
ESTRATEGIAS EN PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Dr. Rodrigo Ramírez Fernández¹

¹ Profesor Asistente de Pediatría. Unidad de Neonatología-Hospital Clínico Universidad de Chile

RESUMEN

La displasia broncopulmonar se ha constituido en la morbilidad más frecuentemente asociada a la enfermedad de membrana hialina y la causa más común de enfermedad pulmonar crónica del lactante. Afecta alrededor del 25-30% de los recién nacidos de muy bajo peso (<1.500 g) y hasta un 75% en menores de 1.000 g. de peso al nacer. Es causa frecuente de morbilidad y rehospitalizaciones durante los primeros años de vida. En su etiología actuarían múltiples factores como la inmadurez pulmonar, el empleo de ventilación mecánica, la oxigenoterapia, carencias de nutrientes y antioxidantes. Debido a la patogénesis multifactorial de la displasia broncopulmonar, se han realizado múltiples ensayos terapéuticos en diversas áreas destinados a disminuir su incidencia o atenuar su gravedad. El propósito de este artículo es revisar el estado actual de algunas de estas terapias, con especial énfasis en la administración muy precoz de corticoides, tema sobre el cual nuestra Unidad ha venido desarrollando estudios durante los últimos años.

SUMMARY

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) has become one of the largely most significantly disease associated to the respiratory distress syndrome and frequently related to a chronic lung disease of the infants. Affects about 25 to 30% of the very low birth weight preterms infants and to nearly the 75% of the preterms

weighing less than 1.000 g. at birth. BPD is one of the causes of severe morbidity and hospitalization during the first year of life. Its etiology has numerous causative factors as lung immaturity, the use of mechanical ventilation, oxygen toxicity, under nutrition, antioxidant hipoactivity. Due to the multifactorial pathogenesis of the BPD, many therapeutic trials have been developed in different areas, looking forward to reduce the incidence or its severity.

The purpose of this article is to review the present stage of some of the managements especially the early administration of steroids, matter of what our neonatal unit is largely involved developing several researchs these past years.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, prophylactic strategies, dexamethasone administration.

En 1967 Northway introduce el término de displasia broncopulmonar (DBP) para describir una forma de enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos (RN) prematuros sobrevivientes de enfermedad de membrana hialina (EMH). Esta serie inicial de 32 RN ventilados por EMH, presentaban una progresión clínica, radiológica y anatomopatológica que dividió en 4 etapas características⁽¹⁾; etapa 1 (1-3 días): consistente en el cuadro clínico y radiológico de la EMH; etapa 2 (4-10 días): aumento de la opacificación pulmonar y presencia de exudación dentro del lumen de la vía aérea con necrosis del epitelio alveolar y bronquiolar además de estado inicial de reparación; etapa 3 (10-30 días): período de transición hacia la enfermedad pulmonar crónica, con radiología que muestra una trama reticular de pequeñas áreas redondas radiolúcidas que representan áreas de

enfisema alveolar adyacentes a atelectasias y fibrosis pulmonar; y etapa 4 (después de 30 días): persistencia de enfermedad pulmonar crónica con hiperexpansión e imágenes quísticas pulmonares. Hay enfisema con engrosamiento del intersticio. Luego Bancalari modifica la definición inicial dada por Northway, caracterizándola por taquipnea, retracción y requerimientos de O_2 por más de 28 días en RN que habían recibido ventilación mecánica (VM) con presión positiva al menos por 3 días durante la primera semana, asociado a imágenes radiológicas anormales con zonas opacas alternadas con otras quísticas, hiperinsuflación e hiperlúcidas⁽²⁾. Más tarde se observó que con esta definición sólo 38% de los casos se acompañaban de anormalidad en función pulmonar a las 40 semanas de edad corregida; por ello algunos autores en la actualidad proponen emplear criterios similares a los de Bancalari pero a las 36 semanas de edad corregida, ya que mantener requerimientos de O_2 a esta edad parece tener una alta sensibilidad y especificidad para predecir morbilidad pulmonar a largo plazo en pretérminos extremos⁽³⁾.

