semanas de edad posmenstrual, esto atribuido a que nacen con pulmones en la etapa de desarrollo canalicular tardía o sacular temprana con un mal desarrollo pulmonar y disminución de la alveolarización, cambiando la fisiopatología subyacente de la DBP, mostrando menos alvéolos con menos fibrosis y una enfermedad general más difusa del parénquima pulmonar,

secundario a un proceso inflamatorio crónico después del SDR (síndrome de dificultad respiratoria). En el 2001, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) publicó un consenso sobre la definición de DBP que refleja los cambios en la fisiopatología y el tratamiento de la DBP a lo largo del tiempo (Tabla 2), la clasificación tiene múltiples dificultades, el rango objetivo no estandarizado de SpO2 (porcentaje de saturación de oxígeno unido a la hemoglobina cuando se mide por oxímetro de pulso) utilizado para determinar la prescripción de oxígeno suplementario, conduciendo a diferencias globales en las políticas de descripción de oxígeno.<sup>1,2,5,6, Tabla 2</sup>

Tabla 2. Criterios de NICHD 2001 para la presencia y gravedad de la DBP <sup>15</sup>

Requerimiento previo para DBP (cualquier gravedad) EG: (wPMA) y tiempo de evolución	GRAVEDAD DE LA DBP		
	LEVE	MODERADA	SEVERA
< 32 antes de las 36 PMA o alta domiciliaria	FiO2= 0.21	0.21 > FiO2< 0.30	FiO2= 0.30 y/o presión positiva (VPP o CPAP nasal).
>32 >28 días, pero <56 o alta domiciliaria	FiO2= 0.21	0.21 > FiO2< 0.30	FiO2= 0.30 y/o presión positiva (VPP o CPAP nasal).

PMA, edad posmenstrual; PNA, edad posnatal; FiO2, fracción inspirada de oxígeno; VPP, ventilación con presión positiva; CPAP, presión positiva continua en la vía respiratoria.

La definición de DBP ha evolucionado de una basada solamente en la duración de Oxígeno (edad posnatal de 28 días o edad posmenstrual de 36 semanas o al alta). La primera definición incluye una clasificación de grados de severidad, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano propuso también esta definición de consenso que incluye tres niveles de gravedad: leve, moderada, severo/grave.<sup>1,2,3,5,7, Tabla 1, Tabla 3</sup>

Tabla 3. Grados de severidad según edad postnatal, necesidad de oxígeno y edad gestacional al nacer. BANCALARI 2001/NICHD 2018/ SIBEN 2020<sup>1,20,26</sup>

GRADO-SEVERIDAD	NECESIDAD DE O <sub>2</sub> SEGÚN EDAD GESTACIONAL AL NACER
1.- Leve	<p><u>RNpt &lt; 32 semanas al nacer</u>: Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días, pero en <b>aire ambiente</b> a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><u>RNpt &gt; 32 semanas al nacer</u>: Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes.</p>
2.- Moderado	<p><u>RNpt &lt; 32 semanas al nacer</u>: Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días y <b>FiO<sub>2</sub> &lt; 0.3</b> a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><u>RNpt &gt; 32 semanas al nacer</u>: Necesidad de FiO<sub>2</sub> &lt; 0.3 a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes.</p>
3.- Severo	<p><u>RNpt &lt; 32 semanas al nacer</u>: Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días y <b>FiO<sub>2</sub> &gt;0.3 y/o CPAP nasal o ventilación mecánica</b> a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><u>RNpt &gt; 32 semanas al nacer</u>: Necesidad de FiO<sub>2</sub> &gt;0.3 a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes.</p>

La definición de **DBP “Fisiológica”** descrita por Walsh y colegas en 2003, realizada con las pruebas de reducción de FiO<sub>2</sub> (Fracción inspirada de oxígeno); si tenían una saturación de oxígeno < 90% dentro de los 60 minutos de una “prueba de provocación con aire ambiente”, el valor de corte de SpO<sub>2</sub> para aprobar la prueba se estableció en >90%, sin embargo, los niveles normales de SpO<sub>2</sub> en RN sanos son > 94%. Se emplea en RNpt que están recibiendo O<sub>2</sub> (Oxígeno) suplementario en la semana 36 posmenstrual, clasificando la gravedad de la DBP según la necesidad de O<sub>2</sub>.<sup>1,5,7,8,9,10, Tabla 4</sup>

Tabla 4. Clasificación según definición fisiológica y prueba de reducción del oxígeno <sup>1,20</sup>

CLASIFICACIÓN SEGÚN DEFINICIÓN FISIOLÓGICA Y PRUEBA DE REDUCCIÓN DEL OXIGENO	
1.- Fisiológica leve	<p><u>RNpt &lt; 32 semanas al nacer</u>: Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días, pero en <b>aire ambiente</b> SpO<sub>2</sub> &gt; 90% a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><u>RNpt &gt; 32 semanas al nacer</u>: Igual, pero a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes.</p>
2.- Fisiológica moderado	<p><u>RNpt &lt; 32 semanas al nacer</u>: Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días y necesidad documentada de <b>FiO<sub>2</sub> &lt; 0.3</b> basada en el fallo para mantener SpO<sub>2</sub> &gt; 90% en la prueba de reducción de oxígeno a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><u>RNpt &gt; 32 semanas al nacer</u>: Igual, pero a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes.</p>

3.- Fisiológica severo	<u>RNpt &lt; 32 semanas al nacer:</u> Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario > 28 días y necesidad documentada de <b>CPAP nasal o ventilación mecánica o FiO<sub>2</sub> &gt; 0.3</b> basada en el fallo para mantener SpO <sub>2</sub> > 90% en la prueba de reducción de oxígeno a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes. <u>RNpt &gt; 32 semanas al nacer:</u> Igual, pero a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes.
---------------------------	---

Se define como **DBP “grave” (severa)** por los Institutos nacionales de salud (NIH) RN < 32 SDG (semanas de gestación), que necesita oxígeno suplementario durante > 28 días y mas del 30% de FiO<sub>2</sub> y/o soporte de presión positiva a las 36 semanas de edad posmenstrual, esta a la vez clasificada en dos fenotipos: La DBP **“tipo 1”** puede requerir ventilación mecánica, pero puede liberarse a presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) o cánula nasal de alto flujo a las 36 semanas de edad pos menstruales; la DBP **“tipo 2”**, estos nacen típicamente <27 semanas de edad gestacional y aún requieren ventilación mecánica a las 36 semanas posmenstruales.<sup>2,3,5,6,10,11,12</sup>

Isayama y colaboradores (estudio retrospectivo en la Red Neonatal Canadiense) buscan identificar la definición óptima de DBP que mejor prediga los resultados respiratorios y del desarrollo neurológico en prematuros, definiendo a la DBP mediante el uso de oxígeno y/o soporte respiratorio con presión positiva, proponiendo aplicarla a las 40 semanas de edad posmenstrual en lugar de las 36 semanas de edad posmenstrual. Recientemente Jensen y colegas definieron a la DBP a través de un enfoque en la morbilidad, con RN que utilizaron oxígeno con cánulas nasales de alto flujo (2 L/min) o presión positiva no invasiva a las 36 semanas de edad posmenstrual nombrándola como DBP grado 2, los RN que recibieron ventilación mecánica invasiva a las 36 semanas postmenstrual se nombró DBP grado 3, esto independiente del grado de suplementación con oxígeno.<sup>2,5,7,15</sup>

En un resumen del taller de 2016 del NICHD sobre DBP (el panel del taller propuso una nueva revisión de la definición de DBP en abril del 2018), la nueva definición propuesta ya no incluye la evaluación del uso de oxígeno durante 28 días antes de las 36 semanas de edad posmenstrual y enfatiza los nuevos modos de soporte respiratorio no invasivo, incluida la cánula nasal, los hallazgos anormales de la radiografía de tórax se incluyen nuevamente en la definición y remplazan la terminología de DBP de leve, moderada y grave por los grados I,II,III (aun no aceptado); la clasificación depende de la cantidad de oxígeno que reciben los RN durante al menos tres días consecutivos alrededor de las 36 semanas de edad posmenstrual (PMA), el tipo de soporte asistido y también los flujos de gas de cánula nasal suplementaria cuando se usa.<sup>13,14,Tabla 5</sup>

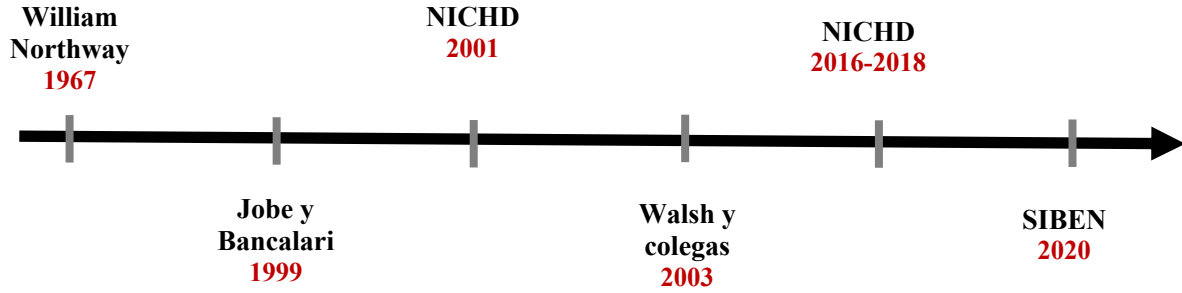
Tabla 5. Criterios de DBP del NICHD 2001, revisión abril del 2018.<sup>15</sup>

GRADOS	GRADOS DE GRAVEDAD DE DBP			
	I	II	III	IIIA
VPP invasivo	-	o.21	>0.21	>0.21
nCPAP, NIPPV o Cánula nasal >3 L/min.	0.21	>0.21 pero <0.30	>0.30	Muerte prematura (entre 14 días PNA Y 36 PMA) debido a enfermedad pulmonar parenquimatosa persistente e insuficiencia respiratoria no atribuible a otras enfermedades neonatales.
Cánula nasal: flujo de 1 L/min < 3 L/min	>0.21 pero <0.30	>0.30		
Flujo de cánula nasal >3 L/min	>0.21 pero <0.70	>0.30		
Campana de O2	>0.21 pero <0.30	>0.30		

PMA, edad posmenstrual; PNA, edad posnatal; FiO2, fracción inspirada de oxígeno; VPP, ventilación con presión positiva; nCPAP, presión positiva continua nasal en la vía respiratoria, NIPPV, ventilación con presión positiva no invasiva.

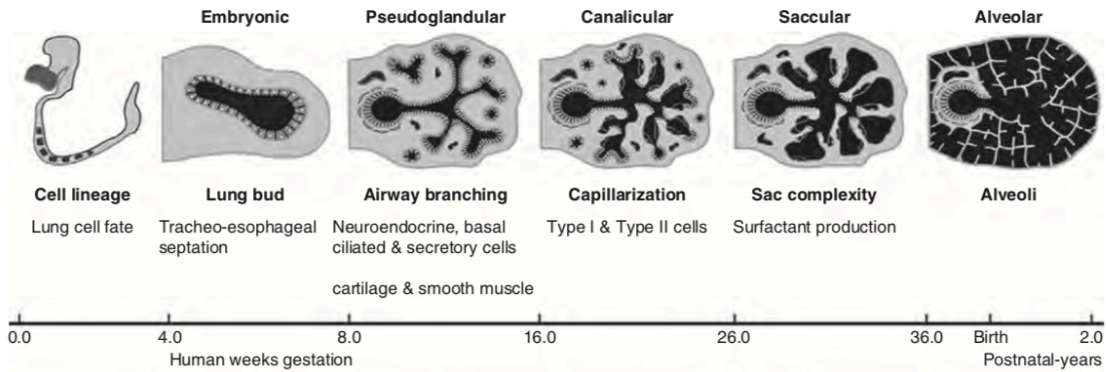
Todas estas definiciones tienen sus limitaciones y defectos ya que están en constante cambio obstaculizando la evaluación comparativa clínica, ya que se interpretan y aplican de manera inconsistente, y definen la DBP y su gravedad mediante tratamientos no estandarizados en lugar de evaluación independiente de estructura o función.

Figura 1. Cronograma de revisiones importantes en la definición de DBP (Tomado y adaptado de Benjamin S. 2019). \*15



El desarrollo pulmonar incluye las etapas embrionarias, pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar; el crecimiento y la diferenciación alveolar deben continuar después del nacimiento. Un parto extremadamente prematuro puede afectar significativamente la alveolarización y el crecimiento normal de los pulmones, incluso sin exposición a oxígeno suplementario o ventilación mecánica, respirar aire de la habitación da como resultado una exposición de oxígeno significativamente mayor al pulmón en desarrollo en comparación con la que se encuentra en el útero.<sup>15, Figura 2</sup>

Figura 2. Etapas del desarrollo pulmonar (Tomado y adaptado de Avery 2018).



Los **fenotipos de DBP** son un elemento clave; el término “fenotipo” se usa para describir características observables que varían entre individuos con la misma enfermedad, siendo relevante por que esta enfermedad (DBP) se define por la presencia de terapias utilizadas para tratar una amplia gama de procesos fisiopatológicos. Curiosamente, el espectro de fenotipos de DBP ha evolucionado con el tiempo. La histología de los fenotipos más leves se caracteriza por un patrón homogéneo de hiperinsuflación mínima, menos alvéolos, más grandes y con menos fibrosis; el fenotipo moderado típicamente ha interrumpido el desarrollo de los sáculos alveolares, las vías respiratorias y la vasculatura pulmonar; los fenotipos graves tienen un cuadro más heterogéneo con alvéolos aún más grandes y menos, lo que sugiere una interrupción de la tabicación alveolar, lo que resulta en una superficie reducida para el intercambio de gases en los pulmones, una vasculatura hiperconstrictora que compromete aún más el intercambio de gases y una síntesis alterada de surfactante, lo que favorece más hiperinsuflación y mayores áreas de atelectasia que lleva a hiperplasia (fibrosis). Un subconjunto aún más pequeño con enfermedad muy grave ha alterado el desarrollo microvascular con hipertensión pulmonar relacionada con la DBP. Entonces, si bien la fisiopatología de la DBP depende en gran medida de la edad gestacional, una mejor comprensión y precisión en la definición de los fenotipos y el uso de determinantes prenatales específicos o posnatales para evaluar el riesgo, mejorará la evaluación clínica, mejorando el uso de terapias farmacológicas actualmente disponibles y el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>2,3,5,10,12,13,16</sup>

El cuadro clínico se distingue en dos fases. La **fase aguda** sin características propias, la **fase crónica** donde ya se estableció la alteración en la función y



estructura pulmonar manifestándose con dependencia absoluta y persistente de oxígeno, agregándose taquicardia, taquipnea, retracción, tiraje intercostal, aleteo nasal, hipoxemia, desaturación e hipercapnia; las sibilancias y los estertores pueden estar o no presentes. Los Recién nacidos con formas moderadas a severas presentan irritabilidad, dificultad para alimentarse, patrón de sueño irregular, se interrumpe o falla el crecimiento, episodios de cianosis recurrente que puede llegar a la hipertensión pulmonar. <sup>1,2,12,17</sup>

Radiográficamente es variable, ya que los cambios radiológicos pulmonares no sugieren un patrón estricto, no siempre se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad y depende de la etapa en la que se encuentre, en **fases iniciales** hay leve opacidad difusa, uniforme en ambos campos pulmonares, en **etapas tardías** encontramos hiper-expansión, lesiones compatibles con fibrosis y quistes pulmonares que reflejan ausencia de parénquima pulmonar, la enfermedad homogénea tiene una nebulosidad uniforme difusa en la radiografía de tórax, compatible con menos alveolos y más grandes; la enfermedad heterogénea tiene áreas alternas de hiperinsuflación, atelectasia y fibrosis; la patogenia de la enfermedad tiene su base en alteraciones secundarias a distensión prolongada con soporte estromal débil, implicando estrechamiento o colapso de las vías respiratorias en cualquier lugar desde tráquea subglótica hasta los bronquiolos distales y puede ser fija (estenosis), dinámica (traqueobronquiomalacia) o reactiva (broncoconstricción).<sup>1, 2,15,18</sup>

La DBP grave es una enfermedad heterogénea que se desarrolla principalmente en prematuros con presentaciones fenotípicas variables; NO hay dos pacientes

iguales. Estos pacientes (los clasificados como moderada y severa) se benefician de una evaluación integral, multisistémica, multidisciplinaria y de un tratamiento individualizado.<sup>1,2</sup> Las características asociadas a la DBP incluyen resistencia vascular pulmonar elevada (RVP) con hipertrofia y disfunción del ventrículo derecho (VD), manifestándose clínicamente como una mayor necesidad de soporte respiratorio y labilidad en la oxigenación. Es común en estos pacientes principalmente en los de clasificación moderada a grave que desarrollan **hipertensión pulmonar (HP)** enfermedad pulmonar infantil caracterizada por angiogénesis aberrante (disminución de los vasos sanguíneos pulmonares, disfunción de las células endoteliales y aumento de la remodelación de las arterias pulmonares) y resolución alterada de la lesión pulmonar, desarrollándose al principio o al final del curso posnatal, no está claro si la hipertensión pulmonar es un marcador de DBP más grave o si contribuye directamente a peores resultados, sin embargo la hipertensión temprana ( a los 10-14 VEU) se ha asociado con DBP moderada/grave o muerte a las 36 de edad posmenstrual, teniendo más probabilidades de recibir  $FiO_2 > 0.3$  y de requerir  $> 7$  días de ventilación invasiva a los 10 días de vida; cuando se detecta la hipertensión pulmonar parece aumentar el riesgo de muerte en los lactantes con DBP y se necesitan más estudios para identificarlos. Se han informado como factores de riesgo de HP en neonatos los RN pequeños para la edad gestacional, oligohidramnios, corioamnionitis, obesidad materna, diabetes, asma y la ingesta selectiva de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo.<sup>2,5,9,13,19</sup> **La evaluación ecocardiografica** integral es óptima para valorar la **hipertensión pulmonar**, no es el estándar de oro en comparación con el

cateterismo cardíaco, no obstante opiniones de expertos han respaldado la ecocardiografía como una herramienta confiable para el diagnóstico de HP, a pesar de las limitaciones, sigue siendo la opción más factible y ampliamente utilizada para el cribado de HP. Los criterios ecocardiográficos son lagunas en el conocimiento, encomendándose la realización a los 10-14 días de VEU y un control a las 36 semanas de edad posmenstrual (EPM), es posible que algunos RN con DBP desarrollen HP después de 36 semanas EPM, la media de edad informada para el diagnóstico de DBP e HP es de 4.5 meses. Algunos expertos han recomendado el cribado universal de HP en lactantes extremadamente prematuros con enfermedad respiratoria grave o lactantes con DBP moderada a grave; sin embargo, no se ha determinado el momento óptimo para el cribado, se ha sugerido un papel de la hipoxia crónica o intermitente en el desarrollo de HP entre los lactantes con DBP después del alta de una UCIN. Se desconoce si el reconocimiento y la intervención temprana para tratar la HP pueda disminuir la incidencia y prevalencia de resultados adversos de la DBP. Se necesita más investigaciones para determinar el momento óptimo para la detección de la HP y para evaluar los beneficios potenciales del tratamiento de la HP temprana. Se valora el rendimiento del VD y la capacidad de respuesta a la terapia vasodilatadora pulmonar, estudios prospectivos recientes indican que la evidencia ecocardiografica temprana de enfermedad vascular pulmonar y la necesidad de ventilación mecánica a los 7 días de vida están fuertemente asociados con el desarrollo de DBP. La producción endógena de óxido nítrico es necesaria para reducir las enfermedades alveolares y vasculares, numerosos datos de modelos animales confirmaron que el NO o iNO exógeno promueve la angiogénesis pulmonar y reduce la inflamación, oxidación, estrés y

apoptosis. **Los vasodilatadores** pulmonares de rutina como el óxido nítrico inhalado (iNO) y el Sildenafil (el bosentán y el teprostín se usan clínicamente pero no se han estudiado), un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE<sub>5</sub>) enzima que actúa específicamente sobre el guanosino-monofosfato cíclico (GMPc), dando lugar a vasodilatación, mejorando la oxigenación en la HP sin producir hipotensión, se administra fácilmente por vía enteral y se tolera bien, pero los datos clínicos son limitados con respecto a su eficacia para la HP asociada a DBP; la autoridad europea de medicamentos aprobó el uso crónico de Sildenafil, dosis recomendadas (0.5-3 mg/kg/día hasta un máximo 8 mg/kg/día), pero la administración de alimentos y medicamentos de EE.UU. no la recomienda en niños de 1 a 17 años; se utilizan para la hipertensión pulmonar crónica, aunque ninguno de los dos (iNO y Sildenafil) han sido aprobados, concluyendo que esta enfermedad carece de terapias específicas, haciendo hincapié en la necesidad de realizar investigaciones. La profilaxis precoz o de rescate del óxido nítrico inhalado en RN prematuros con insuficiencia respiratoria no redujeron la DBP. Una evolución clínica incesante, la falta de respuesta a los diuréticos y la ausencia de mejoría o deterioro con vasodilatadores pulmonares como el NO o el Sildenafil deben suscitar sospecha de Hipertensión pulmonar o enfermedad funcional del VI. La DBP también puede ir acompañada de estenosis de la vena pulmonar (EVP), que evoluciona gradualmente y que altera el flujo de salida, consecuencia de un corazón inmaduro expuesto a condiciones de carga anormal con aumento en el retorno venoso pulmonar junto con estímulo inflamatorio de la ventilación mecánica y desequilibrio en los vasodilatadores pulmonares (NO y prostaciclina) con vasoconstrictores

pulmonares ( endotelina-1 y angiotensina-II) todo debido a mayor constricción mediada por endotelina y una disminución del vasodilatador.<sup>1,2,9,10,13,14,20,21</sup>

