



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y
BIENESTAR**

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA
DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN NEONATOS
MEDIANTE UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAREN ESTEFANÍA RAMÓN ESPINOZA

DIRECTOR: DRA. ADRIANA ÉVELYN RUBIO RAMÍREZ

CUENCA-ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EN NEONATOS MEDIANTE UNA
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAREN ESTEFANÍA RAMÓN ESPINOZA

DIRECTOR: DRA. ADRIANA ÉVELYN RUBIO RAMÍREZ

CUENCA – ECUADOR


2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Karen Estefanía Ramón Espinoza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0706353166. Declaro ser el autor de la obra: “ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN NEONATOS MEDIANTE UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 16 de febrero de 2023

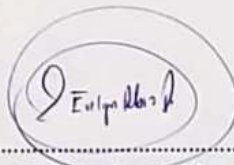
F: 

Karen Estefanía Ramón
C.I. 0706353166

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN NEONATOS MEDIANTE UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.** " realizado por **RAMÓN ESPINOZA, KAREN ESTEFANIA** con documento de identidad No. **0706353166**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 16 de febrero de 2023



F:

Dra. Evelyn Rubio
DIRECTOR / TUTOR

RESUMEN

Antecedentes: La Displasia broncopulmonar es una enfermedad pulmonar crónica que complica el desarrollo de los recién nacidos prematuros, es la causa más frecuente de morbilidad asociada a la prematuridad y enfermedad pulmonar crónica en la infancia. Actualmente no existe un consenso para el tratamiento efectivo y seguro para esta enfermedad. Es la única complicación del parto prematuro cuya incidencia aumenta al mismo tiempo que disminuyen todas las demás comorbilidades.

Objetivo: Describir los protocolos terapéuticos actualizados sobre la Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de fuentes bibliográficas que cuenten con aval científico, en bases de datos como: Pubmed, Sciencedirect, Elsevier, Cochrane, a partir del año 2016.

Resultados: Los corticoides han mostrado ser una de las terapias con mayor evidencia científica empleadas en la displasia broncopulmonar, sin embargo, estos fármacos están sujetos a una amplia variedad de efectos adversos, aunque actualmente se han desarrollado protocolos que se basan en evitar la ventilación mecánica que también han mostrado ser eficaces, al igual que otros fármacos como la cafeína, vitamina A, eritropoyetina, aceites ricos en emulsiones de lípidos y diuréticos.

Conclusión: Los corticoides son los fármacos más utilizados en el tratamiento y prevención de la displasia broncopulmonar, aunque no existe una recomendación estandarizada para su uso, al igual que las terapias con restricción de ventilación mecánica, eritropoyetina y cafeína, siendo necesaria más investigación al respecto.

Palabras clave: “Recién nacidos prematuros”, “Displasia broncopulmonar”, “Tratamiento”.

ABSTRACT

Background: Bronchopulmonary dysplasia is a chronic lung disease that complicates the development of preterm infants and is the most common cause of morbidity associated with prematurity and chronic lung disease in infancy. There is currently no consensus on effective and safe treatment for this disease. It is the only complication of preterm birth whose incidence is increasing at the same time as all other comorbidities are decreasing.

General Objective: The purpose of this study is to describe the updated therapeutic protocols for Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants.

Methodology: For this purpose, a review of bibliographic sources with scientific endorsement was carried out, in databases such as Pubmed, ScienceDirect, Elsevier, and Cochrane, as of 2016.

Results: The results obtained show that corticosteroids are one of the therapies with greater scientific evidence used in bronchopulmonary dysplasia; however, these drugs are subject to a wide variety of adverse effects, although currently protocols have been developed based on avoiding mechanical ventilation that has also been shown to be effective, as well as other drugs such as caffeine, vitamin A, erythropoietin, oils rich in lipid emulsions, and diuretics.

Conclusion: It was concluded that corticosteroids are the most widely used drugs in the treatment and prevention of bronchopulmonary dysplasia; although there is no standardized recommendation for their use, as well as therapies with mechanical ventilation restriction, erythropoietin, and caffeine; therefore, more research is needed.

Keywords: preterm newborns, bronchopulmonary dysplasia, treatment

INDICE	
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	8
CAPITULO II	12
FUNDAMENTO TEÓRICO	12
DEFINICIÓN	12
FACTORES DE RIESGO:	13
DIAGNÓSTICO	15
TRATAMIENTO	15
SECUELAS DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR	25
CAPITULO III	27
OBJETIVOS	27
<i>Objetivo general:</i>	27
<i>Objetivos específicos:</i>	27
CAPITULO IV	28
METODOLOGÍA	28
Tipo de investigación	28
Estrategia de búsqueda	28
Criterios de selección y exclusión	28
Estrategia de búsqueda	29
Selección de estudios	29
Lista de datos	29
Síntesis de resultados	29
Aspectos éticos	29
CAPÍTULO V	30
RESULTADOS	30
Caracterización de fuentes bibliográficas seleccionadas	30
Flujograma 1: recolección de datos y análisis de resultado	30
Tabla 1: Tratamientos actualizados para Displasia Broncopulmonar	31
CAPÍTULO VI	42
DISCUSIÓN	42
CAPÍTULO VIII	45
CONCLUSIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
Anexo 1: Matriz de fuentes bibliográficas consultadas	53

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La Displasia Broncopulmonar es diagnosticada en los neonatos que requieren de oxígeno suplementario por más de 28 días o que son dependientes de oxígeno después de las 36 semanas de concepción, además de ello el diagnóstico se basa e Identificar aquel paciente con signos de dificultad respiratoria, junto con otras características clínicas e imagenológicas que manifiestan anomalías funcionales y estructurales; en el contexto clínico se puede observar taquipnea, retracciones y auscultar sibilancias, en relación con las imágenes se recomienda realizar una radiografía de tórax o una tomografía, dependiendo del riesgo-beneficio, en las que se evidenciara: edema pulmonar, áreas de condensación y sobre distensión o enfisema. (5–7).

Los recién nacidos prematuros están predispuestos a presentar Displasia Broncopulmonar, con tasas de mortalidad moderadamente altas pudiendo llegar hasta el 30% en prematuros de 32 semanas; las principales complicaciones que se presentan son hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva, alteración en el desarrollo neurológico los cuales repercuten de manera indirecta en el desarrollo normal (1)

La displasia Broncopulmonar predispone a sufrir alteraciones cardiorrespiratorias y neurológicas en la niñez, adolescencia y adultez por lo cual es imprescindible conocer todo lo relacionado con el fin de lograr el desarrollo de estrategias para la prevención y tratamiento adecuado y oportuno.

Los primordiales factores de riesgo que se asocian a la Displasia Broncopulmonar, son: prenatales, natales y posnatales. Los prenatales son hábitos y enfermedades que tiene la gestante y pueden afectar al feto, también se incluyen las complicaciones que se presentan durante el embarazo. Los natales son los del feto tales como la edad gestacional, peso al nacer, la necesidad de reanimación, sexo y finalmente después del nacimiento como el soporte con ventilación mecánica, cantidad de oxígeno necesaria, infecciones adquiridas y enfermedades congénitas (4)

El Ecuador, según el *Ministerio de Salud Pública* se localiza entre los once países con las tasas más bajas de nacimientos prematuros a nivel mundial representado con el 5.1% de todos los nacimientos anuales, en relación con las principales causas de mortalidad de prematuros en el Ecuador, según el *Instituto Nacional de Encuestas y Censos*, está el Síndrome de Distrés Respiratorio con 504 defunciones en el año 2019 (2). La prevalencia de esta enfermedad aumenta debido a que los neonatos prematuros tienen más probabilidades de sobrevivir apoyados en avances médicos y tecnológicos (3).

El tratamiento de la Displasia Broncopulmonar ha variado con el tiempo proponiéndose terapias antimicrobianas, antiinflamatorias con corticoides sistémicos como Dexametasona o Hidrocortisona, corticoides intrapulmonares como Budesonida y Fluticasona, otros se basan en estrategias ventilatorias como evitar la intubación orotraqueal, motivando al uso de sistemas de ventilación no invasivo mediante aplicación de presión positiva a la vía aérea a través de una máscara facial o nasal. Otras más conservadoras proponen el uso de cafeína, vitamina A, surfactante, óxido nítrico inhalado, diuréticos y tratamientos más actuales con células madre mesenquimales, cada uno de los cuales será analizado en esta revisión (3,8,9).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En relación con las principales causas de mortalidad en prematuros, según el Instituto Nacional de Encuestas y Censos del Ecuador, el Distrés Respiratorio provocó 504 defunciones en el año 2019, actualmente se reportan aproximadamente 15 mil casos anuales de Displasia Broncopulmonar en los Estados Unidos, mientras que, en Latinoamérica, específicamente en la Argentina, Chile, Perú y Uruguay, se reporta que la prevalencia aproximada de Displasia Broncopulmonar es del 24.4%. Un estudio realizado en Venezuela reporta que la tasa de mortalidad de los recién nacidos prematuros es del 41.7%. El Ecuador, según el Ministerio de Salud Pública se localiza entre los once países con las tasas más bajas de nacimientos prematuros a nivel mundial con el 5.1% de neonatos nacidos anualmente (2).

En cuanto a mortalidad que tiene la Displasia Broncopulmonar, un estudio realizado en el 90% de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales que

pertenecen al estado de California en Estados Unidos, reporto que la mortalidad es de aproximadamente el 45% en los recién nacidos de muy bajo peso, relacionados con puntuación baja en la escala de APGAR y sexo masculino (10).

Un estudio multinacional realizado en diferentes áreas de neonatología, donde se incluyeron a 58 mil prematuros de muy bajo peso al nacer, reporto que la prevalencia de Displasia Broncopulmonar en: España, Suiza e Israel es del 15%, en Reino Unido del 32%, mientras que en otros países varía entre el 16% al 25% de los prematuros ingresados a las áreas de neonatología. En el mismo estudio se refiere a que la variabilidad de la prevalencia se debe a los diferentes protocolos de atención que se aplican en cada región y de igual manera también se debe a la definición de Displasia Broncopulmonar que se maneje dentro de cada hospital. Otra investigación realizada en Perú, Chile, Paraguay, Argentina y Uruguay, reporto que la prevalencia de Displasia Broncopulmonar es del 24.4%. Mientras que en México entre los años 2014 a 2016 se presentaron 237 mil nacimientos prematuros por año (9,11).

