



DISPLASIA BRONCOPULMONAR

David Rodríguez - Residente Pediatría

FEBRERO2023

HOJA DE RUTA

- Introducción
- Definiciones
- Epidemiología
- Fisiopatología
- Factores de riesgo
- Prevención - Tratamiento
- Conclusiones

INTRODUCCIÓN

La DBP es la complicación más común de la prematuridad y afecta hasta al 45 % RNPT < 29 sem.

El desarrollo de una definición óptima es un desafío, dada la naturaleza multifactorial compleja y la presentación clínica variable.

Evolución fenotipo DBP: enfermedad fibrótica enfisematosa (1967) → “nuevo patrón de simplificación alveolar y desregulación vascular pulmonar” con deterioro funcional.

Un diagnóstico preciso DBP permite estudios estandarizados para definir terapias específicas.

DEFINICIÓN DBP

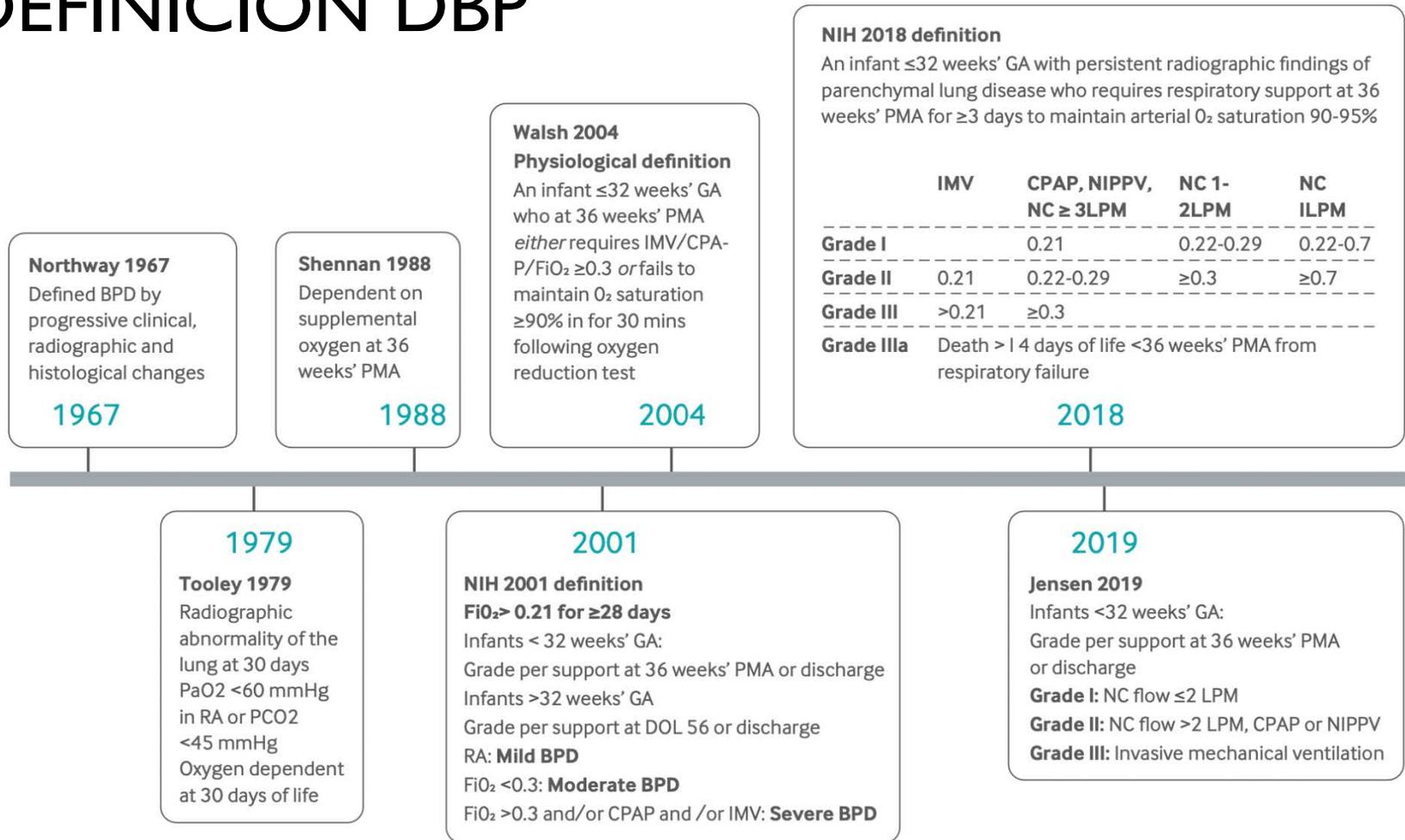


Fig 2 | Evolution in complexity of proposed definitions of BPD over time. BPD=bronchopulmonary dysplasia; GA=gestational age; IMV=invasive mechanical ventilation; CPAP=continuous positive airway pressure; FiO_2 =fraction of inspired oxygen; NIPPV=nasal intermittent positive pressure ventilation; NC=nasal cannula; LPM=liters per minute; PMA=post menstrual age; RA=room air

DEFINICIÓN FISIOLÓGICA DBP (2003):

DBP: $F_iO_2 > 0,3$ o VMI o CPAP para mantener la SpO_2 al 90-95 % a las 35-37 semanas.