El empleo exitoso en años recientes de terapias con surfactante exógeno, ha logrado una dramática reducción en la letalidad de la EMH⁽⁴⁻¹⁶⁾; sin embargo no se ha demostrado que reduzca, al menos en forma significativa, el porcentaje de recién nacidos (RN) sobrevivientes a la enfermedad aguda y que desarrollan una enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar^(5,11,13,14,17-21). La incidencia de DBP varía en los distintos estudios publicados dependiendo de la definición usada y de la población neonatal evaluada. Su incidencia está relacionada clara e inversamente con la edad gestacional (EG). En RN que sobreviven a la ventilación mecánica (VM) se presenta en alrededor de un 10-20%, mientras que en RN de muy bajo peso puede alcanzar una incidencia de 25-30% y de hasta un 75% en menores de 1.000 g. de peso al nacer⁽²²⁾. Constituye claramente la morbilidad más frecuentemente asociada a la EMH y la causa más frecuente de enfermedad pulmonar crónica del lactante^(23,24). La DBP se puede asociar a compromiso de otros sistemas como neurológico, nutritivo y cardíaco. Además es causa frecuente de morbilidad y rehospitalizaciones durante los primeros años de vida; un 60% se rehospitaliza y

fallecen alrededor del 20% los primeros 12 meses de vida⁽²⁴⁾.

Por todo lo anterior, se puede afirmar que la DBP constituye un problema médico y social importante a nivel mundial y que nos exige realizar esfuerzos en el estudio de estrategias para su posible prevención. De las complicaciones crónicas, es probablemente la más relacionada con la iatrogenia y tanto los médicos como el personal de apoyo, jugamos un rol importante en su desarrollo y prevención.

Para prevenir hay que comprender los mecanismos que la producen. En su etiología actuarían múltiples factores como el empleo de la ventilación mecánica, la oxigenoterapia, carencias nutritivas y de antioxidantes y la inmadurez pulmonar. Más recientemente se le ha atribuido importancia a los factores inflamatorios broncoalveolares que se han demostrado precozmente (1ª semana de vida) en RN pretérminos que posteriormente desarrollan DBP^(25,26).

Desde el punto de vista clínico, la patogenia clásica ha incluido fenómenos adversos iatrogénicos combinados de la toxicidad del O_2 y el barotrauma producido durante un período de tiempo más o menos prolongado en un pulmón inmaduro. La controversia acerca de cual de los 2 factores (toxicidad del O_2 sobre pulmón inmaduro o el traumatismo por presión) juega un rol más importante en la etiología de la DBP continúa; no obstante Davis⁽²⁷⁾ demostró en cerdos RN que la hiperoxia causó cambios fisiológicos inflamatorios e histológicos más importantes que el barotrauma sólo. Si bien estos 2 factores se citan constantemente como importantes para la aparición de DBP, hay otros, como el balance hídrico, persistencia de ductus arterioso (DAP) y otras cardiopatías, shock con episodios de isquemia y reperfusión y la enfermedad infecciosa intercurrente, que muestran importante participación en la patogenia de la DBP. Es un hecho conocido que con el uso de esteroides prenatales y surfactante postnatal nuestros RN disminuyen la severidad del cuadro agudo, recibiendo menos VM y presiones menos agresivas. Actualmente se sabe que aproximadamente el 80% de las DBP provienen de RN que tuvieron síndrome de dificultad respiratorio (SDR) leve; según Bancalari la incidencia de enfermedad pulmonar crónica (EPC) en SDR grave ha disminuído de 50 a 21% post surfactante, mientras que con SDR leve ha

aumentado de 29 a 50%. Por tanto es claro que hay otros factores que están influyendo.

Cuando se analiza la fisiopatología celular se postula que incluiría un fenómeno adverso primario (por lo general EMH, pero no siempre), lesión iatrogénica particularmente en la forma de toxicidad de O_2 y barotrauma y autolesión pulmonar inflamatoria a través de muy diversos mediadores tanto celulares como humorales. Del reconocimiento de un componente inflamatorio en la fisiopatología de la DBP, se deducen importantes repercusiones terapéuticas posibles.

