

Displasia broncopulmonar

M^a Isabel Izquierdo Macián*, Juan Alonso López Andreu**,
Francisco Morcillo Sopena***.

*Facultativo Especialista de Departamento Pediatría. UCIN. S. Neonatología.
H.U. La Fe . Valencia

** Facultativo Especialista de Departamento Pediatría. U. Neumología
Pediátrica. H.U. La Fe . Valencia.

*** Jefe de Sección de Neonatología. UCIN. H.U. La Fe . Valencia

En la última década se ha producido en las Unidades Neonatales una notable disminución de la morbilidad y mortalidad en general y la de los grandes prematuros en particular.

Han contribuido a este fenómeno varios factores: mejora de la asistencia perinatal a la gestante, tratamientos maternos (uteroinhibidores y corticoides prenatales), mejor atención al parto (vía y reanimación neonatal), nuevas terapéuticas neonatales (Surfactante exógeno, nuevas modalidades ventilatorias, control de la infección nosocomial, etc.).

Al mismo tiempo, las tasas de prematuridad y bajo peso al nacimiento han aumentado (Tabla II y III), debido fundamentalmente al repunte de la tasa de natalidad (que pasa del 9.8 por mil habitantes en 1993 al 10.9

en el 2006) y a la introducción de las técnicas de reproducción asistida al principio de la década de los 90 (en nuestra maternidad en el año 2003 los nacidos mediante técnicas de reproducción asistida representaron el 4,5% del total de nacimientos) con el consiguiente aumento de la multiplicidad y prematuridad asociada a las mismas.

Estas dos circunstancias, aumento del número de nacidos y disminución de la mortalidad, han dado lugar a que cada vez exista un mayor número de supervivientes entre los grandes prematuros y si bien las morbilidades no han aumentado significativamente, existe un mayor número de recién nacidos susceptibles de desarrollar Displasia Broncopulmonar (DBP).

Tabla I. Criterios diagnósticos y clasificación de severidad de la DBP

	Edad gestacional	
	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Momento de la evaluación:	36 semanas PMA ó alta al domicilio	>28 d. pero < 56 días de edad postnatal ó alta al domicilio
Tratamiento con Oxígeno:	> 21% durante ≥ 28 días	> 21% durante ≥ 28 días
Displasia Broncopulmonar:		
- DBP Leve	Respira aire ambiente	Respira aire ambiente
- DBP Moderada	FiO ₂ < 0.30	FiO ₂ < 0.30
- DBP Severa	FiO ₂ ≥ 0.30 y/o CPAP ó VM	FiO ₂ ≥ 0.30 y/o CPAP ó VM

PMA: Edad postmenstrual; FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado; CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea; VM: ventilación mecánica; DBP: displasia broncopulmonar.

Jobe AH, Bancalari E. *AM J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1723-9

Tabla II. Incidencia de Displasia Broncopulmonar (DBP) en PR < 6 = 32 semanas de EG. En el H.U. La Fe (2000 - 2005)

Edad Gestacional	Nacido Vivo	Muerte Neonatal	Mortalidad Neonatal (%)	Vivo > 28 días	DBP (n)	Tasa DBP %
23	12	10	83,3	2	2	100,0
24	48	28	58,3	20	20	100,0
25	54	18	33,3	36	18	50,0
26	64	20	31,3	44	18	40,9
27	90	7	7,8	83	32	38,6
28	118	10	8,5	108	14	13,0
29	132	7	5,3	125	12	9,6
30	189	9	4,8	180	4	2,2
31	234	6	2,6	228	1	0,4
32	350	6	1,7	344	1	0,3

Tabla III. Incidencia de Displasia Broncopulmonar (DBP). Hospital La Fe Valencia DBP en PR < 1500 g nacidos H. La Fe (2000-2005)

Peso Nacimiento	Nacido Vivo	Muerte Neonatal	Mortalidad Neonatal (%)	Vivo > 28 días	DBP (n)	Tasa DBP %
<500	11	8	72,7	3	3	100,0
500-749	117	45	38,5	72	44	61,1
750-999	201	31	15,4	170	49	28,8
1000-1249	241	18	7,5	223	17	7,6
1250-1499	295	9	3,1	286	8	2,8

DEFINICIÓN

Se considera que los recién nacidos prematuros presentan DBP si precisan oxígeno suplementario > 21% durante 28 días o más. (Tabla I). La determinación de gravedad de la DBP permitirá predecir la evolución y el seguimiento a largo plazo en estos pacientes. Según el acuerdo general, los hallazgos radiológicos, por interpretación subjetiva, no deben ser considerados para la definición ni la evaluación del grado de severidad⁽¹⁾.

