

E. Burón Martínez, A. Blanco Quirós,
J.A. Garrote, P. Oyagüez,
J.L. Fernández Calvo

An Esp Pediatr 1998;49:116-119.

Citocinas y displasia broncopulmonar

Introducción

La DBP (displasia broncopulmonar) es una secuela frecuente de los recién nacidos prematuros, siendo su incidencia mayor a medida que disminuye la edad de gestación. Aunque su patogenia es desconocida, la inmadurez pulmonar, la hiperoxia y el barotrauma son considerados factores desencadenantes de la lesión pulmonar desde la descripción inicial hecha por Northway y cols⁽¹⁾.

En el momento actual existen suficientes datos para pensar que la inflamación jugaría un papel importante en el desarrollo de la DBP⁽²⁻⁷⁾. En la última década se han identificado diferentes péptidos reguladores del proceso inflamatorio, llamados citocinas, cuya expresión tiene lugar en diferentes tipos celulares (linfocitos T; monocitos/macrófagos; células endoteliales y otras) en respuesta a diferentes estímulos (infección; barotrauma; hipoxia e hiperoxia). Las citocinas han demostrado esenciales en el control y mantenimiento de la inflamación, así como en la remodelación del tejido lesionado⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Recientemente se ha sugerido la posibilidad de que la mayor incidencia de DBP en los recién nacidos más inmaduros estaría en relación con su menor capacidad para controlar la respuesta inflamatoria⁽¹¹⁾.

El objetivo de esta revisión es una puesta al día de los conocimientos actuales sobre la patogenia de la DBP, a través de los estudios llevados a cabo en fluido bronquial de recién nacidos prematuros con distrés respiratorio.

Inflamación. Citocinas y moléculas de adhesión intercelular

La agresión del tejido pulmonar en la fase aguda de la enfermedad desencadena una respuesta inflamatoria que se inicia con el acúmulo de neutrófilos y macrófagos en el foco inflamatorio. Estudios llevados a cabo en fluido bronquial de niños prematuros con SDR (síndrome de distrés respiratorio) demostraron un incremento significativo en el número de neutrófilos a las pocas horas de iniciada la ventilación mecánica^(2,3). Estos mismos estudios demuestran que el número de neutrófilos desciende progresivamente en los niños que se recuperan del SDR, mientras que en niños que evolucionan hacia una DBP

este descenso no se produce. En un trabajo reciente Arnon y cols⁴ demuestran la asociación entre DBP y la persistencia de un elevado número de neutrófilos más allá de la primera semana de vida.

La participación de los macrófagos alveolares en la fase aguda de la enfermedad es controvertida, lo cual podría explicarse por la naturaleza pleomórfica de la línea celular monocito/macrófago lo que hace difícil su identificación en fluido bronquial mediante técnicas de tinción convencionales. Recientemente, Murch y cols.⁽¹²⁾ mediante técnicas de inmunohistoquímica encuentran un aumento significativo en el número de macrófagos, desde las primeras horas de vida, en niños con DBP respecto al grupo con SDR y de ambos respecto a un grupo control, lo cual implica a estas células no sólo en la fibrosis del tejido pulmonar⁽¹³⁾, sino también en la fase aguda de la enfermedad. En este mismo estudio, en el grupo de niños con DBP el aumento en el número de neutrófilos fue significativa respecto al grupo con SDR a partir del 3^{er} día de vida. La administración de surfactante exógeno parece contribuir al incremento precoz de macrófagos alveolares, lo que se ha puesto en relación con la llegada al fluido bronquial de fosfolípidos endógenos o exógenos⁽¹⁴⁾.

La producción local de agentes con acción quimiotáctica es uno de los eventos más precoces de la inflamación. En niños con DBP, paralelamente al acúmulo de células inflamatorias, se ha encontrado un aumento de la actividad quimiotáctica del fluido bronquial relacionada con el incremento de LTB₄ (leukotrieno B₄), de C5a (anafilatoxina derivada del complemento), y de la citocina IL-8 (interleucina-8) cuya característica común es su acción quimiotáctica sobre los neutrófilos humanos^(7,15,16). Un aumento precoz de la MIP-1 α (Macrophage inflammatory protein-1 α) con acción quimiotáctica y activadora sobre los monocitos/macrófagos, ha sido también asociado con el ulterior desarrollo de DBP⁽¹²⁾.