TOXICIDAD DEL OXÍGENO

Se observa una mayor permeabilidad de la membrana capilar alveolar, aumento en flujo de entrada de neutrófilos al pulmón (los que activados, median la citotoxicidad endotelial por mecanismos que comprenden tanto proteasas como radicales de O_2 , inhiben síntesis de fosfatidil colina, aumentan actividad de elastasa con desequilibrio entre ella y alfa 1 antiproteasa); y un aumento de radicales de O_2 ; hay al nacer un desequilibrio entre el stress por radicales de O_2 y defensas antioxidantes. Durante la vida intrauterina, el pulmón y otros órganos fetales están expuestos a pO_2 relativamente hipóxicas (20-25 mmHg), con el nacimiento ésta sube hasta 100 mmHg y las células epiteliales pulmonares se exponen a pO_2 aproximada de 140 mmHg. Esta transición brusca representa un severo stress oxidativo. Se conoce que el sistema de defensa de la célula frente a este stress, está constituido por las enzimas antioxidantes (EAO) como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GPO), glutatión reductasa y glucosa 6 fosfato dehidrogenasa (G6PD); además hay antioxidantes no enzimáticos (vitamina E, carotenos, etc.). Se ha demostrado en animales que justo antes del nacimiento se produce un rápido aumento (en 500%) en la actividad de las EAO pulmonares fetales. En prematuros junto con el déficit de surfactante, también hay déficit en desarrollo normal del sistema EAO. El pulmón del RN prematuro que se enfrenta a hiperoxia «terapéutica» puede estar poco protegido bioquímicamente frente a la toxicidad de radicales libres de O_2 intracelulares y cabría esperar que estuviera poco protegido frente a los productos

citotóxicos generados extracelularmente de las células inflamatorias activadas que influyen sobre un pulmón ya lesionado, entre ellos los radicales libres de O_2 y las enzimas elastolíticas/proteolíticas. Los estudios que demuestran un aumento de los niveles de elastasas en aspirado bronquioalveolar y la disminución de alfa 1 antitripsina en los prematuros expuestos a O_2 , así como antioxidantes plasmáticos bajos (ceruloplasmina) tienden a apoyar este argumento.

BAROTRAUMA

Aún no está claramente definido el papel que desempeña el barotrauma en el desarrollo de la lesión en la DBP. Actualmente ha adquirido importancia el concepto de volutrauma, ya que aparentemente el volumen aplicado resulta más dañino que las presiones, por ello parece recomendable no entregar durante ventilación mecánica, un volumen corriente (VC) mayor de 7-10 ml/kg. El barotrauma se asociaría a un aumento de la permeabilidad endotelial y epitelial a las proteínas. Nilsson (en conejos prematuros) demostró necrosis epitelial precoz luego de iniciar VM⁽²⁸⁾ y Lee demostró en animales prematuros cambios muy precoces de la células epiteliales ciliadas que progresan hacia la necrosis, luego de presiones elevadas, terminando en metaplasia escamosa similar a la vista en DBP⁽²⁹⁾.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

a) *Prevenir prematurez.*

b) *Disminuir incidencia y severidad de enfermedad pulmonar inicial.*

-Esteroides prenatales.

-Surfactante exógeno.

-Oportuno cierre de DAP.

-Manejo adecuado de aportes líquidos.

c) *Estrategias ventilatorias:*

-Prevenir barotrauma (volutrauma)

-Limitar uso y duración de ventilación a presión positiva intermitente (IPPB).

(¿aplicación de presión positiva continua sobre vía aérea con pieza nasal (n-CPAP) como alternativa?)

- Limitar presión inspiratoria máxima (PIM) y tiempo inspiratorio máximo (TIM)
- (¿ventilación de alta frecuencia (HFV) y/o vent. sincrónica como alternativa?)
- Prevenir toxicidad de O_2
- Limitar concentración y duración de O_2 .
- Adecuada nutrición: Vitamina A, Vitamina E. Elementos trazas, Lípidos e Inositol.
- Antioxidantes; SOD, Catalasa, Glutathion Peroxidasa.

d) *Esteroides post-natal.*

Parece bastante obvio que se deben enfocar todos los esfuerzos en conseguir un descenso de los nacimientos prematuros como también en disminuir la incidencia y la severidad de la enfermedad pulmonar inicial. Para esto último, se cuenta con el uso de esteroides prenatales y surfactante postnatal, además del aún controversial uso de TRH (hormona liberadora de tirotropina) prenatal; elementos que no se considerarán en esta revisión.

La presencia de DAP usualmente recurrente o tardío se asocia a DBP; la concurrencia de DAP e infección potencia el riesgo de DBP. Rojas y cols.⁽³⁰⁾ estudiaron 119 RN con peso de nacimiento (PN) entre 500 y 1000 g. encontrando 37% de DBP, en los cuales hubo mayor incidencia con significación estadística de DAP e infección. La infección aumenta la concentración de prostaglandinas (PG) dilatadoras del ductus y mediadores de inflamación; suelen tener respuesta refractaria al uso de indometacina (niveles de PG siguen elevados) y presentan DAP tardíos o recurrentes. Se gradúan los riesgos de acuerdo al período de tiempo que ductus permanezca abierto (1-7 días: bajo riesgo; 8-14 día: moderado y alto riesgo sobre 28 días). Clyman⁽³¹⁾ demostró menor incidencia de DBP, cierre quirúrgico, enterocolitis necrotizante (ECN) y DAP recurrente con cierre precoz versus tardío.

