

DOCUMENTOS DE
TRABAJO AREANDINA
ISSN: 2665-4644

Facultad de Ciencias de la Salud y
del Deporte
Seccional Bogotá



ESTADO ACTUAL DEL MANEJO TERAPÉUTICO EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR. ESTADO DEL ARTE

INGRID FERNANDA LÓPEZ LUIS
SONIA ESPERANZA GUEVARA SUTA

Las series de documentos de trabajo de la Fundación Universitaria del Área Andina se crearon para divulgar procesos académicos e investigativos en curso, pero que no implican un resultado final. Se plantean como una línea rápida de publicación que permite reportar avances de conocimiento generados por la comunidad de la institución.

ESTADO ACTUAL DEL MANEJO TERAPÉUTICO EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR. ESTADO DEL ARTE

Ingrid Fernanda López Luis
Sonia Esperanza Guevara Suta

Programa de Terapia Respiratoria, Facultad
de Ciencias de la Salud y del Deporte,
Fundación Universitaria del Área Andina,
seccional Bogotá.

Correo electrónico:
ilopez20@estudiantes.areandina.edu.co

Cómo citar este documento:

López Luis, I. F. y Guevara Suta, S. E. (2019). Estado actual del manejo terapéutico en la displasia broncopulmonar. Estado del arte. *Documentos de Trabajo Areandina* (1). Fundación Universitaria del Área Andina. <https://doi.org/10.33132/26654644.1500>

Resumen

La displasia broncopulmonar es una patología que deja secuelas importantes según el grado de severidad, como consecuencia de múltiples factores derivados de hospitalizaciones prolongadas, alteraciones nutricionales y trastornos del neurodesarrollo; en muchos casos, la muerte de estos pacientes se asocia a insuficiencia cardio-pulmonar crónica. Tiene una ocurrencia hasta el 40 % de los recién nacidos pretérmino < 32 semanas de edad gestacional. En las últimas décadas, se ha logrado una importante disminución en la mortalidad neonatal; sin embargo, la displasia broncopulmonar es la secuela crónica más frecuente en los pacientes prematuros que sobreviven. El objetivo de esta revisión es presentar el estado actual para el manejo terapéutico de la displasia broncopulmonar. La investigación se realizó a través de un diseño cualitativo e interpretativo, de tipo documental, el cual giró en torno al abordaje terapéutico de la displasia broncopulmonar. Se realizó una búsqueda de la literatura científica en diferentes bases de datos, la literatura encontrada se organizó en dos matrices: una bibliográfica y otra analítica de contenido, para posteriormente analizar la información, las dos se diseñaron en Excel. Las terapias emergentes como la administración de budesonida intratraqueal diluida en surfactante, la budesonida inhalada de forma precoz y el trasplante de células madre mesenquimales vía intratraqueal podrían proteger o aún regenerar el pulmón dañado. Las publicaciones revisadas indican que son estudios experimentales, por lo tanto, no se conoce su eficacia ni seguridad. La vitamina A es uno de los principales antioxidantes en pacientes prematuros y ha demostrado un impacto positivo en la prevención de la displasia broncopulmonar, ya que protege contra el daño oxidativo pulmonar inducido por la administración de oxígeno suplementario e inflamación. Actualmente, hay estudios en curso que, de dar resultados positivos, podrían resolver este importante y serio problema clínico, económico y social.

Palabras claves: budesonida, células madres, displasia broncopulmonar, prematuridad, vitamina A.

Introducción

“La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable” [1] (traducción propia). Se manifiesta de acuerdo con el requerimiento de oxígeno y del soporte ventilatorio, sumado con el esfuerzo respiratorio que tenga que hacer el recién nacido para conservar una apropiada oxigenación.

La DBP deja secuelas importantes según el grado de severidad, se asocia varias causas derivadas de hospitalizaciones prolongadas, alteraciones del desarrollo y nutricionales y en los casos más graves puede llevar a la muerte por insuficiencia cardio-pulmonar crónica. Tiene una ocurrencia hasta el 40 % de los recién nacidos (RN), pretérmino menores de 32 semanas de edad gestacional. Actualmente, tiene una alta morbilidad, pero su prevalencia e incidencia en los casos de mayor severidad deben disminuirse.