La interleucina-8 es una citocina del grupo de las alfa quimoquinas (C-X-C) que al menos a nivel pulmonar tiene una potente acción quimiotáctica sobre los neutrófilos⁽¹⁷⁾. A nivel local es producida por diferentes tipos de células entre ellas los macrófagos alveolares, neutrófilos, células alveolares tipo II y células endoteliales⁽¹⁸⁾. Debido a que su actividad puede prolongarse en el tiempo, se piensa que esta citocina podría ser responsable del mantenimiento de la respuesta inflamatoria⁽¹⁹⁾. Los estudios llevados a cabo en niños prematuros demuestran que la

Dpto. de Pediatría. Hospital Clínico. Valladolid
Correspondencia: E. Burón Martínez. Facultad de Medicina. Pediatría.
C/ Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid.

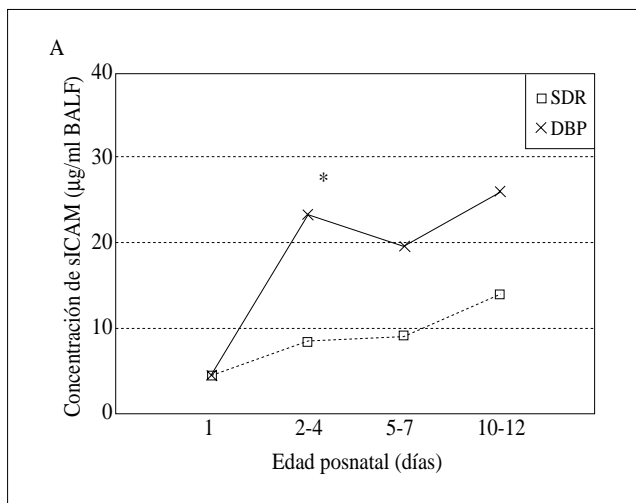


Figura 1. Concentraciones de sICAM-1 en lavado broncoalveolar de prematuros con SDR (□) y DBP (x). *P < 0,05.

IL-8 se detecta precozmente en fluido broncoalveolar, sin embargo, las diferencias entre niños con DBP y sin DBP, se establecen “tardíamente” entre los 10 -15 días de vida,^(5,7) lo cual permite especular sobre la posibilidad de que la IL-8 podría ser un marcador de cronicidad. Según nuestros propios resultados⁽²⁰⁾, los niveles de IL-8, en fluido broncoalveolar, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre un grupo de niños con formas leves de DBP y niños con evolución favorable del SDR⁽²⁰⁾.

Otras citocinas, con acción proinflamatoria, como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 (IL-1) también se han encontrado significativamente elevadas en fluido bronquial de niños prematuros con DBP^(6,21). Entre las múltiples acciones del TNF α y de la IL-1 se conoce su capacidad para inducir la producción y liberación de IL-8 por las células endoteliales, contribuyendo, por tanto, al acúmulo de neutrófilos.

La diapédesis de los neutrófilos desde las vénulas hacia el tejido pulmonar se lleva a cabo en diferentes fases, en cada una de las cuales estarían implicadas diferentes moléculas de adhesión intercelular. El paso de los neutrófilos a través de la barrera endotelial es mediada por las β 2-integrinas, principalmente la CD11b/CD18 expresada en la superficie de los neutrófilos, y su ligando ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)⁽²²⁾. El hallazgo de una forma soluble de esta molécula de adhesión ha permitido su estudio en diferentes procesos. Datos de otros autores^(5,23) y nuestros propios resultados⁽²⁰⁾ (Fig. 1) demuestran un aumento significativo de las ICAM en fluido bronquial de prematuros con DBP.

Una vez que los neutrófilos llegan al foco inflamatorio se sabe que su activación puede producir una lesión del tejido pulmonar a través de diferentes mecanismos⁽²⁴⁾: Producción de radicales tóxicos, producción de LTB₄, de PAF (platelet activating factor), o a través de la elastasa (enzima proteolítica de la elas-

тина). En condiciones normales, el pulmón se protege de la agresión de la elastasa mediante dos antiproteasas: la α 1-PI (α 1-protease inhibitor) y la SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor)⁽²⁵⁾. En niños con DBP se ha visto que existe un desbalance proteasa/antiproteasa, bien por una mayor producción de elastasa o por una menor producción o inactivación de la α -1 PI^(2,3,26-29). Sin embargo, en un trabajo reciente Groneck y cols.⁽⁷⁾ no confirman estos hallazgos. La relación elastasa/SLPI también ha sido encontrada más elevada en niños con DBP respecto a los controles⁽³⁰⁾. Otros hechos que evidencian la participación de la elastasa en la evolución hacia la DBP son la alteración de las fibras elásticas pulmonares en niños que fallecieron en el curso de una DBP⁽³¹⁾, y el aumento de desmosina, producto de degradación de la elastina, en la orina de niños con DBP⁽³²⁾.

