

Neumopatía crónica/displasia broncopulmonar en el lactante: ¿cuál es el tratamiento?

W. Lenney

Academic Department of Child Health. University Hospital of North Staffordshire and Keele University
Newcastle Road. Stoke-on-Trent. Staffordshire. Reino Unido.

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar fue descrita por primera vez por Northway en 1967 en relación con la afectación pulmonar posterior al tratamiento con ventilación mecánica en recién nacidos con enfermedad de la membrana hialina¹. Estos niños eran relativamente grandes y maduros, en comparación con los que se ventilan sistemáticamente hoy en día, y se creyó que las causas de la displasia broncopulmonar estaban relacionadas con las presiones altas del respirador y con las concentraciones elevadas de oxígeno inspirado².

A medida que ha mejorado la capacidad de los neonatólogos para mantener con vida a recién nacidos más pequeños e inmaduros, ha surgido un nuevo tipo de neumopatía crónica del recién nacido. Esta nueva forma de neumopatía crónica está bien descrita y tiene un espectro clínico amplio, desde los casos relativamente leves a los muy graves^{3,4}.

Los motivos de que se siga produciendo la displasia broncopulmonar y la neumopatía crónica son complejos, y sólo se explican en parte por la mejoría de la supervivencia⁵. Se cree que otros factores, como la infección y la persistencia del conducto arterioso, contribuyen a la presentación de la neumopatía crónica que se desarrolla en las primeras semanas de vida⁶.

Antes de considerar cuál es el tratamiento de la neumopatía crónica/displasia broncopulmonar debe considerarse su definición y la anatomía patológica subyacente. En la literatura neonatológica mundial se pone de manifiesto que incluso la definición constituye un problema⁷.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La descripción clásica de Northway se observaba habitualmente en lactantes que habían sufrido un síndrome de dificultad respiratoria grave, antes de la introducción mundial del tratamiento con el surfactante exógeno. Estas presentaciones son raras en la actualidad. Los hallazgos *post mortem* revelaban un cuadro mixto de sobredistensión y atelectasia alveolares, bronquiolitis obstructiva, hipertrofia del músculo liso bronquial y fibrosis peribron-

quial⁸. El cuadro clínico empeoraba a menudo por infecciones bacterianas o virales.

NEUMOPATÍA CRÓNICA DEL RECIÉN NACIDO

Al igual que los factores posnatales, parece ser que los factores proinflamatorios prenatales son importantes en la etiología de la neumopatía crónica. En las muestras del líquido de lavado bronquial se ha hallado un aumento del número de neutrófilos, molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) soluble, diversas interleuquinas, leucotrieno B₄, mieloperoxidasa y xantina oxidasa^{9,10}. ¿Pueden estos mediadores inflamatorios ser inducidos por una corioamnionitis y originar posteriormente lesión pulmonar, fibrosis y remodelado?

Ciertamente algunos microorganismos pueden intervenir en la etiología del parto prematuro¹¹, y hace unos pocos años se centró el interés en la colonización de las vías aéreas por *Ureaplasma urealyticum*¹². También se ha responsabilizado a los virus de ciertos aspectos de la neumopatía crónica, pero es necesario realizar muchos más estudios antes de tener un conocimiento global de la verdadera relación existente entre la infección del feto o del líquido fetal y el desarrollo de la neumopatía crónica.

PREVENCIÓN DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR Y LA NEUMOPATÍA CRÓNICA

Es evidente que si desaparecieran los partos prematuros quedaría prácticamente abolida la prevalencia de la neumopatía crónica en el recién nacido. Lamentablemente, a pesar de una mejor asistencia prenatal, de unos conocimientos más profundos sobre la fisiopatología del embarazo, de la utilización prenatal de los corticoides sistémicos y del empleo de relajantes de la musculatura uterina como el salbutamol, los partos prematuros siguen produciéndose con la misma frecuencia que antes.

Las técnicas de ventilación mecánica se han hecho más sofisticadas con el paso de los años, y puesto que el conocimiento de que los niveles elevados de oxígeno y las altas presiones ventilatorias causaban displasia broncopulmonar hace 30 años, es lógico asumir que los moder-

nos protocolos de ventilación han logrado reducir la tasa de las lesiones pulmonares crónicas del recién nacido. Sin embargo, en el metaanálisis de los resultados de ensayos clínicos con distribución aleatoria para valorar los beneficios de la ventilación inducida por el paciente¹³ y de los estudios fisiológicos para valorar la evolución al utilizar frecuencias ventilatorias elevadas (p. ej., superiores a 60 resp./min)¹⁴, se observa que las ventajas son escasas o nulas.