El uso de la definición fisiológica resultó en una disminución significativa en la tasa de diagnóstico (reducción media 10%) y una variación reducida en la incidencia de DBP entre instituciones.

Estudio cohorte prospectivo Prematurity and Respiratory Outcome Program: el 32, % de los lactantes cumplían los criterios DBP "fisiológica" en comparación con el 58,6 % y el 40,8 % con las definiciones de NIH 2001 o Shennan 1988, respectivamente.

IMPORTANCIA DE LAS DEFINICIONES...

La mortalidad, el retraso del crecimiento y el deterioro del neurodesarrollo es mayor en los lactantes con DBP grave → información pronóstica significativa.

Decisiones sobre la necesidad de soporte respiratorio suelen basarse en la evaluación subjetiva del trabajo respiratorio, frecuencia de apnea/bradicardia, capacidad alimentación oral, o el adecuado desarrollo pondoestatural.

Pero... a las 36 semanas EG, los RNPT aún tienen un control respiratorio inmaduro que se manifiesta como respiración periódica o eventos de apnea.

CONTROVERSIAS EN LAS DEFINICIONES BASADAS EN EL REQUERIMIENTOS DE O2

• Internacional

- 1967 Northway
 - O2 a los 28 ds y cambios Rx <32 s
- 1979 Bancalari
 - O2 a los 28 ds
- 1990: concepto de nueva displasia
- 2001 NIH Jobe, Bancalari
 - O2 > 28 ds
 - Severidad evaluada a as 36 sem EG
 - Leve: sin O2
 - Mod: FiO2 <30%
 - Severa: FiO2 >30%
- 2004 Walsh
 - Definición fisiológica 32 sem
 - <30% FiO2 reducción gradual
- 2018 NIH Higgins
 - O2 36 sem (90-95%). I, II, IIIa
- 2019 Jensen
 - Soporte ventilatorio a las 36 sem EG. I, II, III

Surfactante



• Chile

- → 1998: Definiciones variables
- 1998: Comisión Nacional de Seguimiento del Prematuro
- 1998: surfactante
- 1999: Recomendaciones técnicas: cambia epidemiología
- 2000 Programa Nacional de Seguimiento de Prematuro
- 2005: reforma de salud
 - GES Prematuros -Guías Clínicas con protección financiera
 - SDR, ROP, DBP e hipoacusia
- Definiciones MINSAL
 - 2000: req O2 por 28 días
 - 2010-19: req O2 por > 28 d

EPIDEMIOLOGIA

■ DBP afecta

- 15-25% de PT < 32 sem
- 60% de PT < 28 sem
- 70-80% de PT < 23 a 25 sem

■ Avances en la atención perinatal

- Disminución de la mortalidad RNP < 32 semanas
- No produjo disminución de la incidencia de DBP
- Cambio en la expresión clínica y gravedad de la DBP