Entre las principales consecuencias de la displasia broncopulmonar la más importante es la hipertensión arterial pulmonar la cual se presenta hasta en el 39% de los pacientes que tienen displasia broncopulmonar lo cual aumenta su mortalidad y el riesgo de sufrir disfunción del ventrículo derecho que clínicamente se traduce como mayor requerimiento del soporte respiratorio entre otras secuelas se describe la intolerancia al ejercicio, debido a broncoconstricción y fallo en el intercambio gaseoso que provocan alteración en la estructura pulmonar, lo cual a largo plazo deriva en disfunción ventricular derecha que se exacerba durante el esfuerzo físico. Otra complicación de la displasia broncopulmonar es la derivada de la alteración en los quimiorreceptores, provocando respuesta inadecuada a la hipoxia lo cual predispone a presentar alteración de la vía respiratoria central. (12,13).

JUSTIFICACIÓN

La Guía de Práctica Clínica sobre el recién nacido con dificultad para respirar, publicada por el Ministerio de Salud del Ecuador, señala la importancia de disminuir las secuelas provocadas por el Síndrome de Dificultad Respiratoria

como la Displasia Broncopulmonar, sin embargo, la guía se limita a recomendar y no brinda más información sobre la prevención y manejo de la patología.

Con el progreso de la tecnología y la medicina se ha logrado mejorar las tasas de supervivencia de los neonatos, sin embargo, con la revisión de literatura se pudo identificar que la Displasia Broncopulmonar, continúa representado una alta tasa de mortalidad y en aquellos neonatos que sobreviven presentan secuelas importantes en el desarrollo posterior, esto en parte se puede deber a la limitación en mecanismos de prevención y falta de un consenso en las opciones terapéuticas que ayuden a prevenir la lesión pulmonar y que a largo plazo disminuyan las enfermedades crónicas derivadas de la displasia.

Aunque el desarrollo de la medicina en el área de cuidados intensivos neonatales ha avanzado significativamente, ya sea con la aplicación de esteroides prenatales, protocolos de ventilación invasiva y no invasiva, terapias de reemplazo de surfactante, administración de vitamina A, cafeína y antiinflamatorios, la situación de los pacientes con Displasia Broncopulmonar no cambia significativamente, lo que conduce a la necesidad de plantear estrategias de tratamiento que revolucionen el manejo de la enfermedad.

CAPITULO II

FUNDAMENTO TEÓRICO

DEFINICIÓN.

La primera descripción sobre la Displasia Broncopulmonar, data del año 1967 atribuida a Northway sin embargo actualmente se conoce a la Displasia Broncopulmonar como la afección producida por el aumento en la presión del oxígeno provocado al ventilar a los recién nacidos prematuros, ya sea mediante ventilación no invasiva, ventilación mecánica o intentos de reanimación cardiopulmonar. The *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)*, propuso una definición más técnica de la Displasia Broncopulmonar, entendiéndose a *“todo neonato nacido prematuro, que a las 36 semanas de vida requiere de oxígeno durante no menos de 28 días, o una necesidad continua de suplemento de mayor o igual 36 semanas de edad posmenstrual”*, esta se complementa con lesión pulmonar parenquimatosa evidenciada en rayos x. (1,14).

La Displasia Broncopulmonar afecta principalmente a los recién nacidos prematuros, en quienes hay un desarrollo pulmonar anormal que influenciado por procesos inflamatorios provoca alteración en el crecimiento pulmonar especialmente en la etapa en la cual se están formando los alveolos, las características anatomopatológicas son la disminución del número de alveolos y deterioro en el desarrollo microvascular y capilar pulmonar. Entre los prematuros más afectados están los nacidos entre las 23 y 32 semanas de gestación, ya que dentro de este rango de edad se está dando la diferenciación sacular correspondiente al desarrollo pulmonar y posterior a esta etapa comienza el desarrollo de los alveolos (1,15).

La Displasia Broncopulmonar se puede clasificar en leve, moderada o grave, esto dependiendo de la necesidad de oxígeno.

(16)

Criterios del National Institute of Child Health and Human Development para el diagnóstico de displasia broncopulmonar*

< 32 Semanas de edad gestacional†	≥ 32 Semanas de edad gestacional‡	Diagnóstico
Respirar aire ambiente a las 36 semanas de EPM o en el momento del alta, lo que llegue primero	Respirar aire ambiente a los 56 días de edad posnatal o en el momento del alta, lo que llegue primero	DBP leve
Necesidad de < 30% de oxígeno a las 36 semanas de EPM o en el momento del alta, lo que llegue primero	Necesidad de < 30% oxígeno a los 56 días de edad posnatal o en el momento del alta, lo que llegue primero	DBP moderada
Necesidad de ≥ 30% de oxígeno, presión positiva o ambos a las 35 semanas de EPM o en el momento del alta, lo que llegue primero	Necesidad de ≥ 30% de oxígeno, presión positiva o ambos a los 56 días de edad posnatal o en el momento del alta, lo que llegue primero	DBP grave

*Estos criterios se suman al requerimiento basal de oxígeno > 21% durante no menos de 28 días o una necesidad continua de suplemento de ≥ 36 semanas de edad posmenstrual.

†Evaluado a la EPM de 36 semanas.

‡Evaluado a la edad de 29-55 días.

DBP = displasia broncopulmonar; EPM = edad posmenstrual.

Rahway (ed.) (2019) *Table: Criterios del National Institute of Child Health and Human Development para el diagnóstico de displasia Broncopulmonar**, *Manual MSD versión para profesionales*.

FACTORES DE RIESGO:

Entre los principales factores que predisponen a presentar Displasia Broncopulmonar están el nacimiento prematuro y el bajo peso al nacer. El 80% de los nacidos entre las semanas 22 y 24 de gestación son diagnosticados de Displasia Broncopulmonar, este porcentaje se reduce al 60% a las 28 semanas. Entre otros aspectos importantes se encuentra la restricción del crecimiento intrauterino, corioamnionitis y sexo masculino; así estos la clasifican en factores prenatales, natales y posnatales (17):

Factores de riesgo prenatales:

Los factores de riesgo durante la gestación están relacionados con los hábitos y enfermedades maternas, que van a afectar directamente al feto, entre los cuales los más nocivos son el tabaquismo durante la gestación que está asociado con parto pretérmino y como consecuencia con Displasia Broncopulmonar y otras complicaciones derivadas del nacimiento prematuro (18), la restricción del crecimiento intrauterino asociada al bajo peso al nacer, donde el desarrollo de

los pulmones esta alterado provocando vulnerabilidad a y diversas complicaciones como la Displasia Broncopulmonar (6).

La preeclampsia se asoció con afectación en la formación de vasos sanguíneos es con mayor incidencia de Displasia Broncopulmonar (odds radio 4.22; IC 95%, 1.63 – 10.91) (19)

La corioamnionitis, se asocia con lesiones pulmonares que afectan a la alveolarización, asociándose con mayor riesgo de Displasia Broncopulmonar (20)

Factores de riesgo natales:

Entre estos factores de riesgo son: edad gestacional (< 36 semanas), bajo peso al nacer, sexo masculino, y dificultad en la adaptación fuera del vientre materno que precisen la necesidad de reanimación cardiopulmonar. Entre los aspectos más importantes que influyen en el riesgo se encuentra el peso extremadamente bajo al nacer, prematuridad extrema y el sexo masculino (20)

Factores de riesgo posnatales:

Aquí se incluyen las enfermedades congénitas, adquiridas y requieren de ventilación mecánica. La sepsis provoca una respuesta inflamatoria persistente con la migración de células inflamatorias, cambios en la permeabilidad y secreción de sustancias pro inflamatorias en los alveolos provocando alteración en la alveolarización que puede resultar en displasia broncopulmonar. Dentro de las enfermedades congénitas está el conducto arterioso persistente, que al estar relacionado con la necesidad de ventilación mecánica aumenta el riesgo para desarrollar Displasia Broncopulmonar, pero esto aún sigue en debate pues en diferentes publicaciones se menciona que no tienen relación (21).

La ventilación mecánica es el soporte vital indispensable en la supervivencia para los prematuros con insuficiencia respiratoria, anqué también es el principal factor de riesgo relacionado con la Displasia Broncopulmonar, la manera más simplificada de explicar esta reacción a la ventilación mecánica, es que al utilizar presión positiva provoca lesión pulmonar dificultando la alveolización, debido al estiramiento alveolar y distención pulmonar mecánica. Del mismo modo la

presión y concentración alta de oxígeno lesiona los pulmones y provoca la acumulación de oxígeno que deriva en radicales libres los cuales provocan inflamación pulmonar (22)

Es importante recordar que la ventilación mecánica en los neonatos, suele ser dificultosa y puede provocar problemas debido a la deficiencia de surfactante, lo cual principalmente provoca dificultad en la expansión simétrica del pulmón y en mantener constante la capacidad residual funcional del pulmón. La ventilación mecánica con presión positiva, con exceso de presión y volumen de oxígeno causa inflamación alveolar, provocando lesión celular y acumulación de radicales libres derivados del oxígeno, lo cual potencia la lesión alveolar y finalmente esta cadena de sucesos provoca Displasia Broncopulmonar (23)

DIAGNÓSTICO.

La Displasia Broncopulmonar se diagnostica en todos los neonatos que requieren de oxígeno suplementario por más de 28 días o que son dependientes del oxígeno después de las 36 semanas de concepción, junto con otras características clínicas e imagenológicas que manifiestan anomalías funcionales y estructurales. Entre las principales características clínicas que se pueden observar al examen físico esta la taquipnea y sibilancias espiratorias leves debido al estrechamiento bronquial secundario al edema, también se suelen auscultar estertores debido a la acumulación de moco e inmadurez del sistema respiratorio (7).

En relación con las imágenes se recomienda realizar una radiografía de tórax o tomografía si existe disponibilidad, en las que se evidenciará: edema pulmonar, áreas de condensación, sobre distensión o enfisema y fibrosis. En los estudios histológicos se muestra edema intersticial y alveolar, áreas de fibrosis pulmonar y disminución de la alveolización, es posible observar engrosamiento de la submucosa bronquial, áreas de angiogénesis e infiltrados linfocíticos (24,25).

TRATAMIENTO.

