

Mireya Yovanine Criollo Espinoza ^a; Rosa Judith Valle Lituma ^b; Rosa María Hidalgo Neira ^c; Filipino Parménides Montece López ^d; Marcelo Iván Vieira Avendaño ^e

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Management of pulmonary bronchodysplasia, updated review in neonates

Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. Vol. 3 núm.2, abril, ISSN: 2588-073X, 2019, pp. 819-845

DOI: [10.26820/recimundo/3.\(2\).abril.2019.819-845](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(2).abril.2019.819-845)

URL: <http://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/478>

Código UNESCO: 3205 Medicina Interna

Tipo de Investigación: Artículo de Revisión

Editorial Saberes del Conocimiento

Recibido: 15/01/2019

Aceptado: 18/02/2019

Publicado: 30/04/2019

Correspondencia: mireyacriollo1985@hotmail.com

- a. Magister en Nutrición Infantil; Especialista en Pediatría; Doctora en Medicina y Cirugía; mireyacriollo1985@hotmail.com
- b. Magister en Nutrición Infantil; Especialista Neonatología y Terapia Intensiva Neonatal; Especialista en Pediatría; Doctor en Medicina y Cirugía; drarjvalle@hotmail.com
- c. Especialista en Pediatría; Doctora en Medicina y Cirugía; rossmary112000@yahoo.com
- d. Especialista Neonatología y Terapia Intensiva Neonatal; Especialista en Pediatría; Doctor en Medicina y Cirugía; filipoaa@hotmail.com
- e. Especialista en Pediatría; Medico; marcelo.vieira.avendano@gmail.com

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

RESUMEN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que se observa con más frecuencia en bebés prematuros que requirieron ventilación mecánica y oxigenoterapia para el tratamiento respiratorio agudo. Si bien los avances en la atención neonatal han resultado en mejores tasas de supervivencia en los bebés prematuros, se ha logrado un progreso limitado en la reducción de las tasas de DBP. La falta de progreso puede ser en parte atribuido a las limitadas opciones terapéuticas disponibles para la prevención y el tratamiento de la DBP. Se ha demostrado que las estrategias de protección pulmonar reducen los riesgos, incluido el uso de apoyo no invasivo, así como la extubación temprana y la ventilación por volumen cuando se requiere intubación. Estos enfoques, junto con la nutrición óptima y la terapia médica, disminuyen el riesgo de DBP; sin embargo, los impactos en los resultados a largo plazo están mal definidos. Mientras que la enfermedad pulmonar mejora con el crecimiento, los estudios de seguimiento a largo plazo aumentan la preocupación por la disfunción pulmonar persistente; síntomas parecidos al asma e intolerancia al ejercicio en adultos jóvenes después de BPD. Las respuestas ventilatorias anormales y la hipertensión pulmonar pueden promover complicaciones de la enfermedad. Estas morbilidades pulmonares, combinadas con el medio ambiente y exposiciones infecciosas, pueden resultar en secuelas pulmonares significativas a largo plazo y representar una carga creciente en los sistemas de salud. Se necesitan estudios longitudinales adicionales para determinar los resultados más allá de la segunda década, y definir los factores de riesgo y el tratamiento óptimo para las secuelas tardías de la enfermedad.

Palabras Claves: Displasia Broncopulmonar; Lesión Pulmonar Neonatal; Enfermedad Pulmonar; Crónica del Prematuro.

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease that is seen more often in premature babies who required mechanical ventilation and oxygen therapy for acute respiratory treatment. Although advances in neonatal care have resulted in better survival rates in preterm infants, limited progress has been made in reducing BPD rates. The lack of progress may be partly attributed to the limited therapeutic options available for the prevention and treatment of BPD. Pulmonary protection strategies have been shown to reduce risks, including the use of noninvasive support, as well as early extubation and volume ventilation when intubation is required. These approaches, along with optimal nutrition and medical therapy, decrease the risk of BPD; however, the impacts on long-term results are ill-defined. While lung disease improves with growth, long-term follow-up studies increase concerns about persistent pulmonary dysfunction; Asthma-like symptoms and exercise intolerance in young adults after BPD. Abnormal ventilatory responses and pulmonary hypertension may promote complications of the disease. These pulmonary morbidities, combined with the environment and infectious exposures, can result in significant long-term pulmonary sequelae and represent a growing burden on health systems. Additional longitudinal studies are needed to determine the results beyond the second decade, and to define the risk factors and optimal treatment for the late sequelae of the disease.

Key Words: Bronchopulmonary Dysplasia; Neonatal Lung Injury; Chronic Lung Disease of Prematurity.

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

Introducción.