¿Qué cabe decir sobre nuestros conocimientos acerca del uso de oxígeno suplementario en los niños pretérmino? En 1952 se observó que el uso excesivo de oxígeno podía causar ceguera en los niños prematuros¹⁵. Recientemente se han efectuado dos estudios acerca del mantenimiento de saturaciones arteriales de oxígeno (SaO₂) elevadas en los niños prematuros: el estudio STOP-ROP¹⁶ y el estudio BOOST¹⁷. Se recomendaron dos niveles de saturación de oxígeno: por encima del 95 % (95-98 %) o por debajo del 95 % (91-94 %). El crecimiento y el desarrollo no mejoraron al utilizar el rango de saturación de oxígeno más elevado, y en el estudio STOP-ROP se observó que en el grupo con un objetivo de oxigenación más elevado aumentaba de manera significativa el número de recién nacidos hospitalizados y la administración de oxígeno y diuréticos a las 50 semanas de edad. En su revisión de la monitorización del oxígeno en lactantes pretérmino, Tin et al¹⁸ llegaron a las siguientes conclusiones:

1. Debemos admitir que todavía no se conoce cómo optimizar la administración de oxígeno a los recién nacidos muy prematuros.
2. Los oxímetros de pulso no son fiables para detectar la hiperoxia en los niños pretérmino si la SaO₂ es superior al 92%.
3. Los niveles elevados de oxígeno provocan toxicidad pulmonar en los lactantes pretérmino vulnerables.

MORBILIDAD RESPIRATORIA EN LA NEUMOPATÍA CRÓNICA DEL RECIÉN NACIDO

Los síntomas respiratorios recurrentes son habituales en los lactantes afectados de neumopatía crónica; muchos de ellos tienen que reingresar por sibilancias, tos y dificultad respiratoria aguda¹⁹. Hasta hace poco se desconocía la evolución de los lactantes con neumopatía crónica en el Reino Unido. Por este motivo se llevó a cabo un estudio de seguimiento de todos los lactantes afectados de neumopatía crónica nacidos entre julio de 1994 y julio de 1997 en 4 importantes unidades de cuidados intensivos neonatales del Reino Unido. La definición empleada en este estudio fue la de "aquellos recién nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional que requerían oxígeno adicional durante más de 28 días después del nacimiento". En particular, el interés se centró en valorar la utilización de la asistencia sanitaria durante los 2 primeros

años de vida por parte de estos lactantes con neumopatía crónica, especialmente si aumentaba la necesidad de hospitalización por desarrollar infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS)²⁰. De los 235 niños, 45 requirieron al menos un ingreso a causa de bronquiolitis por VRS. El coste medio de la asistencia en estos 45 niños fue de 12.638 libras durante los primeros 2 años de vida, más del doble que en los niños que no adquirieron infecciones por el VRS. La mayor parte de estos costes se originaron en la asistencia secundaria, ya sea por ingresos hospitalarios o por cuidados ambulatorios. El estudio se ha prolongado actualmente y se ha controlado a los 235 niños durante los 5 primeros años de vida. Incluso en los 3 años transcurridos desde los 2 a los 5 años de edad, el grupo con VRS sigue presentando una mayor morbilidad y utilización de la asistencia sanitaria²¹.

En dos estudios IRIS (Infant Respiratory Infection by RSV in Spain) se ha examinado la prevalencia de la infección por el VRS en niños prematuros de menos o igual a 32 semanas de gestación. Estos estudios se realizaron desde octubre de 1998 hasta marzo de 1999, y desde octubre de 1999 hasta abril de 2000. Los porcentajes estimados de hospitalización para la infección por VRS fueron del 13,4 % en el primer año de estudio, y del 13,1 % en el segundo²².

Indudablemente, uno de los aspectos que es necesario prevenir en un lactante pretérmino y/o con neumopatía crónica es la adquisición de la infección por el VRS. Por lo tanto, en estos niños de riesgo máximo la mayoría de expertos recomiendan la inmunización pasiva preventiva con palivizumab, un anticuerpo monoclonal específico contra el VRS. En el estudio Impact²³ se observó que el palivizumab era eficaz para reducir los ingresos hospitalarios debidos a infección por el VRS en los lactantes de alto riesgo; sin embargo, el punto principal de debate es el coste de la inmunización. El número de lactantes inmunizados en una temporada de VRS varía de un país a otro, e incluso de un área a otra en un mismo país, según el presupuesto médico local.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS CON MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS

Muchos lactantes con neumopatía crónica desarrollan intermitentemente síntomas respiratorios, como tos, sibilancias y/o dificultad respiratoria. El problema práctico está en decidir si estos síntomas se deben a una infección viral, a una hiperrespuesta de las vías aéreas, a una alergia específica (p. ej., huevos, leche, etc.), a un reflujo gastroesofágico o a alguna otra causa reconocida. La investigación de estos pacientes es muy laboriosa y con frecuencia no ofrece resultados positivos. Es muy difícil valorar la respuesta al tratamiento a estas edades. Incluso el empleo de una escala clínica de puntuación objetiva está lleno de problemas y no conduce a un plan claro de tratamiento²⁴. La manera práctica de actuar consiste en

valorar de manera individual a cada paciente, decidir si son necesarios estudios específicos y luego considerar si es probable que el tratamiento modifique los síntomas. El estudio que es más probable que sea rentable es la realización de una radiografía de tórax, pues si es normal descartará algunos problemas subyacentes graves.

EMPLEO DE CORTICOIDES EN LA NEUMOPATÍA CRÓNICA

Se sabe que la administración de corticoides sistémicos a recién nacidos muy prematuros disminuye el tiempo que necesitan estar intubados, así como la incidencia y gravedad de la neumopatía crónica. Sin embargo, los resultados de los metaanálisis más recientes sugieren que también aumentan las consecuencias neurológicas adversas, sobre todo cuando se administran los corticoides durante las primeras 96 h de vida. Si se administran después de las 3 semanas de vida, se ha observado que siguen siendo beneficiosos y que, en cambio, hay menos evidencia de toxicidad neurológica²⁵. La mayoría de autores coinciden en que los corticoides sistémicos como la dexametasona deben reservarse para aquellos lactantes con neumopatía crónica más grave, donde es probable que los beneficios compensen los riesgos.

Aunque los corticoides inhalados son útiles para reducir los síntomas en los lactantes con sibilancias²⁶, se dispone de escasa información sobre su uso como terapia profiláctica en la neumopatía crónica. En un estudio doble ciego realizado en 30 lactantes en el Reino Unido, se comparó la administración de 250 µg de fluticasona, dos veces al día, con la de un placebo, ambos a través de una cámara espaciadora y una mascarilla, durante un período de 12 meses. Los síntomas diurnos y nocturnos no se modificaron, y tampoco lo hicieron otros parámetros evolutivos²⁷. La American Thoracic Society (ATS) acaba de publicar un "Statement on the Care of the Child with Chronic Lung Disease of Infancy and Childhood"²⁸. En esta publicación, de 40 páginas y con 574 citas bibliográficas, sólo se dedica una página y media a los tratamientos específicos con corticoides, broncodilatadores o cromonas, lo que indica una falta importante a nivel mundial de estudios clínicos apropiados en los niños afectados de neumopatía crónica.

USO DE BRONCODILATADORES EN LA NEUMOPATÍA CRÓNICA

Al igual que los corticoides, los broncodilatadores inhalados se utilizan con frecuencia en los lactantes con neumopatía crónica que presentan síntomas respiratorios, como tos, dificultad respiratoria o sibilancias. En algunos estudios se ha observado una mejoría a corto plazo en la función pulmonar²⁹, pero no existen buenos estudios sobre los beneficios clínicos obtenidos a largo plazo con los broncodilatadores en la neumopatía crónica. Es necesario usar con precaución los broncodilatadores nebulizados

en niños pretérmino, debido a la posibilidad de que aparezca la conocida broncoconstricción paradójica³⁰. De modo similar, se dispone de una evidencia escasa o nula, que ayude al facultativo a decidir si emplea la terapia inhalada con anticolinérgicos o el tratamiento oral con teofilinas o cafeína.

El enfoque práctico debiera ser el siguiente: ¿presenta el niño síntomas respiratorios que lo afecten desfavorablemente? ¿Desean los padres intentar alguna clase de tratamiento para mejorar los síntomas? ¿Se han descartado causas importantes de los síntomas, como el reflujo gastroesofágico y las infecciones virales?

Si las respuestas a estas preguntas son afirmativas, probablemente vale la pena realizar un ensayo terapéutico con la administración intermitente de broncodilatadores o un tratamiento antiinflamatorio continuado. Es muy importante cumplimentar un diario de síntomas para valorar el beneficio del tratamiento, ya que no existen prácticamente datos basados en la evidencia que puedan servir de guía. Si no parece que se obtengan beneficios durante un determinado período de tiempo, es importante reconocer que ha fracasado el ensayo terapéutico y suspender la medicación.