Para el diagnóstico la DBP fue descrita según el consenso del Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Humano (National Institute of Child Health and Human Development [NICHD]) [1]: “según la edad gestacional: los nacidos con menos de 32 semanas de gestación y los mayores o iguales a 32 semanas. En todos ellos, el común denominador era la necesidad de $FiO_2 > 21\%$ durante al menos 28 días, siendo el momento del diagnóstico para los menores de 32 semanas de gestación las 36 semanas posmenstruales, y para los de 32 semanas de gestación o mayores, los 56 días de vida posnatal o el alta, lo que ocurriese antes” [2]. A continuación en la tabla 1, se describe la clasificación de la DBP según edad gestacional y necesidad de oxígeno.

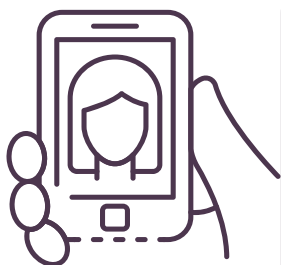
TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR SEGÚN EDAD GESTACIONAL Y NECESIDAD DE OXÍGENO.

Edad gestacional	<32 semanas	>32 semanas
Tratamiento con O₂ < 21 % por más de 28 días		
DBP leve	Sin soporte de oxígeno, a las 36 semanas de edad corregida o al alta.	Sin soporte de oxígeno a los 56 días de vida o al alta.
DBP moderada	Requerimiento de O ₂ < 30 % a las 36 semanas de edad corregida o al alta.	Requerimiento de O ₂ < 30 % a los 56 días de vida o al alta.
DBP severa	Requerimiento de O ₂ > o igual al 30 %, VPP, a las 36 semanas de edad corregida o al alta.	Requerimiento de O ₂ > o igual al 30 %, VPP a los 56 días de vida o al alta.

Fuente: adaptado de [1].

“El diagnóstico de DBP queda establecido si falla el test de reducción de oxígeno, este test debe de aplicarse cuando es necesario administrar oxígeno con una FiO₂ < 30 % para mantener una SaO₂ > 90 % en reposo o cuando, respirando una FiO₂ > 30 %, la SaO₂ es > 96 %, incluye la reducción de la FiO₂ lentamente, hasta llegar a aire ambiente, si falla el test de reducción de oxígeno al no poder mantener una saturación > 90% respirando aire ambiente el diagnóstico de DBP queda establecido” [2] (traducción propia).

Según Greenough [3], se han investigado diversas estrategias preventivas y algunas han logrado una reducción de la DBP, como la aplicación de corticosteroides prenatales y el surfactante postnatal disminuyendo la aparición del síndrome de dificultad respiratoria, la enterocolitis necrotizante, la hemorragia intraventricular y la muerte neonatal; pero, aun así, no han tenido un impacto favorable en la incidencia de DBP, tal vez debido al aumento de la supervivencia de los bebés muy inmaduros. Se ha demostrado que la dbp puede reducirse sin



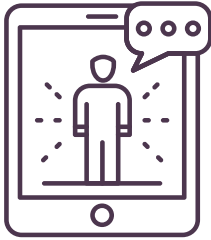
Claramente, el riesgo de desarrollar DBP se incrementa a medida que disminuyen el peso al nacer o la edad gestacional.

efectos adversos con la administración de cafeína y evitando las altas concentraciones de oxígeno, desde salas de adaptación durante la reanimación neonatal, siendo este un enfoque prometedor para reducir la DBP.

A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (uso generalizado de esteroides prenatales y aplicación de surfactante) así como del mejor manejo de la ventilación mecánica (evitando y controlando el barotrauma y el volutrauma, menores concentraciones de oxígeno, hipercapnia permisiva, uso de presión positiva continua en la vía aérea nasal, etc.), la displasia broncopulmonar es una de las mayores complicaciones de los niños prematuros, especialmente, los menores de 28 semanas de edad gestacional.

Todos estos avances han conseguido disminuir la incidencia de la DBP en niños mayores de 1500 g. Sin embargo, con la mayor supervivencia de niños muy inmaduros (24–26 semanas de gestación, peso al nacer < 1000 g) que tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad, la incidencia global de esta ha permanecido igual o incluso ha aumentado, aunque existen grandes variaciones entre unos centros y otros. Claramente, el riesgo de desarrollar DBP se incrementa a medida que disminuyen el peso al nacer o la edad gestacional. Se estima, en general, que la incidencia en menores de 1000 g es alrededor de un 40 %.

Según Greenough y Ahmed [3], la resucitación con la menor concentración de oxígeno posible, el citrato de cafeína, la vitamina A, la aplicación de surfactante y estrategias ventilatorias, como ventilación controlada por volumen, alta frecuencia oscilatoria y presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), son tratamientos terapéuticos para prevenir el desarrollo de DBP.