Reparación tisular. Fibrosis pulmonar

Aunque la inflamación y la reparación tisular se describen habitualmente como dos procesos separados, existen claras evidencias de que ambos están íntimamente relacionados. Histológicamente, la fibrosis pulmonar es el hallazgo predominante en niños que fallecen por DBP⁽³³⁾. El incremento en fluido bronquial de productos solubles del colágeno tipos I y III⁽³⁴⁾ y de fibronectina⁽²⁹⁾ en niños con DBP, así como el aumento de hidroxiprolina (principal componente del colágeno) en niños prematuros que necesitaron ventilación mecánica⁽³¹⁾ en fases precoces de la enfermedad, sostienen la teoría de que ambos procesos podrían coincidir en el tiempo. A pesar del aumento en fluido bronquial de estos marcadores, los mediadores que controlan la fibrosis no son bien conocidos.

Varias líneas de investigación sugieren que la citocina TGF β (transforming growth factor β), principalmente la isoforma TGF β 1, jugaría un papel primordial en la iniciación y conclusión del proceso de reparación tisular, siendo la producción sostenida de TGF β la base de la fibrosis⁽³⁵⁾. En el pulmón, su fuente principal son los macrófagos alveolares. La citocina TGF β es almacenada, en forma inactiva, en la superficie celular y en la matriz extracelular. Se desconocen los mecanismos por los cuales se produce su activación, siendo su acción múltiple: induce la migración de células mesenquimatosas; induce en los fibroblastos la transcripción de fibronectina y procolágeno; inhibe la síntesis de proteasas; estimula la producción de antiproteasas y modula la expresión de la integrinas en la pared celular, las cuales son fundamentales en la unión célula-matriz extracelular⁽³⁶⁾. En niños prematuros con DBP se ha encontrado, en fluido bronquial, un incremento significativo de la citocina TGF β 1 respecto al grupo de niños que evolucionaron sin complicaciones, siendo mayor esta diferencia al 4º día de vida, sugiriendo los autores la influencia de factores antenatales o perinatales en la patogenia de la DBP⁽³⁷⁾. Según nuestros propios datos la concentración en fluido bronquial de TGF β 1 no fue significativamente elevada en el grupo de niños con DBP leve respecto al grupo sin DBP, observando un aumento progresivo de la concentración con un pico entre el 5º-7º días de vida, iniciándose posteriormente un descenso. Creemos que

es posible pensar que la fibrosis pulmonar en las formas leves de DBP, sea un proceso autocontrolado similar al que ocurre en niños con una evolución más favorable.

A través de los estudios llevados a cabo en diferentes procesos del adulto que cursan con fibrosis pulmonar y en experimentación animal, se sabe que otras citocinas: PDGF (platelet-derived growth factor); bFGF (basic fibroblast growth factor); IGF-1 (insuline-like growth factor-1) están implicadas en el proceso de reparación tisular⁽³⁷⁾. Por el momento no existen datos de su participación en la DBP.

Corticoides y DBP

Desde un punto de vista clínico, se sabe que la administración de dexametasona en niños que han desarrollado una DBP mejora la función pulmonar, favorece la retirada de la ventilación mecánica disminuyendo, por tanto, el riesgo de DBP^(38,39). Estudios más recientes sugieren la posibilidad de que la administración precoz de corticoides a niños prematuros con SDR podría prevenir la evolución hacia la DBP⁽⁴⁰⁻⁴²⁾, y aunque los datos de Shinwell y cols.⁽⁴³⁾ no confirman este hecho, el uso de corticoides en los primeros días de vida tiene un apoyo lógico a la luz de los estudios realizados en fluido bronquial. Según estos estudios la administración de dexametasona va seguida de un descenso en el número de células inflamatorias, y en la concentración de diferentes marcadores inflamatorios⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾, lo que supondría un control de la respuesta inflamatoria de la vía aérea desde las fases más precoces de la enfermedad disminuyendo el riesgo de DBP. El uso precoz de corticoides podría estar limitado por sus efectos colaterales⁽⁴⁸⁻⁵²⁾ si bien, la administración mediante nebulización, con escasos o nulos efectos colaterales, abre nuevas perspectivas de tratamiento⁽⁵³⁾.

Otros tratamientos alternativos⁽⁵⁴⁾ utilizados en experimentación animal, dirigidos a inhibir la acción de las diferentes citocinas mediante varios mecanismos (Ac. monoclonales, bloqueando los receptores etc.) puede ser efectivo, si bien en este momento parece poco probable que la supresión de una sola citocina sea eficaz, considerando la variedad de citocinas que intervienen en el proceso de inflamación/reparación tisular, así como su multiplicidad de acción e interrelación.