INCIDENCIA

La falta de criterios claros que englobaran todo el espectro poblacional con alteración respiratoria explica la disparidad de incidencia de DBP entre diferentes unidades neonatales⁽²⁾. Cuando se considera la dependencia de oxígeno suplementario a los 28 días de vida, la incidencia de DBP es mayor en los prematuros de menor edad gestacional (40 % en los de 25-27 semanas, 13 % en los de 28 semanas y 0,4 % en los de más de 30 semanas) (Tabla II) y menor peso al nacimiento (67 % en los menores de 800 g y 1 % en los de 1251-1500 g.) (Tabla III).

PREVENCIÓN

La DBP es una patología en la que diferentes factores, prenatales y postnatales, inciden sobre un pulmón inmaduro modificando, en mayor o menor grado, su desarrollo normal⁽³⁾. (Tabla IV)

Parto prematuro:

La prevención del parto pretérmino se consigue con el uso de los tocolítics, fármacos capaces de demorar días o semanas el parto, posibilitando la administración de tratamientos (corticoides) que aceleran la maduración pulmonar. Los más ampliamente utilizados son el ritodrine, el nifedipino y, en menor grado, la indometacina por el riesgo asociado de cierre precoz del ductus arterioso. En los últimos años el Atosiban, péptido sintético antagonista competitivo de los receptores de la oxitocina humana, también ha demostrado su eficacia en el retraso del parto pretermino⁽⁴⁾.

Inflamación/Infección perinatal:

La colonización de la vía aérea por *Ureaplasma urealyticum* se ha asociado al desarrollo de DBP⁽⁵⁾. Sin embargo, estudios posteriores no han podido demostrar que el tratamiento con eritromicina de neonatos prematuros intuba-

dos antes o después de ser colonizados por *Ureaplasma urealyticum* reduzca la mortalidad o la incidencia de DBP⁽⁶⁾.

Corticoides prenatales:

La administración de Betametasona (2 dosis de 12 mg/12-24 horas intramuscular, al menos 24 horas antes del parto) a la madre estimula la maduración pulmonar y secundariamente reduce la mortalidad, la incidencia y la gravedad de EMH y DBP⁽⁷⁾. El incremento del número de dosis no mejora los resultados y, además, se asocia a efectos adversos sobre el desarrollo neurológico.

Reanimación en la sala de partos:

Un alto porcentaje de neonatos prematuros presenta problemas de adaptación tras el nacimiento y necesita maniobras de reanimación que pueden jugar un papel importante en el desarrollo de DBP. Por este motivo se recomienda que en el momento del nacimiento se ofrezca al RN una fase de estabilización lo más fisiológica posible, evitando maniobras agresivas como intubación electiva, ventilación con picos de presión altos y uso no controlado del oxígeno.

La aplicación en la sala de partos de CPAPn mejora la oxigenación, aumenta la capacidad

Tabla IV. Actuaciones para la prevención de la DBP

- Evitar / retrasar parto pretermino
- Control de la infección perinatal
- Maduración pulmonar intrauterina con corticoides
- Adecuada reanimación del prematuro en la sala de partos
- Utilización profiláctica y precoz del Surfactante exógeno
- Evitar el ductus arterioso persistente
- Restricción de líquidos y Sodio en los primeros días de vida
- Utilización precoz de la CPAPn
- Optimización de la ventilación mecánica convencional. VAFO
- Evitar la desnutrición extrauterina
- Otras actuaciones: Oxido nítrico inhalado, Vitamina A, Superoxododismutasa

funcional residual (FRC) y disminuye la necesidad ulterior de ventilación mecánica. Por otro lado, los centros que emplean la CPAPn como tratamiento primario de la EMH registran una menor incidencia de DBP⁽⁸⁾.

Corticoides postnatales precoces:

La administración profiláctica (primeros 3 días de vida) de corticoides se asocia a un elevado riesgo de efectos adversos (sangrado intestinal, perforación intestinal, hiperglucemia, hipertensión, sepsis y más recientemente desarrollo neurológico adverso) en comparación con la potencial reducción de la incidencia de DBP. En la actualidad no se recomienda su administración salvo en los pacientes con DBP severa dependiente de ventilación mecánica, previo consentimiento informado de los padres y empleando ciclos cortos de dosis bajas⁽⁸⁾.

Surfactante exógeno:

La administración terapéutica en pacientes con EMH establecida (necesidad de ventilación mecánica y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) > 0.4) no se asocia a una disminución significativa de la incidencia de DBP (8,18). Sin embargo, su uso profiláctico en pacientes que precisan intubación en el momento del nacimiento disminuye la incidencia de DBP, escapes aéreos, hemorragias intraventriculares graves y la mortalidad.