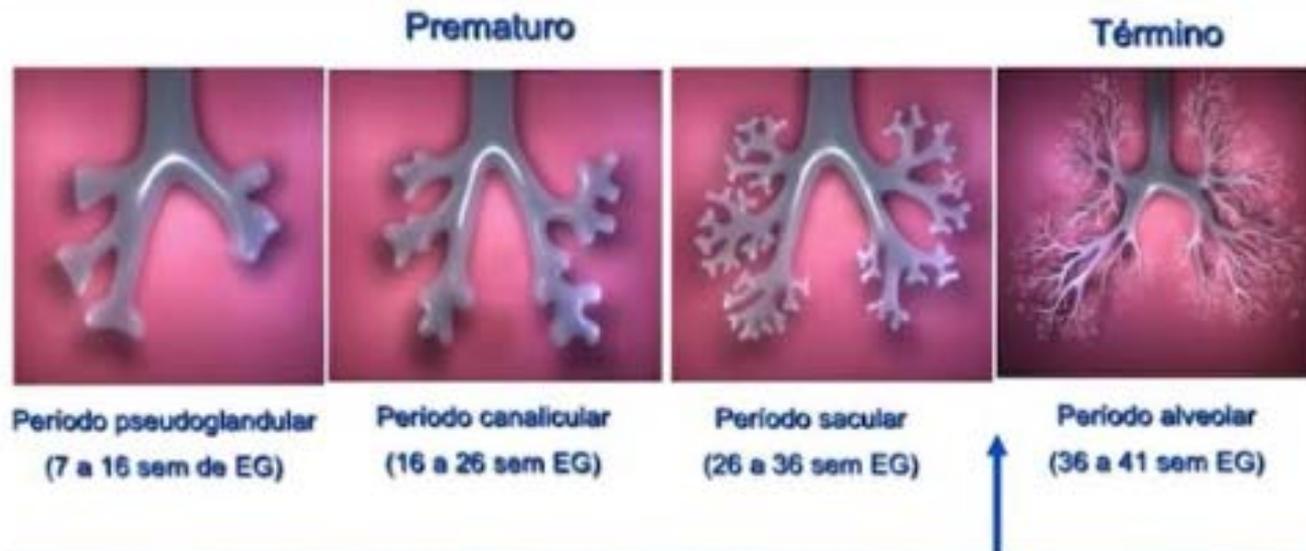
Incidencia

- 40% en RNPT
- Gran variabilidad 10-89%
Asia, Oceanía, Norteamérica



Edad gestacional y peso al nacer
Niveles de complejidad en la atención
Nivel socioeconómico
Criterios de alta
Mortalidad neonatal
Definición adoptada

FISIOPATOLOGÍA



Prematurez: interrupción desarrollo pulmonar
Vasculogenesis y alveolización.

FACTORES INVOLUCRADOS

ANTENATALES

- Genéticos
- Restricción crecimiento IU
- Desórd. HT del embarazo
- Corioamnionitis
- Tabaco materno

NATALES

- Edad gestacional
- Peso al nacer

POST NATALES

- Estrés oxidativo e hiperoxia
- VM
- Sepsis
- DAP
- Biotrauma

FISIOPATOLOGÍA DBP

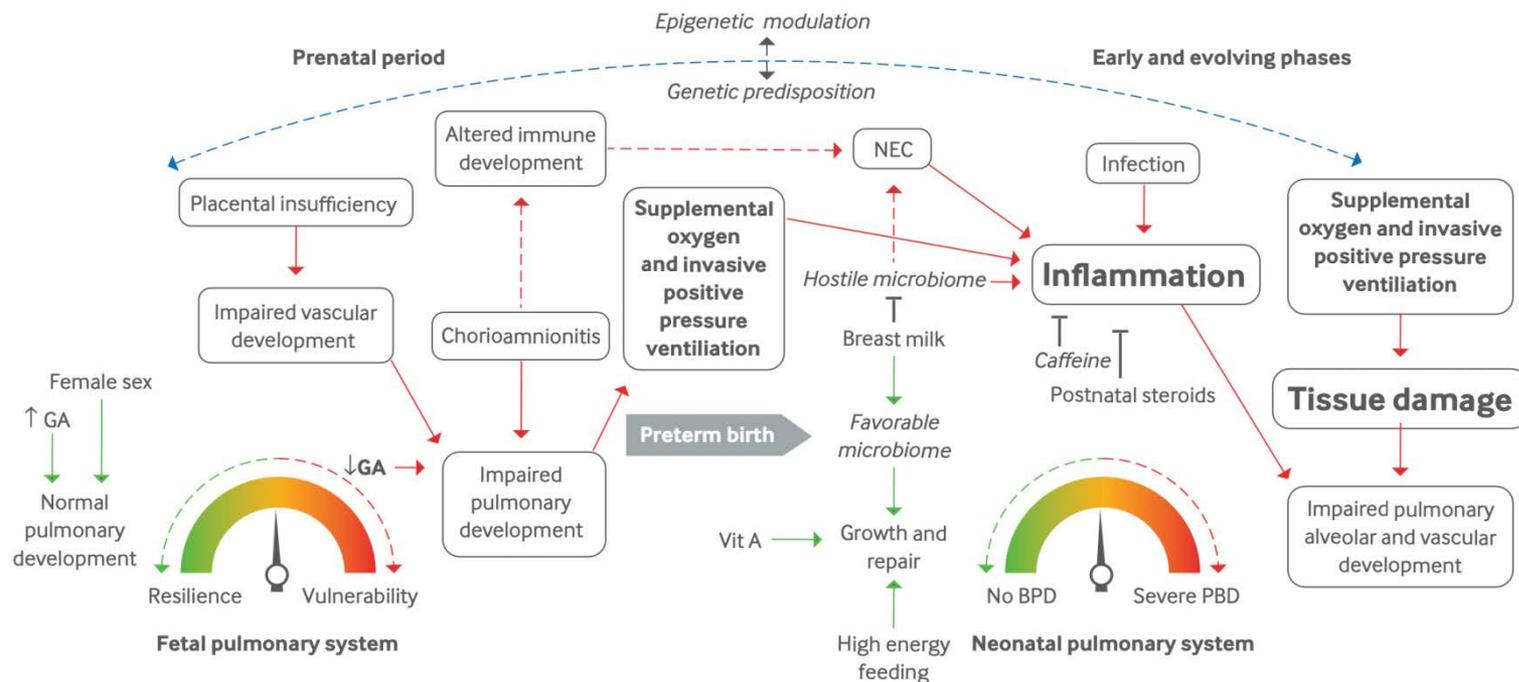


Fig 1 | A summary of the inciting, protective, and modulating factors that influence the development of BPD. Prenatal factors that lead to impaired lung development have an impact on the postnatal course, increasing the likelihood of exposure to invasive mechanical ventilation and supraphysiological oxygen. Exposure to inflammation in utero also alters immune development and may predispose to a dysregulated prolonged response to relatively minor stimuli. Responses to injurious and protective influences are modulated by genetic and epigenetic mechanisms. BPD=bronchopulmonary dysplasia; GA=gestational age, NEC=necrotizing enterocolitis; Vit A=vitamin A