Bibliografía

- 1 Northway WH, Rosan RC, Porter DY: Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; **276**:357-368.
- 2 Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, et al. Elastase and alfa1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983; **72**:656-662.
- 3 Odgen B, Murphy S, Saunders G, Pathak D, Johnson J. Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor imbalance. *Am Rev Respir Dis* 1984; **130**:817-821.
- 4 Arnon S, Grigg J, Silverman M. Pulmonary inflammatory cells in ventilated preterm infants: effect of surfactant treatment. *Arch Dis Child* 1993; **69**:44-48.
- 5 Kotecha S, Chan B, Azam N, Silverman M, Shaw RJ. Increase in interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in bronchoalveolar lavage of premature infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child* 1995; **72**:F90-F96.
- 6 Kotecha S, Wilson L, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in interleukin-1 β and interleukin-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Res* 1996; **40**:250-256.
- 7 Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer ChP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm infants. *Pediatrics* 1994; **93**:712-718.
- 8 Vilcek J, Le J. Immunology of cytokines: An introduction. In: Thomson A, ed. *The Cytokine Handbook*. San Diego: Academic Press 1994:1-19.
- 9 Aggarwal BB, Puri RK. Common and uncommon features of cytokines and cytokine receptors: An overview. In Aggarwal BB, Puri PK, eds. *Human Cytokines: Their role in disease and therapy*. Ann Arbor: Blackwell Science, 1995:3-24.
- 10 Liles WC, Van Voorhis WC. Review: Nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and host immune response. *J Infect Dis* 1995; **172**:1573-1580.
- 11 Jones CA, Cayabyab R, Kwong K, Stotts C, Wong B, Hamadan H, Minoo P, and de Lemos RA: Undetectable interleukin (IL-10) and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: A possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996; **39**:966-975.
- 12 Murch SH, Costeloe K, Klein NJ, Mac Donald TT. Early production of macrophage inflammatory protein-1 α occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. *Pediatr Res* 1996; **40**:490-497.
- 13 Kovacs EJ, Di Pietro LA. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB* 1994; **J8**:854-861.
- 14 Jacobs RF, Wilson CB, Palmer S. Factors related to the appearance of alveolar macrophages in the developing lung. *Am Rev Respir Dis* 1985; **131**:548-553.
- 15 Stenmark KR, Eyzaguirre M, Westcott JY. Potential role of eicosanoids and platelet-activating factor in the pathophysiology of BPD. *Am Rev Respir Dis* 1987; **136**:770-772.
- 16 Mirro R, Armstead W, Leffler C. Increased airway leukotriene levels in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1990; **144**:160-161.
- 17 Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S, Robinson EA, Appella E, Oppenheim JJ, et al. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**:9233-9237.
- 18 Baggolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989; **84**:1045-1049.
- 19 Kunkel SL, Standiford TJ, Kasahara K, Strieter RM. Interleukin-8: the major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res* 1991; **17**:17-23.
- 20 Burón E, Garrote JA, Blanco Quirós A, Arranz E, Vegas A, Fernández Calvo JL. Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage fluid from premature infants who develop chronic lung disease. *Prenatal and Neonatal Medicine* 1996; **1**: Suppl. 1:235.
- 21 Murch SH, Mac Donald TT, Wood CBS, Costeloe KL. Tumor necrosis factor in the bronchoalveolar secretions of infants with the respiratory distress syndrome and the effect of dexamethasone treatment.