La progresión de la Displasia Broncopulmonar, así como las secuelas a largo plazo dependen de la suma de las exposiciones prenatales, perinatales y

posnatales, debido a esos motivos no existe una estrategia única para el manejo y la recomendación es que la atención debe ser individualizada, con los objetivos de lograr estabilidad clínica. Las estrategias terapéuticas recomiendan proporcionar soporte en el crecimiento y desarrollo pulmonar y cerebral, lo cual requiere del equilibrio entre necesidades respiratorias y metabólicas (6).

La estrategia terapéutica recomendada está guiada hacia la prevención, ya que la Displasia Broncopulmonar es una patología multifactorial que afecta a diversos sistemas orgánicos, se han propuesto diferentes enfoques para su prevención y manejo los cuales han variado con el tiempo proponiéndose terapias antimicrobianas, antiinflamatorias con corticoides sistémicos como Dexametasona o Hidrocortisona, corticoides intrapulmonares como Budesonida y Fluticasona, además se puede basar en estrategias ventilatorias como evitar la intubación orotraqueal, motivando al uso de sistemas de ventilación no invasiva que disminuyan el trauma consecuencia de la ventilación mecánica. También podemos observar terapias que coadyuvan al tratamiento son la cafeína, vitamina A, surfactante, óxido nítrico, diuréticos y tratamientos más actuales con células madre mesenquimales (8,9).

Terapia antimicrobiana.

Se ha propuesto el uso de macrólidos, tal como la Azitromicina, que alcanzan una alta disponibilidad a nivel pulmonar ya que este antibiótico tiene base en que los recién nacidos prematuros poseen una colonización de Ureoplasma en las vías respiratorias provocando un estado de inflamación que deriva en Displasia Broncopulmonar, aunque en otros estudios realizados se ha demostrado que la eficacia de este antibiótico no es estadísticamente significativa y se recomiendan investigaciones a gran escala para poder recomendar este tratamiento (24)

Terapia con corticoides sistémicos.

La administración de corticoides tiene efectos beneficiosos en la maduración pulmonar fetal y en la reducción del riesgo de muerte perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro e infecciones sistémicas, genera utilidad en el momento de la extubación (11), y disminuye la prevalencia de Displasia

Broncopulmonar, sin embargo su uso prolongado se asocia a efectos adversos entre los cuales el más importante es a nivel neurológico y metabólico con hiperglucemia, desmineralización ósea que provoca deficiencia del crecimiento (26)

El corticoide más utilizado y estudiado es la Dexametasona, que en el área de neonatología tiene excelentes resultados al mejorar la función pulmonar y disminuir el fracaso de la extubación. La dosis recomendada es 0.25 mg/Kg/dosis cada 8 horas por cinco días, sin embargo el uso por siete días puede generar efectos adversos tales como sangrado gastrointestinal, hipertrofia cardíaca, hipertensión sistémica, alteración en el crecimiento y parálisis cerebral, y en virtud de ello se aconseja prolongar solo en casos de dependencia a la ventilación mecánica, por más de dos semanas (16)

La Hidrocortisona, ha reportado menos efectos adversos en los neonatos, su uso está recomendado a dosis bajas (0.15 mg/kg/día), durante los 7 a 14 primeros días tras el nacimiento, tiene un efecto prometedor para la prevención de Displasia Broncopulmonar, no obstante su efecto adverso es la hiperglucemia (27). Otra alternativa es el uso de Prednisolona pero se ha demostrado que únicamente tiene efecto beneficioso a corto plazo y se relaciona con alteraciones del crecimiento lineal de los neonatos (26,28).

La interrogante al momento de tratar con corticoides se plantea en relación al tiempo, varios estudios describen que la administración entre los 4 primeros días de vida facilita la extubación y disminuye el riesgo de presentar Displasia Broncopulmonar, sin embargo, este régimen también se asocia con mayor incidencia de hemorragia digestiva, perforación intestinal y alteración en el desarrollo neurológico; mientras que los corticoides administrados entre los 7 y 14 días de vida reducen las tasas de mortalidad y Displasia Broncopulmonar sin tener efecto en el desarrollo neurológico. Otro régimen en el tratamiento es la administración después de las 3 semanas de nacimiento, éste se ha relacionado con la disminución en tasas de mortalidad y de Displasia Broncopulmonar, sin embargo, aun hacen falta investigaciones con el fin de identificar el momento idóneo para la administración de estos fármacos (24,29).

Terapia con corticoides intrapulmonares.

El uso de corticoides inhalados se desarrolló con el fin de evitar las complicaciones provocadas por la administración de corticoides sistémicos y potenciar el efecto antiinflamatorio a nivel pulmonar. Entre los fármacos más utilizados esta la Budesonida y Fluticasona; la Budesonida inhalada en las primeras 24 horas de nacimiento del prematuro ayuda en la prevención de Displasia Broncopulmonar, pero aumenta la mortalidad a los 18 meses de edad, al igual que se ha visto que no disminuye los efectos adversos como la hiperglucemia, hipertensión e infecciones, por lo cual el uso de corticoides inhalados no está recomendada en la práctica clínica diaria, no obstante la Budesonida mezclada con Surfactante exógeno mediante inyección intratraqueal ha mostrado reducción de mortalidad provocada por Displasia Broncopulmonar (16,29).

Un metaanálisis en el que se estudiaron a 51.168 neonatos menores de 36 semanas, en quienes se administró corticoides inhalados, mostro una reducción en la prevalencia de Displasia Broncopulmonar (riesgo relativo: 0.77; IC95%, 0.65 – 0.91), aunque no reducen la mortalidad (riesgo relativo: 0.97; IC95%, 0.42 – 2.2). Otro metaanálisis en que se incluyeron a 1.285 neonatos en quienes también se administró corticoides inhalados, con una reducción de la mortalidad en menores de 36 semanas (riesgo relativo: 0.86; IC 95%, 0.75 – 0.99), sin embargo, aun hacen falta investigaciones con el fin de sustentar en una base científica las recomendaciones (30)

Al igual que la administración de corticoides sistémicos, la interrogante es cuando administrar corticoides inhalados, para esto se estudió a 1.285 neonatos en quienes se utilizó corticoides inhalados antes de las dos semanas de vida, en los cuales se evidencio disminución en tasas de Displasia Broncopulmonar (riesgo relativo: 0.86, IC95%: 0.75 – 0.99; p=0.04), pero hubo aumento de la mortalidad (riesgo relativo: 0.76; IC95%: 0.63 – 0.93; p=0.005) (29) En otra investigación en la que se incluyeron a 265 neonatos, que recibieron Budesonida combinada con Surfactante intratraqueal, demostró que la tasa de mortalidad a no variaba (29)

Terapia con broncodilatadores.

El uso de broncodilatadores en pacientes con Displasia Broncopulmonar se justifica por su efecto en dilatar las vías respiratorias pequeñas que tienen hipertrofia de la capa muscular, al igual que su potencial para disminuir la resistencia de las vías respiratorias, sin embargo, en investigaciones donde se utilizó salbutamol inhalado no muestran disminución de mortalidad (riesgo relativo: 10.8; IC95%, 0.50 – 2.31) y tampoco en la prevalencia de Displasia Broncopulmonar (riesgo relativo: 1.03; IC95%, 0.78 – 1.37). Por otro lado el uso de los B₂-agonistas, provoca aumento de la frecuencia cardiaca en el neonato (30)

Terapia con Eritropoyetina.

Se ha propuesto que la angiogénesis pulmonar juega un papel fundamental en la alveolización y que los factores que alteran este proceso están relacionados con la Displasia Broncopulmonar, por lo tanto, la restauración de los alveolos se podría lograr con factores angiogénicos entre los cuales se encuentra la Eritropoyetina, la cual se utiliza principalmente en casos de anemia del prematuro con el fin de reducir las transfusiones sanguíneas, pero también tiene otros efectos entre los cuales están las propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas, neuroprotección, movilización de células progenitoras endoteliales y angiogénesis. En lo correspondiente a Displasia Broncopulmonar la Eritropoyetina se ha relacionado con menor incidencia y menor cantidad de reingresos hospitalarios (31)

Terapia con surfactante:

El uso de surfactante disminuye la necesidad de oxígeno a las 24 horas de su administración, sin embargo, en lo referente a la Displasia Broncopulmonar no se han reportado beneficios relevantes, por lo cual el uso de este fármaco no está estandarizado en esta patología (32).

Terapia con óxido nítrico inhalado:

La producción endógena de óxido nítrico es necesaria para el desarrollo alveolar y vascular. En enfermedades como la Displasia Broncopulmonar la secreción y señalización de esta sustancia son inadecuadas provocando lesión pulmonar y vascular. Por lo cual se ha propuesto que la administración de óxido nítrico promueve la angiogénesis pulmonar, reduce la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis. Sin embargo, en varias investigaciones donde se administra óxido nítrico como profilaxis y como terapia de rescate en recién nacidos prematuros con enfermedad respiratoria, ha mostrado reducción de la mortalidad por Displasia Broncopulmonar, así lo reporto un metaanálisis realizado en prematuros (riesgo relativo: 0.77; IC95%: 0.65 – 0.91) (33).

Terapia con Sildenafil.

El Sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa promueve la vasodilatación pulmonar, y el desarrollo alveolar, reduce la inflamación pulmonar, atenúa la hipertensión pulmonar y reduce la lesión pulmonar causada por hiperoxia. Estudios en neonatos han reportado que mejora la función del ventrículo derecho y reduce la mortalidad derivados de la Displasia Broncopulmonar, sin embargo, la FDA recomienda que no se prescriba Sildenafil en niños de 1 a 17 años, debido a que sus efectos secundarios no están completamente estudiados (33)

Terapia con diuréticos.

La Displasia Broncopulmonar tiene predisposición a desarrollar edema pulmonar de origen intersticial, debido al aumento de la capilaridad y permeabilidad por consecuencia de la lesión pulmonar causada por la presión alta de oxígeno, es sobre estos mecanismos donde actúan los diuréticos principalmente los de asa, sin embargo, al igual que todo fármaco su uso crónico puede provocar efectos adversos como alteraciones en electrolitos, nefrocalcinosis, ototoxicidad y retraso en el cierre del conducto arterioso (5).