La hipertensión sistémica se identifica en hasta el 50% de los pacientes con DBP durante el primer año de edad, se ha asociado con una mayor duración de las necesidades de asistencia respiratoria y estancia hospitalaria, así como mayor mortalidad. La terapia con Captopril (Inhibidor de la ECA) se vio mejoría clínica significativa en el ecocardiograma de control con disminución del percentil 99 a la 50-95 después de 5 semanas de tratamiento, así como reducción del grosor de la íntima aórtica (mejora de la función endotelial) y una mejor función del VI, este tratamiento debe considerarse en casos seleccionados que no responden a la terapia convencional con vasodilatadores pulmonares o diuréticos.<sup>2,10,22</sup>

## 2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

A nivel mundial, 15 millones de RN nacen prematuros cada año, lo que representa 1 de cada 10 nacidos vivos. Los RN extremadamente prematuros (nacidos antes de las 28 semanas de gestación) son los más vulnerables, complicados con mayor frecuencia por la enfermedad pulmonar crónica, se estima que de 10 000 a 15 000 RN prematuros por año desarrollan DBP solo en los Estados Unidos, la mayoría en su forma leve a moderada de DBP. Utilizando datos de la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shiver, los investigadores han estimado que hasta el 16%-40% de los RN con un peso < 1000 gramos desarrollan DBP grave.<sup>1,2,3,4,10,11,13,17,18,20,23</sup>

La DBP, también conocida como enfermedad pulmonar crónica (EPC)<sup>15</sup>; afección respiratoria de predominio en prematuros con efecto de por vida para el bienestar respiratorio, tiene una amplia severidad, la mas grave tiene antecedente de una necesidad elevada de oxígeno y/o ventilación mecánica desde el nacimiento.<sup>1, 2,3,11,12,15,24</sup>

La DBP continúa representando una causa importante de morbilidad entre los sobrevivientes de prematuridad severa en la UCIN, asociándose con incremento en la mortalidad por insuficiencia cardio-pulmonar crónica, largas estancias hospitalarias (hospitalizados después de las 50 semanas de edad posmenstrual), afección del crecimiento y del neurodesarrollo. Se ha sugerido que la creciente prevalencia de DBP a lo largo de las décadas está relacionada con el aumento de la supervivencia de los lactantes de peso extremadamente bajo al nacer; con aproximadamente un 20% de prevalencia de DBP a las 36 semanas en lactantes

de muy bajo peso al nacer (MBPN) y alrededor del 30% en RN con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW). En un estudio de 1986 al 2002 y del 2002 al 2012 (26 años) en Brindisi evaluaron la tasa de supervivencia y prevalencia de DBP en RN extremadamente prematuros con bajo peso para la edad gestacional, con dependencia de oxígeno > 28 días o > 36 semanas de edad posmenstrual, utilizaron variables que incluyeron edad gestacional, peso al nacer, tiempo de intubación, horas de oxígeno administrado, nCPAP y uso de tensoactivo, encontrando que la tasa de supervivencia de los lactantes examinados mejoró drásticamente del 42.3% al 72.6% mientras que la prevalencia no fue estadísticamente significativos (30.5% frente a 39.3%) y la gravedad de la DBP no fue significativa. Se concluye que un aumento significativo de la supervivencia no está necesariamente asociado con una diferencia significativa en la prevalencia de la DBP en los RN con extremadamente bajo peso al nacer. Aunque la gravedad de la DBP puede haber mejorado, su prevalencia se ha mantenido estable en un 40% durante la última década para los RN prematuros nacidos antes de las 29 semanas de gestación, ya que son los que actualmente se estudian ampliamente. La evidencia emergente parece mostrar que las técnicas de ventilación no invasiva suaves, en particular la presión positiva continua en las vías respiratorias (nCPAP) junto con los niveles bajos de FiO<sub>2</sub> (<45%) pueden reducir el barotrauma y el volutrauma incluso en lactantes con peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) disminuyendo así el riesgo de DBP, por lo tanto independientemente del periodo de tiempo, un mayor requerimiento de oxígeno combinado con una intubación traqueal más prolongada y ventilación asistida son predictores más significativos para la DBP que menor edad gestacional y peso al nacer pero sin cambios

significativos en la prevalencia, lo único que se ha demostrado significativamente que el tratamiento precoz de los RN con PEBN con tratamiento con surfactante seguido de nCPAP en el momento del parto se asocia con reducciones en la incidencia, prevalencia y gravedad de la DBP, como consecuencia, el uso predominante de concentraciones bajas de FiO<sub>2</sub> y nCPAP probablemente pueda explicar, al menos parcialmente, la reducción de la prevalencia de DBP en las UCIN. Los avances para disminuir la prevalencia de DBP se deben a nuevas formas de modalidades ventilatorias menos invasivas.<sup>4,10,25,26</sup>

La gravedad y la progresión de la enfermedad son bastante complejas y están relacionadas con una variedad de factores que interfieren o promueven el crecimiento y desarrollo de los pulmones. Estudios epidemiológicos recientes han demostrado que el riesgo de DBP e Insuficiencia pulmonar crónica del prematuro (CPIP) en el primer año de vida se establece firmemente a los pocos días del nacimiento. La DBP es una enfermedad pulmonar crónica de lactantes de predominio en prematuros, multisistémica, de etiología multifactorial (sigue sin estar clara), con factores de riesgo **prenatales**, **perinatales** y **posnatales** que afectan el desarrollo de un pulmón inmaduro, alterándose la morfogénesis del pulmón con reparación aberrante, conllevando alteraciones en el intercambio de gases en capilares entre alvéolos, conduciendo a las características patológicas y clínicas de la DBP. <sup>1,3,5,9,12,13,17,25, Figura 3</sup>

Los factores de riesgo conocidos incluyen sexo masculino, corioamnionitis (inflamación) y preeclampsia (complicaciones del embarazo mediadas por la disfunción placentaria) y se asocian con DBP de moderada a grave. Se ha



demostrado una fuerte asociación entre: el menor peso al nacer, sexo masculino, tratamiento con surfactante, transfusiones de sangre y soporte respiratorio en los primeros 14-21 días después del nacimiento prediciendo DBP moderada/grave con alta sensibilidad y especificidad. <sup>2,3,5,12,13,26</sup> Figura 3

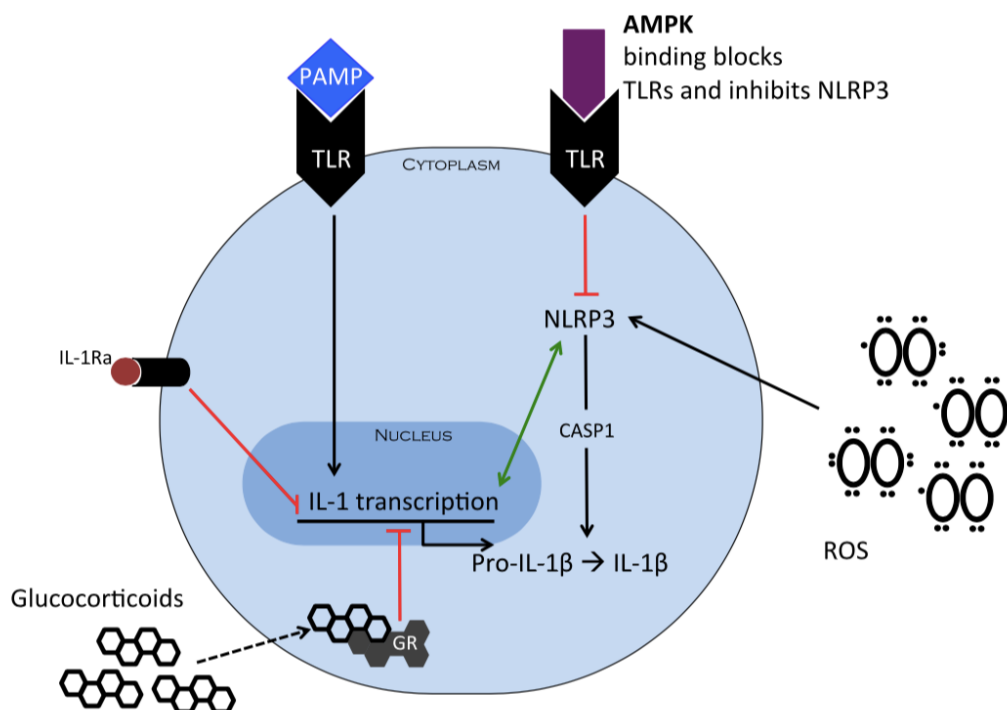
Entre los factores prenatales relacionados encontramos: la **inflamación e infección fetal**; la corioamnionitis (inflamación del corion y el amnios), se clasifica comúnmente como clínica o histológica: la corioamnionitis clínica se diagnostica antes del parto, cuando las mujeres presentan síntomas que incluyen fiebre, útero sensible y ruptura prematura de membranas (RPM) con salida de líquido purulento; la corioamnionitis histológica es más común que la clínica, pero puede no diagnosticarse por que se requiere un examen histológico posparto de la placenta, encontrándose en un 30 y un 70% de los partos prematuros con RPM y trabajo de parto espontáneo, se caracteriza por altas concentraciones de citosinas proinflamatorias en el líquido amniótico; la infección por *Ureaplasma* se sugiere como patogenia de la DBP, aun en debate. <sup>1,2,5,12,13,17</sup> La **restricción del crecimiento** o los déficits nutricionales son factor de riesgo independiente para desarrollar DBP, por un deficiente crecimiento de la vía respiratoria terminal, del desarrollo vascular pulmonar y las unidades que se encargan del intercambio de gases, así como disminución en la expresión del surfactante aunada a su respuesta inflamatoria aumentada. <sup>1,4,5,11,12</sup> EL **parto prematuro** afecta directa o indirectamente la salud pulmonar, la prematuridad se ha identificado como el principal factor de riesgo para desarrollar DBP, con un incremento mayor en aquellos que requieren ventilación asistida (predicador más importante de DBP moderada/grave) “ENSAYO NICH”<sup>3</sup>. <sup>1,2,3,4,5</sup> El **tabaquismo materno** durante el

embarazo aumentó las probabilidades de tener un RN con DBP moderada a grave por aumento de las citosinas inflamatorias, función placentaria alterada con impacto directo en el desarrollo pulmonar, alterándose la estructura y función pulmonar. Los **factores genéticos** influyen en la susceptibilidad, causando gran parte de la variación en el riesgo y severidad de la DBP. La interacción entre genes y ambiente se conoce como EPIGENÉTICA. Concluyendo que la prematuridad extrema, el peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) asociado con un pulmón pequeño y poco desarrollado son factores de riesgo obvios para la DBP. <sup>1, 2,5,12,13</sup>

Entre los factores postnatales o extrínsecos son debidos principalmente al daño producido por: 1) El oxígeno suplementario es una terapia, necesaria y fundamental para corregir la hipoxemia en los RN prematuros; sin embargo, el estrés oxidativo: **Especies reactivas de oxígeno (ROS)**, metabolitos citotóxicos, y/o **radicales libres** de oxígeno, promueven la inflamación y la muerte de las células epiteliales, lesionando a los ácidos nucleicos, lípidos, proteínas y carbohidratos a través de la escisión y por tanto la activación de la caspasa-1, provocando alteración en la remodelación estructural del pulmón superándose al sistema antioxidante, contribuyendo a la DBP y la HP. Concentraciones elevadas de oxígeno ( $FiO_2$ ), el tiempo de exposición, el oxígeno acumulado en RN Pt de extremada baja edad gestacional predicen la DBP, su patogenia incluye muerte de células epiteliales y endoteliales, inflamación, deterioro de la función de la mitocondria y un número reducido de células progenitoras. 2) La **ventilación mecánica** identificado entre las principales causas, favorece barotrauma, volutrauma y biotrauma provocando hiperinsuflación e inflamación esto secundario a un influjo de neutrófilos y macrófagos en los alvéolos, estas células producen citosinas (IL-1b, IL-6 e IL-8) que

interrumpen el desarrollo pulmonar y lesionan el bronquio, se activa la vía de la señalización inflamatoria alterando con ello las vías implicadas en la alveolarización; agregándose disminución de la producción de tensoactivo de novo, mayor degradación del tensoactivo o su pérdida secundaria a la fagocitosis con disminución del reciclaje de los fosfolípidos del tensoactivo.<sup>1,3,5,9,11,12,17,25</sup>, Figura 3

Figura 3. Interacción de factores que pueden contribuir a la inflamación crónica de los pulmones y al desarrollo de DBP en RN prematuros (Tomado y adaptado de Paris C.2019).<sup>17</sup>

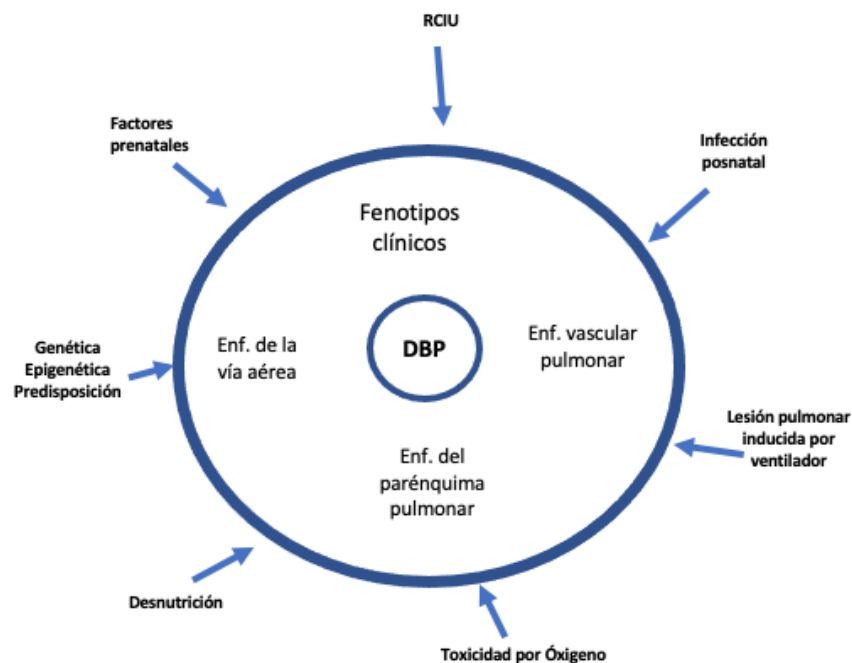


PAMP, patrones moleculares asociados a patógenos; ROS, especies reactivas de oxígeno; CASP1, caspasa 1; GR, glucocorticoides; AMPK, proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina; TLR, receptores tipo toll.