NUEVAS ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA.

Se han realizado ensayos terapéuticos con distintas modalidades de ventilación mecánica para disminuir la incidencia de DBP o atenuar su

gravedad⁽³²⁾. Parece muy necesario insistir en la reducción del barotrauma (o mejor, del volutrauma), y para ello se debe limitar el uso y la duración del IPPB (se plantea como alternativa el uso de n-CPAP); limitar PIM y TIM (para ello se recurre al uso de ventilación sincronizada y de HFV). Resulta fundamental mantener una adecuada humidificación (100%) y calentamiento del aire inspirado (36,5-37°C).

a) **n-CPAP:** a partir de 1990 se inicia el uso del CPAP nasal en RN con PN<1000g. (hasta hace poco reservada para RN de mayor peso) buscando reducir la frecuencia de apneas obstructivas, atelectasias o como etapa inmediata a una extubación. Luego se extiende su uso junto con el uso de surfactante en el tratamiento de la EMH, logrando disminuir las horas de permanencia en VM⁽³³⁾. Kaare en Dinamarca, utiliza n-CPAP como alternativa terapéutica a la VM en 99 RN con dificultad respiratoria entre 610-1490 g⁽³⁴⁾. Resultados auspiciosos se encontraron en revisión de RN <1250 g. con SDR, en que se usó n-CPAP precoz logrando disminuir la incidencia de DBP (Hosp. San Borja-Arriarán); ello motivó el lanzamiento de estudio colaborativo actualmente en curso y del cual nuestra Unidad está formando parte.

b) **HFV:** la introducción de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria se diseñó de modo específico para reducir el barotrauma vinculado a VM de RN con DBP; sin embargo las investigaciones iniciales no demostraron efecto sobre la reducción en la incidencia de DBP. Estudio colaborativo de grupo denominado HiFi, comparó ventilación convencional versus HFV⁽³⁵⁾ encontrando alta incidencia de DBP en ambos grupos 41%/40%, pero con el agravante que en grupo HFV había aumento de HIV grado II y IV y de leucomalacia periventricular (LPV). Luego se probó el uso combinado de HFV y surfactante, persiguiendo una estrategia de reclutamiento precoz, demostrando reducción en injuria pulmonar crónica^(36,37).

c) **Ventilación sincronizada:** se acepta que esta permite al RN determinar su propia frecuencia respiratoria (FR), disminuir la presión intratorácica, con menores efectos cardiovasculares; aumenta VC requiriendo así menores presiones y por tanto menor riesgo de volutrauma. El estudio más importante es el

colaborativo de Bernstein⁽³⁸⁾ que incluyó 327 RN y comparó ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) o sea que regula frecuencia respiratoria pero gatillada por el RN v/s ventilación convencional. No hubo diferencia en peso de nacimiento, duración de VM, escape de aire, dependencia de O₂ a los 28 días, mortalidad, HIV III y IV; pero en <1000 g. hubo significativa (p<0.05) disminución de dependencia de O₂ a las 36 semanas (47% v/s 72%).

NUTRICIONAL

La desnutrición se ha reconocido como un factor importante en la patogenia de la DBP⁽³⁹⁾. Resulta claro que se deben proveer adecuadas calorías para solventar un aumento del trabajo respiratorio así como el crecimiento longitudinal. Se debe cuidar el aporte excesivo de los H. de carbono ya que vía lipogénesis puede incrementar la producción de CO₂, lo que obliga a aumentar la ventilación para su eliminación y así arrastrar a una descompensación a RN con capacidad ventilatoria limítrofe, provocando insuficiencia respiratoria. Se debe por tanto vigilar el consumo de O₂, producción de CO₂ y el cuociente respiratorio para ofrecer un apoyo nutricional óptimo. Aún parece controversial el uso de lípidos endovenosos precoz en presencia de lesión pulmonar aguda⁽⁴⁰⁾; se postula que, en animales, los ácidos grasos poliinsaturados confieren un efecto protector respecto de daño pulmonar de origen hiperóxico, que actuaría como una suerte de efecto «colector» de radicales libres «protegiendo» así a los lípidos parenquimatosos contra el daño de radicales libres de O₂; sin embargo esto no se ha reproducido en humanos y por ahora no hay bases para sustentar su uso desde primer día.

También se ha mencionado la importancia del déficit de elementos trazas (Cu, Zn, Mn) y especialmente el Selenio el cual es un cofactor esencial para una forma de la glutatión peroxidasa (EAO), por lo que su administración podría tener un rol terapéutico.