Noxa, etapa crecimiento pulmonar y tipo de daño

Pulmón inmaduro con detención de la alveolo-angiogénesis
Inflamatorio- Oxidativo ↗ ↘ **daño estructural**
Asociado a: Traqueobroncomalacia
Morbilidades de la prematuréz
Recuperación pulmonar

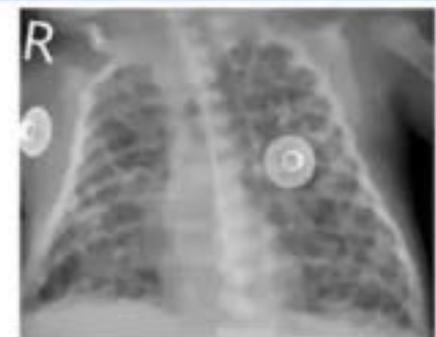
O₂ 28 d y 36 s EGC sin O₂- ≤ 0,2 l/min
O₂ 1- 2 meses luego del alta
Polipnea y retracción subcostal meses
PCO₂ venosa ≤ 55
Sin otras comorbilidades
Alimentación por chupete
Buen progreso de peso

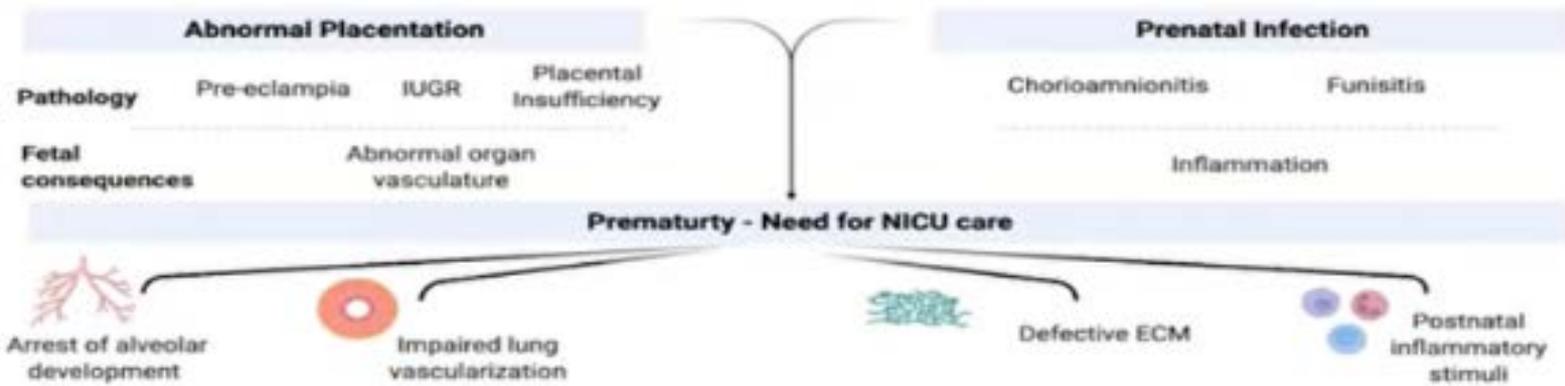


Espectro de la DBP

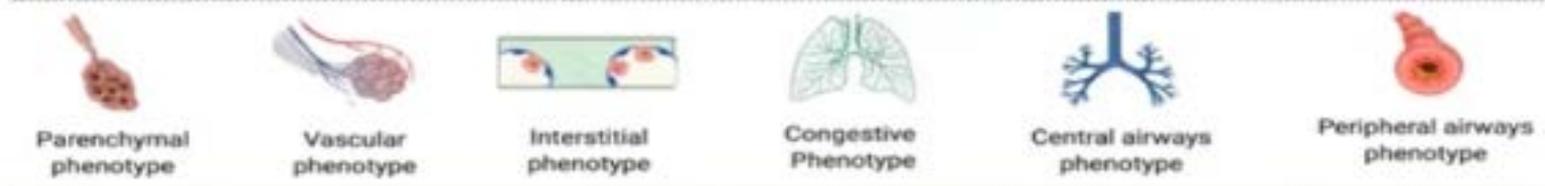
Fenotipo muy variable entre los 2 extremos