El diurético más utilizado es la Furosemida por su capacidad de mejorar el edema y su influencia en la mecánica respiratoria donde repercute positivamente en la función y distensibilidad pulmonar, es el fármaco de elección en prematuros

con sobrecarga hídrica, por lo cual su administración se asocia con menor riesgo de presentar Displasia Broncopulmonar, menos días de ventilación mecánica y estancia hospitalaria más corta, sin embargo, el uso de este fármaco no está totalmente recomendado debido a que provoca tolerancia, por lo que se debe ir incrementando la dosis, lo cual aumenta los efectos adversos principalmente a nivel metabólico y renal, efecto que influye en más días de hospitalización (34)

Terapias con Cafeína y Vitamina A.

Los únicos fármacos con evidencia para prevenir la Displasia Broncopulmonar son la vitamina A, que tiene efecto en el desarrollo normal del epitelio del sistema respiratorio y la cafeína que aumenta la sensibilidad de los quimiorreceptores al CO₂ y mejora el impulso respiratorio (35).

La cafeína administrada dentro de los diez primeros días después del nacimiento, es una de las pocas terapias farmacológicas que han demostrado disminuir significativamente el riesgo de presentar Displasia Broncopulmonar, la cafeína reduce la exposición a ventilación con presión positiva y al oxígeno suplementario, además mejora la mecánica pulmonar y por sus efectos en disminuir la inflamación pulmonar, mejorar la alveolización y angiogénesis. Sin embargo, la administración generalizada de cafeína no evita la presentación de Displasia Broncopulmonar en todos los neonatos. Un metaanálisis que incluyó a 1.917 neonatos concluyó que la administración de cafeína disminuye las posibilidades de presentar Displasia Broncopulmonar (odds ratio: 0.63; IC95%: 0.52 – 0.76), además el uso de cafeína disminuye la frecuencia con la que se utilizan corticoides y aumenta la supervivencia sin provocar discapacidad neurológica (36)

La vitamina A es esencial en el desarrollo y reparación normales del epitelio respiratorio. Una investigación en la que se incluyeron a 986 neonatos prematuros a quienes se administró vitamina A, dio como resultado que disminuye la tasa de Displasia Broncopulmonar (riesgo relativo: 0.87; IC95%: 0.77 – 0.99). Este tratamiento presenta ciertas dificultades como son la falta de disponibilidad del fármaco, así como su elevado costo y la vía de administración intramuscular que vuelve susceptibles a contraer infecciones a los neonatos (33)

Un metaanálisis en el que se utilizó vitamina A en prematuros, reportó que con el uso de la vitamina hay reducción en las tasas de mortalidad, disminuye la necesidad del uso prolongado de oxígeno, al igual que disminuye la incidencia de retinopatía del prematuro y sepsis neonatal (37). Por otro lado, un metaanálisis que se utilizó cafeína de manera temprana en los tres primeros días, llegó a la conclusión que disminuye la incidencia de Displasia Broncopulmonar y de intervenciones quirúrgicas relacionadas con el conducto arterioso persistente (38)

Terapia con aceite de pescado.

La premisa en este tratamiento se basa en que los prematuros tienen niveles bajos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena ligera y al complementar a los prematuros con emulsiones de lípidos intravenosos que contienen aceite de pescado que es rico en ácidos grasos poliinsaturados de cadena ligera, contribuye a disminuir los casos de Displasia Broncopulmonar, al modular la inflamación y función inmune neonatal. Para plantear este método terapéutico se estudió a 60 neonatos, en quienes se administró nutrición parenteral total con aceite de pescado, entre los resultados se reportó que los factores de inflación fueron más bajos ($p < 0.05$), la incidencia de Displasia Broncopulmonar fue menor (odds ratio: 0.36; IC95%: 0.21 – 0.86), y la duración de soporte respiratorio y uso de oxígeno fue significativamente menor ($p < 0.05$) (39)

Terapia con Sivelestat.

En los últimos años la corioamnionitis ha sido una causa (indirecta) importante de displasia broncopulmonar. Las características histológicas de la corioamnionitis son la infiltración de células inflamatorias en su mayoría neutrófilos en el corion, amnios y placenta. Por otro lado, se han identificado niveles altos de interleucina 8 (IL-8), factor de migración de neutrófilos en aspirados traqueales de neonatos expuestos a intubación mecánica. En cuanto a una característica fisiopatológica de la displasia broncopulmonar se ha propuesto que la elastasa de neutrófilos es un mecanismo importante que provoca daño en el intersticio y alveolos pulmonares, en este punto es donde actúa el Sivelestat, las dosis elevadas de este fármaco provocan disminución de

la interleucina-8, sin embargo, en una investigación que incluyó a 1.031 neonatos prematuros en quienes se administró Sivelestat, no mostró mejoría en las tasas de supervivencia (odds ratio: 0.83; IC95% 0.53 – 1.30) (40)

Terapia con Células Madre Mesenquimales.

Actualmente la terapia con células madre mesenquimales ha sido reconocida como una estrategia innovadora en la terapéutica y preventiva de la displasia broncopulmonar, cuyas ventajas son las propiedades de autorrenovación, la capacidad de diferenciación en células más especializadas, baja inmunogenicidad, propiedades antiinflamatorias, entre otras. Las células madre con estas características se pueden obtener a partir del cordón umbilical, amnios, sangre del cordón umbilical y tejido conectivo del cordón umbilical, entre sus principales ventajas están la modulación de la inmunidad innata y adaptativa, disminución de la inflamación y reparación de tejidos lo cual tiene efecto positivo en la Displasia Broncopulmonar (41). La terapia con células madre se pueden administrar tanto por vía venosa e intratraqueal, de las cuales hasta el momento no se han encontrado efectos adversos en los modelos experimentales en animales. (42,43).

Las investigaciones en las que se utiliza células madre-estromales mesenquimales con el objetivo de prevenir y tratar la Displasia Broncopulmonar, han demostrado que el efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de estas células puede aumentar el volumen y la superficie de tejido pulmonar que se repara, de igual manera influye positivamente en la remodelación de la arteria pulmonar, al igual que su efecto protector en la hipertensión pulmonar inducida por displasia broncopulmonar. Sin embargo, estos aún son tratamientos experimentales en modelos animales (3,44).

El primer estudio realizado en recién nacidos prematuros con factores de riesgo para desarrollar displasia broncopulmonar, incluyó a nueve neonatos nacidos extremadamente prematuros entre 23 a 29 semanas de gestación y con peso entre 500 a 1250 gramos, en los cuales se administró una dosis única vía traqueal de células madre mesenquimatosas dentro de los cinco y catorce días de ventilación mecánica, los resultados mostraron que no hubo reportes de efectos adversos inmediatos y del mismo modo no se evidenció repercusión

significativa en las vías respiratorias y en el neurodesarrollo, pero la población estudiada es muy limitada, por cual se recomienda emprender nuevas investigaciones adecuadamente estructuradas (8,45).

Tratamiento basado en estrategias de ventilación.

Como se mencionó el principal factor de riesgo es la exposición a ventilación mecánica invasiva, las estrategias de ventilación recomiendan evitar en medida de lo posible la intubación orotraqueal, la cual puede ser sustituida con ventilación nasal con presión positiva intermitente, presión nasal continua positiva, cánulas nasales de alto flujo. La premisa al utilizar estos sistemas alternativos de ventilación mínimamente invasivos es que permiten el reclutamiento alveolar, formación de capacidad residual pulmonar y los más importante es que se evita el barotrauma que provoca la ventilación mecánica. Un metaanálisis con neonatos de 32 semanas y peso menor a 1500 gramos, en los cuales se utilizó ventilación mediante presión nasal positiva de manera continua, se observó que reduce la necesidad de surfactante, incidencia de displasia broncopulmonar y necesidad de ventilación mecánica (17,23).

Los neonatos con displasia broncopulmonar tiene mayor riesgo de presentar episodios de hipoxemia intermitente, lo cual se traduce en saturación de oxígeno capilar menor al 92%, que principalmente se presenta en periodos de sueño y cuando se está alimentando, los estados de hipoxemia se asocian con deficiencia en el crecimiento, por lo cual la mayor parte de neonatos que son dados de alta necesitan de oxígeno suplementario, aunque la mayoría de estos pacientes supera dicha necesidad a los dos años de vida. Por estas necesidades de oxígeno suplementario en casa se ha visto la necesidad de crear protocolos que indiquen el momento más adecuado para el destete de oxígeno, para lo cual se han planteado varias opciones entre las cuales se describe que el lactante tenga una saturación de oxígeno mínima del 95% en periodos de sueño, por otro lado, la recomendación de especialistas en neumología pediátrica es realizar una polisomnografía para descartar periodos de hipoxemia (5,22,46).

Terapia nutricional.

La displasia broncopulmonar involucra requerimientos nutricionales mayores debido a la más alta demanda metabólica, supresión del crecimiento provocado por el estrés crónico e inflamación y la exposición a medicamentos que interfieren en el crecimiento y desarrollo somático, es así que el aporte calórico general en los recién nacidos varía según la edad, siendo de aproximadamente 150 kcal/kg/día (6).

SECUELAS DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR.

Una vez que se da de alta a los prematuros de la unidad de neonatología, los niños con displasia broncopulmonar tienen mayor riesgo de rehospitalización, debido a que presentan más susceptibilidad a infecciones virales, deterioro de la estructura pulmonar, disminución de la función pulmonar con el tiempo, al igual que mayor riesgo de infecciones respiratorias en etapas posteriores de la vida, del mismo modo presentan disminución del estado nutricional o alteraciones en el desarrollo neurológico lo que conduce a mayor uso y costo de la atención médica, por lo cual tanto médicos como padres deben evaluar adecuadamente la progresión de la enfermedad y adaptar un tratamiento adecuado que mitigue las secuelas que provoca esta enfermedad respiratoria crónica (47).

El impacto de la displasia broncopulmonar durante el desarrollo en la primera infancia provoca retraso que se evidencia en las escalas de desarrollo infantil, también se puede identificar anomalías neurológicas y psicomotrices como incapacidad para caminar de forma independiente e incapacidad de alimentarse de forma independiente. Todos estos efectos o secuelas que deja la Displasia Broncopulmonar están ligados directamente con gravedad de la enfermedad. En la edad escolar los niños tienen mayor frecuencia de rehospitalización, peor función respiratoria en la espirometría, consultas médicas más frecuentes por síntomas respiratorios y uso de broncodilatadores con el fin de aliviar las sibilancias y tos(35).

Las secuelas a largo plazo provocadas por la displasia broncopulmonar son difíciles de evaluar, debido a que existe una población adulta muy reducida que sobrevivió a esta patología. En general los efectos pulmonares relacionados con esta enfermedad mejoran con el desarrollo pulmonar a medida que el neonato

va creciendo, por lo cual el impacto en la salud pulmonar a largo plazo se relaciona con otros factores como exposiciones ambientales e infecciones (13).