3) La **sepsis hospitalaria** (con mayor riesgo en infecciones por *Candida*), activa la cascada inflamatoria, produciendo citosinas proinflamatorias, migración de polimorfo nucleares (PMN) y cambios en la permeabilidad vascular, los factores proinflamatorios y quimiotácticos se encuentran en concentraciones más altas, en particular IL-6 (interleucina 6), IL-8 (interleucina 8), GM-CSF (factor de crecimiento de granulocitos-monocitos), involucrados en la lesión temprana que evoluciona a DBP, así como aumento en el factor de crecimiento angiogénico angiopoyetina 2

(Ang2), que se sabe aumenta en la tráquea de los RN con DBP en la inflamación durante la hiperoxia ( lesión pulmonar aguda hiperóxica). 4) **Exceso de líquidos** favorece la persistencia del ducto arterioso (PCA), esto incrementando el flujo hacia los pulmones causado por sobrecarga de líquidos o derivación excesiva de izquierda a derecha, predisponiendo a edema pulmonar y por ende DBP. 5) La **malnutrición**, que lleva a restricción del crecimiento, disrupción en la formación y reparación del alveolo, interfiriendo además en la defensa pulmonar contra la inflamación y las infecciones; la restricción combinada con la hiperoxia da como resultado disminución de la expresión de moduladores claves de la angiogénesis y tono vascular incluido VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), receptor 2 VEGF, metabolitos HIF1a, HIF2a, eNOS y NOS.<sup>1,3,5,11,12,17,25, 26</sup> Figura 2, Figura 4

Figura 4. Etiología multifactorial de la DBP (Tomada y adaptada de Rosemary D.2018.<sup>20</sup>



Entre las **medidas preventivas prenatales**, se han demostrado que múltiples medicamentos y estrategias de atención que son potencialmente útiles para la prevención de la DBP no reducen el riesgo de DBP. Algunas de las estrategias más comunes merecen discusión en los que se encuentra: prevenir el parto prematuro; una adecuada nutrición (resultados variables); crecimiento fetal adecuado; periodos más cortos de ventilación mecánica y/o suplementación con oxígeno; tratar las infecciones uterinas y/o corioamnionitis. De las intervenciones farmacológicas prenatales tenemos: Progesterona materna, la suplementación con progesterona para prevenir el parto prematuro se ha utilizado durante décadas, pero ahora hay pruebas sólidas de su eficacia, en mujeres con antecedente de parto prematuro; se ha demostrado en los Metaanálisis de ensayos que la progesterona reduce significativamente el riesgo de parto prematuro en menores de 34 semanas, como resultado de estos hallazgos el Colegio Americano de Obstetras y ginecólogos recomiendan la suplementación con progesterona a partir de las 16 a 24 semanas de gestación para reducir el riesgo de parto prematuro espontáneo recurrente. Esteroides prenatales a mujeres con riesgo de parto prematuro, fuertemente asociada con la disminución de la gravedad de la enfermedad respiratoria aguda y la morbilidad y mortalidad neonatal, los RN tienen una gravedad y frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria significativamente más baja en comparación con los RN cuyas madres no recibieron corticosteroides prenatales, sin embargo, los corticoides prenatales alteran la actividad y función de las células inmunitarias suprimiendo los linfocitos pero aumentando los neutrófilos, lo que puede ser la base de un mayor riesgo de sepsis de aparición temprana. Una revisión Cochrane reciente (2019) no mostró una disminución del riesgo de DBP.<sup>1,3,5,13,14,17,20</sup>

Las medidas preventivas más efectivas para reducir la prevalencia de DBP sería disminuir o evitar la prematuridad.<sup>1,2,3,20</sup> Lamentablemente esto no es posible, pero deben realizarse las medidas conocidas para tratar amenazas de parto prematuro, así como las medidas adecuadas durante la reanimación del recién nacido (no dar oxígeno ameno que sea imprescindible) iniciando la reanimación con FiO<sub>2</sub> bajo (21%-30%) en RN < 35 SDG.<sup>3</sup> El uso inicial de CPAP temprano en RN con dificultad respiratoria, uso de gases calientes y húmedos, uso de mezcladores de gases (no gases fríos, secos u oxígeno puro al 100%). La aplicación temprana de soporte respiratorio no invasivo es una estrategia alternativa destinada a prevenir la DBP, pero no logra reducir su prevalencia. La cafeína y la vitamina A son los únicos medicamentos con evidencia de alta calidad para respaldar el uso rutinario para la prevención de DBP.<sup>1,3,14,20</sup>

Las **terapias preventivas** se refiere al uso de un fármaco antes del diagnóstico de DBP, los cuidados neonatales o agentes farmacológicos preventivos actuales disponibles para la prevención de la displasia broncopulmonar utilizadas incluyen: Esteroides postnatales utilizados para reducir la inflamación, la permeabilidad vascular y el edema pulmonar, con precaución por sus efectos adversos a corto y largo plazo especialmente las neurológicas como la parálisis cerebral, recientemente sugiriendo uso cauteloso, el uso de esteroide intratraqueal aun en estudio al parecer estrategia prometedora y controversial; el uso rutinario de CAFEINA aprobado por la administración de drogas y alimentos de los EE.UU. para el tratamiento de la apnea neonatal en RN de edad gestacional entre 28-33 SDG. El ensayo “Caffeine for Apnea of Prematurity” mostró que la cafeína también redujo el riesgo de DBP entre RN con peso al nacer de 500 a 1250 gramos, con mejoras

en el neurodesarrollo entre los 18 y 21 meses de edad corregidas. En RNPt < 1500 gramos comenzar la terapia dentro de las primeras 12-48 horas de vida, se ha relacionado con disminución del tiempo de ventilación mecánica por su efecto antiinflamatorio y/o efecto diurético, los efectos a corto plazo pueden incluir mejoras significativas en el volumen corriente, así como disminución en la resistencia pulmonar total. A nivel molecular puede atenuar la lesión pulmonar al inhibir la señalización de **Smad** y transformar los genes regulados por el factor de crecimiento transformante b1 involucrado en la remodelación de las vías respiratorias. Estas son vías de señalización clave involucradas en el desarrollo pulmonar. El uso temprano de cafeína (iniciado a los < 2 días de vida) se asoció con una reducción en la muerte o DBP en relación con los neonatos que comenzaron con cafeína entre los días 3 y 10 de vida, sin embargo, también la cafeína temprana también se asoció con mayores tasas de enterocolitis necrotizante. En la actualidad la cafeína debe reservarse para aquellos RN con apnea del prematuro o aquellos que están listos para la extubación o con enfermedad pulmonar significativa, aunque se necesitan más estudios para evaluar el riesgo y beneficio de la terapia con cafeína; la vitamina A tiene un papel importante en la maduración, reparación, crecimiento y diferenciación celular de los pulmones manteniendo la integridad de las células epiteliales respiratorias, pero sin efecto sobre la morbilidad respiratoria a largo plazo; el Óxido nítrico (NO) requerido para el desarrollo alveolar y vascular, usado en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica aguda e hipertensión pulmonar persistente; el surfactante pulmonar exógeno es una mezcla de lípidos y proteínas que actúan principalmente para reducir la tensión superficial en la interfaz aire/líquido dentro de los alveolos y mejorar la estabilidad de desinflado de los

pulmones. La deficiencia de surfactante pulmonar en RN prematuros extremos es un componente clave en la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR), ensayos apoyan el uso de surfactante exógeno en RN muy prematuros que requieren intubación y ventilación mecánica dentro de las primeras 48 a 72 horas de vida, el tratamiento temprano con surfactante puede ser óptimo, la administración de rescate en RN prematuros que reciben ventilación mecánica dentro de las primeras 2 horas de vida, en compensación, reduce el riesgo de DBP y el riesgo combinado de muerte o DBP, se recomienda uso precoz (no profiláctico), reduciendo la necesidad de ventilación mecánica y la dependencia de oxígeno; La ventilación no invasiva (VNI) como modo primario de apoyo respiratorio “ensayo support”<sup>3</sup>, utilizando ventilación alveolar óptima con volúmenes corrientes bajos en los RN de riesgo con objetivos de saturación brindando oxigenación no excesiva evitando la hiperoxia e hipoxia, tolerar valores de CO<sub>2</sub> (Dióxido de carbono) entre 45-55 mmHg, evitar hipocapnia, se recomienda el uso temprano del CPAP (Por sus siglas en ingles Continuous Positive Airway Pressure) con estrategias actuales ventilatorias, finalmente , existe evidencia que muestra que el uso de nCPAP permite la formación alveolar continua y, en consecuencia, puede reducir el daño pulmonar, en este sentido se ha informado recientemente que la terapia de reemplazo de surfactante temprano con extubación a nCPAP se asocia con una menor necesidad de ventilación mecánica y una menor incidencia de DBP. Además, se ha demostrado que concentraciones más bajas de FiO<sub>2</sub> (< 45%) confieren una mayor ventaja en la reducción de la prevalencia de DBP; restricción hídrica con balances negativos, esto basado en que los líquidos excesivos puede provocar edema pulmonar y la necesidad de un mayor apoyo respiratorio, estudios



observacionales de RN con peso extremadamente bajo al nacer que reciben una mayor ingesta de líquidos y aquellos con una pérdida de peso menos fuerte en las primeras 1 a 2 semanas de edad desarrollan con mayor frecuencia DBP, sin embargo los datos limitados de los ensayos no muestran un beneficio claro con la administración de líquidos restrictiva versus más liberada; los diuréticos pueden reducir el edema pulmonar y proporcionar mejoría a corto plazo en la mecánica respiratoria en los RN prematuros, pero no hay datos que indiquen una reducción del riesgo de DBP con el uso regular de diuréticos; control de las infecciones postnatales reduciendo los mediadores inflamatorios, uso profiláctico de Azitromicina, macrólido que presenta propiedades tanto antimicrobianas como antiinflamatorias, estas cualidades duales lo convierten en un modo potencialmente atractivo de prevención de DBP, en RN colonizados con *Ureaplasma urealyticum* que se asocia con el desarrollo de DBP (evidencia baja, se requieren ensayos más grandes para establecer la seguridad y eficacia antes de recomendar esta terapia). Es sorprendente y decepcionante que estas terapias no hayan tenido un impacto más significativo en la prevención de la DBP.<sup>1,2,3,5,12,13,14,20,25</sup>

Una vez establecida la DBP, siendo una enfermedad crónica en la cual esperamos mejoras paulatinas y no agudas, citaremos algunos de los **tratamientos/intervenciones farmacológicas** (se refiere al uso de fármacos después del diagnóstico de DBP) más importantes que han reducido las tasas de mortalidad, pero no la prevalencia. Debido al creciente número de RN en riesgo se tiene la necesidad de buscar enfoques innovadores y terapias más efectivas, las

farmacológicas son una herramienta importante para reducir la carga de la DBP.

1,2,5,7,11,12

A) OXÍGENO con objetivos para RN prematuros de SpO<sub>2</sub>; el límite superior no mas de 96% y no menos de 89% y de PaCO<sub>2</sub> (Presión arterial de dióxido de carbono) entre 45-55 mmHg pueden ser más seguros, pero el rango de saturación para los RN de extremadamente bajo peso al nacer sigue sin estar claro. Los estudios observacionales apoyan una asociación entre la ventilación mecánica invasiva y un mayor riesgo de DBP, para ayudar a minimizar la lesión pulmonar y prevenir la DBP, los investigadores han explorado varias ESTRATEGIAS VENTILATORIAS actuales evitando hipocarbía y optimizando el reclutamiento pulmonar. La presión positiva no invasiva en las vías respiratorias, una estrategia para prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador. La presión positiva continua nasal en las vías respiratorias (**nCPAP**), ventilación no invasiva (VNI), se ha utilizado como terapia inicial temprana (profiláctica), así como en la asistencia respiratoria después de la extubación con disminución significativa en la prevalencia de DBP (Japón 2010-2015, Cochrane 2016) reduciendo la necesidad de surfactante y la mortalidad asociada con DBP, recomendada por la Academia Estadounidense de Pediatría y guías de consenso europeas, las mejoras en los sensores y las interfaces de las vías respiratorias nasales han dado lugar a la introducción de una variedad de otros tipos nuevos de VNI: la ventilación con presión positiva intermitente nasal y presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias actualmente en uso por hospitales de primer mundo. La **Cánula nasal de alto flujo** calentada y humidificada (HFNC) que generalmente se administra con velocidades de flujo superiores a 1-2 L/minuto, ha ganado

popularidad como alternativa, las posibles ventajas incluyen un traumatismo nasal reducido, configuración más sencilla del dispositivo y una mayor facilitación de la alimentación oral y el cuidado piel a piel, sin embargo, los datos de ensayos recientes indican que es posible que la HFNC y la nCPAP no sean terapias equivalentes, ya que hay mayor fracaso del tratamiento en RN prematuros que reciben HFNC; no se recomienda su uso en RN menores de 28 SDG y aún en investigación el uso a largo plazo. Cuando se requiere asistencia respiratoria invasiva, los médicos deben seleccionar un modo de ventilación mecánica; el trauma en el pulmón en desarrollo por un estiramiento volumétrico excesivo es un contribuyente propuesto al desarrollo de DBP esto debido a los rápidos cambios en la distensibilidad pulmonar en los primeros días y semanas después del nacimiento. La ventilación dirigida por volumen puede ser óptima (Cochrane 2017), las recomendaciones en DBP severa tipo 2 para lograr una correspondencia V/Q (ventilación/perfusión) adecuada, pueden requerir  $T_i$  (tiempos inspiratorios) más prolongados, volúmenes tidales más altos y frecuencias respiratorias más bajas. El uso de **VAFO** (ventilación de alta frecuencia oscilatoria) es una estrategia de ventilación alternativa que puede reducir la lesión pulmonar (Cochrane 2015) como terapia de rescate después de la ventilación mecánica convencional “fallida”, disminuyó levemente la prevalencia, pero no significativamente comparado con la ventilación convencional, las pruebas de función pulmonar medidas a los 11-14 años de edad fueron mejores en el grupo de VAFO vs convencional. En última instancia, los autores concluyeron que “la preferencia por un modo de ventilación específico sigue siendo una cuestión de juicio que requiere un equilibrio entre un beneficio relativamente pequeño y un posible daño a corto plazo”.<sup>1,2,5,11,12,13,14,19,20</sup>

B) APOORTE HÍDRICO: restricción hídrica los primeros días de vida; <60 ml/kg/día el primer día, con balances neutros a negativos, previniendo el edema pulmonar, no sobrepasando los 150 ml/kg/día; NUTRICIONAL: Debe comenzar en las primeras 12-24 horas de vida. La leche materna es la fuente preferida de nutrición enteral para los RN muy prematuros, además de estar asociado con un riesgo reducido de desarrollar ECN y sepsis de aparición tardía, los estudios observacionales sugieren que los RN que reciben una dieta exclusiva de la propia leche materna en comparación con fórmula tienen menos posibilidad de DBP, una estimulación trófica gastrointestinal con leche materna son factores preventivos sin embargo los datos de los ensayos actuales indican que reducen el riesgo de ECN, no reduce el riesgo de DBP, siendo esto controversial y requerir más investigación y sustento científico; un mayor aporte calórico de 120-140 Kcal/kg/día; inicio precoz de aporte proteico de 3-4 g/kg/día, suplementación con calcio 150-200 mg/kg/día, fósforo 60-90 mg/kg/día y vitamina D 800 a 1000 unidades/día para evitar la osteopenia del prematuro.<sup>1,2,5,13,14,20</sup>

C) Existen medicamentos que han sido estudiados con escaso o nulo beneficio y/o efectos adversos potenciales; demostrando que pocos medicamentos conducen a resultados significativos. Los FÁRMACOS que se comprueba su utilidad a corto y largo plazo, son solamente coadyuvantes NO deben emplearse de rutina.<sup>1,2,5,6</sup>

Los **DIURÉTICOS** un grupo de medicamentos estructuralmente heterogéneos, de los más utilizados, furosemida diurético de asa que inhibe el cotrasportador Na-K-Cl en el asa grueso ascendente de Henle, pequeños estudios anteriores han sugerido que la furosemida mejora la distensibilidad pulmonar, la resistencia de las

vías respiratorias y la oxigenación en RN prematuros, estimula la producción renal de prostaglandinas (que puede promover la permeabilidad del conducto arterioso o retrasar el cierre), la alcalosis hiperclorémica es una complicación frecuente a corto plazo, otros eventos adversos conocidos como la nefrocalcinosis, la nefrolitiasis y la ototoxicidad. La administración promueve la diuresis y reduce el volumen de líquido intravascular, está diseñada también para actuar promoviendo la vasodilatación periférica o pulmonar a través de la síntesis de prostaglandinas que disminuyen la congestión pulmonar, esta disminución del líquido pulmonar se ha asociado con mejores resultados respiratorios en adultos críticamente enfermos y en RN prematuros. Aunque el mecanismo fisiopatológico propuesto de la furosemida es plausible, los datos de eficacia se limitan a pequeños ensayos controlados aleatorizados con resultados a corto plazo y no se han realizado ensayos controlados aleatorios de furosemida para prevenir la DBP; la clorotiazida inhibe el cotrasportador Na-Cl en el túbulo contorneado distal, la espironolactona que antagoniza la aldosterona en el receptor de mineralocorticoides reduciendo la expresión de canales de Na<sup>+</sup> (sodio) epitelial en el túbulo distal y colector. La administración de diuréticos con acción en el túbulo renal distal, tiazidas con o sin espironolactona, son aún menos convincentes, producen mejora a corto plazo en la distensibilidad pulmonar y requirieron menor fracción de oxígeno inspirada (FiO<sub>2</sub>) para alcanzar la saturación de oxígeno objetivo, sin embargo NO HAY MEJORIA PERSISTENTE, ni diferencias en la duración total del oxígeno suplementario y se ha visto que las ganancias en la mecánica pulmonar mejoraron al suspenderlo, por lo tanto la recomendación es limitar el uso en casos muy bien seleccionados. Los RN prematuros a menudo requieren más líquidos por vía intravenosa para

garantizar las necesidades metabólicas y nutricionales, la justificación para su uso (Diuréticos), es que: el exceso de flujo sanguíneo pulmonar, la fuga capilar y la reabsorción inadecuada de líquido linfático contribuye al edema pulmonar y al deterioro de la función pulmonar, siendo la farmacoterapia de los diuréticos quienes podrían mejorar la mecánica pulmonar, aunque los diuréticos se usan comúnmente en la insuficiencia respiratoria aguda y para RN con DBP establecida con evidencia discordante en mejoras tempranas pero no tardías, esto explica la gran variación en el uso de diuréticos de centro a centro, puede emplearse en tiempos cortos en niños con mal manejo de líquido, sin embargo, existiendo una escasez de investigación de su eficacia, con seguridad incierta en alteraciones no solo en los electrolitos, sino además de su relación en la persistencia del conducto arterioso y la ototoxicidad con pérdida auditiva potencialmente irreversible, esta variación destaca la necesidad de estudios futuros para comprender mejor qué lactantes responderán a la terapia con diuréticos y determinar tanto la eficacia como la seguridad. <sup>1,4,6,13,16</sup>

Los **BRONCODILATADORES** inhalados Beta<sub>2</sub> son dirigidos a la dilatación de bronquios y bronquiolos, mejorando la resistencia de las vías respiratorias, el trabajo respiratorio y el intercambio de gases pulmonares, mediante la relajación del musculo liso y dilatación de las vías respiratorias pequeñas que tienen hipertrofia muscular. El albuterol (también conocido como salbutamol) broncodilatador más utilizado agonista adrenérgico B<sub>2</sub> selectivo del musculo liso de las vías respiratorias, con administración típica inhalatoria, se ha documentado un aumento de la distensibilidad y del volumen corriente con una disminución de la resistencia pulmonar y de la mecánica pulmonar cuando se utilizaron a corto plazo. Ya que la

displasia en etapas tardías se caracteriza más por fibrosis que por reactividad de la vía respiratoria o broncoconstricción, no se recomienda el uso rutinario, sin embargo, la DBP grave tienen episodios de broncoconstricción en este contexto su utilización mejora la función respiratoria a corto plazo, la profilaxis con salbutamol no produjo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, se llegó a la conclusión que hay muy poca evidencia para mostrar efectos positivos o negativos de los broncodilatadores para la prevención o el tratamiento de la DBP. <sup>1,4,5,6,7,13</sup>