Ductus arterioso persistente (DAP):

El aumento del flujo sanguíneo pulmonar produce una disminución de la distensibilidad pulmonar, edema pulmonar y secundariamente alteración del intercambio gaseoso. La utilización de Indometacina profiláctica, iniciada en las primeras 24 horas de vida, puede reducir la incidencia de DAP pero no de forma significativa la de DBP. Los pacientes sintomáticos deben tra-

tarse precozmente con Indometacina o Ibuprofeno,⁽⁹⁾ cuya eficacia es comparable, aunque este último asocia menor efecto sobre la circulación renal y mesentérica.

Fluidos:

El exceso de fluidos intravenosos en los prematuros, durante los primeros días de vida, puede producir edema pulmonar y complicar la patología subyacente (EMH y/o DAP) deteriorando la función pulmonar y aumentando los requerimientos ventilatorios. El resultado final es el agravamiento del daño pulmonar producido por el oxígeno y el barotrauma.

Existe una asociación entre el aumento de los líquidos administrados en los primeros 4 días y la dependencia de oxígeno a los 30 días de vida (10). En otros trabajos se comparó el manejo del pretérmino con PN < 1750 g en tres centros diferentes, siendo el de mayor incidencia de DBP aquel en el que se administraba mayor cantidad de líquidos, coloides y cristaloides. Un estudio prospectivo y aleatorizado muestra que la restricción de líquidos en las primeras semanas se asocia con una menor incidencia de DBP a los 28 días. Costarino⁽¹¹⁾ demuestra que la restricción de sodio en los 3-5 primeros días de vida reduce la tasa de DBP si se compara con un régimen que incluye administración diaria de sodio.

En la actualidad se tiende a aplicar regímenes de restricción de líquidos y sodio en los pacientes con riesgo elevado de desarrollar DBP.

Ventilación mecánica:

A pesar de los avances en el cuidado perinatal antes mencionados (corticoides prenatales y postnatales, control de la infección, surfactante exógeno, vigilancia del DAP, etc.)

un buen número de pretérminos, sobre todo los de menor EG, desarrollarán cuadros de EMH que precisarán soporte ventilatorio.

En el caso de precisar ventilación mecánica existen diversas estrategias ventilatorias, cuya elección probablemente dependa de los conocimientos en fisiología pulmonar y experiencia del que maneja a estos pacientes, de los equipos que disponga y del tipo de patología que atienda (12). Nosotros optamos por ventilaciones sincronizadas utilizando volúmenes corrientes bajos (4 ml/kg) y frecuencias elevadas para conseguir un volumen minuto adecuado con la menor presión pico, permitiendo una moderada hiper-capnia y evitando la hipocapnia(13). Se intenta optimizar la presión media en vía aérea (MAP), evitando sobredistensión y atelectasia, ajustando la MAP y la FiO₂ para mantener una adecuada oxigenación. Se intenta acortar el tiempo de ventilación con extubaciones precoces a IMV nasal o CPAPn utilizando metilxantinas.

Dado que el volutrauma (sobredistensión secundaria a elevado volumen corriente) es uno de los factores más importantes en el desarrollo de la DBP, en los últimos años se ha desarrollado una nueva modalidad de ventilación mecánica, el volumen garantizado, que intenta evitarlo; varios trabajos demuestran que esta modalidad ventilatoria es segura y eficaz y que tiene ventajas (disminución de la duración de la ventilación, menor incidencia de escapes aéreos y DBP a las 36 semanas) sobre todo en los prematuros más pequeños^(14,15).

Demostrada la eficacia de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO)⁽²¹⁾ como tratamiento de rescate en el recién nacido, se postuló que quizás el uso inicial de esta técnica podría disminuir la incidencia de DBP. Sin embargo, no existen diferencias

significativas con la IPPV, siendo ambas seguras y eficaces.

Otras modalidades de ventilación están siendo estudiadas con el fin de disminuir el daño pulmonar. Entre ellas se encuentran la presión de soporte, la ventilación proporcional y la ventilación líquida.

Escapes aéreos:

Los escapes aéreos (neumotórax y enfisema intersticial) se han asociado al desarrollo de DBP. Las estrategias ventilatorias anteriormente comentadas están orientadas a evitar esta complicación de la ventilación mecánica.

Predisposición genética:

Existen datos que sugieren la existencia de predisposición genética para el desarrollo de DBP. Los varones presentan con mayor frecuencia EMH y DBP. La raza blanca parece más predispuesta que otras a la DBP. La asociación entre la historia familiar de atopia y la DBP es controvertida.