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que se observa con más frecuencia en los bebés prematuros que requirieron ventilación mecánica y oxigenoterapia para la dificultad respiratoria aguda, pero también puede ocurrir en neonatos que tuvieron un curso respiratorio menos grave (Jobe & Bancalari, 2001). BPD fue reportado por primera vez en 1967 en un grupo de bebés prematuros que desarrollaron enfermedad pulmonar crónica después de recibir ventilación y oxígeno supra fisiológico para el síndrome de dificultad respiratoria

Si bien los avances en la atención neonatal han mejorado las tasas de supervivencia de los bebés prematuros, se ha logrado un progreso limitado en la reducción de las tasas de DBP. Sin embargo, varias series han identificado que los bebés sufren una enfermedad menos grave con menor riesgo de mortalidad que lo que se observó originalmente y descrito por (Northway, 1967). Introducción de esteroides prenatales, surfactante postnatal, el cuidado respiratorio moderno y la mejora de la nutrición han resultado en secuelas pulmonares más leves con menos fibrosis pulmonar pero evidencia histopatológica de desarrollo pulmonar detenido, a la que algunos denominan BPD. A pesar de los esfuerzos generalizados para proteger contra las lesiones del pulmón prematuro vulnerable, la DBP sigue siendo el resultado adverso más frecuente para los bebés nacidos con menos de 30 semanas de edad gestacional y la enfermedad pulmonar crónica más común en la infancia (Jobe & Bancalari, 2001). Otros estudios han identificado que BPD y la prematuridad tiene impactos a largo plazo en la función pulmonar y puede aumentar el riesgo de morbilidad pulmonar tardía, lo que aumenta la preocupación de que

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

los sobrevivientes de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) representan un desafío emergente futuro para los sistemas de salud y proveedores adultos.

La incidencia de DBP en los bebés supervivientes menores o iguales a 28 semanas de edad gestacional ha sido relativamente estable en aproximadamente el 40% en las últimas décadas (Zysman-Colman, 2013). En la actualidad, se estima que hay entre 10.000 y 15.000 nuevos casos al año solo en los Estados Unidos. Si bien varios estudios sugieren un aumento de las tasas de lactantes que sobreviven con BPD, cambios en las definiciones y enfoques variables para el uso de la oxigenoterapia influye y complica la interpretación de los datos históricos. A pesar de que el uso rutinario de esteroides prenatales con nacimientos prematuros amenazados, así como la administración de surfactante con el síndrome de dificultad respiratoria ha impactado enormemente la supervivencia de los bebés prematuros, estos avances no parecen haberse traducido a tasas decrecientes de BPD. El progreso se ve obstaculizado por la falta de terapias efectivas para prevenir la lesión pulmonar neonatal y la enfermedad crónica de pulmón, las estrategias actuales protectoras que se recomiendan incluyen el uso de ventilación dirigida por volumen y no invasiva, hipercapnia permisiva y uso dirigido de esteroides junto con terapias médicas adjuntas que incluyen la cafeína y la vitamina A.

Los criterios para definir BPD han carecido históricamente de uniformidad. La primera definición clínica de la DBP se limitó al requerimiento de oxígeno a los 28 días con cambios radiológicos constantes. Éstas eran originalmente modificadas para incluir la necesidad continua de terapia con oxígeno a las 36 semanas de edad de gestación corregida (CGA). Sin embargo, esta definición aborda inadecuadamente las prácticas clínicas altamente variables, así como la amplia gama de enfermedades, lo que lleva a modificaciones adicionales que incluyen una

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

evaluación de gravedad a las 36 semanas de edad gestacional (Walsh, y otros, 2004). La definición ahora tiene en cuenta la duración total de la suplementación con oxígeno, requisitos de presión positiva y edad gestacional, además de la dependencia de oxígeno a las 36 semanas posteriores a la edad menstrual (PMA). Esta distinción ha ayudado a identificar la gravedad de las influencias de BPD y del desarrollo neurológico, así como el riesgo de mortalidad. Sin embargo, siguen existiendo numerosas limitaciones, ya que el sistema no clasifica adecuadamente a los bebés con respecto a los problemas de vía aérea (incluyendo enfermedad traqueal o broncomalacia y / o enfermedad respiratoria reactiva) y enfermedad vascular pulmonar (Poindexter, Feng, Schmidt, & Aschner, 2015). Además, el manejo contemporáneo, incluido el uso de cánula nasal de alto flujo, no es abordado y puede dar lugar a errores de clasificación.

El mayor riesgo de resultados pobres a largo plazo es el aproximadamente 25% de los bebés con BPD que se identifica que tienen presiones pulmonares elevadas o hipertensión pulmonar asociada a BPD, lo que da como resultado tasas de mortalidad tan altas como de 14% a 38%, con una serie que observa solo un 25% de supervivencia en 2 a 3 años de edad con HP severa asociada a BPD (Andrade & Lacro, 2007)

A medida que crece la población de sobrevivientes de la UCIN, aparecen manifestaciones a largo plazo de lesión pulmonar crónica con BPD es probable que represente una mayor carga para los sistemas de salud. Este trabajo busca revisar la fisiopatología de la DBP, estrategias de manejo recientes y lo que se sabe actualmente sobre resultados pulmonares a largo plazo en sobrevivientes.

Metodología.

Para el desarrollo de este proceso investigativo, se plantea como metodología la encaminada hacia una orientación científica particular que se encuentra determinada por la necesidad de indagar en forma precisa y coherente una situación, en tal sentido (Davila, 2015) define la metodología “como aquellos pasos previos que son seleccionados por el investigador para lograr resultados favorables que le ayuden a plantear nuevas ideas”.(p.66)

Lo citado por el autor, lleva a entender que el desarrollo de la acción investigativa busca simplemente coordinar acciones enmarcadas en una revisión bibliográfica con el fin de complementar ideas previas relacionadas al manejo de la broncodisplasia pulmonar a través de una revisión de literatura, para así finalmente elaborar un cuerpo de consideraciones generales que ayuden a ampliar el interés propuesto.