Se ha usado Inositol para suplementar la alimentación del prematuro expuesto a DBP; existen 2 trabajos (Hollman) con resultados contradictorios sobre los beneficios del uso de Inositol en los primeros días de vida, para disminuir la severidad de la DBP.

Se conoce el rol como mediador en la diferenciación de las células epiteliales que juega la Vitamina A; en modelos animales su déficit se ha relacionado con bronquiolitis necrotizante, metaplasia escamosa y pérdida del transporte mucociliar, datos todos pertinentes a la DBP. Un aporte suplementario de ésta, reestablece el epitelio en 5-7 días. En estudio controlado y randomizado, Shenai⁽⁴¹⁾ encontró drástica disminución en incidencia de DBP 50% al tratar con Vit. A; sin embargo Pearson⁽⁴²⁾, no confirmó beneficios en RN de muy bajo peso (MBP). Reciente revisión retrospectiva⁽⁴³⁾ demostró una incidencia significativamente mayor de DBP en RN < 1250 grs con niveles bajos de Vit. A (<11 mcr/dl a los > 10 días de vida). Sin duda que se requieren mayores trabajos antes de recomendar su uso rutinario (considerar toxicidad >80 mg/dl). Pronto se comunicarán los resultados de un estudio colaborativo sobre rol de la vitamina A, en EEUU realizado por el National Health Institute.

Es sabido que los prematuros en las primeras 24 horas tienen inadecuadas concentraciones de vitamina E (antioxidante hidrófobo de membrana primario); a pesar que en animales se pueden prevenir los efectos tóxicos del O₂ con esta vitamina, en estudios controlados y randomizados no se han confirmado estos resultados^(44,45). Por otro lado se ha postulado que la vitamina E puede disminuir la capacidad de los neutrófilos y favorecer la infección con mayor riesgo de sepsis y ECN (¿vitamina E o vehículo utilizado?).

ANTIOXIDANTES

Dado que los prematuros presentan déficit de diversos antioxidantes, sumado al hecho de encontrarse con importante stress oxidativo, el aporte de ellos parece ser un método terapéutico lógico y atrayente.

Estudio en animales sometidos a hipoxia y otras formas de lesión aguda, indican que la administración exógena de SOD, Catalasa y GPX pueden aliviar el daño pulmonar. En una pequeña investigación clínica de 45 RN pretérminos de alrededor de 29 semanas, se administró SOD vía subcutánea c/12 h. observándose en grupo tratado menores manifestaciones clínicas y radiológicas de

DBP, además de menor cantidad de días de VM⁽⁴⁶⁾. La SOD tiene una vida media en la circulación de sólo 4 minutos, por ello se ha intentado el uso de EAO encapsuladas dentro de liposomas o conjugadas con polietilenglicol. En modelos de isquemia-reperusión en animales, se ha observado curva de dosis respuesta en campana o sea dosis muy altas de SOD aumenta la lesión; lo que se evita al agregar catalasa o GPX.

ESTEROIDES POSTNATAL

Otras de las terapias ensayadas ha sido el uso de corticoides en etapas precoces de DBP (segunda a cuarta semana); el fundamento teórico del efecto beneficioso radica en:

- Acción estabilizadora sobre la membrana celular y lisosomal.
- Estimulación síntesis de surfactantes y EAO.
- Inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.
- Inhibidor de la migración de granulocitos al pulmón.
- Capacidad de disolver agregados leucocitarios mejorando la microcirculación pulmonar y reduciendo el edema pulmonar.
- Efecto sensibilizador sobre actividad B adrenérgica.
- Aumento de los niveles de Vit. A.

Así los corticoides y sus efectos antiinflamatorios podrían alterar el curso de la DBP; en la mayoría de los estudios que se administran en DBP ya establecida, han demostrado reducción significativa del tiempo de VM^(47,48), y disminución en uso de O₂⁽⁴⁹⁾.