Metodología

La investigación se realizó a través de un diseño cualitativo e interpretativo, de tipo documental, el cual giró en torno al abordaje terapéutico de la displasia broncopulmonar. Se realizó una búsqueda de la literatura científica en las bases de datos de Pubmed, Medline, Science Direct y Google Académico con los términos MeSH: "infant", "very low birthweight", "therapy", "clinical trial", "morbidity", "mortality", "prevention", "treatment", "rehabilitation". Posteriormente, se organizó la información en dos matrices una bibliográfica y otra analítica de contenido, las matrices se diseñaron en Excel para luego analizar la información.

El total de artículos revisados fueron 20 en los idiomas inglés y español. Después de leer los artículos se seleccionaron cuatro, los cuales se registraron en una matriz que contiene el año de publicación, el país, el título, la estrategia de tratamiento y las conclusiones.

Desarrollo

La DBP se debe abordar desde un punto de vista multidisciplinario con enfoques pulmonar, cardiogénico, gastrointestinal, nutricional, infeccioso, familiar y social. Esta patología depende del requerimiento de oxígeno, de la necesidad o no de requerir ventilación a presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) o asistencia respiratoria mecánica.

La displasia broncopulmonar es una patología progresiva y cambiante, ya que el tratamiento óptimo depende de la etapa en que se encuentre. La DBP se ha conceptualizado en tres etapas (tabla 2).

TABLA 2. CONCEPTUALIZACIÓN DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR.

Etapas	Prevención y tratamiento	Tiempo
Etapa 1	Prevención de la displasia broncopulmonar.	Perinatal: antes del nacimiento y hasta los cuatro días de edad. Postnatal temprano: hasta los siete días de edad.
Etapa 2	Tratamiento de la displasia broncopulmonar en evolución.	De los siete a los 14 días.
Etapa 3	Tratamiento de la displasia broncopulmonar establecida.	Iniciando a los 28 ± 7 días.

Fuente: elaboración propia.



Se ha logrado demostrar una leve disminución de la DBP con tratamientos como el esteroide prenatal, el uso de surfactante pulmonar, vitamina A y la ventilación mecánica asistida dinámica. Estas estrategias han sido implementadas en las unidades neonatales de modo que han permitido un mayor impacto en la disminución de la incidencia de esta patología. En la tabla 3, se describe las terapias emergentes para la displasia broncopulmonar.

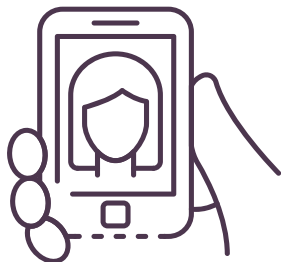
TABLA 3. TERAPIAS EMERGENTES PARA LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR.

Año	País	Título	Estrategia tratamiento	Conclusiones
2016	Estados Unidos / Taiwan	Un estudio de seguimiento de neonatos prematuros a los que se administró budesonida utilizando surfactante como vehículo para prevenir la enfermedad pulmonar crónica en neonatos prematuros.	Se formaron dos grupos (intervención y control). Los recién nacidos que pertenecían al grupo de intervención recibieron surfactante con una dosis de 100 mg/kg y de Budesonida con una dosis de 0,25 mg/kg cada 8 horas, y los recién nacidos que pertenecían al grupo control recibieron solo surfactante con una dosis de 100 mg/kg.	La instilación intra-traqueal precoz de budesonida, con surfactante como vehículo, mejora significativamente la evolución pulmonar de los lactantes pretérmino sin generar efectos adversos a largo plazo.

(Continúa)