Traqueostomía- VMI
Soporte respiratorio años
HTP
PCO₂ venosa > 55
Con otras comorbilidades
Alimentación GT
Dificultad en progreso de peso

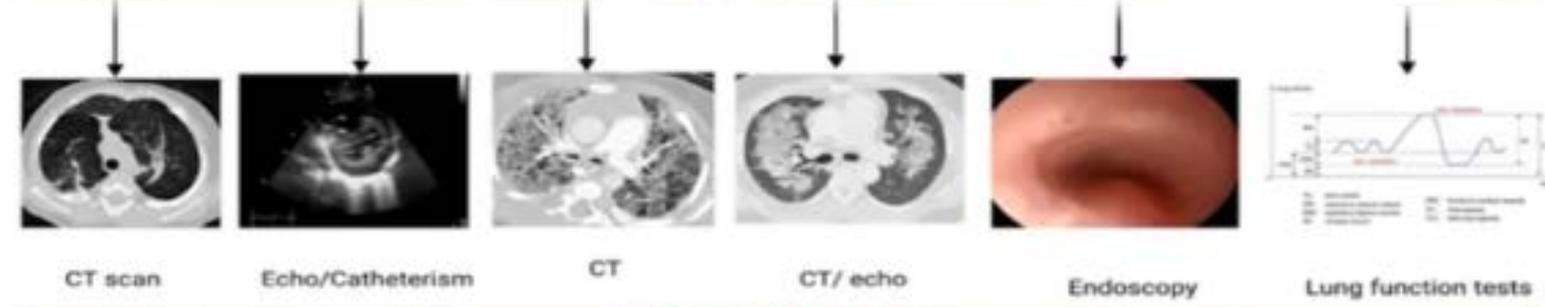




OXYGEN DEPENDENCY AT 36 PMA



Diagnostic tools



Potential therapies



RADIOLOGÍA Y PREDICCIÓN DBP

Radiografía tórax

- La medición del área torácica de la Rx Tx tiene potencial como predictor cuantitativo de la mecánica pulmonar alterada.
La CRTA elevada obtenida de radiografías en las primeras 48 horas de vida y la capacidad residual funcional disminuida se asoció con BPD en RNPT intubados.
- El uso de CRTA en combinación con mediciones funcionales puede ser potencialmente útil en la predicción de BPD.

TC Tórax:

- método óptimo para obtener imágenes pulmonares detalladas. Sistema de puntuación: engrosamiento pared peribronquial, áreas de disminución de la atenuación y presencia y gravedad de bulas y bronquiectasias --> duración oxigenoterapia, eventos de desaturación, sibilancias, probabilidad de ingreso hospitalario, y disminución progresiva FEV1.
- limitaciones: considerable exposición a la radiación, mayor costo y la necesidad de la cooperación del paciente o sedación profunda.

Ecografía:

- No requiere exposición a radiación ionizante y se puede realizar al lado de la cama del paciente.
- Si se valida en una población más extensa, podría ser útil para informar el tratamiento y el pronóstico.

resonancia magnética de tiempo de eco ultracorto

- técnica nueva con grado de información similar a la TC, sin desventajas de la exposición a la radiación.
- permite evaluación estructural y funcional, lo entregando información sobre el impacto de las lesiones pulmonares quísticas y traqueomalacia sobre mecánica respiratoria.