Luego se ha empleado la estrategia de administración muy precoz (antes de los 7 días), cuyo argumento es actuar antes que se produzca el peak de la actividad inflamatoria que precede a la DBP que ocurriría entre la mitad y final de 1ª semana⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Así la administración precoz de dexametasona podría suprimir o atenuar la cascada inflamatoria que se

produciría tempranamente en RN que posteriormente desarrollan DBP. Por otro lado hay estudios que han demostrado asociación entre niveles bajos de cortisol plasmáticos en los 1º días de vida y desarrollo de DBP en RNMBPN con EMH^(54,55); no hay clara explicación para ello pero teóricamente podrían beneficiarse con administración precoz de corticoides. Los estudios prospectivos, controlados hasta ahora publicados con la administración de corticoides en las primeras horas de vida son difíciles de comparar ya que existen importantes diferencias en los criterios de la población a estudiar así como en las dosis y duración del empleo de dexametasona. No obstante en la mayoría, se ha observado una reducción de VM, posiblemente disminución en duración total de O₂ pero con dudoso efecto en mortalidad, incidencia de DBP y días hospitalización.

En 1990 el grupo de Yeh (Chicago)⁽⁵⁰⁾ fueron pioneros en uso muy precoz de dexametasona por 12 días en 57 RN con PN entre 700-1999 g. (dosis 1mg/k/día, disminuyendo c/3 días). No encontraron diferencias en la incidencia de DBP o mortalidad, y no se efectuó un análisis para O₂ dependencia a las 36 sem. de EG corregida. Sin embargo, encontraron una disminución en los días de VM y O₂ terapia con FiO₂ > 0.40 en los RN tratados. Este estudio se realizó antes de la era surfactante lo cual puede afectar los resultados estudiados. No se detectaron efectos adversos importantes salvo transitorio HA, hiperglicemia, hiperuricemia y menor ganancia ponderal, todos ellos transitorios.

Luego, Sanders⁽⁵¹⁾ empleó sólo 2 dosis de dexametasona (o placebo) en 40 RN ventilados menores de 30 semanas, no encontrando diferencias en la incidencia de DBP, sobrevida y O₂ dependencia a las 36 semanas de EG corregida. Lograron demostrar una reducción en los días de VM y O₂ terapia. En este estudio la duración del tratamiento esteroideal pudo haber sido muy corta y el número total de pacientes muy escaso como para demostrar un efecto benéfico mayor del empleo de corticoides.

Shinwell y su grupo (Israel)⁽⁵²⁾ administraron dexametasona (o placebo) por 3 días a 248 RN con PN entre 500-2000 g. sin demostrar efectos en la mortalidad o incidencia de DBP u O₂ terapia a las 36

semanas de EG corregida. También aquí el tratamiento esteroideal pudo haber sido muy corto; además se permitió a todos los pacientes estudiados un tratamiento con corticoides desde la semana de vida, recibiendo aproximadamente el 30% de ellos. Estos 2 hechos pueden explicar la falta de un efecto beneficioso del tratamiento esteroideal inicial.

Recientemente Rastogi y colaboradores⁽⁵³⁾ administraron dexametasona (o placebo) durante 12 días (0.5 mg/k/día) a 70 RN con EMH severa y con PN entre 700-1500 g. Encontraron una disminución de la incidencia de DBP, de O₂ terapia a las 36 semanas de edad corregida y de los días de VM y oxigenoterapia en el grupo tratado.

Resulta importante señalar que en ninguno de los estudios comentados se encontró efectos secundarios graves atribuibles al empleo de corticoides.

Con el propósito de investigar la efectividad de esta estrategia, entre 1992 y 1995 nuestra Unidad participó en un estudio colaborativo nacional, prospectivo, doble ciego y randomizado que comparó grupos de RN entre 700 y 1600 g, uno tratado con surfactante y dexametasona precoz y el otro con surfactante y suero fisiológico como placebo. En este estudio, recientemente publicado⁽⁵⁶⁾, se administró dexametasona (o placebo) por 12 días en dosis inicial de 0.5 mg/k/día, disminuyéndola c/3 días. En el grupo tratado no se demostró una disminución en la ocurrencia de DBP y/o mortalidad, aunque sí disminuyó el porcentaje de RN que requería O₂ a las 36 semanas de edad corregida. Sin embargo la incidencia de DBP en el grupo tratado con corticoides fue un 35% menor que en el grupo placebo. Es posible que se hubiera requerido un número mayor de niños estudiados para que esta diferencia tuviera significación estadística, o bien una población de mayor riesgo de DBP (como la estudiada por Shinwell). Interesante resultó el encontrar una menor incidencia de ECN en RN tratados. También medimos los niveles de cortisol plasmático basal y post estimulación con ACTH una vez finalizada la terapia en nuestra población, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo deben considerarse los riesgos potenciales de los