Tipo de Investigación

Dentro de toda práctica investigativa, se precisan acciones de carácter metodológico mediante las cuales, se logra conocer y proyectar los eventos posibles que la determinan, así como las características que hacen del acto científico un proceso interactivo ajustado a una realidad posible de ser interpretada. En este sentido, se puede decir, que la presente investigación corresponde al tipo documental, definido por Castro (2016), “se ocupa del estudio de problemas planteados a nivel teórico, la información requerida para abordarlos se encuentra básicamente en materiales impresos, audiovisuales y /o electrónicos”. (p.41).

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

En consideración a esta definición, la orientación metodológica permitió la oportunidad de cumplir con una serie de actividades inherentes a la revisión y lectura de diversos documentos donde se encontraron ideas explícitas relacionadas con los tópicos encargados de identificar a cada característica insertada en el estudio. Por lo tanto, se realizaron continuas interpretaciones con el claro propósito de revisar aquellas apreciaciones o investigaciones propuestas por diferentes investigadores relacionadas con el tema de interés, para luego dar la respectiva argumentación a los planteamientos, en función a las necesidades encontradas en la indagación.

Fuentes Documentales

El análisis correspondiente a las características que predomina en el tema seleccionado, llevan a incluir diferentes fuentes documentales encargadas de darle el respectivo apoyo y en ese sentido cumplir con la valoración de los hechos a fin de generar nuevos criterios que sirven de referencia a otros procesos investigativos. Para **(CASTRO, 2016)** las fuentes documentales incorporadas en la investigación documental o bibliográfica, “representa la suma de materiales sistemáticos que son revisados en forma rigurosa y profunda para llegar a un análisis del fenómeno”.(p.41). Por lo tanto, se procedió a cumplir con la realización de una lectura previa determinada para encontrar aquellos aspectos estrechamente vinculados con el tema, con el fin de explicar mediante un desarrollo las respectivas apreciaciones generales de importancia.

Técnicas para la Recolección de la Información

La conducción de la investigación para ser realizada en función a las particularidades que determinan a los estudios documentales, tiene como fin el desarrollo de un conjunto de acciones encargadas de llevar a la selección de técnicas estrechamente vinculadas con las características

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

del estudio. En tal sentido, (*Bolívar, 2015*), refiere, que es “una técnica particular para aportar ayuda a los procedimientos de selección de las ideas primarias y secundarias”. (p. 71).

Por ello, se procedió a la utilización del subrayado, resúmenes, fichaje, como parte básica para la revisión y selección de los documentos que presentan el contenido teórico. Es decir, que mediante la aplicación de estas técnicas se pudo llegar a recoger informaciones en cuanto a la revisión bibliográfica de los diversos elementos encargados de orientar el proceso de investigación. Tal como lo expresa, (*Bolívar, 2015*) “las técnicas documentales proporcionan las herramientas esenciales y determinantes para responder a los objetivos formulados y llegar a resultados efectivos” (p. 58). Es decir, para responder con eficiencia a las necesidades investigativas, se introdujeron como técnica de recolección el método inductivo, que hizo posible llevar a cabo una valoración de los hechos de forma particular para llegar a la explicación desde una visión general.

Asimismo, se emplearon las técnicas de análisis de información para la realización de la investigación que fue ejecutada bajo la dinámica de aplicar diversos elementos encargados de determinar el camino a recorrer por el estudio, según, (*Bolívar, 2015*) las técnicas de procesamiento de datos en los estudios documentales “son las encargadas de ofrecer al investigador la visión o pasos que debe cumplir durante su ejercicio, cada una de ellas debe estar en correspondencia con el nivel a emplear” (p. 123). Esto indica, que para llevar a cabo el procesamiento de los datos obtenidos una vez aplicado las técnicas seleccionadas, tales como: fichas de resumen, textual, registros descriptivos entre otros, los mismos se deben ajustar al nivel que ha sido seleccionado.

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

Resultados.

El fenotipo visto con BPD es el resultado final de un complejo proceso multifactorial en el que diversos factores pre y postnatales comprometen el desarrollo normal en el pulmón inmaduro. El momento y la duración específicos de las exposiciones influyen en el patrón de daño pulmonar que puede ocurrir (Baraldi, 2007). En particular, la prevalencia de DBP en lactantes con ventilación mecánica está inversamente relacionada hasta la edad gestacional y el peso al nacer, lo que apoya el desarrollo incompleto de los pulmones o la lesión durante una ventana crítica del desarrollo pulmonar influye en el desarrollo de la DBP. Adicionalmente para la prematuridad, varios otros factores pueden contribuir a la interrupción del crecimiento alveolar y el desarrollo vascular de la enfermedad pulmonar que incluye, entre otros, ventilación mecánica, toxicidad por oxígeno, infección pre y postnatal, inflamación y restricción del crecimiento o déficits nutricionales. La predisposición genética es reconocido para modificar aún más el riesgo de enfermedad.