ENFOQUE SEGÚN BIOMARCADORES DE DBP

Table 3 | A summary of selected biomarkers associated with BPD and/or BPD-PH

Marker category	Specimen	Pattern conferring increased risk for BPD or BPD-PH
Growth factors/vascular integrity markers/nitric oxide pathway markers ^{12 80 81}	Cord blood	Elevated: endostatin; decreased: Ang1, PIGF Elevated: VEGF, PDGF-BB, <i>BMP-10</i> , <i>FGF-19</i> , <i>HGF</i> ⁸²
	Blood	Decreased: <i>L-arginine</i> , Ang1, <i>FGF-18</i> , <i>PDGF-AA</i> ⁸² Increased: Ang 2, nitrites
	TA	Decreased: VEGF; elevated: VEGF receptor
Cytokines and pro-inflammatory molecules ^{12 80 81 83}	Blood	Elevated: IL-1 β , IL-6, IL-8, E-selectin, IFN γ , GCSF Decreased: IL-17, RANTES, TNF- β , soluble L-selectin, <i>MCP-1</i>
	TA	Elevated: IL-6, IL-8, NF- κ B, <i>MCP-1</i> , <i>MCP-2</i> , <i>MCP-3</i> , IL-1 β :ILRA ratio
Epithelial or fibrotic markers ^{12 80 81}	TA	Elevated: MMP-8, MMP-9/TIMP-1, TGF β Decreased: TIMP-2, MMP-2, NGAL
	Blood	Elevated: TGF β , KL-6, MMP/TIMP-1
Oxidant injury markers ⁷⁷	TA	Elevated: elastase, myeloperoxidase, xanthine oxidase, catalase, total sulfhydryls, epithelial lining carbonyls, 3-chlorotyrosine, malondialdehyde
Proteomic signatures ⁷⁷	TA	Increased: surfactant protein-A2, annexin-3, calcium and integrin binding protein-1, Decreased: leukocyte elastase inhibitor, calcyphosine
Metabolomic signatures ⁷⁷	Amniotic fluid	Increased: leucinic acid, byproducts of fatty acid oxidation Decreased: DHEAs, s-adenosylmethionine
	Cord blood	Increased: oxylipins, PGE1, PGE2, PGF2a, 9- and 13-HOTE, 9- and 13-HODE, and 9- and 13-KODE ⁸⁴ Decreased: <i>sphingomyelins</i> , <i>phospholipids</i> ⁸⁴
	TA	Increased: byproducts of fatty acid oxidation and estrogen and testosterone synthesis ⁸⁵ histidine, glutamic acid, citrulline, glycine and isoleucine, acyl carnitines (fatty acid oxidation), sphingolipids, sphingomyelin C18:1 and C22:3, lysophosphatidylcholine ⁸⁶ Volatile organic compounds detected by “electronic nose” ⁸⁷
Microbiomic patterns ⁷⁷	TA	Increased: <i>Enterobacteriae</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Staphylococcus</i> Decreased: <i>Lactobacillus</i>
Gene expression patterns ^{77 88}	Blood	Increased: inflammatory response genes, CD44, phosphorus oxygen lyase activity, connective tissue mast cells Decreased: T cell receptor related activation genes
Epigenetic markers ⁷⁷	TA	Elevated: miR-34a Decreased: miR-876-3p, miR-378b, miR-20a-50, +miR-20b-5p, miR-1254, miR-1252-5p
	Blood	Elevated: miR-219

Ang=angiopoietin; BMP=bone morphogenic protein; DHEAs=dehydroepiandrosterone sulfate; FGF=fibroblast growth factor; GCSF=granulocyte colony stimulating factor; HGF=hepatocyte growth factor; HOTE/HODE/KODE=oxooctadecadienoic acids resulting from fatty acid oxidation; IFN=interferon; IL=interleukin; KL-6=Krebs von den Lungen-6; MCP=monocyte chemoattractant protein; miR=microRNA; MMP=matrix metalloproteinase; NF- κ B=nuclear factor kappa B; NGAL=neutrophil gelatinase-associated lipocalin; PDGF=platelet derived growth factor; PGE=prostaglandin; PIGF=placental derived growth factor; RANTES=regulated upon activation normal T cell expressed and presumably secreted; TA=tracheal aspirate; TIMP=tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; TNF=tumor necrosis factor; VEGF=vascular endothelial growth factor.

TRATAMIENTO

- Medidas para prevenir daño pulmonar
- Neopuertomontt
 - Índice → reuniones clínicas → cuidados del pulmón (Nov22)



I. OXIGENO

Uso de FiO₂ 0,21 reanimación de RNT se asocia con mejores resultados, pero RNPT, resultados son inciertos.

- Mortalidad significativamente menor en el grupo de oxígeno bajo en ECA ciegos.

O₂ suplementario para lograr SpO₂ > 80 % a los 5 minutos de vida dada la asociación entre la hipoxia en este momento y el aumento de la mortalidad.

- rango objetivo más bajo (85-89 %) se asoció con un mayor riesgo de mortalidad antes del alta
- No se encontró que el uso del objetivo de saturación más alto (91-95 %) estuviera asociado con una mayor incidencia de DBP.
- por lo tanto, recomendamos el uso de objetivos de saturación dentro del rango de 90 a 95 % para RN que requieren oxígeno suplementario.

2. SOPORTE RESPIRATORIO TEMPRANO Y SURFACTANTE

El uso de surfactante no ha demostrado disminuir la incidencia de DBP.

- Ninguna técnica utilizada demostró una reducción significativa en el desarrollo de DBP.

El uso de CPAP temprano en bebés con riesgo de DBP (meta análisis demostró una reducción pequeña de DBP)

3. VMI

- VMI en los primeros 7 días de vida esta asociado a mayor riesgo de DBP.
- VAFO sin reducción en la incidencia de DBP.
- VTV se asocio con un riesgo reducido en el resultado combinado de muerte o DBP en < 36s
- La extubación temprana se asocio con menos requerimientos de O2 a 36 semanas.