Año	País	Título	Estrategia tratamiento	Conclusiones
2017	Estados Unidos / Taiwan	Células madre mesenquimáticas para la prevención y el tratamiento de la displasia broncopulmonar en lactantes prematuros.	Se tomó una muestra de 9 recién nacidos prematuros con alto riesgo de desarrollar DBP. Los primeros 3 pacientes recibieron una dosis baja (1×10^7 células/kg) y los siguientes 6 pacientes recibieron una dosis alta (2×10^7 células/kg).	La evidencia es insuficiente para determinar la seguridad y la eficacia de las células madres mesenquimáticas para el tratamiento o la prevención de la DBP en los lactantes prematuros. Los resultados de los ensayos en curso que abordan este tema se esperan en un futuro cercano.
2015	Suiza	Budesonida inhalada precoz para la prevención de la displasia broncopulmonar.	Asignaron aleatoriamente 863 lactantes, los fármacos del estudio budesonida y placebo se administraron hasta que los bebés ya no necesitaron oxígeno suplementario, apoyo de presión positiva o alcanzaron una edad postnatal de 32 semanas, 0 días.	La incidencia de displasia broncopulmonar fue menor entre los que recibieron budesonida por inhalación temprana que entre los que recibieron placebo, registrando disminución en la incidencia de DBP en los recién nacidos que fueron tratados con budesonida con un 27,8 %.
2017	Australia	Vitamina A enteral para reducir la severidad de la displasia broncopulmonar en niños prematuros extremos: un ensayo controlado aleatorizado.	Se escogieron como muestra a 188 recién nacidos menores a 28 semanas y con menos de 72 horas de vida, se escogieron al azar quienes recibían vitamina A enteral soluble en agua (una vez al día) o placebo.	Este estudio aún no publica sus resultados, pero los autores refieren que la administración de vitamina A Enteral no está ampliamente aceptada debido a la incomodidad y el riesgo de trauma asociado con las inyecciones intramusculares repetidas, pero, si se llega a demostrar que es efectiva y segura se puede llegar a implementar.

Fuente: elaboración propia.



En el análisis de este documento, se incluyeron cuatro estudios controlados clínicos aleatorizados (ECCA). El primer estudio titulado “La administración intratraqueal de budesonida/surfactante para prevenir la displasia broncopulmonar” del 2016” [4], describe la aplicación de corticoide intratraqueal (budesonida), combinada con surfactante natural para prevenir la DBP, se realizó en tres centros neonatales en Estados Unidos y Taiwán. Se escogieron 265 bebés con muy bajo peso al nacer con síndrome de dificultad respiratoria grave que requirieron ventilación mecánica y oxígeno durante sus primeras 4 horas de vida. Fueron asignados al azar a uno de los grupos (131 intervención y 134 control). Los recién nacidos que pertenecían al grupo de intervención recibieron surfactante con una dosis de 100 mg/kg y de budesonida con una dosis de 0,25 mg/kg cada 8 horas y los recién nacidos que pertenecían al grupo control recibieron surfactante únicamente con una dosis de 100 mg/kg.

Según el estudio de Yen *et al.* [4], se suspendía el tratamiento hasta que cada recién nacido requería FIO₂ menor al 30 % o era extubado. El grupo de intervención tuvo una incidencia significativamente menor de displasia broncopulmonar o muerte (55 de 131 [42,0 %] frente a 89 de 134 [66 %]); el grupo de intervención tenían niveles significativamente más bajos de interleuquina (IL-1, IL-6, IL-8) en aspirados traqueales a las 12 horas e inferior de IL-8 en 3-5 y 7-8 días.

En un segundo estudio titulado “Células madres mesenquimáticas para la prevención y el tratamiento de la displasia broncopulmonar en lactantes prematuros” [5], se tomó una muestra de 9 recién nacidos prematuros con alto riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar (DBP). Los primeros 3 pacientes recibieron una dosis baja (1×10^7 células/kg) de células y los siguientes 6 pacientes recibieron una dosis alta (2×10^7 células/kg). La edad gestacional, peso al nacer y la edad postnatal de los receptores de trasplante de msc fueron $25,3 \pm 0,9$ semanas (rango, 24.0-26.6 semanas), 793 ± 127 g (rango, 630-1030 g), y de $10,4 \pm 2,6$ días (rango, 7-14 días), respecti-



vamente. Chang *et al.* obtuvieron como resultados que la gravedad de la DBP fue menor en los receptores de trasplantes, los tratamientos fueron bien tolerados, sin efectos adversos graves ni toxicidad; dado que la DBP es una patología crónica se evidenció que a los 2 años ninguno de los pacientes fue diagnosticado con asma o requirió tratamiento de inhaladores de manera continua.

En un tercer estudio titulado “Budesonida inhalada precoz para la prevención de la displasia broncopulmonar” del 2015, Bassler *et al.* [6] asignaron aleatoriamente 863 lactantes (edad gestacional, 23 semanas [0 días] a 27 semanas [6 días]). El objetivo principal de este estudio fue probar la hipótesis de que en los recién nacidos prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación, la budesonida inhalada administrada dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento disminuiría la incidencia de displasia broncopulmonar y la muerte a las 36 semanas de edad postnatal, los fármacos del estudio (budesonida y placebo) se administraron hasta que los bebés ya no necesitaron oxígeno suplementario, apoyo de presión positiva o alcanzaron una edad postnatal de 32 semanas, 0 días, registrando disminución en la incidencia de DBP en los recién nacidos que fueron tratados con budesonida con un 27,8 %; concluyendo que en los recién nacidos extremadamente prematuros, la incidencia de displasia broncopulmonar fue menor entre los que recibieron budesonida por inhalación temprana que entre los que recibieron placebo.