Trauma mecánico

La DBP ocurre casi exclusivamente en bebés prematuros que han recibido ventilación con presión positiva sugiriendo que la sobre distensión pulmonar mecánica y el estiramiento alveolar juegan un papel crítico en la patogenia de la DBP. La mecánica pulmonar ineficaz resulta en la necesidad de asistencia ventilatoria al nacer. Los datos recientes sugieren que el 65% de los bebés prematuros nacidos entre las 22 y las 28 semanas de edad gestacional son intubados en la sala de partos, que ha disminuido desde 1993, cuando el 80% de esta población estaba intubado inmediatamente después del nacimiento (Stoll & Hansen, 2015). El pulmón

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

prematureo suele ser difícil de ventilar debido a deficiencia de surfactante que resulta en una disminución del cumplimiento y desafíos para mantener la capacidad residual funcional. La deficiencia de surfactante contribuye aún más a la expansión no uniforme del pulmón con áreas de distensión distal focal y atelectasia. La presión positiva y exceso de volumen administrado a través de la ventilación asistida puede causar lesiones en el pulmón inmaduro por un exceso de inflación de alvéolos, lo que lleva a la lesión celular, la inflamación y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), por lo tanto, potencialmente amplificando lesiones preexistentes asociadas con inflamación prenatal.

Toxicidad del oxígeno

Estudios en numerosos modelos animales han identificado que la exposición a oxígeno suprafisiológico solo induce un fenotipo comparable al que se observa con la DBP, incluido el desarrollo alveolar comprometido y remodelación vascular pulmonar. Los estudios clínicos paralelos a estos hallazgos con alguna evidencia de disminución de la inflamación pulmonar y tasas de DBP con uso restringido de oxígeno o menor objetivos de saturación (Vento & Moro, 2009). Además, mientras que la administración endotraqueal de superóxido recombinante, la dismutasa a los bebés prematuros no redujo las tasas de DBP, los resultados pulmonares a largo plazo fueron mejora apoyando la contribución crítica de la lesión oxidativa. El oxígeno suprafisiológico resulta en una mayor generación de ROS mitocondrial con una susceptibilidad única al estrés oxidativo y lesión de células alveolares en el pulmón en desarrollo, en parte atribuible a deficiencias de antioxidantes e inmaduras defensas.

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

Los modelos animales sugieren que incluso las exposiciones breves a altas concentraciones de oxígeno pueden resultar en los cambios morfológicos y funcionales a largo plazo en el pulmón. Además, una ventana crítica de la susceptibilidad a la lesión pulmonar oxidativa puede existir en el pulmón inmaduro (Datta, Kim, & Taylor, 2015). Apoyando estas inquietudes son datos clínicos que sugieren que incluso una breve exposición al oxígeno suprafisiológico durante la reanimación aumenta el riesgo de BPD, y esa evidencia prolongada de estrés oxidativo se puede identificar en condensación del aliento exhalado de adolescentes nacidos prematuros.

Infección e inflamación

Existe controversia sobre la contribución de la corioamnionitis y la inflamación prenatal al riesgo de desarrollar BPD. Los estudios clínicos y experimentales han sugerido que la corioamnionitis induce una maduración pulmonar temprana con un aumento de la producción de surfactante y una disminución del riesgo de SDR . Sin embargo, los estudios también han planteado preocupaciones por la lesión pulmonar asociada y la disminución de la alveolarización. La administración de endotoxina *Escherichia Coli* a ovejas gestantes dio lugar a inflamación amplificada con ventilación de los corderos prematuros expuestos, incluida la evidencia de células apoptosis y desarrollo alveolar comprometido (Kramer, 2003). Si bien varios estudios clínicos han reportado una asociación entre corioamnionitis y DBP, un metaanálisis que incluye 59 estudios y más de 15,000 bebés sugirieron que la asociación limitada entre corioamnionitis y DBP existía cuando se hicieron ajustes por edad gestacional (Watterberg, 1996).

Genética

Si bien la DBP es el resultado de exposiciones acumulativas a los factores pre y postnatales mencionados anteriormente, hay un interés creciente en las contribuciones hereditarias al desarrollo de BPD. Estudios gemelos proporcionan conocimiento de las predisposiciones genéticas, ya que los gemelos monocigóticos comparten el 100% de su información genética mientras que los gemelos dicigóticos son concordantes en un 50% (Shaw, 2013). Se analizaron un total de 450 pares de gemelos utilizando efectos mixtos, regresión logística y un modelo probit de variable latente en un estudio retrospectivo multicéntrico. Este análisis

llegó a la conclusión de que el 65% de las variaciones en la susceptibilidad de BPD podrían ser explicadas por genéticos y factores ambientales compartidos (Bhandari & Bizzarro, 2006).

Los estudios multicéntricos posteriores confirmaron la heredabilidad de la DBP mediante datos que identifican mayor similitud en monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos. Una serie de más de 300 gemelos informaron que la genética contribuyó a aproximadamente el 80% de la varianza observada en tasas de BPD. Más recientemente, se han realizado varios estudios de asociación de genoma completo (GWAS) para identificar polimorfismos de un solo nucleótido candidatos asociados con la DBP. El mayor evaluado sobre 1700 bebés y no identificaron los loci genómicos o las vías que explicaron lo descrito anteriormente, la heredabilidad para BPD (Wang & St Julien, 2013). Un segundo análisis, más pequeño, concluyó que el gen *SPOCK2* puede representar un posible gen candidato de

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

susceptibilidad y un regulador clave de la alveolarización. Avances rápidos en genómica y proteómica sugiere que los reguladores de la susceptibilidad pueden eventualmente ser identificados, potencialmente permitiendo una terapia dirigida o individualizada para prevenir y tratar la DBP.