4. metilxantinas

- El uso de cafeína en los 3 primeros días de vida tiene un impacto significativo en la reducción de DBP y morbilidad neurológica a larga plazo.
- Mejoría en la función pulmonar

5. corticoïdes

Table 4 | A summary of the effects of systemic glucocorticoid treatment

Study description	Time on respiratory support	BPD at 36 weeks	Death or BPD at 36 weeks' PMA	Home oxygen	Cerebral palsy	Cerebral palsy or death	Late onset sepsis	SIP
Meta-analysis of RCTs using dexamethasone in preterm infants <8 days of life ¹³⁵	Failure to extubate at 7 days 0.71 (0.64-0.84)	0.71 (0.62-0.85)	0.87 (0.80-0.94)	0.78 (0.48-1.26)	1.75 (1.20-2.55)	1.17 (1.00-1.37)	1.02 (0.91-1.15)	RD 0.03 (0.01-0.05)
GRADE: Moderate to high	6 RCTs, n=703	16 RCTs, n=2584	16 RCTs, n=2581	3 RCTs, n=691	7 RCTs, n=921	7 RCTs, n=921	14 RCTs, n=2821	9 RCTs, n=1936
Meta-analysis of RCTs using dexamethasone in preterm infants >7 days ¹³⁶	Failure to extubate by day 7 of Rx 0.65 (0.59-0.72)	0.77 (0.67-0.88)	0.77 (0.70-0.86)	0.71 (0.54-0.94)	1.16 (0.82-1.64)	0.95 (0.78-1.15)	1.14 (0.97-1.34)	1.60 (0.28-9.31)
GRADE: Moderate to high	15 RCTs, n=761	11 RCTs, n=580	11 RCTs, n=580	7 RCTs, n=611	16 RCTs, n=919	16 RCTs, n=919	18 RCTs, n=1349	3 RCTs, n=159
Single patient analysis of RCTs using low dose hydrocortisone in the first week of life Preterm infants mean GA 25.2 to 26.9 weeks ¹³⁷ GRADE: High	No significant difference in number of days' ventilation. Extubation prior to 10 days of life. 2.07 (1.42 -3.02) P=0.002). 1 RCT ¹³⁸ n=522	0.73 (0.54-0.98) P=0.038) 4 RCTs n=982	Survival without BPD 1.45 (1.11-1.90) P=0.007) ≥26 weeks 1.52 (1.07-2.17) Chorio 2.01 (1.19-3.39) P=0.009) 4 RCTs n=982	0.92 (0.64-1.33) 4 RCTs n=982	0.95 (0.56-1.60) 4 RCTs n=709 (came for follow-up)	N/R	1.34 (1.02-1.75) >26 weeks 1.14 (0.78-1.65) P=0.5 Chorio 1.91 (1.18-3.08) P=0.009) 4 RCTs n=982	2.5 (1.33-4.69) P=0.004) No Indo 1.52 (0.73-3.15) P=0.26) 4 RCTs n=982
RCT of hydrocortisone 72.5 mg/kg/22 days in PT infants dependent on MV at 7-14 days ¹³⁹ GRADE: High	Failure to extubate by day 7 of Rx 0.34 (0.21-0.54, P<0.001)	1.24 (0.82-1.86)	0.87 (0.54-1.38)	NR	NR	NR	0.80 (0.61-1.05)	RD -2.5 (-6.8-1.5)
Data shown as odds ratio (95% confidence interval). BPD=bronchopulmonary dysplasia; chorio=chorioamnionitis; GA=gestational age; indo=indomethacin. MV=mechanical ventilation; NR=not recorded; PMA=postmenstrual age; PT=preterm; RD=risk difference; RCTs=randomized controlled trials; Rx=treatment; SIP=spontaneous intestinal perforation. GRADE classification, as per Guyatt et al. ^{140a}								

6. Diuréticos

- Los diuréticos se deben usar con prudencia en los recién nacidos prematuros y el tratamiento se limita a aquellos que muestran una mejoría clínica

7. Broncodilatadores

- Hasta la fecha no hay evidencia que vincule los CI y broncodilatadores con la reducción de DBP o la mortalidad.
- Solo hay recomendaciones de BD en bebés con DBP grave con síntomas similares al asma. síntomas inducidos por ejercicio, ingresos hospitalarios frecuentes.

8. Nutrición

- La reparación pulmonar depende de una nutrición adecuada.
- Hay una reducción significativa en el desarrollo de DBP en niños alimentados con LME.

9. Otros

- Medidas antitabaco
- Restricción hídrica
- Vitamina A
- Azitromicina

TRATAMIENTO

PEG > DBP AEG
RNP falla crecimiento
Dificultad alimentación
Diuréticos
Corticoides sistémicos
Trabajo respiratorio
Hipoxemia
Mayor gravedad

- ALPAR precoz
- Vitamina A

Aislamiento estricto
No asistir a sala cuna hasta 2 años
Vacuna anti-neumococica
Vacuna anti influenza
Lavado de manos
Evitar controles innecesarios
palivizumab

Fio2 91-96& hasta las 36EGC

- Nutrición
- Prevención de infecciones
- Oxígeno
- Stem cell

Table 6 | Management of BPD according to phase (early, evolving, and established)