La utilización de **ESTEROIDES** sistémicos posnatales en pacientes con DBP grave establecido sigue siendo controvertido pero común su uso a pesar de la escasez de datos que apoyen o refuten su utilidad; su uso promueve una mayor producción de surfactante pulmonar y la expresión de enzimas antioxidantes pulmonares; reduce el edema de las vías respiratorias, la fuga capilar y la inflamación pulmonar; inhiben la infiltración de células inflamatorias y la proliferación de fibroblastos esto reduce la resistencia al flujo de aire en las vías respiratorias pequeñas de manera indirecta; pueden mejorar la función pulmonar lo suficiente como para facilitar el destete de la ventilación mecánica, sin embargo no están exentos de riesgo. La Dexametasona y la Hidrocortisona son los corticosteroides sistémicos más estudiados para la prevención o el tratamiento de la DBP, pero se comportan de manera diferente en el cerebro, la Hidrocortisona se une tanto a los receptores de mineralocorticoides como a los glucocorticoides; la Dexametasona se une solo a los receptores de glucocorticoides y suprime la producción de cortisol nativo, lo que promueve la apoptosis y produce resultados adversos en modelos animales, en cohortes clínicas, el tratamiento posnatal con corticosteroides sistémicos se ha asociado con

mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal, perforación intestinal espontánea, hiperglucemia, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica, trastornos del crecimiento, déficit del neurodesarrollo y parálisis cerebral, mientras que un uso más crónico puede provocar desmineralización ósea y crecimiento deficiente, concluyendo que no se podía recomendar la terapia de rutina para la prevención o el tratamiento de la DBP, y que se reserva la utilización del tratamiento con corticoides para DBP severa que no puede destetarse del respirador con parámetros elevados o con altos niveles de oxígeno. En 1980 después de los primeros ensayos controlados, se publicó los beneficios a corto plazo de la **Dexametasona** como el destete más temprano del soporte respiratorio y mayor tasa de éxito de la extubación endotraqueal, en la década de 1990 se volvió ampliamente utilizada para la prevención y tratamiento de la DBP con ciclos prolongados y dosis altas. En el 2002 una declaración colectiva de la Academia Estadounidense de Pediatría y la Asociación Canadiense sugirió un vínculo causal entre la Dexametasona y la parálisis cerebral, a través de la interacción con la proteína Sonic Hedgehog (Shh), un regulador de la organogénesis y el desarrollo del cerebro, en estudios experimentales en ratones, este suprime la proliferación de células progenitoras cerebrales, por el contrario la señalización de Shh protege contra la lesión cerebral neonatal inducida por glucocorticoides al inducir la enzima 11bHSD2, no afectada por la hidrocortisona y la prednisolona, pero sí por la Dexametasona; lo que se esperaría que los primeros mencionados tuvieran menos neurotoxicidad. La Dexametasona temprana (<8 días de vida) aumenta los riesgos de perforación gastrointestinal, miocardiopatía hipertrófica y parálisis cerebral infantil y peor neurodesarrollo (el riesgo de parálisis cerebral aumenta en un 40% por cada 1



mg/kg en la dosis de Dexametasona). En revisiones sistemáticas Cochrane mostraron que la Dexametasona reduce la tasa de DBP en lactantes extremadamente prematuros con ventilación mecánica independientemente del inicio temprano o después de la primera semana de vida, a pesar de este claro beneficio, los autores concluyeron que el menor riesgo de DBP puede no superar los efectos adversos reales o potenciales de la Dexametasona, sin embargo, sigue siendo incierto si la Dexametasona tardía (>7 días de vida) produce un daño similar a largo plazo; Cochrane 2018 concluyendo que su inicio después de la primera semana de edad puede ser apropiada disminuyendo la tasa de DBP en ausencia de un mayor deterioro del desarrollo neurológico. Los efectos adversos a corto plazo de la Dexametasona tardía incluyen: hiperglucemia, glucosuria e hipertensión, puede aumentar el riesgo de Retinopatía grave del prematuro y el riesgo de parálisis cerebral entre 1 y 3 años de edad, las dosis acumulativas también pueden influir en la seguridad y la eficacia. Los 2 efectos secundarios más relevantes son la restricción del crecimiento y la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal con supresión significativa después de 7 días de régimen de tratamiento. Dexametasona las dosis elevadas (0.5 mg/kg/día), las dosis recomendadas (datos insuficientes para hacer la recomendación) < 0.2 mg/kg/día. **La Hidrocortisona** puede tener menos o ningún efecto adverso sobre el desarrollo neurosensorial en los prematuros, sin embargo, no se apoya el uso de Hidrocortisona para la prevención de la DBP por que hay poca evidencia sobre este beneficio cuando se usa en la primera semana de vida.” ENSAYO PREMILOC”<sup>7</sup> Hidrocortisona (1 mg/kg/día cada 12 horas por 7 días, seguido de una dosis de 0.5 mg/kg durante 3 días) en las dos primeras semanas de vida (profiláctica). La terapia con

Hidroclortisona en dosis bajas no suprimió la función suprarrenal ni comprometió el crecimiento a corto plazo pero no se recomienda de forma rutinaria para tratar la DBP ni para prevenirla, el estudio "PREMILOC" comparo Hidroclortisona versus placebo y encontró incidencia de sepsis al doble.<sup>1,4,5,6,7,13,14,17,18,19,20</sup> El tratamiento con glucocorticoides inhalados tienen una lógica seductora: se puede llegar al órgano diana a través de las vías respiratorias, con el objetivo de maximizar la eficacia y minimizar los efectos adversos, no esta claro si alguna de las clases de terapias inhaladas mejora los resultados pulmonares a largo plazo, los Corticosteroides inhalados no redujeron los resultados a corto plazo, separados o combinados de muerte o DBP, sin impacto en la reducción de la intubación, la extubación y la duración total de la ventilación mecánica así como la dependencia de oxígeno. El estudio llamado "NEUROSIS" evaluó Budesonida inhalada comenzando antes de las 12 horas (dentro de las 24 horas de vida) en RN de 23 a 28 SDG con ventilación mecánica (200 microgramos por disparo) cada 12 horas por 14 días encontrando mayor mortalidad a los 2 años de edad y no hubo beneficios a largo plazo, pero asociándolo con menor incidencia de DBP. Se concluye que no hubo diferencias significativas en el uso de esteroides inhalados o sistémicos (Cochrane 2017), se necesita más información sobre los efectos a largo plazo para la prevención o el tratamiento de la DBP antes de hacer recomendaciones clínicas firmes.<sup>4,5,6,7,11,14,19,20</sup>

Los **ANTAGONISTA DE RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS** y los agentes estabilizadores de la membrana de los mastocitos, Montelukast, aunque no es útil como tratamiento de emergencia se esta utilizando en lactantes seleccionados para

reducir la broncoconstricción, la producción de moco y la permeabilidad microvascular pulmonar.<sup>6</sup>

La **VITAMINA A** necesaria para el crecimiento y la maduración de las células epiteliales que recubren el tracto respiratorio; principal antioxidante, protege contra el daño oxidativo pulmonar inducido por la administración de oxígeno suplementario e inflamación, los prematuros por ende tienen niveles bajos de vitamina A, con disminución aun mayor en las primeras 2 semanas de vida, efecto pequeño pero beneficioso en RN prematuros nacidos antes de las 29 semanas de gestación , se recomienda de utilidad en prematuros de < 800 gramos, hay que evaluar la dosis, intramuscular, durante las primeras 4 semanas de edad, se concluyo un pequeño beneficio, poniéndose en duda en la era actual para su uso de prevención por su asociación con enterocolitis y sepsis, sin embargo, aun usado como estrategia basada en evidencia para prevenir la DBP en los RN extremadamente prematuros.<sup>1,4,5,13,14</sup>

La **VITAMINA D** es una vitamina soluble en grasa cuya forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D (1,25[OH]<sub>2</sub>D) es esencial para la absorción de calcio y fósforo, así como para la mineralización ósea. Los receptores de vitamina D son expresados por la mayoría de los tipos de células, y la evidencia reciente también apoya el papel de la vitamina D en las enfermedades cardiovasculares, respiratorias crónicas, las infecciosas, las enfermedades autoinmunes y el bajo peso al nacer o el parto prematuro. Desempeña un papel fundamental en el desarrollo pulmonar fetal, como factor de crecimiento de las células epiteliales tipo II (función del desarrollo pulmonar en términos anatómicos y funcionales), además participa en la regulación de la

inmunidad, inflamación y reparación de daño. La deficiencia neonatal de vitamina D es común asociándose por ende con afección en el desarrollo vascular y alveolar del pulmón, con inhibición en la proliferación de células alveolares tipo II, de fibroblastos, producción reducida de surfactante y antioxidantes, modulación inmunitaria lenta, con reparación-función deficiente. El desarrollo pulmonar deficiente incluye un diámetro traqueal reducido, cartílago irregular, aumento de la masa de músculo liso de las vías respiratorias y síntesis de colágeno elevada, llevando a una función pulmonar alterada que incluye hiperreactividad, aumento de la resistencia y disminución de la distensibilidad, enfermedad obstructiva y con bajo rendimiento en las pruebas de función pulmonar como la capacidad pulmonar total y el volumen espiratorio forzado. La inflamación de las vías respiratorias también se encuentra en casos de deficiencia de vitamina D demostrado por un recuento elevado de neutrófilos y disminución de linfocitos en el lavado alveolar. La asociación entre la deficiencia de vitamina D y la DBP sigue siendo controvertida, pero se ha encontrado que tanto la deficiencia de vitamina D al nacer (deficiencia prenatal) y los niveles bajos de vitamina D en el posnatal, asociándose con DBP. Se concluye que la vitamina D prenatal promueve el desarrollo pulmonar crítico durante las etapas canalicular y sacular, siendo la suplementación materna de vitamina D durante el embarazo y en los RN prematuros o con niveles bajos, ser esencial para asegurar niveles óptimos, reduciendo así el riesgo de DBP al promover un desarrollo pulmonar favorable. Aunque la suplementación con Vitamina D posnatal no puede revertir por completo los defectos pulmonares y de las vías respiratorias causados por la deficiencia de vitamina D fetal, creemos que puede promover el desarrollo pulmonar posnatal al menos durante los primeros 2

años de vida durante las cuales ocurre el desarrollo alveolar, además de reducir la hiperreactividad y la inflamación de las vías respiratorias. Las dosis de vitamina D utilizadas como suplemento en los RN prematuros y de muy bajo peso al nacer varía; La Academia Estadounidense de pediatría recomienda de Vitamina D entre 200-400 UI/día, la Sociedad Europea de Gastroenterología pediátrica recomienda de Vitamina D entre 800-1000 UI/día, la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) recomienda de Vitamina D entre 600-1000 unidades. Metaanálisis recientes encontraron que ni los niveles de 25 (OH)D ni la incidencia de DBP diferían entre estos rangos de dosis. Aun se requieren estudios adicionales para evaluar completamente los efectos de la suplementación de este medicamento y que se usen en poblaciones con un riesgo inicial de DBP.<sup>1,4,8</sup>

La **ERITROPOYETINA (EPO)** sus receptores están presentes en las células endoteliales, la estimulación de las células endoteliales por EPO aumenta la migración celular, la proliferación e induce un fenotipo proangiogénico, estos mecanismos son a través de la movilización de células progenitoras endoteliales, estimulación de la angiogénesis, inhibición de las vías de señalización del TGF beta 1 (factor de crecimiento transformador beta 1) y la supresión de la transición epitelial a mesenquimal que conduce a la fibrosis pulmonar, llevando a un mejor desarrollo alveolar, con disminución de la fibrosis pulmonar durante la exposición al oxígeno. Se utilizó en dosis de 250 a 300 unidades/kg/dosis 3 veces por semana mediante inyecciones intravenosas o subcutáneas para la anemia del prematuro para reducir las necesidades de transfusión de sangre. Se mostró una reducción del riesgo de DBP de moderada a grave en RN prematuros que fueron tratados, la edad más

joven de inicio de la EPO se asoció con una menor tasa de DBP, también se encontró que el inicio temprano de la EPO antes de las 2 semanas de vida se asoció con la incidencia más baja de DBP, tan baja con un 8.8% de DBP en RN que comenzaron con EPO antes de las 2 semanas, se utilizó en combinación en el 95% con esteroides prenatales y esteroides postnatales sistémicos (Hidrocortisona y Dexametasona), la duración de la estancia hospitalaria se redujo en los pacientes tratados con EPO pero la tasa de reingresos en el primer año de vida no se vio afectada. Llegando a la conclusión que el tratamiento con EPO a la dosis utilizada para la anemia del prematuro se asoció con una menor incidencia de DBP moderada a grave. Esto proporciona una base para futuros ensayos clínicos prospectivos colaborativos que introduzcan la EPO en la primera semana de vida en RN extremadamente prematuros con alto riesgo de DBP.<sup>19</sup>

E) KINESIOLOGÍA RESPIRATORIA considerar con suma cautela teniendo beneficios y riesgos no haciéndose de rutina ni con horario sobre todo en RNpt, se recomienda posición decúbito prono, facilitando la ventilación, cambios posturales, decúbito lateral, la cabeza del lado contralateral.<sup>1</sup>

F) ADIESTRAMIENTO FAMILIAR para orientar y educar en el manejo postural y la estimulación, preparándolos para el alta y su vida en casa, implica la formación del cuidador en todos los aspectos del cuidado, que conozcan los signos de enfermedad o dificultad respiratoria, el uso de medicamentos, el uso de equipos, el manejo de oxígeno y el cuidado del respirador o de la traqueotomía antes del alta, la estimulación temprana es base en el adiestramiento familiar.<sup>1,20</sup>

Actualmente existe alguna evidencia que respaldan el uso de: glucocorticoides prenatales, terapia con surfactante, ventilación protectora no invasiva, saturaciones dirigidas, tratamiento temprano con cafeína, vitamina A y restricción de líquidos, pero **ninguna de las estrategias** existentes ha tenido un impacto significativo en la reducción de la **prevalencia** de DBP.<sup>5</sup>

### 3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A diferencia de otras morbilidades que complican la prematuridad, la prevalencia de DBP no disminuyó, siendo constante en los últimos años; es un problema persistente a medida que aumenta la supervivencia, por los avances en la atención neonatal que han mejorado; al ser poco estudiado existe una necesidad urgente de datos que describan mejor la progresión clínica y la resolución de la DBP a lo largo del tiempo. La DBP es la única complicación del parto prematuro cuya Prevalencia aumenta al mismo tiempo que disminuye todas las demás comorbilidades. Si bien la prevalencia de DBP no se conoce en detalle, se puede hacer ciertas estimaciones reconociendo que existe gran variabilidad. Por supuesto, también se relacionan con que tan severa es la enfermedad respiratoria al nacer, los cuidados post natales, así como que tasa de supervivencia se tiene en las diferentes UCIN. Aunque la gravedad de la DBP puede haber mejorado, su prevalencia se ha mantenido estable en un 40% durante la última década para los RN prematuros nacidos antes de las 29 semanas de gestación, sin reporte de prevalencia en el resto de pacientes. Es una enfermedad crónica, multisistémica que afecta directa o indirectamente la salud pulmonar, con implicaciones de salud a largo plazo con estancias prolongadas en la UCIN, morbilidades respiratorias continuas después del alta y reingresos hospitalarios repetidos.<sup>1,2,3,4,10,11,13,17,18,20,26</sup>

Es una morbilidad que, no tiene cura, si bien no puede evitarse, su prevalencia de casos de mayor severidad puede y deben disminuirse, ya que antes de cumplir el año de vida tiene dos veces más posibilidades de ser hospitalizados nuevamente luego de ser dados de alta de la UCIN comparados con los pacientes sin DBP,



además esta patología duplica la posibilidad de muerte o discapacidad antes de los 5 años de vida y presentan alteraciones de la función pulmonar durante la infancia. La DBP y la prematuridad son ejemplos claros de cómo una agresión que ocurre en el período perinatal puede asociarse con problemas de salud que persisten hasta la edad adulta (enfermedad pulmonar de inicio temprano y de mayor duración en humanos).<sup>1,4</sup>

Lamentablemente, a pesar de los avances en el manejo de los problemas respiratorios neonatales y de las nuevas técnicas de ventilación no invasiva, la DBP sigue siendo un grave problema con prevalencia y tasas de mortalidad altas. Según el grado de severidad, se ha relacionado con días de estancia hospitalaria prolongada, alteraciones nutricionales, del neurodesarrollo, hasta llegar a la muerte.

<sup>1,2,3,5</sup>

La patogénesis de la DBP se conoce cada vez mejor, sin embargo, a medida que avanza el conocimiento científico, se reconoce cada vez más que la fisiopatología es diversa y que puede que no se trate de una sola enfermedad, pero queda aún mucho por conocer. Esto explica por qué, muchos enfoques terapéuticos que en teoría deberían ser efectivos, lo son sólo parcialmente o directamente no sirven para nada, peor aún, algunos tienen efectos negativos.<sup>1,10,12</sup>

De ahí la importancia del diagnóstico y manejo actual, conociendo la prevalencia de nuestro hospital e implementando los nuevos tratamientos.

#### **PREGUNTA DE INVESTIIGACIÓN:**

¿Cual es la Prevalencia de Displasia broncopulmonar moderada y severa en pacientes de la UCIN en el HNP de junio 2019 a junio 2021?

## 4 JUSTIFICACIÓN

Aunque han pasado más de 50 años desde la primera vez en que fue descrita por primera vez la DBP; la supervivencia de los RN prematuros en edades gestacionales más bajas ha aumentado de manera constante desde 1967, con mejoras notables en el manejo respiratorio. La DBP es una enfermedad compleja y multifactorial que sigue siendo poco conocida, se carece de una definición completa y lo que es más importante, de una cura definitiva; un obstáculo para prevenir la DBP en esta población es la falta de una terapia preventiva segura y altamente eficaz. Actualmente, la DBP se desarrolla en aproximadamente el 45% de todos los RN que nacen extremadamente prematuros (Cochrane 2015), naciendo en el periodo canalicular tardío o sacular temprano del desarrollo pulmonar, no es sorprendente que la fisiopatología de la DBP también ha evolucionado. La DBP moderada y grave representan una población de pacientes vulnerables y médicamente compleja. Las últimas décadas han visto enormes mejoras en los cuidados intensivos neonatales y en el desarrollo de estrategias innovadoras que han llevado a un marcado aumento de su supervivencia de los RN prematuros nacidos a una edad gestacional extremadamente baja, sin embargo, la prevalencia se ha mantenido sin cambios aparentes sugiriendo que la tasa de DBP no ha mejorado en las últimas décadas entre los recién nacidos diagnosticados.<sup>5,10,14</sup>

En conjunto los problemas relacionados con la DBP plantean un desafío de salud pública enorme y costoso, tanto antes del alta ya que las estrategias para minimizar la lesión pulmonar y prevenir la DBP deben comenzar en el período perinatal, inmediato y durante toda la hospitalización, así como después en el hogar.<sup>5,14,15,25</sup>

La neonatología ha logrado grandes avances en el tratamiento de las afecciones relacionadas con la prematuridad, pero los esfuerzos para prevenir y tratar la DBP hasta ahora solo ha sido parcialmente efectivo y requiere un manejo conjunto multidisciplinario; ninguna intervención terapéutica única es eficaz, los médicos deben utilizar múltiples estrategias basadas en evidencia para ayudar a reducir la prevalencia de DBP.<sup>14</sup> Todos los tratamientos prometedores deben probarse y luego usarse SOLO para pacientes que puedan beneficiarse de ellos, identificándose a los pacientes con probabilidades de desarrollar DBP lo antes posible, establecer el mecanismo patogénico y así brindar el tratamiento más adecuado en cada caso.<sup>5</sup> Por lo tanto, la prevención y el tratamiento eficaz de la DBP requieren un enfoque multifactorial que evite lesiones que promueva el crecimiento y desarrollo normales del pulmón y la vasculatura. Dependiendo de la gravedad de la DBP, el manejo de su condición podría ser una tarea muy desafiante y frustrante para los médicos. Se dispone de un número limitado de estrategias, con éxito variable que se pueda utilizar para evitar más lesiones y promover el desarrollo de los alvéolos y la vasculatura pulmonar, es una enfermedad compleja que implica una regulación aberrante de la inflamación pulmonar. La prevalencia de DBP y las estrategias de manejo disponibles difieren entre centros y países.<sup>11,12,17</sup>

El objetivo de esta revisión es, determinar la prevalencia de DBP moderada y severa en nuestra UCIN, colaborar a que de una manera práctica se continúe mejorando el cuidado de los recién nacidos prematuros (RNPt) y de término en el Hospital para el Niño Poblano (HNP), que haya cada vez menos niños con DBP, que disminuyan o dejen de existir los casos moderados y graves.