Prevención de la DBP

Las estrategias de manejo están dirigidas a proteger contra la lesión pulmonar y el desarrollo de la DBP. Como la patogenia de la enfermedad es multifactorial, se han adoptado diversos enfoques que incluyen tanto ventilación y estrategias médicas. Curiosamente, tanto los esteroides prenatales como el surfactante reducen las tasas de DBP y mejoran la supervivencia; sin embargo, tampoco se ha demostrado que reduzca la incidencia de DBP (Stoll & Hansen, 2015).

Estrategias de ventilación

La evidencia de lesión pulmonar inducida por volutrauma ha conducido a esfuerzos para promover la "ventilación suave" en parte a través del uso de hipercapnia permisiva. Sin embargo, los datos para apoyar esta estrategia han sido inconsistente y los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo siguen siendo desconocidos (Thome, 2015). Sin embargo, muchas unidades han adoptado estas prácticas, reconociendo datos que respaldan una reducción significativa en la necesidad para la ventilación mecánica con una mínima liberalización de los objetivos de CO₂ (> 52 versus <48 mmHg).

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

La ventilación suave también ha abogado por la ventilación dirigida por volumen con un metaanálisis para apoyar esta estrategia para reducir las tasas de DBP y la inflamación asociada con el ventilador. Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que tanto el chorro de alta frecuencia (HFJV) como la ventilación oscilatoria (HFOV) tienen potencial para reducir el riesgo de BPD; sin embargo, una revisión Cochrane de electiva HFOV reveló sólo una pequeña reducción en la incidencia de enfermedad pulmonar crónica con una notable inconsistencia a lo largo de los 19 estudios incluidos (Lista, Colnaghi, & Castoldi, 2004). Como muchos bebés requieren más sedación con ventilación de alta frecuencia (HFV), el uso profiláctico de HFV sigue siendo controvertido.

Se han realizado importantes esfuerzos para evitar el uso de ventilación invasiva en el pasado. Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios que comparan el uso profiláctico o temprano del surfactante al soporte inicial por la presión continua de la vía aérea (CPAP) ha identificado una reducción en el resultado combinado de muerte o DBP con evitación de la intubación. Estos metaanálisis cada uno incluyeron trabajos ligeramente diferentes en sus revisiones, compilando datos de estudios que usaron ambos métodos profilácticos surfactante seguido de extubación rápida (INSURE o Intúbate, Surfactante, Extúbate) y aquellos que al azar a la intubación de rutina. A pesar de los estudios variables incluidos, el hallazgo común de disminución del riesgo de BPD refuerza las recomendaciones para el uso de estrategias no invasivas. Como resultado, muchas unidades ahora están optando por una prueba temprana de CPAP para administrar el uso de modalidades alternativas no invasivas que incluyen ventilación con presión positiva no invasiva (NIPPV), CPAP nasal de dos niveles (biPAP) y cánula nasal de alto flujo (HFNC)

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

también está aumentando con algunos las pruebas que sugieren que estos modos también pueden ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad respiratoria neonatal (Yoder, 2013).

Los ensayos aleatorios de un solo centro han reportado una menor necesidad de intubación, así como una reducción en la incidencia de BPD con NIPPV en comparación con la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

En contraste, una revisión Cochrane que incluyó ocho ensayos que compararon NIPPV con CPAP identificó menos fracaso de la extubación con NIPPV, pero no hay beneficio específico con respecto al riesgo de BPD (Lemyre & Davis, 2014). Esta sistemática revisión y la investigación sobre la NIPPV son cuestionadas por prácticas y administración de estrategias clínicas altamente variables. El enfoque óptimo, el impacto en la DBP y los resultados a largo plazo con el uso de NIPPV se mantienen por definir.

Objetivos de saturación

Se han realizado grandes esfuerzos para definir los objetivos de saturación óptimos para los bebés prematuros con inquietudes en curso por la calidad de la evidencia disponible. Un metaanálisis que incluye cinco ensayos clínicos no identificaron diferencias en los resultados de la discapacidad visual o BPD pero plantearon inquietudes para mayor riesgo de mortalidad (a los 18–22 meses CGA) con objetivos de saturación más bajos (con bajo 85% -89% y alta 91% - 95%), así como tasas más altas de enterocolitis necrotizante (NEC) (Stenson, 2016).

Específico para el resultado de la DBP, el surfactante, la presión positiva y la aleatorización por oxigenación, el ensayo (SUPPORT) realizado en los EE. UU. Encontró tasas

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

ligeramente más bajas de TLP (38% frente a 41.7%) en el grupo de baja saturación sin significación estadística. La prueba de oxígeno canadiense (COT) de manera similar identificaron una tendencia similar con tasas de BPD de 31.8% y 33.1% en los grupos de baja y alta saturación, respectivamente (Schmidt, 2013). Finalmente, los tres ensayos realizados en Nueva Zelanda, el Reino Unido y Australia se combinaron como los beneficios de los ensayos de saturación de oxígeno (BOOST II) encontraron tendencias similares con tasas de 39.5% y 44.7% en los grupos de saturación baja y alta, nuevamente sin significación estadística [95,96].