Therapeutic intervention	Current status	Evidence level	Recommendation level
Early phase (up to 1 postnatal week)			
Oxygen supplementation	Resuscitation:		
	Titrate supplemental oxygen to obtain preductal oxygen saturation >80% by 5 minutes of life ⁹³	I	B
	Maintain oxygen saturations 90-95% ⁹⁶	I	A
Ventilatory strategy	Trial of CPAP for spontaneously breathing infants	I	A
	Consider surfactant administration if FiO ₂ remains consistently >0.4 on PEEP +6 cm H ₂ O	I	B
	Use InSURE/LISA technique to administer surfactant	I	B
	Consider volume targeted ventilation strategies: TV 4-6 mL/kg ¹¹⁹	I	A
	Use short inspiratory times (0.3-0.4 s), ¹⁷⁷ rapid rates (40-60 per min) and low PIP on pressure control settings (14-20 cm H ₂ O), moderate PEEP (4-6 cm H ₂ O) ¹⁷⁸ PaO ₂ : 40-60 mm Hg; PaCO ₂ : 45-55 mm Hg ¹⁷⁹	III	B
	Trial of extubation to NIPPV/SNIPPV prior to 7 days in infants who tolerate weaning to minimal settings ¹⁸⁰	II-2	B
Methylxanthines	Administration of caffeine within first 3 days of life decreases BPD ^{128 132}	I	A
Intratracheal administration of budesonide and surfactant	Associated with an increase in BPD free survival (NNT 4.1 [95% CI 2.8 to 7.8]) ¹⁸¹	I	B
	Studies to date not adequately powered to assess long term neurodevelopmental outcome		
Vitamin A	Improves BPD free survival with reported NNT 14-15 ¹⁸² Dose: 5000 IU given intramuscularly 3 times a week for 4 weeks	I	A
Low dose hydrocortisone	Low dose hydrocortisone (total dose 8.5 mg over 10 days) is associated with increased BPD free survival Increased risk of late onset sepsis in infants <26 weeks ¹³⁷ Increased risk of SIP in infants who receive indomethacin ¹³⁷	I	C
Fluids	Restrictive fluid intake may decrease BPD ¹⁸³	II-2	B
Nutrition	Exclusive human milk feeding reduces the risk for BPD ¹⁶³	I	A
	Provide increased energy intake ¹⁶²	II-2	A

Evolving BPD (> 1 postnatal week to 36 weeks' PMA)				
Dexamethasone	Low dose dexamethasone (0.89 mg/kg over 10 days) facilitates extubation but does not reduce BPD ¹⁴²	I		C
	High dose dexamethasone (0.5 mg/kg-1 mg/kg) reduces BPD but may increase the risk of NDI and CP ¹⁸⁴ Greatest global benefit is for infants with risk of BPD >66%—ie, those who remain intubated at 3-4 weeks postnatal age ^{141 185}	I		C
Ventilatory strategy	Avoid endotracheal tube ventilation, encourage non-invasive support strategies (NIPPV, SNIPPV, nCPAP) ¹⁸⁰	I		A
	Blood gas targets: pH 7.25-7.35; PaO ₂ 50-70 mm Hg; PCO ₂ 50-60 mm Hg ¹⁷⁹ No advantage to allowing higher CO ₂ limit ¹⁸⁶	I		A
Diuretics	May improve respiratory mechanics and facilitate weaning of support. Do not prevent BPD. Continue use only if clear response demonstrated ³⁷	I		B
Nutrition	Same as for early phase	I		A
Methylxanthines	Same as for early phase	I		A
Established phase (>36 weeks' PMA)				
Echocardiographic screening for BPD PH	25% of infants with moderate or severe BPD have echocardiographic evidence of pulmonary hypertension ⁴⁰	III		A
Bronchodilators	May improve symptoms in subpopulations of affected infants ⁵⁷	II-3		B
Inhaled steroids	Later use may improve symptoms in subpopulations of infants ⁵⁷	III		B
Diuretics	Chronic therapy as for the evolving phase ³⁷	I		B
	Consider allowing infant to outgrow dose ⁵⁷	III		B
Nutrition	Same as for early and evolving phase. Avoid excessive weight gain	II-2		A
Immunization	Prophylaxis against RSV and influenza decreases re-hospitalization and morbidity RSV prophylaxis is cost effective ¹⁸⁷	I		A

Adapted from Bhandari et al¹² BPD=bronchopulmonary dysplasia; CP=cerebral palsy; FiO₂=fraction of inspired oxygen; InSURE=intubation, surfactant administration, extubation; IVH=intraventricular hemorrhage; LISA=less invasive surfactant administration; nCPAP=nasal continuous positive airway pressure; NDI=neurodevelopmental impairment; NIPPV=nasal intermittent positive pressure ventilation; PEEP=positive end expiratory pressure; PIP=peak inspiratory pressure; RSV=respiratory syncytial virus; SNIPPV=synchronized NIPPV; SIP=spontaneous intestinal perforation; TV=tidal volume.

Conclusiones