El Hospital para el Niño Poblano es un centro de referencia de patologías complejas que requieren en su mayoría asistencia ventilatoria en sus diferentes fases ventilatorias, el manejo preventivo permitirá evitar complicaciones o disminuir la severidad. La unidad de cuidados intensivos neonatales cuenta con atención a estos pacientes, sin embargo, no existen estadísticas actualizadas acerca de la prevalencia de Displasia broncopulmonar moderada y severa en los recién nacidos atendidos en el HNP, por lo que es de vital importancia conocer la prevalencia para contar con un punto de referencia y poder valorar la magnitud de esta patología en los neonatos de nuestra institución. Con esto se deja la posibilidad de nuevas investigaciones sobre el tema.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL:

-Determinar la prevalencia de DBP moderada y severa en neonatos de la UCIN (Unidad de cuidados intensivos neonatales), del HNP del 1 de junio 2019 al 1 de junio 2021.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar a los pacientes con diagnóstico de DBP moderada y severa.
- Describir las características sociodemográficas: edad gestacional, sexo y días de estancia hospitalaria.
- Determinar el peso al nacimiento, así como peso para la edad gestacional.
- Describir los factores prenatales y posnatales hallados en los casos de DBP moderada y severa en la UCIN.
- Identificar las medidas y terapias preventivas utilizados.
- Determinar días y fase ventilatoria.
- Identificar tratamientos utilizados para el tratamiento de DBP.
- Identificar a los pacientes que tuvieron valoración por el servicio de cardiología y su reporte de ecocardiograma (PSAP).
- Determinar los principales diagnósticos identificados.
- Determinar mortalidad de los pacientes con DBP moderada y severa de nuestra UCIN.

## **6 HIPÓTESIS**

Por el tipo de estudio no requirió hipótesis.

## 7 MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1 DISEÑO DEL PROYECTO:

#### CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

**Por la participación del investigador en el estudio:** No experimental

**Por el objetivo del estudio:** Observacional

**Por la intervención:** Descriptivo

**Por la medición del evento en el tiempo:** Transversal

**Por el momento de la medición del evento direccionalidad:** Retrospectivo

**Por el momento de la recolección de la información:** Retrolectivo

**Por la dirección del análisis:** Unidireccional

**Por la ubicación de la población de estudio o sede:** Unicéntrico

**Por la asignación de la maniobra:** De revisión, observacional

**Por el tipo de población:** Homodémico

### 7.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO

En este estudio se incluyó a todos los pacientes Recién nacidos que ingresen a la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital para el Niño Poblano que cumplieron con las definiciones actuales de DBP moderada y severa del 1 de junio del 2019 al 1 de junio del 2021.

### 7.3 TIPO DE MUESTRA

Es muestreo no probabilístico a conveniencia.

## 7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- I. Expediente de pacientes pretérmino o término de 28-56 días de vida que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales del HNP.
- II. Que cumplan con el diagnóstico operacional de DBP moderada y severa.
- III. De cualquier sexo.

## 7.5 USG COLUMNA 14.10.21: USG COLUMNA 14.10.21: CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- I. Se excluyó pacientes con expediente incompleto (que no cuente con mas del 80% de información requerida).

## 7.6 DEFINICIONES OPERACIONALES (VARIABLES)

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	MEDICIÓN
RECIEN NACIDO DE TERMINO	Producto de la concepción mayor a 37 semanas de gestación y menor a 42 semanas de gestación	Diagnóstico emitido en el certificado de nacimiento y/o consignado en el expediente.	Cualitativo	RNT= 37-42 SDG
PREMATURO	Que ha nacido antes de que se cumpla las 37 semanas de gestación.	Diagnóstico emitido en el certificado de nacimiento y/o consignado en el expediente.	Cualitativo	1.- Extremo: < 28 SDG 2.- Muy prematuro: 28-32 SDG 3.-Moderado-tardio: 32-36.6 SDG
PESO DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad, medida de esta propiedad de los	Diagnóstico emitido del expediente clínico	Cualitativo	1.- Peso Bajo para la edad gestacional (PBEG) < percentil 10 2.- Peso adecuado para la edad



	cuerpos. Medida en kilogramos o miligramos en relación a la edad gestacional del individuo			gestacional (PAEG) percentil 10-90 3.- Peso grande para la edad gestacional (PGEG) > percentil 90
PESO AL NACIMIENTO	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad, medida de esta propiedad de los cuerpos. Medida en kilogramos o miligramos en relación al estandarizado al nacimiento según la OMS en cada individuo	Diagnóstico emitido del expediente clínico	Cualitativo	1.- Peso Bajo al nacimiento (PBN) < 2.5 kg 2.- Peso adecuado al nacimiento (PAN) 2.5-4 kg 3.- Peso grande al nacimiento (PGN) > 4 kg
SEXO	Conjunto de caracteres orgánicos determinados genéticamente, cuya estructura forma y función diferencian a los individuos en los grupos, masculino y femenino.	Diagnóstico emitido del expediente clínico	Cualitativo Nominal Dicotómica	1=Femenino 2=Masculino

MEDIDAS PREVENTIVAS PRENATALES	Preparación con la que se busca evitar, de manera anticipada, un riesgo, un evento desfavorable o un acontecimiento dañoso	Diagnóstico emitido del expediente clínico	Cualitativa	1.- Progesterona materna 2.- Esteroides Prenatal
FACTORES PRENATALES	Situaciones anómalas durante el embarazo, que de no controlarse generan afectación.	Diagnóstico emitido del expediente clínico	Cualitativa	-Tabaquismo materno -Parto prematuro -Infecciones (corioamnionitis) -Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o déficit nutricional
FACTORES POSTNATALES O EXTRÍNSECOS	Situaciones anómalas que ocurren posterior al nacimiento, que de no controlarse generan afectación	Diagnóstico emitido del expediente clínico	Cualitativa	-Especies reactivas de oxígeno y radicales libres (Modalidad ventilatoria) -Sepsis hospitalaria -Exceso de líquidos durante su estancia hospitalaria -Malnutrición
FACTORES DE RIESGO GENERALES PARA DBP SEVERA	Es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.	Diagnóstico emitido del expediente clínico	Cualitativa	1.-Sexo masculino 2.-Corioamnionitis 3.-Preeclampsia 4.-Peso bajo al nacimiento (PBN) 5.-Transfusiones sanguíneas 6.-Soporte respiratorio los primeros 14-2 días.

ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL	Espacio de tiempo que invierte un paciente en condiciones de hospitalizado en las instalaciones de un hospital.	Tiempo que dura un paciente hospitalizado hasta el momento de su egreso. Consignado en el expediente clínico	Cuantitativa	Días
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	Anomalía en el desarrollo de un tejido, de un órgano (pulmón) o de una parte anatómica del organismo. Necesidad de oxígeno >28 días en RN < 32 SDG o > 56 días en RN > 32 SDG	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	<p>1.- <b>Leve:</b> Que requirió oxígeno &gt; 28 días /56 días, pero en aire ambiente al alta</p> <p>2.- <b>Moderada</b> Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días/56 días + FiO<sub>2</sub> &lt;0.3 a las 36 semanas y/o 56 días de edad o al alta.</p> <p>3.- <b>Severa</b> Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días/56 días + FiO<sub>2</sub> &gt;0.3 y/o CPAPA nasal o ventilación a las 36 semanas y/o 56 días de edad o al alta.</p>
TRATAMIENTO	O terapia, es el conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	<p>-Óxígeno (Estrategias ventilatorias)</p> <p>-Aporte hídrico</p> <p>-Nutricional (alimentación primeras 24 horas de vida, 120-140</p>

	Tiempo transcurrido del inicio al termino del tratamiento.			<p>Kcalkgd, aporte proteico 3-4 gkgd</p> <p>-Ca<sup>++</sup> 150-200 mgkgd</p> <p>-Vitamina D 800-1000 UI/d</p> <p>-Vitamina A</p> <p>-Esteroides INH</p> <p>-Esteroides IV</p> <p>*Dexametasona</p> <p>*Hidro cortisona</p> <p>-Diuréticos</p> <p>*Furosemida</p> <p>*Espironolactona</p> <p>*Hidroclorotiazida</p> <p>-Broncodilatadores B2</p> <p>-Cafeína</p> <p>-Antagonista de receptores de leucotrienos (Montelukast)</p> <p>-Eritropoyetina (EPO)</p>
OXÍGENO	Elemento químico de número atómico 8 y representado por el símbolo "O"	<p>Concentración de oxígeno requerido para mantener saturaciones &gt; 90%</p> <p>Apoyo ventilatorio invasivo y no invasivo.</p> <p>Consignado en el expediente clínico</p>	Cualitativa	<p>FiO<sub>2</sub> &lt; 0.3</p> <p>FiO<sub>2</sub> &gt; 0.3</p>
SOPORTE RESPIRATORIO	Mecanismos utilizados para lograr introducir flujo de aire hacia	Lo consignado en el expediente clínico	Cualitativa	<p><b>FASE I:</b></p> <p>-Puntas nasales</p> <p>-Campana cefálica</p> <p><b>FASE II:</b></p>

	los pulmones, así como permitir la salida del mismo.			<p>-NCPAP (Presión nasal positiva continua en las vías respiratorias)</p> <p>-NIPPV (ventilación con presión positiva no invasiva)</p> <p>-HFNC (Cánula nasal de alto flujo)</p> <p><b>FASE III:</b></p> <p>-Ventilación mecánica</p>
ECOCARDIOGRAFÍA	<p>Método para registrar gráficamente la posición y el movimiento del corazón y de los tejidos adyacentes mediante los ecos obtenidos de ondas ultrasónicas.</p> <p>También conocido como ultrasonido cardíaco</p>	Lo consignado en el expediente clínico	Cualitativo	<p>1.-Transtoracico</p> <p>2.-Transesofágico</p>
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP)	<p>Se considera HAP a la cifra de presión de la arteria pulmonar, medida por cateterismo &gt; 20 mmHg, con presión sistólica &gt; 30 mmHg.</p> <p>Aumento de la presión sistólica de la arteria pulmonar</p>	Lo consignado en el expediente clínico	Cualitativo	<p>1.-HAP leve: 35-40 mmHg</p> <p>2.- HAP moderada: 40-60 mmHg</p> <p>3.- HAP severa: &gt; 60 mmHg</p>

	> 20 mmHg por ecocardiografía.			
--	--------------------------------	--	--	--

## 7.7 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- I. Se revisó la base de datos de la UCIN de ingresos y egresos.
- II. Se revisó el expediente electrónico de cada uno de los pacientes con diagnóstico de DBP moderada y severa que se ingresaron a la UCIN.
- III. Se recolectó la información de las siguientes variables en la cedula de recolección de datos (nombre, expediente, sexo, peso de ingreso, diagnóstico de ingreso, medidas preventivas prenatales, factor de riesgo prenatal, factor de riesgo posnatal, factores de riesgo generales, modalidad ventilatoria (soporte respiratorio) días de uso, tratamiento de la DBP, ecocardiografía, fecha de ingreso, fecha de egreso, días de estancia hospitalaria.
- IV. Se realizó el análisis de los datos obtenidos.

## 7.8 CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente:		
Expediente:	Sexo:	Peso de ingreso:
Diagnóstico de ingreso:		Medidas preventivas prenatales (Esteroides prenatal):
Factor de riesgo prenatales:	Factores de riesgo posnatales:	Factores de riesgo generales:
Soporte respiratorio/ Modalidad ventilatoria (días de uso)		
Tratamiento de la DBP:		
Ecocardiografía		
Fecha de ingreso	Fecha de egreso:	Días de estancia hospitalaria:

## 7.9 CALENDARIO DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Marzo-abril 2020	Mayo-agosto 2020	Junio 2020 a Junio 2021	Junio 2020 a Junio 2021	Agosto 20021
Autorización del tema	X				
Revisión bibliográfica	X				
Elaboración del protocolo		X			
Revisión de expedientes electrónicos.			X		
Recolección de datos				X	
Captura de datos				X	X
Análisis de datos					x
Redacción de reporte final					X

## **7.10 ANÁLISIS DE DATOS**

El análisis de casos se realizó mediante estadísticas descriptivas y analíticas. Las variables cualitativas se presentan mediante gráficas, cuadros y porcentajes.

Se tomó la base de datos de Excel para tabular los datos.

## **7.11 METODOS MATEMATICOS PARA EL ANALISIS DE LOS DATOS**

Estadísticas descriptivas y analíticas.

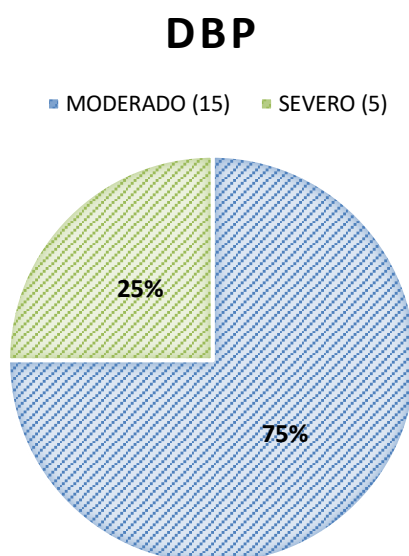


## 8 RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizó la revisión de 73 expedientes de los cuales 35 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital para el Niño Poblano (HNP) y únicamente 20 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 15 pacientes fueron excluidos, al no cumplir con el diagnóstico operacional de DBP moderada y severa.

Se identifico 20 pacientes con diagnóstico de DBP moderada y severa, con un total de 381 ingresos a nuestra UCIN, se reporta una prevalencia de DBP moderada y severa del 5.2%. Con prevalencia de 19.1% global en nuestra unidad hospitalaria. De los 20 pacientes incluidos, estos se dividieron de acuerdo al grado de DBP para su análisis. A continuación, se muestra los resultados obtenidos en el **Gráfico No1**.

**Gráfico No1.** Pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



En cuanto al diagnóstico de DBP, se observa que la mayoría (75%) de los pacientes presentó DBP moderada.

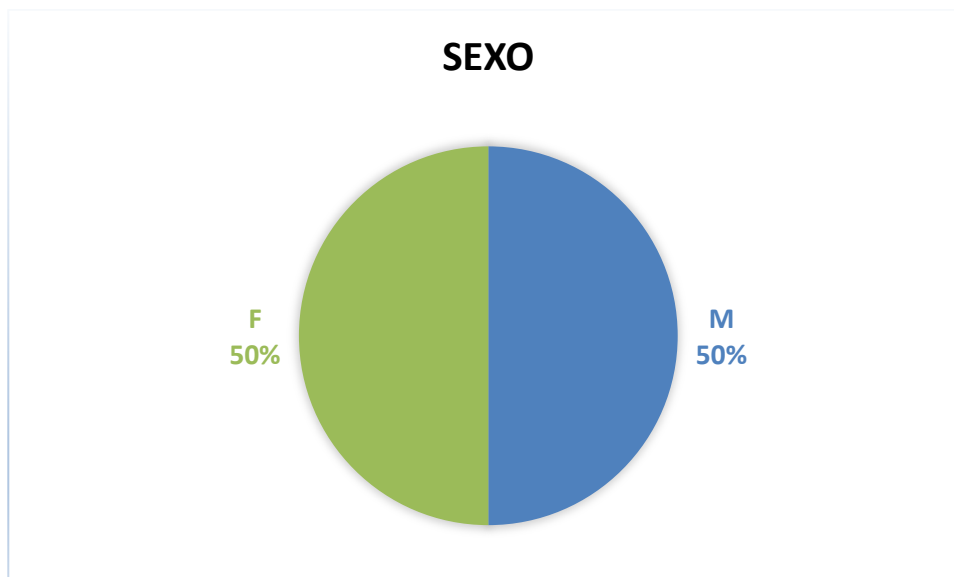
El grupo de pacientes fue dividido por **edad gestacional** y **sexo** para su análisis. A continuación, se muestran los resultados en la **Tabla No. 6** y **Gráfico No2**.

**Tabla No6.-** Disposición por edad gestacional en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

Edad gestacional			
RNpt	RNT	RNPostT	Total
15/20 (75%)	5/20 (25%)	0/20 (0%)	20/20 (100%)

En cuanto a la distribución por **edad gestacional** se observa un predominio en recién nacidos pretérmino (RNpt) en un 75%, no encontrando reporte de pacientes con displasia broncopulmonar moderada y severa en recién nacidos posttermino (RNPostT).

**Gráfico No2.** Distribución por sexo en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



Respecto al sexo la proporción fue igual para ambos sexos.

En el grupo de pacientes se cuantificó los **días totales** de estancia hospitalaria. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la **Tabla No7**.

**Tabla No7.-** Días totales de estancia hospitalaria en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

Paciente	No. de días de hospitalización
1	45
2	41
3	74
4	71
5	67
6	49
7	29
8	55
9	40
10	165
11	34
12	56
13	41
14	64
15	67
16	38
17	21
18	24
19	11
20	48

Al analizar los días totales de estancia hospitalaria de los pacientes ingresados en de la UCIN, encontramos una **Media** de 38.9073, **Desviación estándar** de 32.15; una **Mediana** de 48 y una **Moda** de 41. Observando que sus días de estancia hospitalaria se prolongaban a más de 30 días.

En el grupo de pacientes se estudió **peso al nacimiento**, así como **peso para la edad gestacional** para su análisis. A continuación, se muestra los resultados obtenidos en la **Tabla No 9 y No 10**.

**Tabla No9.-** Peso al nacimiento en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

<b>Peso al nacimiento</b>			
PBN	PNN	PGN	Total
17/20 (85%)	3/20 (15%)	0/20 (0%)	20/20 (100%)

Al analizar el peso al nacimiento se encontró mayor frecuencia en peso bajo al nacimiento (PBN) en un 85% de los pacientes, no encontrando en ningún paciente peso grande al nacimiento (PGN).

**Tabla No10.-** Peso para la edad gestacional en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

<b>Peso para la edad gestacional</b>			
PBEG	PAEG	PGEG	Total
7/20 (35%)	13/20 (65%)	0/20 (0%)	20/20 (100%)

Con respecto al peso para su edad gestacional se encontró con mayor frecuencia peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) en el 65% de pacientes, no encontrando en ningún paciente peso grande para su edad gestacional (PGEG).

En el grupo de pacientes se identificó los **factores de riesgo** Prenatales, Posnatales y Generales. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la **Tabla No 13, No 14 y No 15**.

**Tabla No13.-** Factores de riesgo prenatales en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

PREMATURIDAD	INFECCIONES (Corioamnionitis)		RCIU	TABAQUISMO
	Antecedentes Maternas (infección de vías urinarias / cervicovaginitis)	RPM	7/20 (35%)	0/20 (0%)
15/20 (75%)	16/20 (80%)	4/20 (20%)		

Al analizar los factores de riesgo se identificó que predominan las infecciones maternas en un 80%, no encontrándose en ningún paciente antecedente de tabaquismo materno.

**Tabla No14.-** Factores de riesgo Posnatales en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

Oxígeno Suplementario	Sepsis Neonatal	Líquidos totales altos (Primeras 72 hrs)	Malnutrición
20/20 (100%)	15/20 (75%)	18/20 (90%)	7/20 (35%)

Con respecto al factor de riesgo postnatal hubo predominio en el 100% de los pacientes el uso de oxígeno.

**Tabla No15.-** Factores de riesgo **Generales** en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

Sexo Masculino	Antec de Corioamnionitis	Antec de Preeclampsia	PBN	Antec. de Transfusión	Soporte Ventilatorio (los primeros 14-21 días)
10/20 (50%)	16/20 (80%)	2/20 (10%)	17/20 (85%)	18/20 (90%)	20/20 (100%)

Con respecto al factor de riesgo general que se identificó como predominante en el total de los casos, fue el soporte respiratorio en los primeras 14-21 días.