Entre las principales consecuencias de la displasia broncopulmonar esta la intolerancia al ejercicio, debido a que puede provocar broncoconstricción y alteraciones en el intercambio gaseoso que provocan alteración en la estructura pulmonar, lo cual a largo plazo deriva en disfunción ventricular derecha que se exagera durante el esfuerzo físico. Otra complicación de la displasia broncopulmonar es la derivada de la alteración en los quimiorreceptores, provocando respuestas inadecuadas a la hipoxia lo cual predispone a presentar alteraciones de la vía respiratoria central. Uno de los efectos adversos más importantes es la hipertensión arterial pulmonar la cual se presenta hasta en el 39% de los pacientes que tienen displasia broncopulmonar lo cual aumenta su mortalidad y el riesgo de sufrir disfunción del ventrículo derecho que clínicamente se traduce como mayor requerimiento del soporte respiratorio y estancia hospitalaria (12,13).

CAPITULO III

OBJETIVOS.

Objetivo general:

1. Describir los protocolos terapéuticos actualizados sobre la Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros, mediante una revisión bibliográfica.

Objetivos específicos:

1. . Definir la Displasia Broncopulmonar en el área de neonatología de acuerdo a las guías actualizadas.
2. Describir los factores de riesgo que predisponen a padecer Displasia Broncopulmonar en recién nacidos.
3. Describir los protocolos terapéuticos actualizados sobre la Displasia Broncopulmonar y su eficacia en el área de neonatología.

CAPITULO IV

METODOLOGÍA.

Tipo de investigación.

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo cualitativa debido a que la evidencia se presenta de manera descriptiva.

Estrategia de búsqueda.

La búsqueda bibliográfica para la elaboración de este documento incluyó la revisión de bases de datos como, Sciencedirect, Web of Science, PubMed, Cochrane y Elsevier, a partir del año 2016 hasta el año 2022. Se utilizaron palabras clave en la búsqueda como recién nacidos prematuros, unidad de cuidados intensivos neonatales, dificultad respiratoria en neonatos, displasia broncopulmonar. Se incluyeron artículos científicos con diseños cuantitativos, analíticos y experimentales publicados en revistas indexadas. Dada la multiplicidad de tratamientos para la displasia broncopulmonar que han venido utilizándose desde hace mucho tiempo y algunos de ellos sin respaldo científico, en esta revisión solo mencionaremos aquellos tratamientos que han sido expuestos a investigación de rigor científico y con metodologías adecuadas. El énfasis de esta revisión está en los tratamientos que han demostrado ser eficaces según las fuentes bibliográficas consultadas.

Criterios de selección y exclusión.

La búsqueda de estudios incluyo fuentes bibliográficas publicadas en revistas indexadas en idioma español e inglés, metaanálisis y revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que debían ser controlados y aleatorizados con muestras representativas, con una explicación clara de las metodologías empleadas sobre todo con relación al tratamiento para la displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros. Se excluyeron los estudios que tienen metodologías cualitativas, cartas al editor, capítulos de libros, casos clínicos y estudios que no reporten con claridad la eficacia de los tratamientos.

Estrategia de búsqueda.

En la búsqueda de información se utilizó descriptores o palabras clave en español (displasia broncopulmonar, tratamientos, unidad de cuidados intensivos neonatales) y en inglés (bronchopulmonary dysplasia, treatment, neonatal intensive care unit). Adicionalmente se aplicaron buscadores boléanos (and, or o not) con el fin de centrar y delimitar la información obtenida.

Selección de estudios.

Aplicando los criterios de selección descritos anteriormente, se identificó el año de publicación, calidad científica entre Q1 a Q4 e idioma de las fuentes bibliográficas afines a cumplir con los objetivos de la investigación y del mismo modo se excluyeron las fuentes bibliográficas que fueron mencionadas en los criterios de exclusión.

Lista de datos.

Las variables sobre las cuales se desarrolló la investigación fueron fundamentalmente los tratamientos farmacológicos para la displasia broncopulmonar, entre los cuales se analizó las medidas de asociación como el intervalo de confianza, odds ratio y riesgo relativo, así mismo se verificó su relevancia estadística según el valor de $p < 0.05$.

Síntesis de resultados.

De toda la información recopilada se realizó una lectura crítica para obtener los resultados que cumplan con los objetivos planteados en esta revisión y los resultados finales fueron compilados en cuadros personalizados.

Aspectos éticos.

El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

Caracterización de fuentes bibliográficas seleccionadas.

Luego de la aplicación de los criterios de inclusión y el cribado de la información obtenida se incluyeron 21 estudios en el análisis de la información para dar cumplimiento a los objetivos, en su mayoría las fuentes bibliográficas fueron extraídas de Pubmed y Sciencedirect.

Flujograma 1: recolección de datos y análisis de resultado.

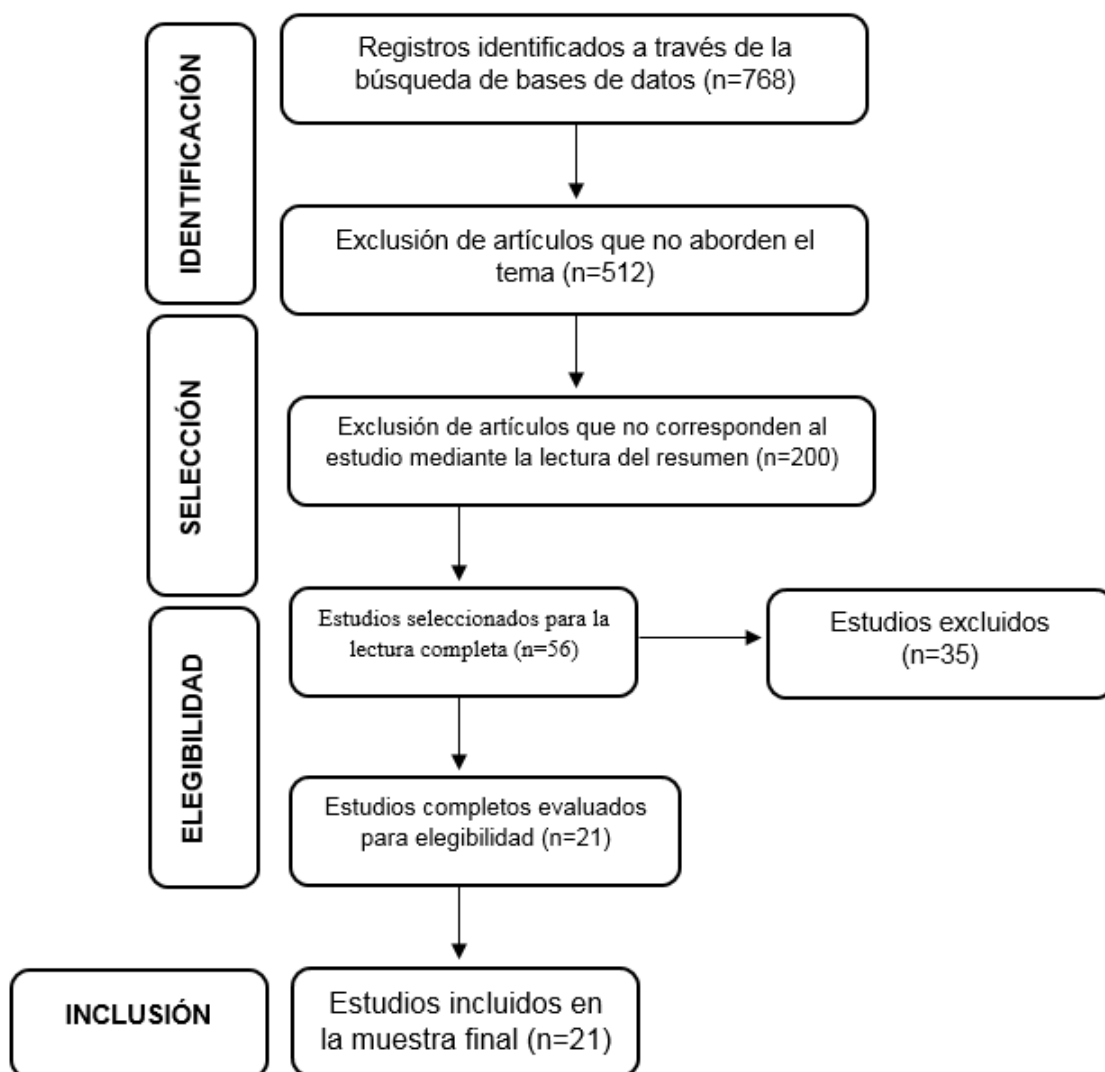


Tabla 1: Tratamientos actualizados para Displasia Broncopulmonar.