Corticosteroides

Se reconoce que los glucocorticoides postnatales reducen las tasas de DBP a través de la inflamación reducida como la inducción de los cambios en la maduración pulmonar. Sin embargo, los beneficios potenciales de los esteroides sistémicos son a menudo se ve compensado por las preocupaciones por las secuelas del desarrollo neurológico a largo plazo que incluyen un mayor riesgo de la parálisis cerebral (PC). Las tasas de uso de esteroides sistémicos para la prevención de la DBP disminuyó después que la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Canadiense de Pediatría (CPS) marcaran recomendaciones en 2002 contra uso de rutina (Yoder, 2013). Específicamente, las tasas de corticosteroides postnatales disminuyeron del 20% en 1997–2000 a solo 12% en 2001–2002 y luego nuevamente a 8% en 2004 sin cambio significativo a partir de entonces (Stoll & Hansen, 2015). Se ha planteado la preocupación de que una subpoblación de alto riesgo todavía se beneficia de dosis más bajas y / o ciclos más cortos de esteroides sistémicos y que las prácticas actuales han oscilado demasiado lejos. Uso temprano o profiláctico de dosis bajas de hidrocortisona en lactantes <28 se ha demostrado que las semanas reducen el riesgo de BPD, y los datos tempranos (no publicados) sugieren que no ha habido

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

impacto adverso en los resultados del desarrollo neurológico a los dos años. Los corticosteroides inhalados se utilizan en algunas unidades, ya que se cree que son más seguras que los esteroides sistémicos; Sin embargo, las revisiones sistemáticas de los corticosteroides inhalados han encontrado datos inadecuados para respaldar estas prácticas (Clouse, 2016).

En un intento por administrar de manera más confiable los corticosteroides directamente a los alvéolos de los bebés con riesgo de enfermedad temprana, se ha considerado la administración conjunta de budesónida con surfactante.

Cafeína

En el ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico de cafeína para la apnea del prematuro (CAP), se encontró que el inicio de la cafeína daba como resultado una menor incidencia de DBP, así como un curso más corto de soporte respiratorio en comparación con los controles (Schmidt, Caffeine therapy for apnea of prematurity., 2006). El mecanismo específico por el que protege la cafeína la lesión pulmonar sigue sin estar clara y los resultados mejorados pueden deberse a una menor duración de ventilación solo. Los beneficios de la cafeína se validaron en cohortes adicionales y estos datos han sido prácticas de influencia colectiva en numerosas unidades, incluida la iniciación temprana de cafeína en lactantes en riesgo de DBP.

Vitamina A

La deficiencia de vitamina A puede predisponer a la enfermedad pulmonar crónica ya que desempeña un papel crítico en mantener la integridad del epitelio del tracto respiratorio y es un regulador clave del crecimiento normal del pulmón. Mientras que el metaanálisis sugiere la

suplementación de bebés prematuros con vitamina como resultado de la reducción del resultado combinado de muerte y DBP, el uso de esta terapia es altamente variable ya que los beneficios solo se observaron en niños menores de 1000 gramos y los resultados fueron marginales (Darlow, 2016). La administración requiere inyecciones intramusculares que se asocian con malestar significativo y, potencialmente, un mayor riesgo de infección. Una gran prueba se encuentra actualmente en avance en la evaluación de la eficacia de la suplementación oral de vitamina A con la esperanza de que una ruta más sencilla de la administración también puede ser efectiva.

Óxido nítrico

El óxido nítrico inhalado (iNO) para la prevención de la displasia broncopulmonar merece una mención, ya que ha sido explorado en numerosos estudios con hallazgos inconsistentes. Mientras que un protocolo de 24 días iniciado entre 7 y 21 días se asoció con tasas reducidas de DBP, la evidencia combinada de los 14 ensayos controlados aleatorios en niños prematuros con menos de o igual a 34 semanas de gestación mostraron efectos equívocos sobre la morbilidad pulmonar, la supervivencia y los resultados del desarrollo neurológico.

Si bien este metaanálisis incluyó protocolos altamente variables con respecto al momento de inicio y dosificación, los autores concluyeron que el uso temprano de iNO en recién nacidos prematuros no afectó el riesgo de lesión de cerebro o mejorar la supervivencia sin BPD y que su uso posterior para prevenir la BPD podría ser eficaz pero requiere más estudio. El metaanálisis posterior de los datos de pacientes individuales sugirió que no hay un beneficio específico con

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

prematuridad y uso rutinario declarado no se pudo recomendar (Askie, 2011). Revisión experta del tema.

Resultados a largo plazo de BPD

Los resultados a largo plazo de la DBP siguen siendo difíciles de caracterizar como poblaciones adultas actualmente disponibles para estudiar representan sobrevivientes de atención obsoleta. Mientras que la DBP tiende a mejorar con la continua desarrollo pulmonar, los datos disponibles a partir de estudios de seguimiento identifican inquietudes sobre la enfermedad pulmonar persistente secuelas de la enfermedad. En particular, el impacto en la salud pulmonar tardía, así como las consecuencias de las exposiciones infecciosas o ambientales adicionales siguen estando mal caracterizadas.

Es importante reconocer los tremendos esfuerzos emocionales, médicos y financieros invertidos en el cuidado de los bebés extremadamente prematuros. La duración media de la hospitalización para los nacidos bajo 1000 gramos son aproximadamente 60 días con altas tasas de necesidad de asistencia médica adicional, incluidos rehospitalización después del alta. Durante su primer año de vida, el 49% de los bebés con BPD los requisitos de rehospitalización y mortalidad asociados con las complicaciones pulmonares de la DBP son significativos . Los estudios retrospectivos identifican tasas de supervivencia de solo 71% -81% con DBP severa se requiere ventilación domiciliaria (Cristea, 2013). Estudios adicionales han demostrado que la incidencia de repentina el síndrome de muerte infantil fue siete veces mayor en los bebés con DBP. Estudios de seguimiento de sobrevivientes de niños y adultos jóvenes de BPD demuestran

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

preocupación por la función pulmonar comprometida y defensas, síntomas asmáticos, hipertensión pulmonar e intolerancia al ejercicio con alteraciones en la respuestas a la hipoxia.