En el cuarto estudio, que publica sus resultados referentes a la disminución de la incidencia de DBP en los recién nacidos, titulado “Vitamina A enteral para reducir la severidad de la displasia broncopulmonar” de 2017 [7]. Rakshasbhuvankar *et al.* escogieron como muestra a 188 recién nacidos < 28 semanas y con menos de 72 horas de vida. Se asignó al azar a quienes recibieron vitamina A enteral soluble en agua (una vez al día) o placebo. La intervención se inició dentro de las 24 h de la introducción de los alimentos y continuó hasta las 34 semanas (edad post-natal). Los autores de este estudio hicieron un

análisis de las ventajas y desventajas que llegaría a tener la práctica de este tratamiento, concluyendo que la administración de vitamina A intramuscular no está ampliamente aceptada debido a la incomodidad y el riesgo de trauma asociado con las inyecciones intramusculares repetidas. Además, la vía de administración intravenosa es invasiva, difícil de mantener durante un largo plazo y se asocia con un mayor riesgo de infección, por lo tanto, la administración IV de la vitamina A no es adecuado para la duración prolongada de la terapia preventiva en recién nacidos prematuros; conjuntamente, el alto costo y la disponibilidad limitada de preparaciones parenterales de vitamina A pueden disuadir a más médicos de la utilización de vitamina A intramuscular para la prevención de la DBP.

Si este estudio demuestra que la aplicación de vitamina A enteral soluble en agua es segura y efectiva para disminuir la severidad de la displasia broncopulmonar, proporcionará la oportunidad de evaluar una terapia preventiva sencilla y aceptada mundialmente.

Si este estudio demuestra que la aplicación de vitamina A enteral soluble en agua es segura y efectiva para disminuir la severidad de la displasia broncopulmonar...

Conclusiones

La DBP representa una importante carga económica para el sistema de atención de salud, actualmente existen estrategias para la prevención y el tratamiento de la displasia broncopulmonar en los pacientes prematuros como lo son: la administración de budesonida intratraqueal diluida en surfactante, la budesonida inhalada de forma precoz, el trasplante de células madre mesenquimales vía intratraqueal y la aplicación de vitamina A intramuscular. Estas estrategias pueden ser efectivas y garantizar una mejor calidad de vida de esta población tan vulnerable.

La evidencia es insuficiente para determinar la seguridad y la eficacia del trasplante con células madres mesenquimato-

sas para el tratamiento o la prevención de la DBP; sin embargo, los resultados mostraron que la gravedad de la DBP fue menor en los receptores de trasplantes, los tratamientos fueron bien tolerados, sin efectos adversos graves ni toxicidad.

El número de nacimientos prematuros y la supervivencia de los mismos en los países subdesarrollados está aumentando y sigue siendo un problema importante de salud pública, por ello, es importante seguir buscando estrategias que ayuden a disminuir la incidencia de la displasia broncopulmonar en esta población tan vulnerable. Obviamente, sin dejar a un lado la prevención y el seguimiento de la prematuridad, para reducir la mortalidad y morbilidad neonatal e infantil como se propone en los Objetivos de Desarrollo Sostenible para el 2030.

Referencias

- [1] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* [Internet]. 2001;163(7):1723-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
- [2] Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, Salguero García E, Echaniz Urcelay I. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *Asoc. Esp. Pedia.* [Internet]. 2013;79(4):262.e1-262.e6. Disponible en: <https://bit.ly/3xNMkiD>
- [3] Greenough A, Ahmed N. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat. Med.* [Internet]. 2012;41(1):119-126. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0084>
- [4] Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, Tsai CH, Lin HC. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* [Internet]. 2016;193(1):86-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0861oc>

- [5] Mandell EW, Kratimenos P, Abman SH, Steinhorn RH. Drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Clin. Perinatol.* [Internet]. 2019;46(2):291-310. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.02.011>
- [6] Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, Van der Anker JN, Meisner C, Engel C, Schwab M, Halliday HL. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;373(16):1497-1506. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1501917>
- [7] Rakshasbhuvankar AA, Patole SK, Simmer K, Stoecklin B, Nathan EA, Clarke MW, Pillow JJ. Enteral vitamin A for reducing severity of bronchopulmonary dysplasia: A randomized trial. *Pediatrics.* [Internet]. 2017;147(1):e2020009985. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009985>