Autor	Año y lugar	Estudio	Participantes	Intervenciones	Variable	OR	IC 95%		Valor de p
Pérez-Ramírez et al., (11)	Mexico. 2019	Estudio de cohorte retrospectivo	1083 neonatos prematuros de edad media entre 33.4 semanas	Administración de corticoides prenatales	Disminución de mortalidad	0.40	0.20	0.80	0.04
					Presenta Síndrome de dificultad respiratoria	-	-	-	<0.001
					Sepsis neonatal precoz	-	-	-	0.15
					Sepsis de inicio tardío	-	-	-	0.21
					Riesgo de Hemorragia intraventricular	-	-	-	0.4
					Riesgo de Displasia Broncopulmonar	-	-	-	0.001
Straaten et al., (27)	Países bajos. 2019	Ensayo clínico aleatorizado	372 neonatos prematuros con edad media de 26 semanas	Hidrocortisona iniciada de 7 a 14 días después del nacimiento	Disminución en tasa de Displasia Broncopulmonar	0.87	0.54	1.38	0.54
					Muerte a las 36 semanas	0.59	0.35	0.99	0.048
					Alta hospitalaria más temprana	0.63	0.39	1.01	0.06

					Extubación al tercer día	0.41	0.21	0.83	0.01
					Extubación al séptimo día	0.34	0.21	0.54	<0.001
					Extubación día 14	0.49	0.31	0.76	0.001
					Neumonía	0.68	0.47	0.99	0.048
					Hiperglucemia	2.44	1.34	4.47	0.004
Linafelter et al., (26)	Estados Unidos 2019	Estudio de cohorte retrospectivo	73 neonatos prematuros con Displasia Broncopulmonar	Terapia crónica con prednisona en neonatos con Displasia Broncopulmonar	Disminución del efecto pulmonar severo en la primera semana	0.19	0.01	0.37	0.03
					Disminución del efecto pulmonar severo en la cuarta semana	-	-	-	0.03
					Menor porcentaje FiO ₂	-	-	-	<0.0001
					Alteración en el perímetro cefálico	-	-	-	0.52
					Alteración en el crecimiento longitudinal	0.6	0.01	1.1	0.04
Chi et al., (31)	Estados Unidos. 2019	Estudio retrospectivo	1821 neonatos prematuros nacidos de 23 a 32 semanas de edad	Tratamiento con Eritropoyetina asociado con reducción de Displasia Broncopulmonar	Disminución de displasia broncopulmonar a las 36 semanas	-	-	-	<0.01
					Rehospitalización durante el primer año de vida.	-	-	-	<0.001

Marr et al., (48)	Estados Unidos. 2019	Estudio retrospectivo aleatorizado	59 neonatos prematuros de 27 semanas de edad	Tratamiento con dexametasona por 42 días para displasia broncopulmonar	Extubación temprana	-	-	-	<0.01
					Extubación exitosa	-	-	-	<0.005
					Re-intubación menos frecuente	-	-	-	<0.001
					Duración de ventilación más corta.	-	-	-	<0.005
					Alimentación enteral temprana	-	-	-	<0.05
					Menor necesidad de transfusiones	-	-	-	<0.01
					Riesgo de deterioro neurológico	-	-	-	<0.02
Bamat et al., (34)	Estados Unidos. 2020	Estudio de cohorte retrospectivo	3252 neonatos prematuros menores a 32 semanas de edad	Diuréticos de asa en el la displasia broncopulmonar grave.	Disminución de mortalidad.	0.98	0.62	1.53	0.92
					Aumento de superveniencia.	2.91	1.71	4.95	<0.001
Duijts et al., (47)	2019	Revisión sistemática	Neonatos de 36 semanas o más de edad	Corticoides inhalados y sistémicos	Disminución de síntomas respiratorios.	-	-	-	<0.001
Bassler et al., (30)	Suiza 2017	Metaanálisis	1596 neonatos prematuros con	Broncodilatadores	Disminución de la mortalidad	1.08	0.50	2.31	-

			displasia broncopulmonar	Corticoides inhalados	Reducción de mortalidad a las 36 semanas	0.86	0.75	0.99	-
					Disminución en las tasas de displasia broncopulmonar	0.77	0.65	0.91	-
					Reducción en la mortalidad a los 28 días	0.97	0.42	2.2	-
					Deterioro en el desarrollo neurológico	1.09	0.70	1.70	-
Bassler et al., (30)	Suiza 2017	Metaanálisis	1596 neonatos prematuros con displasia broncopulmonar	Dexametasona	Riesgo de parálisis cerebral a los 3 años	1.05	0.75	1.47	-
				Hidrocortisona	Riesgo de alteración neurológica a los 2 años	1.48	1.02	2.16	-
Doyle & Cheong. (29)	2017	Metaanálisis.	1285 neonatos prematuros	Corticoides inhalados en menos de 2 semanas de vida	Disminución de mortalidad	0.86	0.75	0.99	0.04
			863 neonatos prematuros nacidos entre 23 y 27 semanas	Budesonida inhalada	Disminución de mortalidad	0.86	0.75	1	0.05
					Disminución en las tasas de displasia broncopulmonar	0.74	0.60	0.91	0.004

			265 neonatos prematuros	Budesonida y surfactante intratraqueal	Disminución en la mortalidad	0.58	0.44	0.77	<0.001
					Disminución en tasas de displasia broncopulmonar	0.70	0.58	0.86	<0.001
			1249 neonatos prematuros	Dexametasona temprana	Disminución de mortalidad a las 36 semanas	0.87	0.80	0.94	<0.001
					Disminución de tasa de displasia broncopulmonar a las 36 semanas	0.70	0.61	0.81	<0.001
					Hiperglicemia	1.35	1.21	1.49	<0.001
					Hemorragia gastrointestinal	1.87	1.35	2.58	<0.001
					Parálisis cerebral	1.75	1.20	2.55	0.004
			523 neonatos prematuros nacidos entre 24 y 27 semanas	Hidrocortisona temprana	Disminución de mortalidad a las 36 semanas	0.84	0.63	1.11	0.22
					Disminución de tasa de displasia broncopulmonar a las 36 semanas	0.92	0.80	1.06	0.25
					Hemorragia gastrointestinal	1.70	1.07	2.70	0.02
					Parálisis cerebral	1.02	0.64	1.62	0.93
Onland et al., (49)	Países Bajos. 2021.	Ensayo clínico aleatorizado	400 neonatos prematuros	Dexametasona después de los 7	Disminución de mortalidad a las 36 semanas	0.76	0.68	0.85	<0.001

			menores de 30 semanas	días de nacimiento.	Disminución de la tasa de displasia broncopulmonar a las 36 semanas	0.76	0.66	0.88	<0.001
					Falta de extubación a día 7	0.64	0.56	0.74	<0.001
					Hiperglucemia.	1.50	1.25	1.80	<0.001
					Examen neurológico anormal.	1.81	1.05	3.11	0.033
Hsiao et al., (39)	Taiwán 2018	Ensayo clínico aleatorizado	60 neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer	Nutrición parenteral total con aceite de pescado con emulsión de lípidos	Disminución en la incidencia de displasia broncopulmonar	0.36	0.21	0.86	-
					Disminución de asistencia respiratoria y uso de oxígeno	-	-	-	0.031
Jensen et al., (36)	Estados Unidos. 2020	Ensayo clínico aleatorizado	956 neonatos prematuros	Uso de cafeína para tratar la displasia broncopulmonar	Disminución de probabilidades de presentar displasia broncopulmonar	0.63	0.52	0.76	-
Mandell et al., (33)	Estados Unidos 2019	Revisión sistemática	4175 neonatos extremadamente prematuros	Terapia basada en restricción de cantidades altas	Reducción en los días de oxigenación	0.87	0.81	0.94	-

				de oxígeno para mantener SatO2 en niveles bajos.	Aumento en enterocolitis necrotizante	1.24	1.05	1.47	-
					Mortalidad a los 18 a 24 meses	1.16	1.03	1.31	-
					Mortalidad más baja	0.62	0.37	1.04	-
			986 neonatos prematuros antes de las 29 semanas	Vitamina A para el tratamiento de displasia broncopulmonar	Reducción en las tasas de displasia broncopulmonar	0.87	0.77	0.99	-
			Neonatos prematuros	Hidrocortisona dentro de las primeras 24 horas de nacimiento	Aumento de la supervivencia	1.48	1.02	2.16	0.04
		Alteración en el desarrollo neurológico			1.45	1.11	1.90	0.007	
		Sepsis de inicio temprano			1.34	1.02	1.75	0.04	
			3249 neonatos prematuros	Budesonida con surfactante vía inhalada	Reducción del riesgo de muerte por displasia broncopulmonar	0.81	0.71	0.97	-
Liviskie et al., (50)	Estados Unidos. 2021	Estudio retrospectivo	34 neonatos prematuros de 26 a 28 semanas de vida	Uso de prolongado con prednisolona	Disminución en la puntuación de gravedad pulmonar (PSS)	-	-	-	<0.001
Morris et al., (51)	Reino unido. 2019	Metaanálisis	1378 neonatos prematuros	Uso de hidrocortisona para la prevención y tratamiento de	Mayor riesgo de supervivencia	1.13	1.01	1.26	0.04

				displasia broncopulmonar					
Ogawa et al., (40)	Japón. 2017	Estudio de cohorte retrospectivo	1031 neonatos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer	Administración temprana de Sivelestat sódico para tartar y prevenir displasia broncopulmonar	Aumento de supervivencia	0.65	0.42	1.01	-
Ling et al., (52)	Australia. 2019	Revisión sistemática	544 neonatos prematuros	Corticoides inhalados antes de las 2 semanas de vida (Budesonida)	Aumento de la supervivencia	0.76	0.63	0.93	0.005
					Disminución de mortalidad	0.86	0.75	0.99	0.04
					Alteración en el neuro desarrollo	0.93	0.80	1.09	0.40
			79 neonatos prematuros	Corticoides inhalados después de los 7 días de nacimiento	Reducción en riesgo de falla de extubación	0.80	0.66	0.98	-
			191 neonatos prematuros de peso extremadamente bajo al nacer	Corticoides intratraqueales más surfactante	Disminución en el riesgo de displasia broncopulmonar	0.19	0.10	0.28	-
					Disminución de mortalidad	0.26	0.16	0.35	-
			4395 neonatos prematuros	Corticoides sistémicos tempranos antes de los 8 días de nacimiento	Riesgo de parálisis cerebral	1.42	1.06	1.91	-
					Riesgo combinado de muerte y parálisis cerebral	1.03	0.91	1.16	-

					Riesgo de parálisis cerebral con dexametasona	1.75	1.00	1.37	-
					Riesgo de parálisis cerebral con hidrocortisona	0.86	0.71	1.05	-
			1424 neonatos prematuros	Corticoides sistémicos de inicio tardío en más de 7 días después del nacimiento	Riesgo de parálisis cerebral	1.16	0.82	1.64	-
					Discapacidad neurosensorial	1.15	0.86	1.54	-
					Riesgo combinado de muerte y discapacidad neurosensorial	1.15	0.86	1.54	-
					Muerte o displasia broncopulmonar a las 36 semanas	0.87	0.54	1.38	-
Subramaniam et al., (23)	Australia 2016	Revisión sistemática	3123 neonatos prematuros nacidos menores de 32 semanas	Inicio prematuro de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) en lugar de ventilación mecánica	Disminución de tratamiento fallido	0.66	0.45	0.98	-
					Reducción de displasia broncopulmonar	0.89	0.79	0.99	-
					Reducción de mortalidad	0.89	0.81	0.97	-