Intolerancia al ejercicio

Los sobrevivientes de BPD pueden experimentar exacerbación de las morbilidades pulmonares con ejercicio o exposición a la hipoxia. Se ha demostrado un riesgo significativo de broncoconstricción inducida por el ejercicio en los niños con BPD son compatibles con la preocupación por la enfermedad reactiva de las vías respiratorias señalada anteriormente. Sin embargo, Además del riesgo de broncoconstricción inducida por el ejercicio, se observa que los sobrevivientes de BPD se han comprometido intercambio de gases con la actividad física. Las pruebas de ejercicio en cinta rodante identifican la reducción de la transferencia de gas en reposo y durante la actividad que se ha atribuido a trastornos a largo plazo en la estructura pulmonar o residual disfunción ventricular derecha que afecta el gasto cardíaco. Además, una mayor captación de oxígeno se ha observado durante la actividad, lo que podría contribuir a la fatiga temprana durante el ejercicio prolongado.

Una evaluación detallada reciente de los sobrevivientes de BPD de 7 a 14 años de edad observó una limitación ventilatoria con ejercicio, incluido un mayor uso de la reserva ventilatoria, menor ventilación máxima y volumen tidal. Ejercicio pico resultó en hipoxemia en el 60% de los niños con BPD con un aumento concomitante de PaCO₂ consistente con la hipoventilación alveolar (Karila, 2003).

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

Respuestas ventilatorias anormales

La función de quimiorreceptores en los recién nacidos prematuros es poco sistemática, lo que produce una ventilación anormal en las respuestas a alteraciones del contenido de oxígeno en estos pacientes. En concreto, las respuestas normales de aumento en la ventilación con hipoxia y la disminución de la ventilación con hiperoxia pueden verse alteradas. La disfunción de los quimiorreceptores se ha documentado en sobrevivientes de TLP. Una respuesta inadecuada a la hipoventilación y la hipoxia pueden representar un riesgo significativo de morbilidad en los sobrevivientes de TLP que también puede sufrir enfermedad comórbida de la vía aérea central o broncomalacia.

Hipertensión arterial pulmonar

La vasculatura pulmonar dismórfica y la angiogénesis comprometida con BPD dan como resultado un riesgo de la presión pulmonar elevada o hipertensión pulmonar asociada a la DBP. Los estudios retrospectivos de bebés con BPD sugirieron que entre el 25% y el 37% de los bebés con BPD desarrollan hipertensión pulmonar asociada, pero estos datos están limitados por la definición inconsistente y los protocolos de detección. Evaluación de todos los lactantes dependientes de oxígeno por ecocardiografía a las 36 semanas se han vuelto comunes en muchas unidades.

Se ha estudiado la identificación de pacientes con presiones pulmonares elevadas en puntos temporales anteriores, pero queda de beneficio incierto. Como se señaló anteriormente, los pacientes con DBP y presión pulmonar elevada tienen un alto riesgo de hipertensión pulmonar, crisis y mortalidad precoz. Aquellos que sobreviven pueden finalmente demostrar

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

resolución de enfermedad con crecimiento pulmonar adicional. Sin embargo, datos recientes sugieren que la disfunción ventricular derecha subclínica puede detectarse en niños que se supone se han recuperado de la hipertensión pulmonar asociado a BPD. A largo plazo los resultados en la edad adulta y los riesgos de enfermedad vascular pulmonar tardía con HP asociada a BPD permanecen poco definidos. Los modelos animales, que permiten un seguimiento tardío, han generado preocupación por el aumento de susceptibilidad a la HP inducida por hipoxia en la edad adulta.

Si bien la gravedad de la DBP no predice la probabilidad de hipertensión pulmonar asociada, los bebés más enfermos con ventilación prolongada y requerimientos de oxígeno corren mayor riesgo.

El crecimiento pulmonar comprometido con la poda vascular pulmonar puede representar un nivel relativamente "fijo" de la HP, donde el tono vascular anormal y la vasorreactividad pueden ser más sensibles al tratamiento. Sin embargo, el umbral para la intervención y el tratamiento óptimo de la HP asociada a la DBP permanece esquiva con evidencia limitada para guiar la atención. Mientras que los estudios retrospectivos sugieren mejoras evidencia ecocardiográfica de HP con sildenafil, estudios controlados con placebo en esta población de pacientes faltan. El uso de la terapia vasodilatadora se guía principalmente por la generalización de la eficacia en el PH idiopático (IPH). En particular, la fisiopatología de la enfermedad vascular con DBP difiere de IPH, con tendencias a mejorar con el tiempo y un componente significativo de la poda vascular en lugar de la remodelación. Existen preocupaciones teóricas por la exacerbación de la enfermedad con la terapia vasodilatadora, como el tratamiento puede inhibir aún más la proliferación de células del músculo liso. Además, la relación entre la presión

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

arterial pulmonar y la discapacidad están mal definidos, por lo que el umbral a tratamiento difícil de definir.