RESUMEN

La neumopatía crónica es relativamente frecuente. Su prevalencia no disminuye, a causa de la mayor capacidad de los neonatólogos para mantener vivos a recién nacidos más pequeños y más prematuros. La farmacoterapia de la neumopatía crónica está muy poco desarrollada. Es importante mantener a los lactantes libres de infecciones por el VRS, así como usar de forma pragmática los tratamientos inhalados con broncodilatadores o corticoides u otros medicamentos, cuando existen síntomas. Es necesario realizar estudios clínicos a largo plazo bien planteados que ayuden a decidir el valor de los fármacos respiratorios para prevenir los síntomas recurrentes y mejorar la calidad de vida en estos lactantes de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Northway WH, Rosen RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
2. O'Brodovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:694-709.
3. Bancalari E, González A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. En: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic Lung Disease in Early Infancy*. New York Basel: Marcel Dekker, 2000; p. 41-64.
4. Hyde I, English RE, William JD. The changing pattern of chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child* 1989;64:448-51.
5. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for some, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992;90:663-8.

6. Rojas MA, González A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.
7. Kotecha S, Silverman M. Chronic respiratory complications of neonatal disorders. En: Landon LI, Tanssig LM, editors. *Textbook of Paediatric Respiratory Medicine*. Chicago: Mosby, 1999; p. 488-521.
8. Coalson JJ. Pathology of chronic lung disease of early infancy. En: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic Lung Disease in Early Infancy*. New York Basel: Marcel Dekker, 2000; p. 85-124.
9. Arnon S, Grigg J, Silverman M. Pulmonary inflammatory cells in ventilated preterm neonates: Effect of surfactant treatment. *Arch Dis Child* 1993;69:44-8.
10. McColm JR, McIntosh N. Interleukin-8 in bronchoalveolar lavage samples as predictor of chronic lung disease in premature infants. *Lancet* 1994;343:729.
11. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
12. Wang EEL, Ohlsson A, Kellner JD. Association of ureaplasma urealyticum colonisation with chronic lung disease of prematurity; results of a meta-analysis. *J Pediatr* 1995;127:640-4.
13. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronised ventilation (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library issue 1*. Oxford: Update Software, 2001.
14. Chan V, Greenough A, Hird MF. Comparison of different rates of artificial ventilation for preterm infants ventilated beyond the first week of life. *Early Hum Dev* 1991;26:177-83.
15. Patz A, Hoeh LE, De la Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. 1. Nursery observations. *AMJ Ophthalmol* 1952;35:1248-53.
16. The STOP-ROP Multi-centre Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for pre-threshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2000;105:295-319.
17. Askie L, Henderson-Smark D, Irwig L. The effect of differing oxygen saturation targeting ranges on long-term growth and development of extremely preterm, oxygen dependent infants: The BOOST trial. (Abstract) *Pediatr Res* 2002;51:387A.
18. Tin W, Walker S, Lacamp C. Oxygen monitoring in preterm babies: Too high, too low? *Paed Respir Rev* 2003;4:9-14.
19. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Re-hospitalisation for respiratory illness in infants of less than 32 weeks gestation. *Pediatrics* 1991;88:527-32.
20. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S. Healthcare utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001;85:463-8.
21. Lenney W. Healthcare utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. (Abstract) *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:A721.
22. Carbonell-Estrany X, Quero J, and the IRIS Study Group. Hospitalisation rates for respiratory syncytial virus (RSV) infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:874-9.
23. Impact RSV Study Group. Palivizumab, a humanised respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
24. Peach J, Lenney W. Can the use of an objective clinical scoring system improve the assessment of response to treatment in wheezing children under 2 years old. *Asthma J* Dec 2002; p. 193-5.
25. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Several different meta-analyses. En: *The Cochrane Library Issue 3*. Oxford: Update Software, 2003.
26. Bisgaard H, Munck S, Nielsen J, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of current wheezing in early childhood. *Lancet* 1990;336:649-51.
27. Beresford MW, Primhak R, Subhedar NV. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child* 2002;87:F62-F3.
28. Statement on the Care of the Child with Chronic Lung Disease of Infancy and Childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:356-96.
29. Rotschild A, Solimano A, Puterman M, Smyth J, Sharma A, Albersheim S. Increased compliance in response to salbutamol in premature infants with developing bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989;115: 984-91.
30. Yuksel B, Greenough A. Comparison of the effects on lung function of two methods of bronchodilator administration. *Respir Med* 1994;88:229-33.