- Thorax* 1992; **47**:44-47.
- 22 Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signalling molecules. *Immunol Today* 1993; **13**:93-99.
 - 23 Kojima T, Sasai M, Kobayashi Y. Increased soluble ICAM-1 in tracheal aspirates of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1993; **342**:1023-1024.
 - 24 Zimmerman JJ. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1995; **22**:429-456.
 - 25 Kramps JA, Rudolphus A, Stolk J, Willems LNA, Dijkman JH. Role of antileukoprotease in the human lung. *Ann NY Acad Sci* 1991; **624**:97-108.
 - 26 Speer CP, Ruess D, Harms K, Herting E, Gefeller O. Neutrophil elastase and acute pulmonary damage in neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1993; **91**:794-799.
 - 27 Merrit TA, Cochrane CG, Holcomb K, et al. Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983; **72**:656-666.
 - 28 Bruce MC, Boat TF, Martin RJ, Dearborn DG, Fanaroff AA. Proteinase inhibitors and inhibitor inactivation in neonatal airways secretions. *Chest* 1982; **81S**:44S-55S?
 - 29 Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Harris MC, Polin RA. Tracheal lavage and plasma fibronectin: Relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986; **108**:601-606.
 - 30 Watterberg KL, Carmichael DF, Gerdes JS, Werner S, Backstrom C, Murphy S. Secretory leukocyte protease inhibitor and lung inflammation in developing bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1994; **125**:264-269.
 - 31 Bruce M, Schuyler M, Martin RJ, Starcher BC, Tomashefski JF, Wedig KE. Risk factors for the degradation of lung elastic fibers in the ventilated neonate. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**:204-212.
 - 32 Bruce MC, Wedig KE, Jentoft N, Martin RJ, Cheny PW, Boat TF, Fanaroff A. Altered urinary excretion of elastin cross-links in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1985; **131**:568-572.
 - 33 Van Lierde S, Cornelis A, Devlieger H, Moerman P, Lauweryns J, Eggermont E. Different patterns of pulmonary sequelae after hyaline membrane disease: heterogeneity of bronchopulmonary dysplasia? A clinicopathological study. *Biol Neonate* 1991; **60**:152-162.
 - 34 Heikinheimo M, Halila R, Marttinen E, Raivio K. N-terminal propeptide of type III collagen in tracheal fluid and serum in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1992; **31**:340-343.
 - 35 Border WA, Noble NA. Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; **331**:1286-1292.
 - 36 Martinet Y, Menard O, Vaillant P, Vignaud JM, Martinet N. *Arch Toxicol* 1996; **18**:suppl 2:127-139.
 - 37 Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in transforming growth factor β 1 concentration in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996; **128**:464-469.
 - 38 Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; **75**:106-111.
 - 39 The collaborative dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: An international placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1991; **88**:421-427.
 - 40 Rastogi A, Akintorin SM, Bez ML, Morales P, Pildes RS. A controlled trial of dexamethasone to prevent bronchopulmonary dysplasia in surfactant-treated infants. *Pediatrics* 1996; **98**:204-210.
 - 41 Sanders RJ, Cox C, Phelps DL, Sinkin RA. Two doses of early intravenous dexamethasone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1994; **33**:122-128.
 - 42 Yeh TF, Torre AR, Aynebuno MA, Pildes RS. Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: A double-blind, controlled study. *J Pediatr* 1990; **117**:273-282.
 - 43 Shinwell ES, Karplus M, Zmora E, Reich D, Rothschild A, Blazer S, Bader D, Yurman S, Dolfin T, Kuint J, Milbauer B, Kohelet D, Goldberg M, Armon Y, Davidson S, Sirota L, Amital M, Zaretsky A, Barak M, Gottfried S. Failure of early postnatal dexamethasone to prevent chronic lung disease in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1996; **74**:F33-F37.
 - 44 Gerdes JS, Harris MC, Polin RA. Effects of dexamethasone and indomethacin on elastase, α 1-proteinase inhibitor, and fibronectin in bronchoalveolar lavage fluid from neonates. *J Pediatr* 1988; **113**:732-737.
 - 45 Yoder MC, Chua R, Tepper R. Effect of dexamethasone on pulmonary inflammation and pulmonary function of ventilator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**:1044-1048.
 - 46 Watts CL, Bruce MC. Effect of dexamethasone on fibronectin and albumin levels in lung secretion of infants with BPD. *J Pediatr* 1992; **121**:597-607.
 - 47 Groneck P, Reuss D, Götze-Speer B, Speer CP. Effects of dexamethasone on chemotactic activity and inflammatory mediators in tracheobronchial aspirates of preterm infants at risk for chronic lung disease. *J Pediatr* 1993; **122**:938-944.
 - 48 Knoppert DC, Mackanjee HR. Current strategies in the management of bronchopulmonary dysplasia: The role of corticosteroids. *Neonatal Netw* 1994; **13**:53-60.
 - 49 Bensky AS, Kothadia JM, Covitz W. Cardiac effects of dexamethasone in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996; **97**:818-821.
 - 50 Williams AF, Jones M. Dexamethasone increases plasma amino acid concentrations in bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1992; **67**:1193-1195.
 - 51 Co E, Chari G, McCulloch K, Vidyasagar D. Dexamethasone treatment suppresses collagen synthesis in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1993; **16**:36-40.
 - 52 Van Goudoever JB, Wattimena JD, Carnielli VP, Sulkers EJ, Degenhart HJ, Sauer PJ. Effect of dexamethasone on protein metabolism in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1994; **124**:112-118.
 - 53 Arnon S, Grigg J, Silverman M. Effectiveness of budesonide aerosol in ventilator-dependent preterm babies: A preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1996; **21**:231-235.
 - 54 Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**:915-918.