En el grupo de pacientes se identificó las **medidas preventivas** prenatales utilizadas. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la **Tabla No 11**

**Tabla No11.-** Medidas preventivas en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

<b>Medidas preventivas</b>	
Esteroides prenatal (Esquema completo)	Progesterona materna Total
5/20 (25%)	0/20 (0%)

Al analizar las medidas preventivas prenatales se identificó el uso de esteroides prenatales en solo el 25% de nuestros pacientes en la UCIN.

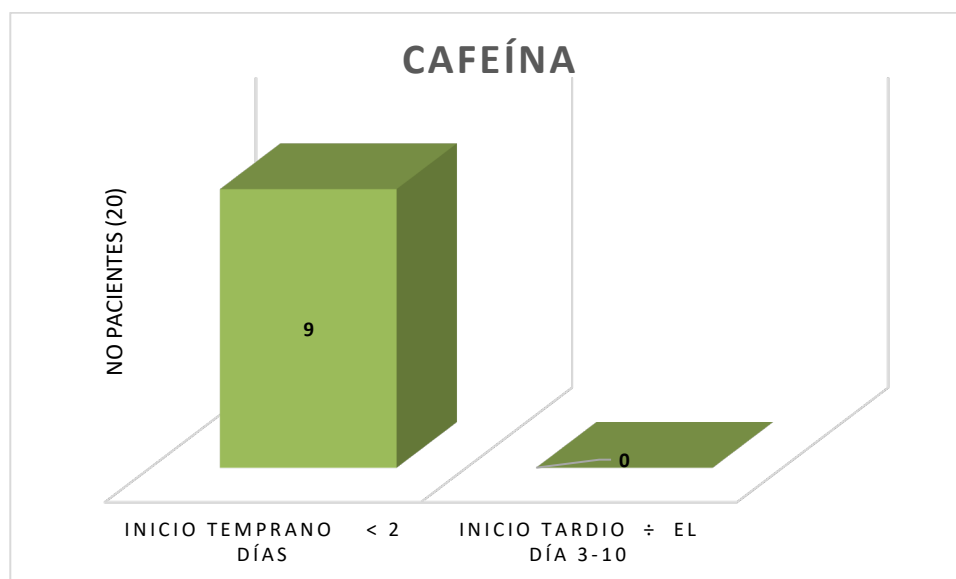
En el grupo de pacientes se identificó las **Terapias preventivas** utilizadas. A continuación, se muestra los resultados obtenidos en la **Tabla No12** y **Gráfico No3**.

**Tabla No12.-** Terapias preventivas usadas en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

Terapias preventivas						
Vitamina A	Diurético	Surfactante ÷ las 24-48 horas de vida	Esteroides	Cafeína	VNI	Restricción hídrica
15/20 (75%)	16/20 (80%)	3/20 (15%)	6/20 (30%)	9/20 (45%)	17/20 (85%)	20/20 (100%)

Al analizar las terapias preventivas se encontró con mayor frecuencia la restricción hídrica durante toda su estancia hospitalaria en el 100% de los pacientes, seguida de ventilación no invasiva (VNI) en un 85% y uso de vitamina A en un 75%.

**Gráfico No 3.** Uso de Cafeína en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

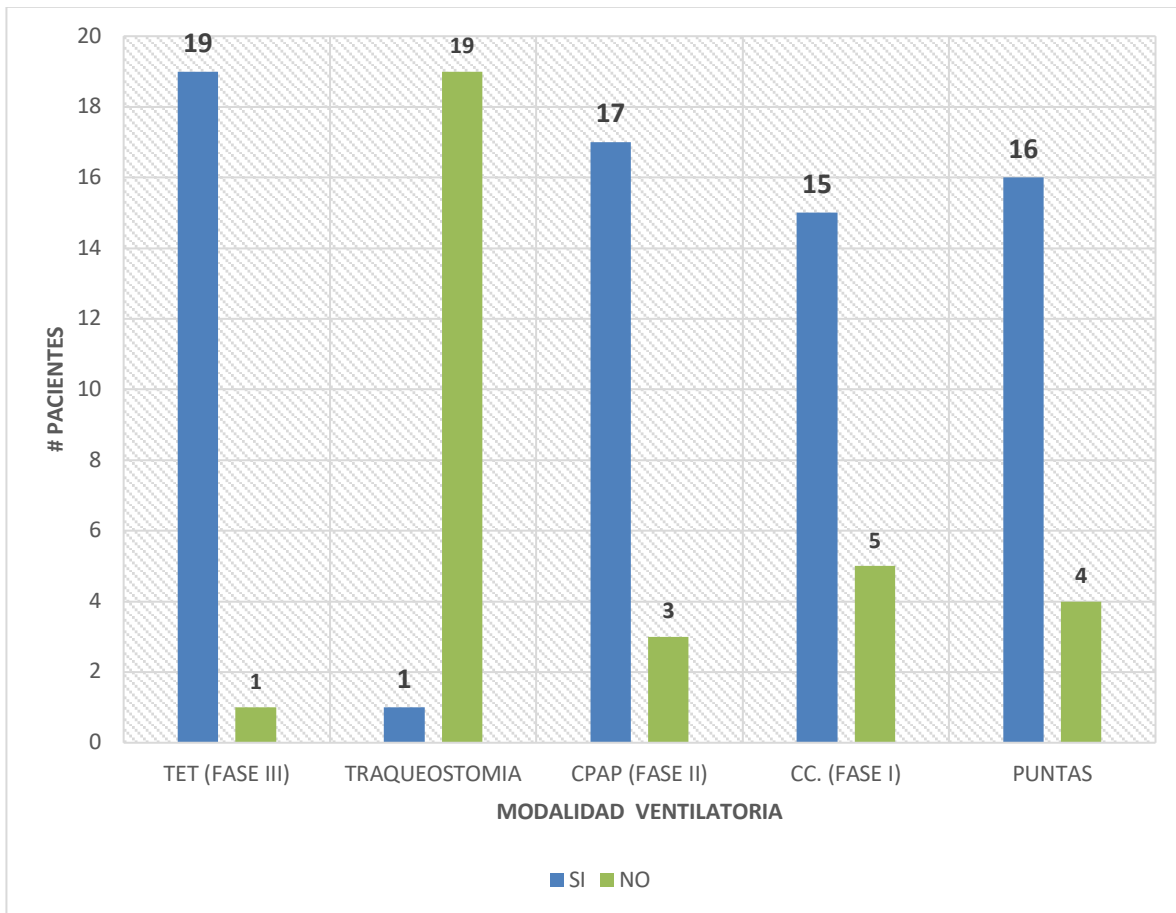


Se identificó que el 45% de pacientes que usó cafeína, en su totalidad lo hicieron con inicio temprano.



En el grupo de pacientes se identificó el **soporte ventilatorio** utilizado durante su estancia hospitalaria en nuestra UCIN. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el **Gráfico No 4**.

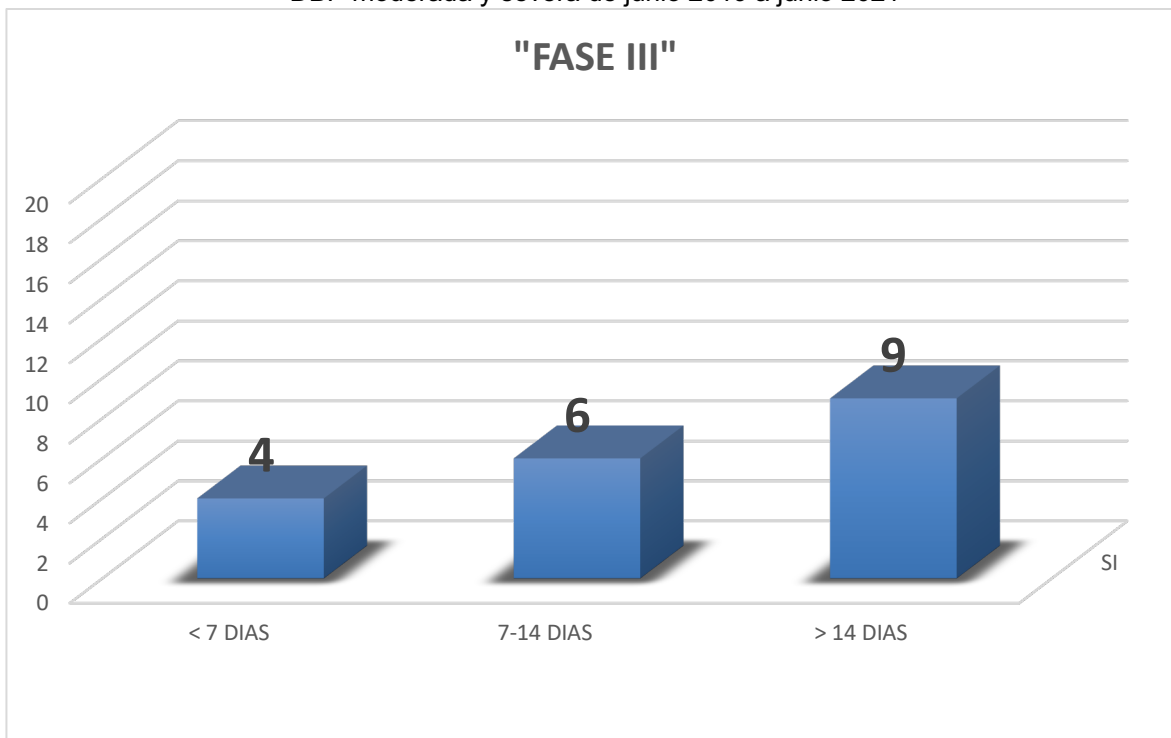
**Gráfico No 4.** Soporte respiratorio utilizado en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



Al analizar el soporte ventilatorio, se identificó que predominó la Intubación orotraqueal (TET) en un 95%.

En el grupo de pacientes que se identificó **fase III** de la ventilación se determinaron los días que lo requirió. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el **Gráfico No 5**.

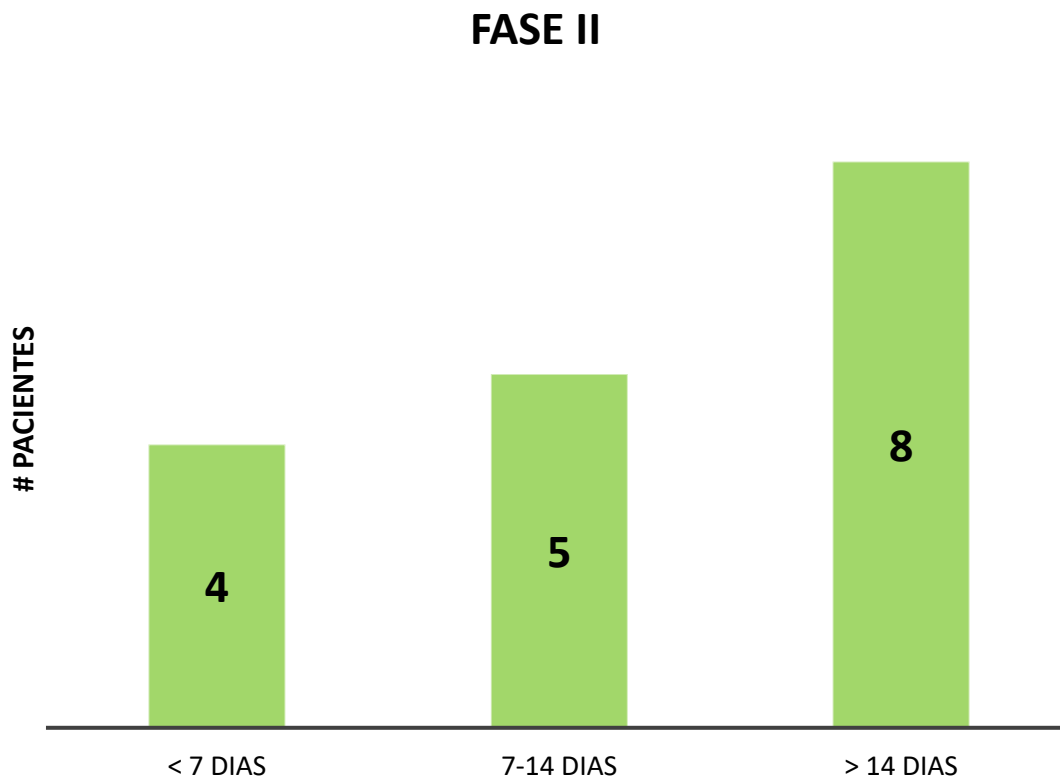
**Gráfico No 5.** Soporte respiratorio (TET) utilizado en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



Al analizar los días que requirieron Fase III de la ventilación se encontró que el 47% requirieron más de 14 días y solo el 21% estuvieron menos de 7 días de su estancia hospitalaria. Encontrando una **Desviación estándar** de 16.04; una **Mediana** de 11 y una **Moda** de 3.

En el grupo de pacientes que se identificó **fase II** de la ventilación se determinó los días que lo requirió. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el **Gráfico No 6**.

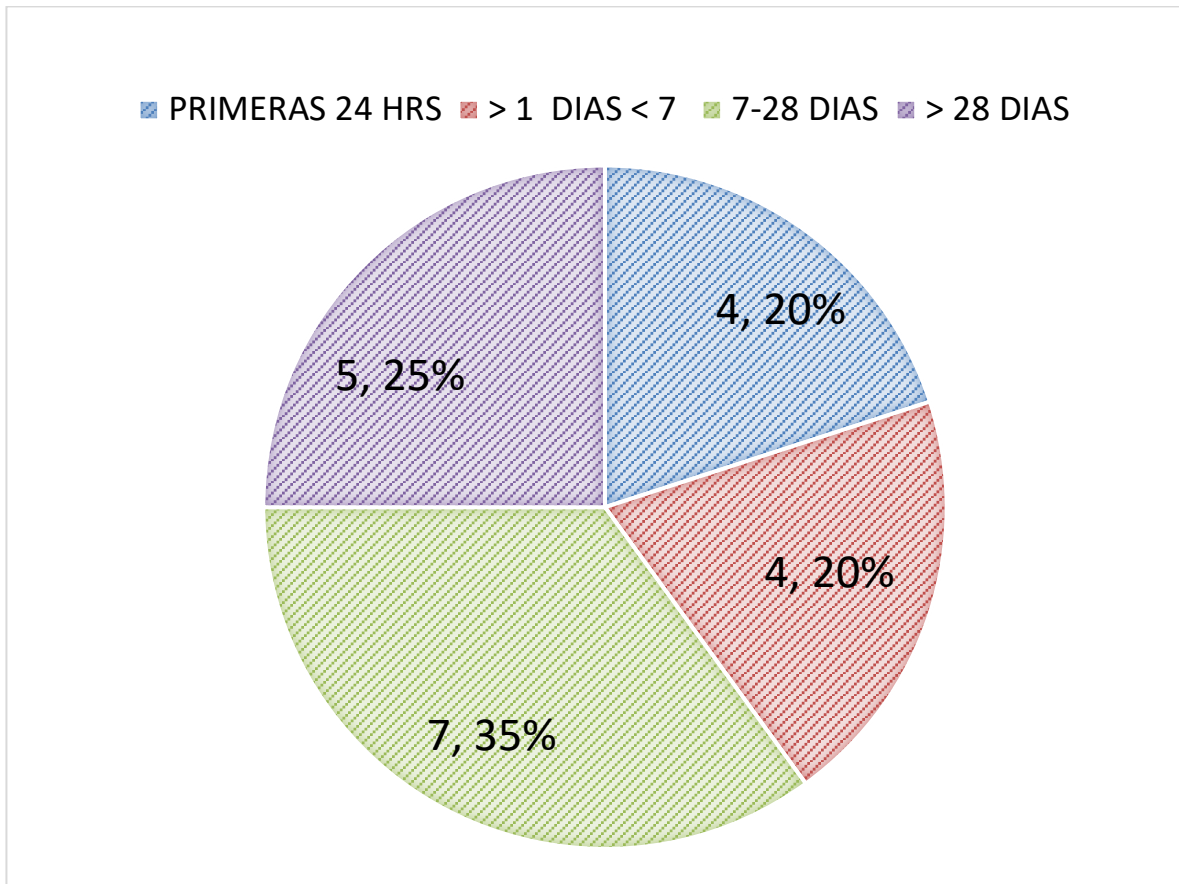
**Gráfico No 6.** Soporte respiratorio (CPAP) utilizado en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



Al analizar los días que requirieron Fase II de la ventilación se encontró que el 47% requirieron más de 14 días y solo el 23.5% estuvieron en Fase II de la ventilación menos de 7 días. Encontrando una **Media** de 17, **Desviación estándar** de 9.15; una **Mediana** de 13 y una **Moda** de 28.

En el grupo de pacientes se identificaron los tratamientos usados, entre ellos el inicio de la **Vía oral**. A continuación, se muestra los resultados obtenidos en el **Gráfico No 7**.

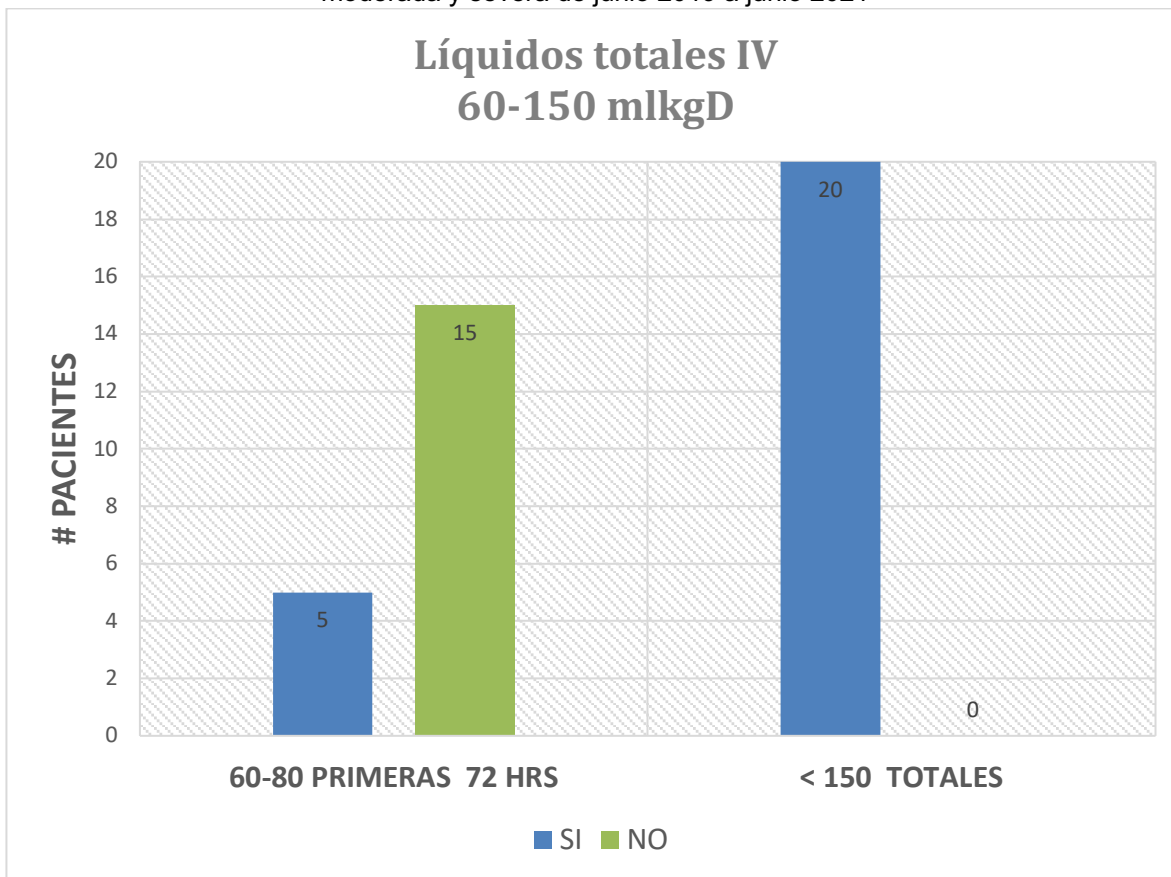
**Gráfico No 7.** Inicio de la vía oral en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



Al analizar cuando se inició la vía oral se encontró que predominó en un 35% de pacientes el inicio dentro de los 7-28 días de vida. Sólo el 20% de los pacientes inició en las primeras 24 horas de vida.