tratamientos esteroideales que se han descrito en la literatura (hipertensión arterial, leucocitosis, baja de peso, sangramiento gastrointestinales, hiperglicemia, supresión adrenal, hipertrofia miocárdica, aumento riesgo de infecciones, inhibición multiplicación celular en animales con menor alveolización). En seguimientos de RN tratados con esteroides, no se habían reportados diferencias significativas; sin embargo recientemente aparecieron 2 publicaciones que sugieren una cierta desventaja neurológica en RN tratados con esteroides precoces, aunque la duración del tratamiento es mucho más prolongado que lo usado en nuestro estudio. Yeh⁽⁵⁷⁾ estudia 133 RN sobrevivientes tratados por 28 días y evaluados a los 24 meses, encontrando un 25% de RN con Índice de Desarrollo Psicomotor (DSM) < 69 v/s tan sólo 16% en grupo placebo (p<0.05). O'Shea⁽⁵⁸⁾ estudia de un grupo de 118 RN tratados con dexametasona por 42 días, a 91 sobrevivientes al año, encontrando parálisis cerebral (PC) 26% v/s 7% en placebos. No hubo diferencia significativa en Índice de DSM e Índice de Desarrollo Mental de Bayley.

Numerosas interrogantes surgen de los estudios comentados con la administración precoz de corticoides. Lo más importante es definir los beneficios v/s riesgos de esta terapia, considerando la edad de inicio, la dosis y su duración y la población a estudiar. Nuevos estudios diseñados para contestar algunas de estas interrogantes parecen ser necesarios.

REFERENCIAS

1. Northway WH, Rosan RC, Porter DY: Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Brochopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357.
2. Bancalari E, Gerhardt T: Brochopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(1):1-23.
3. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A et al. Abnormal pulmonary outcome in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527 - 32.
4. Morley C, Miller N, Bangham A, et al. Dry artificial lung surfactant and its effects on very premature babies. *Lancet* 1981; 1: 64 - 8.

5. *Enhörning G, Shennan A, Possmayer F et al. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. Pediatrics 1985;76:145-53.*
6. *Hallman M, Merrit T, Jarvenpaa A et al. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: A randomized prospective clinical trial. J Pediatr. 1985; 106: 963 - 69.*
7. *Merrit T, Hallman M, Bloom B et al. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. N Engl J Med. 1986; 315: 785 - 90.*
8. *Ten centre study group. Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. Br J Med. 1987; 294: 961 - 66.*
9. *Raju T, Bhat R, Mc Culloch K et al Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. Lancet 1987; 1: 651 - 65.*
10. *Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an International randomized clinical trial. Pediatrics. 1988; 82: 683 - 91.*
11. *Bose C, Corbet A, Bose G. Improved outcome at 28 days of age for very low weight infants treated with a single dose of a synthetic surfactant. J Pediatr. 1990; 117: 947 - 53.*
12. *Liechty F, Donovan E, Purohit D et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. Pediatrics 1991; 88: 19 - 28.*
13. *Long W, Thomson T, Sundell H et al. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700-to 1350 g infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr. 1991; 118; 595 - 605.*
14. *Hoekstra R, Jackson C, Myers T et al. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. Pediatrics. 1991; 88: 10 - 8.*
15. *Tapia J, Oto A, Ramírez R, et al. Surfactante artificial: experiencia nacional e impacto en la mortalidad asociada a EMH. XIV Jornadas Chilenas de Pediatría. Libro resúmenes. pág. 54, 1991.*
16. *Tapia J, Oto A, Ramírez R, et al. Terapia con surfactante exógeno en recién nacidos con enfermedad de membrana hialina. Rev Chil Pediatr 1994; 65; 137 - 142.*
17. *Kendig J, Notter R, Cox C et al. Surfactant replacement therapy at birth, final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials. Pediatrics. 1988; 82: 756 - 62.*
18. *Horbar J, Soll R, Sutherland J, et al. A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1989; 320: 959 - 65.*
19. *Lang M, Hall R, Reddy N, et al. A controlled trial of human surfactant replacement therapy for severe respiratory distress syndrome in very low birth weight infants. J Pediatr. 1990; 116: 295 - 300.*
20. *Fujiwara T, Konishi M, Chida S et al. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. Pediatrics. 1990; 86: 753 - 62.*
21. *Tapia J, Oto A, Ramírez R, et al. Surfactante artificial y morbilidad asociada a EMH. XIV Jornadas Chilenas de Pediatría. Libro resúmenes. pág.54, 1991.*
22. *Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: Twenty-five years later. Pediatrics 1992; 89: 969 - 73.*
23. *Avery M, Tooley H, Keller J, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? a survey of eight centers. Pediatrics 1987; 79: 26 - 30.*
24. *Northway WH, Moss RB, Carlisle KB et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1990; 8: 109 - 16.*
25. *Zimmerman J. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinat 1995; 22: 429 - 56.*
26. *Pierce M, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 1995; 19: 371 - 78.*
27. *Davis JM, Dickerson B, Metlay L, et al: Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal pig. Pediatr Pulmonology 1991. 10: 157 - 163.*
28. *Nilsson R, Grossman G, Berggren P, et al: Pathogenesis of neonatal lung lesions induced by artificial ventilation: evidence against the role the barotrauma. Respiration 1980; 4: 218 - 25.*