					Reducción de la necesidad de ventilación mecánica	0.50	0.42	0.59	-
					Reducción en la necesidad de surfactante	0.54	0.40	0.73	-
Darlow et al., (37)	Colombia 2016	Revisión sistemática	Neonatos prematuros con peso muy bajo al nacer	Administración de suplementos de vitamina A para prevenir morbilidad y mortalidad	Disminución de mortalidad al mes de edad	0.93	0.88	0.99	-
					Necesidad de oxígeno a las 36 semanas	0.87	0.77	0.98	-
					Reducción en los requerimientos de oxígeno al mes de edad	0.93	0.86	1.01	-
					Disminución de mortalidad a las 36 semanas	0.91	0.82	1.00	-
Lodha et al., (38)	Canada.2016	Estudio de cohorte retrospectivo	5101 neonatos prematuros nacidos antes de las 31 semanas	Administración temprana de cafeína	Disminución en probabilidades de displasia broncopulmonar	0.81	0.67	0.98	-

					Disminución en probabilidades de conducto arterioso permeable	0.74	0.62	0.89	-
					Disminución de mortalidad	0.98	0.70	1.37	-
					Disminución en probabilidad de enterocolitis necrotizante	0.88	0.65	1.20	-
					Disminución en probabilidad retinopatía del prematuro	0.78	0.56	1.10	-
					Disminución de lesión neurológica grave	0.80	0.63	1.01	-
Greenberg et al., (53)	Estados Unidos. 2020	Estudio de cohorte retrospectivo	37 693 neonatos prematuros nacidos antes de las 36 semanas	Administración de furosemida entre el día 7 posnatal y las 36 semanas	Disminución en la incidencia de displasia broncopulmonar	-	-	-	0.001
					Disminución en la mortalidad por displasia broncopulmonar	-	-	-	0.01

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

El manejo de los neonatos con Displasia Broncopulmonar es un tema controvertido debido a la escasa evidencia científica, a lo largo de los años se han expuesto diversos puntos de vista que permiten definir a la patología como tal, la primera fue propuesta en 1967 descrita por Northway como secuela final del distrés respiratorio del recién nacido tratado con ventilación mecánica, haciendo referencia a recién nacidos de 34 semanas de gestación, recientemente se ha actualizado el concepto por El consenso del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) la cual lo define como *“todo neonato nacido prematuro, que a las 36 semanas de vida requiere de oxígeno durante no menos de 28 días, o una necesidad continua de suplemento de mayor o igual 36 semanas de edad posmenstrual”*.

El estudio de corte retrospectivo realizado por Pérez-Ramírez et al., (11) en el año 2019, donde se administró corticoides intravenosos, evidenció la disminución de la mortalidad y del riesgo de displasia broncopulmonar concordando así con Doyle & Cheong y su metaanálisis realizado en el año 2017 no obstante Straaten et al.,(27) en el año 2019, increpa con los autores al no observar disminución en la prevalencia de la displasia, aunque su estudio demostró una extubación más temprana exitosa concordando con en el estudio retrospectivo de Marr et al.

Bassler.,(30) en el año 2017 mediante un metaanálisis, en donde administró corticoides inhalados demostró la disminución de las tasas de prevalencia, mortalidad, y el deterioro en el desarrollo neurológico sin riesgos de parálisis cerebral, coinciden con estos puntos Doyle & Cheong ya que en su estudio realizado en el año 2017 se vio que la Budesonida y Dexametasona tenían estos mismos efectos mejorando la calidad de vida..

Otro grupo farmacológico utilizado en el tratamiento de la displasia broncopulmonar son los diuréticos, su efectividad fue demostrada por Bamat et al., (34) a través de su estudio de cohorte retrospectivo del 2020 al utilizar furosemida señaló que esta aumentó considerablemente la supervivencia,

dicho resultado fue avalado en ese mismo año por Greenberg et al.,(53) ya que utilizó furosemida entre el día 7 posnatal, y concluyó que redujo la incidencia y mortalidad.

En el 2019 Chi et al realizo un estudio retrospectivo con la administración de eritropoyetina el cual demostró una significativa reducción en la displasia broncopulmonar a las 36 semanas, este es el único estudio actual que corrobora el beneficio de la eritropoyetina.

Hsiao et al realizo un ensayo clínico en Taiwan en el año 2018 donde utilizó por primera vez nutrición parenteral total con aceite de pescado con emulsión de lípidos, se observó una buena disminución de incidencia y de la asistencia respiratoria y uso de oxígeno, ya que en estos pacientes hay niveles bajos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena ligera, un año antes se realizó una publicación por Barrington KJ el cual demostró que no hay ventaja probada al suministrar alimentos altamente concentrados y de menor volumen, por lo cual la evidencia es insuficiente para apoyar o refutar el uso de restricción de líquidos para los niños con DBP.

Lodha et al en 2016 demostró en un estudio de cohorte retrospectivo que la cafeína disminuyo la prevalencia de DBP, así mismo años después en el 2020 Jensen et al utilizo el mismo método corroborando lo investigado, además de coincidir con los autores ya mencionados estipula que mejora la supervivencia sin discapacidad neurológica

En el 2016 Subramaniam et al realizó una revisión sistemática acerca de la presión positiva continua CPAP de inicio temprano en lugar de la usual ventilación mecánica dicho estudio menguo la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica y surfactante, el cual es corroborado por Darlow et al que en su estudio demostró que las estrategias ventilatorias protegen y reducen el riesgo de displasia broncopulmonar, en 2016 Gawronski demostró que la vitamina A si decrece la necesidad de rehospitalizaciones aunque se necesitarían de más estudios para conocer efectos adversos.

Coincidió además Carrillo Franco en el 2017 al demostrar que el surfactante exógeno mejoro la función pulmonar y disminuyo la duración de ventilación mecánica, Smeeta S en el 2016 concordó que la terapia con surfactante se ha

estudiado ampliamente en bebés prematuros y se ha demostrado que reduce significativamente las fugas de aire y la mortalidad neonatal e infantil.

Se ha tratado de ver estrategias ventilatorias como para dejar el CPAP, pero se ha visto que la presión positiva y el volumen excesivo administrado por la ventilación asistida pueden dañar el pulmón inmaduro por lo que se ha intentado la ventilación suave, para reducir los niveles de BPD y la inflamación asociada con el ventilador. Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que los chorros de alta frecuencia (HFJV) y la ventilación oscilatoria (HFOV) tienen el potencial de reducir el riesgo de BPD; sin embargo, una revisión de Cochrane de VOAF electiva encontró solo una pequeña reducción en la incidencia de enfermedad pulmonar crónica con una marcada inconsistencia entre los 19 estudios incluidos, por lo que se retomaría el CPAP por la disminución de mortalidad.

Dirk Bassler en el año 2017 usó broncodilatadores por su efecto en dilatar las vías respiratorias pequeñas que tienen hipertrofia de la capa muscular, al igual que su potencial para disminuir la resistencia de las vías respiratorias, sin embargo, en investigaciones donde se utilizó salbutamol inhalado no muestran disminución de mortalidad y tampoco en la prevalencia de Displasia Broncopulmonar. Por otro lado el uso de los B₂-agonistas, provoca aumento de la frecuencia cardiaca en el neonato (30)

Se podría recomendar realizar un estudio y dar seguimiento a largo plazo a los pacientes con Displasia Broncopulmonar, ver la incidencia, prevalencia e impacto de esta enfermedad para de esta manera tener un mejor panorama de esta afección y poder tratarla con cuidado

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES.

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo y seguro para la displasia broncopulmonar que no provoque efectos adversos importantes, tal es el caso de los corticoides, fármacos de los cuales existe la mayor cantidad de evidencia científica positiva pues se ha visto que disminuyen la incidencia y mortalidad de la displasia broncopulmonar, pero teóricamente representan un riesgo para el neonato por sus efectos adversos principalmente por la alteración en el desarrollo neurológico normal, sin embargo en esta revisión bibliográfica se evidencia que el riesgo de presentar efectos adversos no es estadísticamente significativo, por lo cual son los fármacos con mayor recomendación.
- Otros tratamientos que han mostrado beneficios en la displasia broncopulmonar son los basados en la restricción de ventilación mecánica invasiva, el cual es sustituido por ventilación con presión positiva continua, que ha mostrado disminuir la incidencia de la displasia broncopulmonar al igual que la mortalidad, entre otros tratamientos que han mostrado este beneficio figuran los fármacos como la eritropoyetina y la cafeína, aunque la información al respecto es limitada, haciendo falta más investigaciones para poder recomendar de forma estandarizada estos tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. Vol. 5, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2019.
2. Tapia JL, Toso A, Vaz Ferreira C, Fabres J, Musante G, Mariani G, et al. The unfinished work of neonatal very low birthweight infants quality improvement: Improving outcomes at a continental level in South America. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021 Feb 1;26(1).
3. Papagianis PC, Pillow JJ, Moss TJ. Bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology and potential anti-inflammatory therapies. Vol. 30, *Paediatric Respiratory Reviews.* W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 34–41.
4. Naveda Romero OE. Factores asociados a displasia broncopulmonar: un estudio de casos y controles. *Pediatrics (Bucur).* 2016 Jan;49(1):1–7.
5. Bhandari A, Panitch H. An update on the post-NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia. Vol. 42, *Seminars in Perinatology.* W.B. Saunders; 2018. p. 471–7.
6. Logan JW, Lynch SK, Curtiss J, Shepherd EG. Clinical phenotypes and management concepts for severe, established bronchopulmonary dysplasia. Vol. 31, *Paediatric Respiratory Reviews.* W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 58–63.
7. Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, Kirpalani H, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Sep 15;200(6):751–9.
8. Thébaud B, Kourembanas S. Can We Cure Bronchopulmonary Dysplasia? *Journal of Pediatrics.* 2017 Dec 1;191:12–4.
9. Miyake F, Ito M, Minami H, Tamura M, Namba F. Management of bronchopulmonary dysplasia in Japan: A 10-year nationwide survey. *Pediatr Neonatol.* 2020 Jun 1;61(3):272–8.

10. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert T v., et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. In: *Journal of Pediatrics*. Mosby Inc.; 2018. p. 300–8.
11. Pérez-Ramírez RO, Carlos Lona-Reyes J, Ochoa-Meza CA, Gómez-Ruiz LM, Ramos-Gutiérrez RY, Elizabeth Camarena-Pulido E, et al. Neonatal morbidity and mortality associated with low adherence to prenatal corticosteroids [Internet]. Vol. 91, *An Pediatr (Barc)*. 2019. Available from: www.analesdepediatria.org
12. Sehgal A, Steenhorst JJ, Mclennan DI, Merkus D, Ivy D, McNamara PJ. The Left Heart, Systemic Circulation, and Bronchopulmonary Dysplasia: Relevance to Pathophysiology and Therapeutics. *Journal of Pediatrics*. 2020 Oct 1;225:13-22.e2.
13. Malleske DT, Chorna O, Maitre NL. Pulmonary sequelae and functional limitations in children and adults with bronchopulmonary dysplasia. Vol. 26, *Paediatric Respiratory Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 55–9.
14. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. Vol. 196, *Lung*. Springer New York LLC; 2018. p. 129–38.
15. Lesage F, Thébaud B. Nanotherapies for micropreemies: Stem cells and the secretome in bronchopulmonary dysplasia. Vol. 42, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 453–8.
16. Evans K, Shetty S. Review of use of postnatal corticosteroids in evolving or established bronchopulmonary dysplasia. Vol. 30, *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*. Churchill Livingstone; 2020. p. 135–8.
17. Yue L, Lu X, Dennery PA, Yao H. Metabolic dysregulation in bronchopulmonary dysplasia: Implications for identification of biomarkers and therapeutic approaches. *Redox Biol*. 2021 Dec 1;48.
18. Wagjjo M ann, Sheikh A, Duijts L, Been J v. Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications. Vol. 22, *Paediatric Respiratory Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 3–10.

19. Wilmink FA, Reijnierse J, Reiss IKM, Steegers EAP, de Jonge RCJ. Preeclampsia and risk of developing bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Jan 1;15:57–63.
20. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 1;196(3):364–74.
21. Morville P. Conducto arterioso persistente en el recién nacido prematuro. *EMC Pediatr.* 2018 Mar;53(1):1–8.
22. Gien J, Kinsella J, Thrasher J, Grenolds A, Abman SH, Baker CD. Retrospective Analysis of an Interdisciplinary Ventilator Care Program Intervention on Survival of Infants with Ventilator-Dependent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2017 Jan 1;34(2):155–63.
23. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2016.
24. Donn SM. Bronchopulmonary dysplasia: Myths of pharmacologic management. Vol. 22, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 354–8.
25. Galderisi A, Calabrese F, Fortarezza F, Abman S, Baraldi E. Airway Histopathology of Adolescent Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Pediatrics.* 2019 Aug 1;211:215–8.
26. Linafelter A, Cuna A, Liu C, Quigley A, Truog WE, Sampath V, et al. Extended course of prednisolone in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev.* 2019 Sep 1;136:1–6.
27. Onland W, Cools F, Kroon A, Rademaker K, Merkus MP, Dijk PH, et al. Effect of Hydrocortisone Therapy Initiated 7 to 14 Days after Birth on Mortality or Bronchopulmonary Dysplasia among Very Preterm Infants Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2019 Jan 29;321(4):354–63.

28. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
29. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia – Who might benefit? Vol. 22, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2017.
30. Bassler D, van den Anker J. Inhaled Drugs and Systemic Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia. Vol. 64, Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 1355–67.
31. Bui KCT, Kim R, Abbasi A, Nguyen M, Villosis MF, Chen Q. Erythropoietin treatment is associated with a reduction in moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. A regional retrospective study. *Early Hum Dev.* 2019 Oct 1;137.
32. Principi N, di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. Vol. 16, Journal of Translational Medicine. BioMed Central Ltd.; 2018.
33. Mandell EW, Kratimenos P, Abman SH, Steinhorn RH. Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. Vol. 46, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2019. p. 291–310.
34. Bamat NA, Nelin TD, Eichenwald EC, Kirpalani H, Laughon MM, Jackson WM, et al. Loop Diuretics in Severe Bronchopulmonary Dysplasia: Cumulative Use and Associations with Mortality and Age at Discharge. In: *Journal of Pediatrics.* Mosby Inc.; 2021. p. 43-49.e3.
35. DeMauro SB. The Impact of Bronchopulmonary Dysplasia on Childhood Outcomes. Vol. 45, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2018. p. 439–52.
36. Jensen EA. What is bronchopulmonary dysplasia and does caffeine prevent it? Vol. 25, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2020.

- walshprevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
38. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015 Jan 1;169(1):33–8.
 39. Hsiao CC, Lin HC, Chang YJ, Yang SP, Tsao LY, Lee CH, et al. Intravenous fish oil containing lipid emulsion attenuates inflammatory cytokines and the development of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: A double-blind, randomized controlled trial. *Clinical Nutrition.* 2019 Jun 1;38(3):1045–52.
 40. Ogawa R, Mori R, Iida K, Uchida Y, Oshiro M, Kageyama M, et al. Effects of the early administration of sivelestat sodium on bronchopulmonary dysplasia in infants: A retrospective cohort study. *Early Hum Dev.* 2017 Dec 1;115:71–6.
 41. Mueller M, Kramer BW. Stem cells and Bronchopulmonary Dysplasia - The five questions: Which cells, when, in which dose, to which patients via which route? Vol. 24, *Paediatric Respiratory Reviews.* W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 54–9.
 42. Xia Y, Lang T, Niu Y, Wu X, Zhou O, Dai J, et al. Phase I trial of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treatment of severe bronchopulmonary dysplasia. *Genes Dis.* 2022;
 43. Lim R, Malhotra A, Tan J, Chan ST, Lau S, Zhu D, et al. First-In-Human Administration of Allogeneic Amnion Cells in Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: A Safety Study. *Stem Cells Transl Med.* 2018 Sep 1;7(9):628–35.
 44. Suzuki T, Sato Y, Yamamoto H, Kato T, Kitase Y, Ueda K, et al. Mesenchymal stem/stromal cells stably transduced with an inhibitor of CC chemokine ligand 2 ameliorate bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Cytotherapy.* 2020 Apr 1;22(4):180–92.

45. Pierro M, Thébaud B, Soll R. Mesenchymal stem cells for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
46. Lemyre B, Davis PG, de Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
47. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer WM, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal*. 2020 Jan 1;55(1).
48. Marr BL, Mettelman BB, Bode MM, Gross SJ. Randomized Trial of 42-Day Compared with 9-Day Courses of Dexamethasone for the Treatment of Evolving Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *Journal of Pediatrics*. 2019 Aug 1;211:20-26.e1.
49. Onland W, Offringa M, Cools F, de Jaegere AP, Rademaker K, Blom H, et al. Systemic hydrocortisone to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (the SToP-BPD study); a multicenter randomized placebo controlled trial. *BMC Pediatr*. 2011 Nov 9;11.
50. Liviskie C, Vesoulis Z, Zeller B, Rao R, McPherson C. Respiratory effects of prolonged prednisolone use in infants with evolving and established Bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev*. 2021 May 1;156.
51. Morris IP, Goel N, Chakraborty M. Efficacy and safety of systemic hydrocortisone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019 Aug 1;178(8):1171–84.
52. Cheong JLY, Doyle LW. Long-term effects of postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: Balancing the risks and

- benefits. Vol. 24, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 197–201.
53. Greenberg RG, Gayam S, Savage D, Tong A, Gorham D, Sholomon A, et al. Furosemide Exposure and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Journal of Pediatrics*. 2019 May 1;208:134-140.e2.
 54. Pakvasa MA, Saroha V, Patel RM. Optimizing Caffeine Use and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Application of Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. Vol. 45, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 273–91.
 55. Rysavy MA, Li L, Tyson JE, Jensen EA, Das A, Ambalavanan N, et al. Should Vitamin A Injections to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia or Death Be Reserved for High-Risk Infants? Reanalysis of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Randomized Trial. *Journal of Pediatrics*. 2021 Sep 1;236:78-85.e5.
 56. Fauchère JC, Koller BM, Tschopp A, Dame C, Ruegger C, Bucher HU, et al. Safety of early high-dose recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. In: *Journal of Pediatrics*. Mosby Inc.; 2015. p. 52-57.e3.
 57. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. *Children* [Internet]. 2019 Oct 24;6(11):118.: <https://doi.org/10.3390/children6110118>

ANEXOS.

Anexo 1: Matriz de fuentes bibliográficas consultadas.

TÍTULO	REVISTA	JOURNAL RANKING
Neonatal morbidity and mortality associated with low adherence to prenatal corticosteroids	Anales de pediatría	Q3
Effect of Hydrocortisone Therapy Initiated 7 to 14 Days After Birth on Mortality or Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants Receiving Mechanical Ventilation A Randomized Clinical Trial	JAMA	Q1
Extended course of prednisolone in infants with severe bronchopulmonary dysplasia	Early Human Development	Q2
Erythropoietin treatment is associated with a reduction in moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. A regional retrospective study	Early Human Development	Q2
Randomized Trial of 42-Day Compared with 9-Day Courses of Dexamethasone for the Treatment of Evolving Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants	The Journal of Pediatrics	Q1
Loop Diuretics in Severe Bronchopulmonary Dysplasia: Cumulative Use and Associations with Mortality and Age at Discharge.	The Journal of Pediatrics	Q1
European Respiratory Society guideline on long term management of children with bronchopulmonary dysplasia	European Respiratory Journal	Q1
Inhaled Drugs and Systemic Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia	Pediatr Clinics of North America	Q1
Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia e Who might benefit?	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	Q1

Intravenous fish oil containing lipid emulsion attenuates inflammatory cytokines and the development of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: A double-blind, randomized controlled trial	Clinical Nutrition	Q1
What is bronchopulmonary dysplasia and does caffeine prevent it?	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	Q1
Respiratory effects of prolonged prednisolone use in infants with evolving and established Bronchopulmonary dysplasia	Early Human Development	Q2
Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia	Clinics in Perinatology	Q1
Efficacy and safety of systemic hydrocortisone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis	European Journal of Pediatrics	Q1
Effects of the early administration of sivelestat sodium on bronchopulmonary dysplasia in infants: A retrospective cohort study	Early Human Development	Q2
Long-term effects of postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: Balancing the risks and benefits	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	Q1
Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants (Review)	Cochrane Library	Q1
Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants (Review)	Cochrane Library	Q1
Association of Early Caffeine Administration and Neonatal Outcomes in Very Preterm Neonates	JAMA Pediatr	Q1
Furosemide Exposure and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants	JAMA Pediatr.	Q1

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Karen Estefanía Ramón Espinoza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0706353166. En calidad de autor/ay titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN NEONATOS MEDIANTE UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **16 de febrero de 2023**

F: 
Karen Estefanía Ramón Espinoza
C.I. 0706353166