De otros tratamientos usados, se determinó la distribución entre ellos por la administración de los **líquidos totales IV**. A continuación, se muestra los resultados obtenidos en el **Gráfico No 8**.

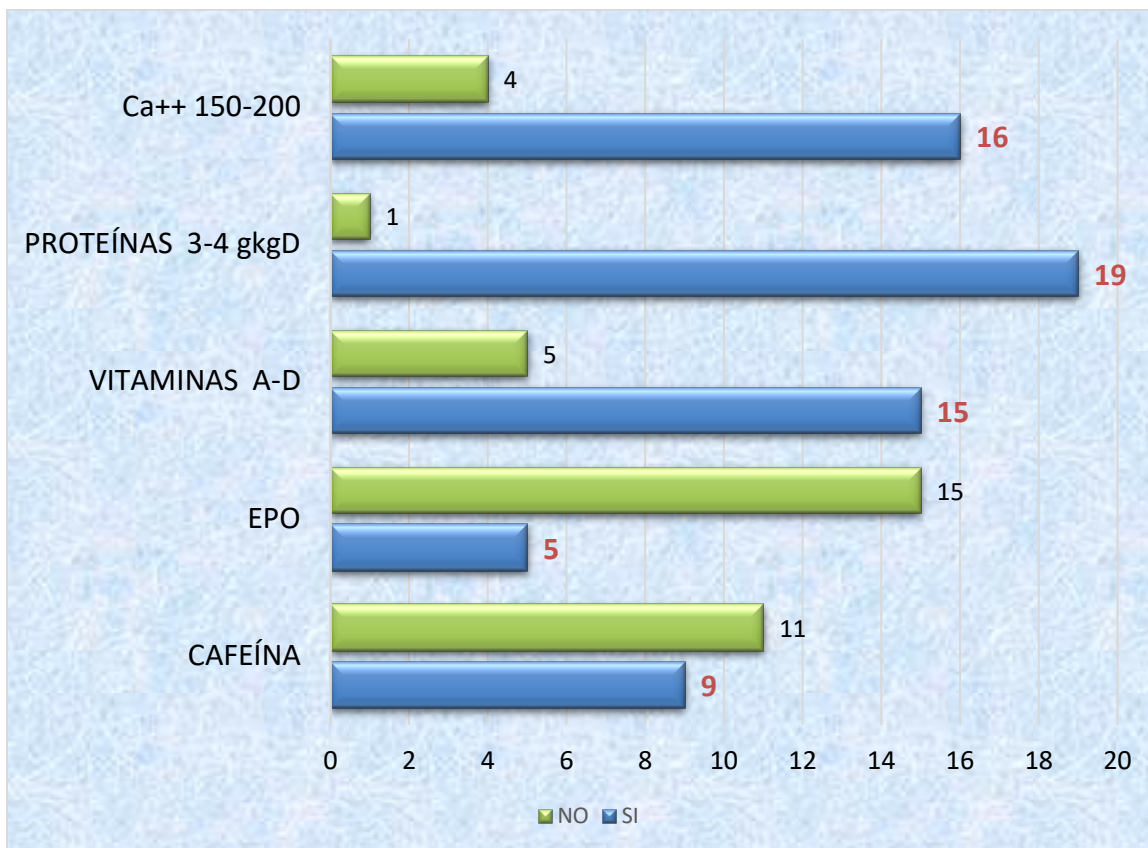
**Gráfico No8.** Líquidos totales IV utilizados en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



Al analizar la cantidad de líquidos utilizados IV se encontró que en las primeras 72 horas de vida solo el 25% de pacientes usaron líquidos IV entre 60-80 mlkgdía, pero el total de pacientes cumplieron con aportes menores o iguales a 150 mlkgdía de líquidos totales IV durante toda su estancia hospitalaria.

Con respecto a los **fármacos** más usados e indicados en la literatura, se muestran los resultados obtenidos en el **Gráfico No 9**.

**Gráfico No9.** Fármacos usados en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



Al analizar los fármacos usados se encontró que el 95% de pacientes tuvieron en rangos los aportes proteicos, el 80% los aportes de calcio en rangos, el 75% fueron tratados con vitamina ACD, el 45% utilizó Cafeína como parte del tratamiento de la apnea del prematuro y el 25% utilizaron Eritropoyetina (EPO) indicado para la anemia del prematuro.

Con respecto al uso de **diuréticos**, se muestran los resultados obtenidos en la **Tabla No 16**.

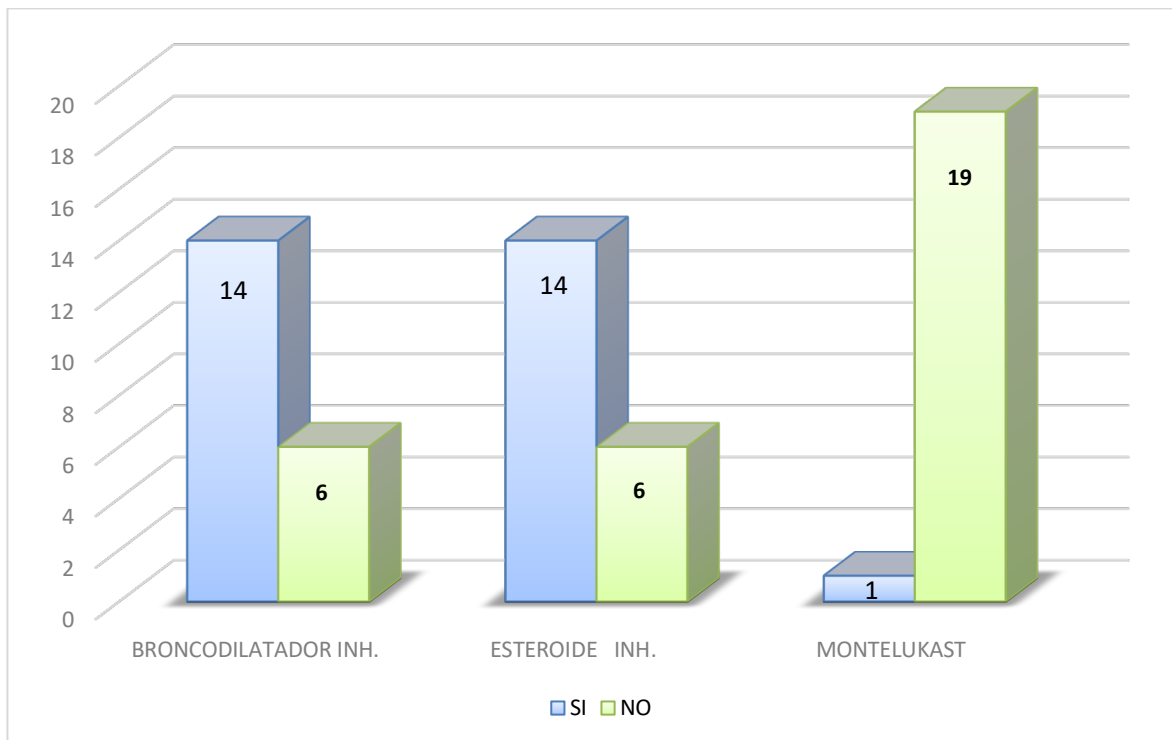
**Tabla No16.-** Diuréticos utilizados en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021

	<b>SI</b>	<b>%</b>
<b>DIURETICO</b>	16/20	80
<b>FUROSEMIDA</b>	15/16	93
<b>ESPIRONOLACTONA</b>	10/16	62
<b>HIDROCLOROTIAZIDA</b>	9/16	56

Al analizar los diuréticos se observa que en el 80% de los pacientes se utilizó alguno, y de ellos, en su mayoría (93%) se empleó Furosemida.

En relación al **manejo respiratorio**, vemos los resultados obtenidos en el **Gráfico No 10**.

**Gráfico No 10.** Manejo respiratorio utilizado en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021

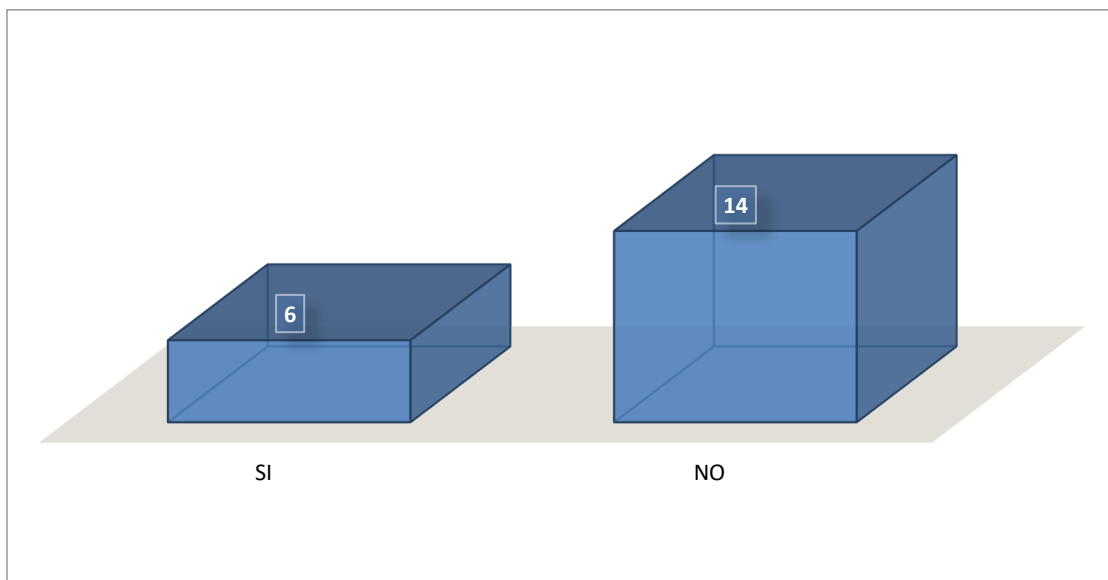


Al analizar el manejo respiratorio más utilizado se encontró que el 70% de pacientes tenía el manejo con broncodilatadores y esteroide inhalado, solo el 5% se manejó con Montelukast.



Por el empleo de **esteroide sistémico**, la distribución de los participantes se observa en **Gráfico No 11** y **Tabla No 17**.

**Gráfico No 11.** Esteroide sistémico utilizado en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



Durante su estancia hospitalaria solo el 30% de pacientes utilizaron esteroide sistémico.

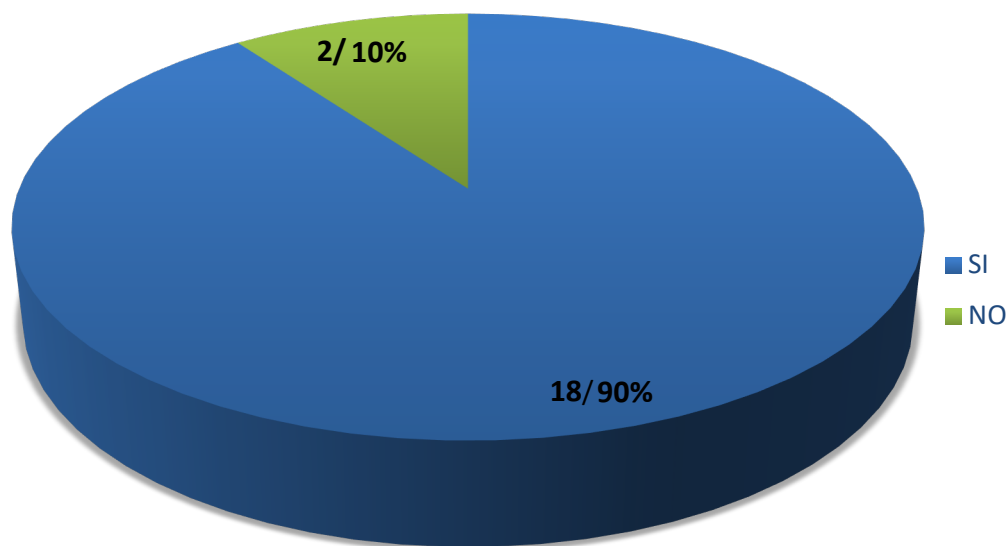
**Tabla No 17.-** Esteroide sistémico utilizado en pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

ESTEROIDE	SI	%
DEXAMETASONA	6/6	100
HIDROCORTISONA	2/6	33

El esteroide sistémico empleado en el 100% de los pacientes fue Dexametasona. Sólo el 33% utilizó además Hidrocortisona.

En el grupo de pacientes se identificó quienes tuvieron **valoración** por el servicio de Cardiología y el reporte del ecocardiograma (PSAP). A continuación, se muestran los resultados en el **Gráfico No 12** y **Tabla No 18**.

**Gráfico No12.** Valoración por Cardiología de pacientes en la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



De los pacientes ingresados en nuestra UCIN el 90% de los pacientes tiene su valoración de primera vez por el servicio de Cardiología.

**Tabla No18.-** Reporte de ecocardiograma (PSAP) de los pacientes de la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

Paciente	1ª Valoración PSAP	2ª Valoración PSAP
1	19 mmHg	21 mmHg
2	19 mmHg	NO
3	46 mmHg	60 mmHg
4	/	22 mmHg
5	5 mmHg	NO
6	/	25 mmHg
7	NO	NO
8	99 mmHg	NO
9	/	NO
10	16 mmHg	NO
11	25 mmHg	NO
12	14 mmHg	35 mmHg
13	NO	NO
14	16 mmHg	24 mmHg
15	/	NO
16	67 mmHg	28 mmHg
17	30 mmHg	/
18	10 mmHg	NO
19	20 mmHg	NO
20	26 mmHg	/

NO= no realizado. /= No reportado.

Con respecto al reporte del ecocardiograma (PSAP) se encontró que 2 pacientes presentaron HAP severa en su primera valoración y solo uno de los dos tuvo una segunda valoración ecocardiográfica.

A continuación, se muestran los **Diagnósticos** hospitalarios consignados en los participantes, en la **Tabla No 19**.

**Tabla No 19.-** Diagnósticos de los pacientes en la UCIN con DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021.

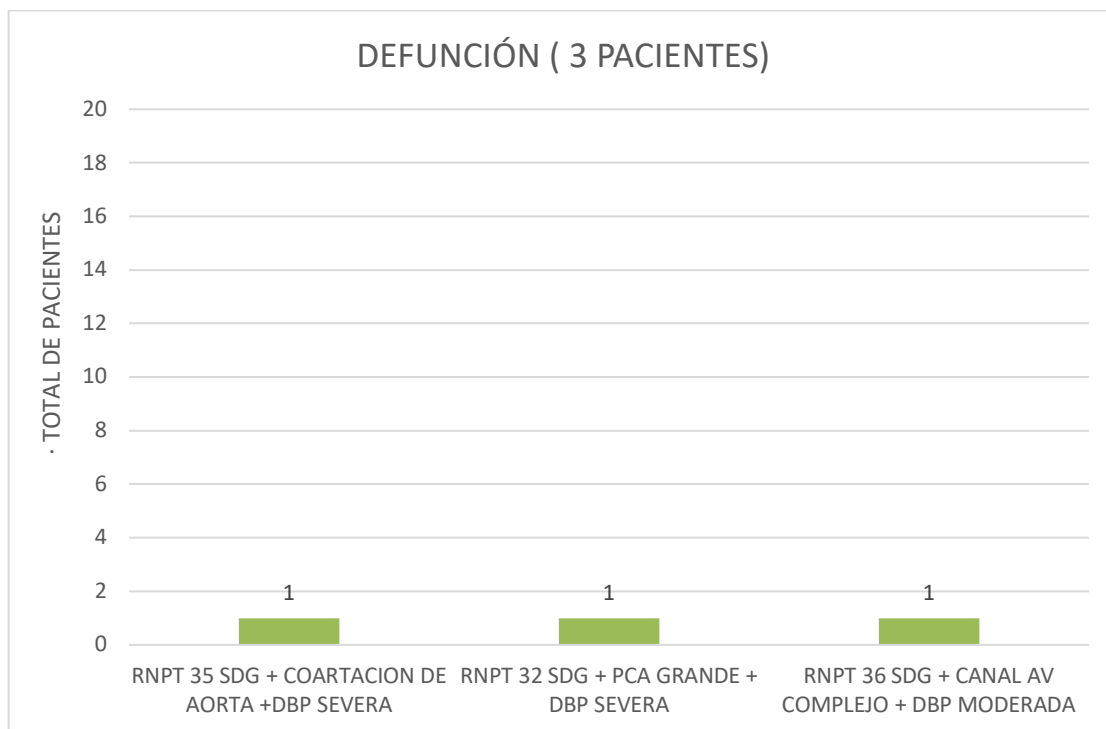
DIAGNÓSTICO	# DE PACIENTES	%
<b>Síndrome de dificultad respiratoria (SDR)</b>	7	35
<b>Neumonía</b>	2	10
<b>Malformación congénita de la vía aérea</b>	1	5
<b>Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</b>	6	30
<b>Hemorragia pulmonar</b>	2	10
<b>Parálisis diafragmática</b>	2	10
<b>Displasia bronco-pulmonar (DBP)</b>		
1.- Moderada	1.- 15	75
2.- Severa	2.- 5	25
<b>Retinopatía del prematuro</b>	2	10
<b>Encefalopatía hipóxico-isquémico (EHI)</b>	2	10
<b>Crisis convulsivas (CC) neonatales</b>	4	20
<b>Asfixia neonatal</b>	2	10
<b>Hemorragia intra ventricular (HIV)</b>	3	15
<b>Apnea del prematuro</b>	6	30
<b>Síndrome hipotónico central</b>	1	5
<b>Atrofia encefálica / leucomalacia periventricular</b>	2	10
<b>Sepsis</b>	13	65
<b>Atresia esofágica</b>	2	10
<b>Atresia duodenal</b>	1	5
<b>Gastrosquisis</b>	1	5

<b>Enf. Hirschprung</b>	1	5
<b>Malformación ano-rectal</b>	1	5
<b>Enterocolitis necrotizante (ECN)</b>	3	15
<b>CARDIOPATÍAS:</b>		
1) PCA	1) 10	50
2) interrupción de Arco aórtico	2) 1	5
3) Coartación de aorta	3) 2	10
4) CATVP	4) 1	5
5) Canal AV complejo	5) 1	5
6) Doble vía de salida de ventrículo derecho (VD)	6) 1	5
<b>Hipotiroidismo congénito</b>	2	10
<b>Anemia del prematuro</b>	2	10

Se observan como diagnósticos hospitalarios predominantes: en un 100% la DBP siendo el 75% moderada, en segundo lugar la sepsis hospitalaria en un 65% y en tercer lugar el diagnóstico de PCA en un 50%.

Ahora observaremos la distribución de los sujetos de investigación de acuerdo a la mortalidad en el **Gráfico No 13**.