29. Lee RM, Rossman CM, O'Brodivich H, et al: Ciliary defects associated with the development of bronchopulmonary dysplasia: ciliary motility and ultrastructure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 190 - 93.
30. Rojas J, González A, Bancalari E, et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995; 126: 605 - 10.
31. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr*. 1996; 128: 601 - 7.
32. Troug WE, Jackson JC. Alternative modes of ventilation in the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinat* 1992; 19: 621 - 47.
33. Verder H, Robertson B, Greisen G, et al: Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome *N Engl J Med* 1994, 331: 1051-5.
34. Kaare E. Early treatment with nasal CPAP (Letter). *Acta Pediatr* 1993; 82: 856.
35. HiFi Study Group: High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 1989; 320: 88 - 93.
36. Jackson IC, Truog WE, Standaert TA, et al: Reduction in lung injury after combined surfactant and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 534 - 39.
37. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996, 98: 1044 - 57.
38. Bernstein G, Mannino F, Heldt G, et al. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Pediatr* 1996; 128: 453 - 63.
39. Sosenko Y, Frank L. Nutritional influences on lung development and protection against chronic lung disease. *Seminars Perinat* 1991; 15: 462 - 68.
40. Sosenko IRS, Rodríguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr*. 1993; 123: 975 - 82.
41. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, et al. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 111: 269 - 77.
42. Pearson E, Buse C, Snidow T, et al: Trial of vitamin A supplementation in very low birthweight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992; 121: 420 - 27.
43. Verma RP, McCulloch KM, Worrell L, et al: Vitamin A deficiency and severe bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infant. *Am J Perinatol* 1996; 13(7): 389 - 93.
44. Saldahna RL, Cepeda EE, Poland RL, et al: The effect of vitamin E prophylaxis on the incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1982; 101: 89 - 93.
45. Watts JL, Milner R, Zipursky A, et al: Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants < 1500 g birthweight. *Eur respir J* 4: 188 - 90, 1991.
46. Rosenfeld W, Evans H, Concepción L et al. Prevention of bronchopulmonary dysplasia by administration of superoxide dismutase in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1984; 105: 781 - 85.
47. Avery G, Fletcher A, Kaplan M, et al. Controlled trial of dexamethasone in respiratory dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; 75: 106 - 11.
48. Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1991; 88: 4212 - 27.
49. Durand M, Sardesi S, McEvoy C. Effects of early dexamethasone therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 1995; 95: 584 - 90.
50. Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, et al. Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress: a double blind, controlled study. *J Pediatr* 1990; 117: 273 - 82.
51. Sanders RJ, Cox C, Phelps D, et al. Two doses of early intravenous dexamethasone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1994; 36: 122 - 28.
52. Shinwell ES, Karplus M, Zmora E, et al. Failure of early postnatal dexamethasone to prevent chronic

-
- lung disease in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1996; 74: F33 - 37.
53. Rastogi A, Akintorin SM, Bez ML, et al. A controlled trial of dexamethasone to prevent bronchopulmonary dysplasia in surfactant treated infants. *Pediatrics* 1996; 98: 204 - 10.
54. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995; 95: 120 - 25.
55. Korte C, Styne D, Merrit TA, et al. Adrenocortical function in the very low birth weight infants: Improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr* 1996; 128: 257 - 63.
56. Tapia JL, Ramírez F, Cifuentes J, et al: The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1998; 132: 48 - 52.
57. Yeh TF, Lin YJ, Lin CH, et al. Early postnatal (<12 hrs) dexamethasone therapy for prevention of DBP in preterm infant with RDS a two year follow-up study. *Libro de Resúmenes Pediatric Academic Societies, Annual Meeting 1997*; 1115.
58. O'Shea M, Kothadia J, Goldstein D, et al. Effect of 42-day tapering course of dexamethasone on outcome at one year of age in very preterm infants. *Libro de Resúmenes Pediatric Academic Societies, Annual Meeting 1997*; 1230.