Conclusiones.

La definición, fisiopatología y manejo de la displasia broncopulmonar (DBP) ha ido evolucionando significativamente desde que fue descrito por primera vez por Northway hace casi 50 años. Avances en neonatal han dado lugar a un aumento de las tasas de supervivencia de los bebés extremadamente prematuros, lo que lleva a un nuevo conjunto de desafíos de gestión, así como una población emergente de sobrevivientes a largo plazo de BPD. Atención interdisciplinaria para atender las complejas necesidades pulmonares, nutricionales y de desarrollo de estos pacientes son críticos y pueden influir en los resultados de la DBP grave. Se conservan estudios terapéuticos aleatorios además de la evaluación longitudinal de estos pacientes, es esencial para optimizar la atención y discernir aún más los factores de riesgo de morbilidad. Si bien estos estudios requieren recursos importantes, son muy necesarios como la evidencia de un tratamiento óptimo es deficiente. Adicionalmente, poco se sabe sobre los resultados pulmonares de la DBP más allá de la segunda década de la vida. De preocupación son los datos que destacan el potencial de un mayor riesgo de disfunción ventricular derecha subclínica, enfermedad pulmonar obstructiva, intolerancia al ejercicio y síntomas parecidos al asma en los sobrevivientes.

La respuesta anormal a la hipoxia y la enfermedad de las vías respiratorias centrales puede exacerbar aún más la enfermedad con riesgos de sueño y respiración desordenada. Estas morbilidades basales, complicadas por el medio ambiente y exposiciones infecciosas pueden

representar un desafío importante para la cohorte de envejecimiento de los sobrevivientes de BPD. A medida que las tendencias demuestran una mayor supervivencia de los bebés extremadamente prematuros, casi la mitad de ellos se diagnosticará con BPD, es imperativo que los estudios futuros investiguen mecanismos y factores de riesgo que influyan en la morbilidad a largo plazo con el objetivo general de reducir la carga de la enfermedad.

Bibliografía.

- Andrade, O., & Lacro, R. (2007). *Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia.*
- Askie, L. (2011). *Inhaled nitric oxide in preterm infants: An individual-patient data meta-analysis of randomized trials.*
- Baraldi, E. (2007). *Enfermedad de pulmon crónica en nacimientos prematuros.*
- Bhandari, V., & Bizzarro, M. (2006). *Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins.*
- Bolívar, J. (2015). *Investigación Documental. México. Pax.*
- Castro, J. (2016). *Técnicas Documentales. México. Limusa.*
- Clouse, B. (2016). *Systematic review of inhaled bronchodilator and corticosteroid therapies in infants with bronchopulmonary dysplasia: Implications and future directions.*
- Cristea, A. (2013). *Outcomes of children with severe bronchopulmonary dysplasia who were ventilator dependent at home.*
- Darlow, B. (2016). *Vitamin a supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birth weight infants.*
- Datta, A., Kim, G., & Taylor, J. (2015). *Mouse lung development and nox1 induction during hyperoxia are developmentally regulated and mitochondrial ros dependent.*
- Davila, A. (2015). *Diccionario de Términos Científicos. Caracas: Editorial Oasis.*
- Jobe, A., & Bancalari, E. (2001). *Bronchopulmonary dysplasia.*

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

-
- Karila, C. (2003). *Ejercicio de hipoventilación alveolar en sobrevivientes a largo plazo de displasia broncopulmonar.*
- Kramer, B. (2003). *Injury, inflammation, and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin.*
- Lemyre, B., & Davis, P. (2014). *Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation.*
- Lista, G., Colnaghi, M., & Castoldi, F. (2004). *Impacto de la ventilación de volumen dirigido en la respuesta inflamatoria pulmonar en neonatos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.*
- Northway, W. (1967). *Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia.*
- Poindexter, B., Feng, R., Schmidt, B., & Aschner, J. (2015). *Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program.*
- Schmidt, B. (2006). *Caffeine therapy for apnea of prematurity.*
- Schmidt, B. (2013). *Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants.*
- Shaw, G. (2013). *Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia.*
- Stenson, B. (2016). *Oxygen saturation targets for extremely preterm infants after the neoprom trials.*
- Stoll, B., & Hansen, N. (2015). *Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates.*
- Thome, U. (2015). *Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants.*
- Vento, M., & Moro, M. (2009). *La reanimación prematura con poco oxígeno causa menos estrés oxidativo, inflamación y enfermedad pulmonar crónica.*
- Walsh, M., Yao, Q., Gettner, P., Hale, E., Collins, M., Hensman, A., . . . Peters, N. (2004). *Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates.*
- Wang, H., & St Julien, K. (2013). *A genome-wide association study (gwas) for bronchopulmonary dysplasia.*

Manejo de la broncodisplasia pulmonar, revisión actualizada en neonatos

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Mireya Yovanine Criollo Espinoza; Rosa Judith Valle Lituma; Rosa María Hidalgo Neira; Filipo Parménides Montece López; Marcelo Iván Vieira Avendaño

Watterberg, K. (1996). *Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops.*

Yoder, B. (2013). *Cánula nasal de alto flujo, calentada y humidificada versus cpap nasal para la asistencia respiratoria en neonatos.*

Zysman-Colman, Z. (2013). *Bronchopulmonary dysplasia—trends over three decades.*