**Gráfico No13.** Mortalidad de los pacientes en la UCIN con diagnóstico de DBP moderada y severa de junio 2019 a junio 2021



Se determinó que solo el 15% fallecieron, observando que el 100% de estos pacientes tenían una cardiopatía congénita y en un 66.6% con diagnóstico de DBP severa.

## 9 DISCUSIÓN

La DBP, también conocida como enfermedad pulmonar crónica, es una enfermedad compleja de la cual no contamos con definición definitiva. La DBP moderada y grave representan una población vulnerable y medicamente compleja; con las mejoras en los cuidados intensivos neonatales tenemos un aumento en la supervivencia, sin embargo, la prevalencia se ha mantenido en los últimos años. En un estudio en Brindisi entre 1986-2012 se evaluó la prevalencia en RN extremadamente prematuros encontrándose alrededor de un 39.3%; en Estados Unidos 2015 reportan prevalencia de alrededor del 40%. En nuestro estudio, por el grupo de pacientes y que solo evaluamos DBP moderada y severa nuestra prevalencia fue de 5.2%, con una prevalencia global de displasia broncopulmonar de 19.1%.

La DBP mayormente estudiada en prematuros extremos (Cochrane 2015) no tiene predominio de algún sexo, con morbilidad importante en los sobrevivientes y larga estancia hospitalaria (hospitalizados después de las 50 semanas de edad posmenstrual); en nuestro grupo de estudio igual predominaron los prematuros en un 75%, de los cuales DBP moderada fue en un 75%, la proporción respecto al sexo fue igual para ambos sexos con más de 30 días de estancia hospitalaria.

La restricción del crecimiento o los déficits nutricionales son factores de riesgo independiente para desarrollar DBP (SIBEN 2020). En nuestro grupo de estudio encontramos en 85% de los pacientes con peso bajo al nacimiento, pero 65% con peso adecuado para la edad gestacional.

Los factores de riesgo que se han asociado fuertemente con DBP moderada a severa (SIBEN 2020) encontramos: el sexo masculino, el menor peso al nacer, la corioamnionitis, la preeclampsia, transfusiones y un soporte respiratorio en los primeros 14-21 días después del nacimiento con alta sensibilidad y especificidad. En nuestro grupo de estudio encontramos que el 100% requirió soporte ventilatorio en los primeros 14-21 días, el 90% tubo el antecedente de transfusiones, el 85% de los pacientes fue peso bajo al nacimiento (llamando la atención que fueron con peso adecuado para la edad gestacional), el 80% con antecedente de corioamnionitis, el 50% fue sexo masculino y solo el 10% con antecedente de preeclampsia.

De los factores de riesgo prenatales reportados en Cochrane 2019, SIBEN 2020 se encuentran inflamación e infección fetal (Corioamnionitis), RCIU o déficits nutricionales, prematuridad y tabaquismo materno. En el "Ensayo NICH"<sup>3</sup> reporta que el RN prematuro que requirió ventilación asistida en las primeras horas de vida fue el predictor más importantes para DBP moderada y grave. En nuestro estudio encontramos antecedente de infección materna en un 80% de pacientes, seguido de prematuridad en un 75%, con RCIU en un 35%, no encontramos en nuestro grupo de estudio antecedente de tabaquismo materno. De nuestros prematuros el 93% requirieron fase III de la ventilación en sus primeras horas de vida extrauterina.

De los factores de riesgo postnatales o extrínsecos reportados en Cochrane 2013 y SIBEN 2020 se encuentra el uso de oxígeno/ventilación mecánica, sepsis hospitalaria, exceso de líquidos y malnutrición. En nuestro grupo de estudio el 100% de los pacientes estuvo expuestos a oxígeno de los cuales el 95% requirió fase III de la ventilación, el 45% fue más de 14 días; el 90% con líquidos totales altos



reportados en las primeras 72 horas de vida extrauterina, el 75% curso con sepsis durante su estancia hospitalaria y un 35% con malnutrición.

La evidencia muestra (SIBEN 2020) que independientemente del tiempo de uso de oxígeno, un requerimiento mayor de oxígeno combinado con una intubación traqueal es fuerte predictor de DBP moderada. Similar a lo encontrado en nuestro estudio que pacientes con más días de intubación fueron predictores fuertes para DBP moderada independientemente de su edad gestacional o su peso para su edad gestacional como la reportada en la literatura.

Entre las medidas preventivas prenatales reportadas en la revisión Cochrane 2019 y SIBEN 2020 (la única) más efectiva para reducir la displasia sería disminuir o evitar la prematuridad sustentando el uso de progesterona materna entre las 16 y 24 SDG, así como el uso de esteroides prenatales a mujeres con riesgo de parto prematuro; fuertemente asociado con disminución en la gravedad de la enfermedad respiratoria aguda pero no del riesgo de DBP. En nuestro grupo de estudio encontramos un 25% de los pacientes con esquema completo de madurador pulmonar.

Entre las terapias preventivas reportadas Cochrane y SIBEN 2020 (ninguna con impacto significativo en la reducción de la prevalencia de DBP) encontramos la Vitamina A, el uso de Diuréticos, el uso de surfactante exógeno en las primeras 24 a 48 horas en quienes requieren fase III de la ventilación en las primeras 24 horas de vida, los esteroides posnatales, la cafeína en las primeras 48 horas (temprana), el óxido nítrico, la ventilación no invasiva y la restricción hídrica con balance negativo durante su estancia hospitalaria; la administración de drogas y alimentos de los EE. UU en su ensayo "*Caffeine for Apnea of Prematurity*" demostró que la cafeína redujo el riesgo de DBP con peso al nacer de 500-1250 gramos y con

mejoras en el neurodesarrollo a los 18-21 meses de vida; el ensayo “*Support*” utiliza como modo primario la Ventilación no invasiva utilizando metas objetivas evitando hiperoxia e hipoxia, evitar hipocapnia con uso temprano de CPAP. En nuestro grupo de estudio el 75% utilizó vitamina A (combinado vía oral ACD), el 80% utilizó diuréticos, el 15% de pacientes recibió dosis de surfactante en las primeras 24 horas, el 30% utilizó esteroide sistémico, el 45% utilizó cafeína temprana, el 85% de los pacientes se manejo con VNI tipo nCPAP, el 100% de los pacientes se manejaron durante su estancia hospitalaria con líquidos totales no mayores a 150 ml/kg/d, ninguno de nuestros pacientes utilizó óxido nítrico.

Una vez establecida la DBP, siendo una enfermedad crónica se esperan mejoras paulatinas, de los tratamientos o intervenciones farmacológicas más importantes reportadas por la literatura (SIBEN 2020) que han reducido la tasa de mortalidad pero no la prevalencia de DBP encontramos: el oxígeno con objetivos de saturación >90% pero < 95%; estrategias ventilatorias (Cochrane 2016), entre ellas el uso de nCPAP temprano; aporte hídrico en las primeras 72 horas de vida entre 60-80 ml/kg/d; el inicio de la vía oral se sugiere en las primeras 24 horas de vida con aporte proteico de 3-4 g/kg/d, aporte de calcio 150-200 mg/kg/d, el suplemento con vitamina D 800-1000 U/día (La academia estadounidense de pediatría recomienda la vitamina D entre 200-400 UI/día, la sociedad europea de gastroenterología pediátrica recomienda entre 800-1000 UI/día, la sociedad Iberoamericana de neonatología recomienda entre 600-1000 UI/día un Metaanálisis reciente (2019) no encontró diferencia entre estos rangos de dosis con respecto la incidencia y prevalencia de DBP); el uso de vitamina A (sin dosis especificada y sugerida IM o IV); el uso de diuréticos en los que tienen mal manejo de líquidos en tiempos cortos

( producen mejoras a corto plazo pero sin mejoras persistentes por lo que su uso se recomienda en casos muy seleccionados, con escasez de investigación de su eficacia); los broncodilatadores solo ante eventos de hiperreactividad bronquial con mejoras a corto plazo, su uso profiláctico no recomendado; los esteroides sistémicos como la Dexametasona de uso temprano( < a 7 días de vida) y de uso tardío (> 7 días de vida), Cochrane 2018 concluyó que su inicio después de la primera semana de edad puede ser apropiada disminuyendo la tasa de DBP en ausencia de un mayor deterioro del desarrollo neurológico, el ensayo “Premiloc” comparo Hidrocortisona versus placebo y encontró incidencia de sepsis al doble, el estudio “Neurosis” evaluó Budesonida inhalado comenzando antes de las 12 horas ( dentro de las primeras 24 horas de vida) en RN de 23 a 28 SDG con ventilación mecánica ( 200 microgramos por disparo) cada 12 horas encontrando mayor mortalidad a los 2 años de edad y sin beneficios a largo plazo, pero asociándolo con menor incidencia de DBP, Cochrane 2017 concluyó que no hubo diferencias en el uso de esteroides inhalados o sistémicos, se necesita más información para la prevención o el tratamiento de la DBP antes de hacer recomendaciones. Jornal 2019 publicó que el tratamiento con EPO a dosis de 250-300 UI/kgd 3 veces por semana de inicio temprano (< 2 semanas de VEU) redujo significativamente la DBP moderada y severa en RN pretérmino. Un estudio en Japón 2010-2015 utilizó ventilación no invasiva como terapia inicial temprana, así como como asistencia respiratoria después de la extubación con disminución significativa en la prevalencia de DBP, un estudio Cochrane 2017 refiere que la ventilación dirigida por volumen es óptima sobre todo en la DBP severa viendo que logran una mejor ventilación-perfusión, usando tiempos inspiratorios prolongados con volúmenes tidales altos y frecuencias

respiratorias bajas. En nuestro grupo de estudio solo el 20% inicio la vía oral en las primeras 24 horas de VEU, solo el 25% utilizo líquidos IV en rangos en las primeras 72 horas de vida, el 80% de los pacientes con requerimientos de calcio en 150-200 mg/kgd, el 95% con requerimientos en rangos de las proteínas, el 75% solo uso vitamina A, en combinación Vitamina ACD pero vía oral no como la indicada en la literatura, el 80% utilizo diuréticos para el manejo de líquidos, el 70% utilizó broncodilatadores, el 30% esteroide sistémico con predominio en su totalidad con Dexametasona, solo el 5% de pacientes utilizo EPO a dosis de anemia del prematuro.

Es común en estos pacientes, principalmente los clasificados como moderada o grave que desarrollen Hipertensión pulmonar, desarrollándose al principio o al final, pero cuando se detecta es predictor de muerte. La revista de Perinatología en el 2018 con una revisión en el 2020 refiere que la evaluación ecocardiografica integral óptima para valorar la hipertensión pulmonar, se recomienda a los 10-14 días de VEU y un control a las 36 semanas de edad posmenstrual con una media informada a los 4.5 meses de vida. En nuestro grupo de estudio el 90% tuvo valoración de primera vez por el servicio de cardiología y de ellos el 505 tuvo su segunda valoración.

La literatura (SIBEN 2020) entre sus diagnósticos que persiste es la prematurez y SDR en nuestro grupo de estudio predomino en 75% de prematurez, un 65% sepsis hospitalaria y en un 50% persistencia del conducto arterioso. La mortalidad en nuestro grupo de estudio fue del 15%.

## 10 CONCLUSIONES

- 1.- La prevalencia de displasia bronco pulmonar moderada y severa en nuestro grupo de estudio fue del 5.2%, predominando la DPB moderada en un 75%.
- 2.- La displasia broncopulmonar fue más frecuente en los recién nacidos pretérmino en un 75%
- 3.- La estancia hospitalaria en promedio fue de 53.2 días;
- 4.- No se encontró predominio de sexo.
- 5.- Predominó peso bajo al nacimiento en un 85%.
- 6.- Se encontró que el factor de riesgo prenatal predominante fue las infecciones maternas en un 80%.
- 7.- El factor de riesgo postnatal más importante fue el uso de oxígeno complementario en un 100%.
- 8.- El factor de riesgo general predominante fue el soporte respiratorio en los primeros 14-21 días de vida en un 100%.
- 9.- La terapia preventiva más utilizada en un 100% fue la restricción hídrica.
- 10.-La fase ventilatoria que predominó en un 47% fue la intubación orotraqueal con mas de 14 días.
- 11.- Se valoró al 90% de pacientes por el servicio de cardiología, pero solo el 45% recibió una segunda valoración.
- 12.- El diagnóstico que predomino después de la DBP fue la sepsis neonatal en un 65%.
- 13.- La mortalidad en nuestro grupo de estudio fue del 15%.

## 11 RECURSOS

### 11.1 HUMANOS:

- Asesor metodológico: **M.C. Froylán Eduardo Hernández Lara González**
- Asesor experto: **Dr. Roberto Herrera Torres**

**Dr. José Luis Vélez Salas**

- Colaborador: **Dra. Yolanda Roxana Rodríguez Zavala**
- Tesista: **Yaratzé Jarquín Sánchez** R Neonatología

### 11.2 MATERIALES

- Monitores
- Oxígeno
- Computadoras
- Hojas blancas
- Impresora
- Internet

## 12 FINANCIAMIENTO

Para el presente estudio se utilizaron equipo personal y material adjunto al servicio de neonatología por lo cual no se recibió ningún tipo de apoyo financiero externo.

## **13 ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo al tipo de estudio no se consideró que pudiera existir riesgo para la población de estudio, sin embargo, siempre se garantizó la confidencialidad de los datos y la identidad de los pacientes del Hospital para el Niño Poblano ya que se manejaron únicamente los números de expediente, así como las iniciales del nombre completo. Siempre siguiendo las normas establecidas en la Ley General de Salud (Título Quinto, artículo 100 sobre la Investigación en Seres Humanos, así como la Norma Oficial Mexicana NOM-012-ssa3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, entre otras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sola A, Fariña D, Mir R, Golombek S. Recomendaciones del VIII Consenso Clínico SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. NeoReviews [internet]. 2020 [Consultado March 22]; 19(II):712-734. Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/>.
2. Bamat N, Zhang H, Mckenna K, Morris H, Stoller J, Gibbs K. The Clinical Evaluation of Severe Bronchopulmonary Dysplasia. NeoReviews [internet] 2020 [Consultado July 3]; 21(7):442-453. Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/>.
3. Sharma A, Xin Y, Chen X, Sood B. Early prediction of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. J Pedneo [Internet]. 2020 [Consultado July 28]; 61(3):290-299. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.12.001>.
4. Jensen E, Roberts R, Schmidt B. Drugs to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Baseline Risk on the Number Needed to Treat. Pediatrics [Internet] 2020 [Consultado July 28]; 222(2020):244-247. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.070>.
5. Bonadies L, Zaramella P, Porzionato A, Perilongo G, Muraca M, Baraldi E. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. J Clin. Med [Internet] 2020 [Consultado May 20]; 9(5):1-26. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9051539>.
6. Truog W, Lewis T, Bamat N. Pharmacologic Management of Severe Bronchopulmonary Dysplasia. NeoReviews [Internet] 2020 [Consultado July 1]; 21(7):454-468. Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/>.



7. Bassler D, Anker J. Inhaled Drugs and Systemic Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Clin North Am* [Internet] 2020 [Consultado Julio 28]; 64(6):1355-1367. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.012>.
8. Park H, Lim G, Park Y, Chang M, Son J, Lee R. Association between vitamin D level and bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2020 [Consultado July 6]; 15(7):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235332>.
9. Menon R, Shrestha A, Reynolds C, Barrios R, Caron K, Shivanna B. Adrenomedullin Is Necessary to Resolve Hyperoxia-Induced Experimental Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Hypertension in Mice. *Am J Clin Pathol* [Internet] 2020 [Consultado March]; 190(3):711-722. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.011>.
10. Sehgal A, Steenhorst J, McLennan D, Merkus D, Ivy D, McNamara P. The Left Heart, Systemic Circulation and Bronchopulmonary Dysplasia: Relevance to Pathophysiology and Therapeutics. *Pediatrics* [Internet] 2020 [Consultado July 28]; (2020):0-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.031>.
11. Miyake F, Ito M, Minami H, Tamura M, Namba F. Management of bronchopulmonary dysplasia in Japan: A 10-year nationwide survey. *J Pedneol* [Internet] 2020 [Consultado July 28]; 61(3):272-278. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.11.007>.
12. Logan J, Lynch S, Curtiss J, Shepherd E. Clinical phenotypes and management concepts for severe, established bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev* [Internet] 2019 [Consultado July 28]; 31(2019):58-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.10.004>.

13. Mandell E, Kratimenos P, Abman S, Steinhorn R. Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Perinatology Theclinics* [Internet] 2019 [Consultado July 28, 2020]; 46(2):291-310. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.02.011>.
14. Jensen E. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Summary of Evidence-Based Strategies. *NeoReviews* [Internet] 2019 [Consultado April 7]; 20(4):89-201. Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/>.
15. Stoecklin B, Simpson S, Pillow J. Bronchopulmonary dysplasia: Rationale for a pathophysiological rather than treatment-based approach to diagnosis. *Paediatr Respir Rev* [Internet] 2019 [Consultado November]; 32(2019):91-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.12.002>.
16. Greenberg R, Gayam S, Savage D, Tong A, Gorham D. Furosemide Exposure and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Pediatrics* [Internet] 2019 [Consultado July 28]; 208(2019):134-140. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.043>.
17. Pagagianis P, Pillow J, Moss T. Bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology and potential anti-inflammatory therapies. *Paediatr Respir Rev* [Internet] 2019 [Consultado July 28]; 30(2019):34-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.07.007>.
18. Linafeltter A, Cuna A, Liu C, Quigley A, Truog W. Extended course of prednisolone in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev* [Internet] 2019 [Consultado September]; 136(2019):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.06.007>.

19. Bui K, Kim R, Abbasi A, Nguyen M, Villosis M. Erythropoietin treatment is associated with a reduction in moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. A regional retrospective study. *Early Hum Dev* [Internet] 2019 [Consultado October]; 137(2019):104831. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104831>.
20. Higgins R, Jobe A, Thomas M, Bancalari E, Viscardi R. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *Pediatrics* [Internet] 2018 [Consultado July 28, 2020]; 197(2018):300-308. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>.
21. Berkelhamer S, Mestan K, Steinhorn R. An update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia (BPD)- associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* [Internet] 2018 [Consultado July 28, 2020]; 42(7):432-424. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.005>.
22. Lal C, Ambalavanan N. Cellular and humoral biomarkers of Bronchopulmonary Dysplasia. *Early Hum Dev* [Internet] 2017 [Consultado July 28, 2020]; 105(2017):35-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.003>.
23. Kim S, Han Y, Chun J, Lee M, Sung T. Risk factors affect the degree of bronchopulmonary dysplasia: Comparison by severity in the same gestational age. *PLOSE One* [internet] 2019 [Consultado July 16, 2020]; 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235901>.
24. Siffel C, Kistler K, Sarda J. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J. Matern.-Fetal neonatal Med* [Internet] 2019 [Consultado July 17, 2021]; Vol. 34, NO.11, 1721-1731. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1646240>.

25. Latini S, Felice C, Giannuzzi R, Vecchio A. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* [Internet] 2013 [Consultado Junio 17, 2021]; 89S1 (2013) S69-S73. Disponible en: journal homepage: [www.elsevier.com/locate/earlhumdev](http://www.elsevier.com/locate/earlhumdev).
26. Mirza H, Ziegler J, Ford S, Padbury J, Tucker R and Lupton A. Pulmonary Hypertension in preterm infants: Prevalence and Association with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr* [Internet] 2014 [Consultado Junio 17, 2021] Vol. 165, No 5, 909-914. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.04.042>.