Oxido Nítrico Inhalado:

El oxido nítrico inhalado (ONi) es eficaz para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente con hipoxemia severa en el recién nacido a término. Su empleo en prematuros de menos de 34 semanas de EG no está autorizado en EE.UU. Los ensayos clínicos que han evaluado su administración precoz en prematuros < 28 semanas con patología pulmonar moderada-grave han evidenciado mejoría de la oxigenación, reducción del tiempo de ventilación mecánica y menor incidencia de DBP. Está finalizando un ensayo clínico europeo que puede ayudar a determinar el papel del ONi en la prevención de la DBP en prematuros extremos^(16,17).

Vitamina A:

La Vitamina A es necesaria para el normal desarrollo y crecimiento del tejido pulmonar. Los niveles de Vitamina A al nacimiento han sido relacionados con la incidencia de DBP. Por este motivo en algunos centros se plantean la suplementación rutinaria de Vitamina A a los RN < 1500 g. Darlow, en una revisión sistemática, concluye que la suplementación en este grupo de RN con Vitamina A se asocia con una reducción de la mortalidad o de la necesidad de oxígeno al mes de vida y, en los menores de 1000 g, de la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual. La vía de administración intramuscular y la incidencia local de DBP son factores que deciden la implantación o no de una suplementación rutinaria en prematuros con PN < 1000 g.

Otras estrategias:

En la actualidad existen estudios que han evaluado el tratamiento con agentes antioxidantes, superoxidodismutasa, y azitromicina, aunque son precisos más estudios para poder recomendar su utilización rutinaria ⁽¹⁹⁾.

FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

Se han descrito múltiples factores patogénicos que contribuyen al desarrollo de la DBP (Tabla V). De ellos, dos de los más importantes son el volutrauma y la hiperoxia sobre un pulmón inmaduro.

Volutrauma:

El árbol traqueobronquial inmaduro del prematuro y el déficit de surfactante favorecen el colapso alveolar y la aireación pulmonar no homogénea, que exigen la aplicación de presiones ventilatorias elevadas para abrir las áreas no ventiladas. El término barotrauma se empleó para describir la lesión pulmonar secundaria a la ventilación mecánica con presión positiva. Recientemente el concepto de barotrauma se ha relacionado con el excesivo volumen corriente o volutrauma, considerándose éste el responsable último del daño pulmonar.

Se han descrito estrategias ventilatorias para prevenir el volutrauma. Bernstein refiere que RN < 1000 g con ventilación sincronizada, presentaron menor incidencia de DBP que aquellos que recibieron ventilación convencional. La ventilación con volumen garantizado reduce la sobredistensión pulmonar y

Tabla V. Factores patogénicos en la DBP

Agentes potencialmente lesivos	Aumento de la susceptibilidad en el pulmón inmaduro
1.- Barotrauma / Volutrauma	Distensibilidad pulmonar disminuida. Vía respiratoria con buena función
2.- Hiperoxia (Toxicidad O ₂)	Sistema de defensa antioxidante deficiente.
3.- Infección	Mecanismos de aclaramiento de la vía aérea alterados. Macrófagos y leucocitos alveolares inmaduros en cuanto al n ^o y función
4.- Inflamación	Deficiente desarrollo del s. de defensa antioxidante
	Deficiente desarrollo del s. antiproteo - antielastolítico.
5.- Edema	Incremento de la membrana alveolo-capilar.

por tanto el volutrauma. La VAFO optimiza los volúmenes pulmonares y mantiene el reclutamiento alveolar, reduciendo la lesión pulmonar y la incidencia de DBP. Sin embargo, no todos los estudios demuestran que la ventilación mecánica sincronizada y la VAFO disminuyen la incidencia de DBP. No se ha demostrado que la VAFO reduzca la morbilidad respiratoria ni la neurológica en comparación con la ventilación convencional a largo plazo. Los resultados favorables en estudios experimentales de ventilación líquida parcial que mostraron una mejoría de la distensibilidad y la reducción de las altas presiones de pico no se han confirmado en ensayos clínicos posteriormente.

Independientemente del tipo de ventilación y la estrategia utilizada es fundamental evitar periodos de hiperventilación, dado que la hipocarbía incrementa el riesgo de DBP y anomalías del sistema nervioso central.

Uno de los avances en la prevención del barotrauma/volutrauma ha sido el tratamiento sustitutivo con surfactante exógeno al permitir una distribución homogénea de la presión de ventilación en toda la superficie alveolar, evitando la sobredistensión pulmonar, estabilizando la vía aérea y consecuentemente disminuyendo las presiones ventilatorias y los escapes aéreos.

Hiperoxia y toxicidad por el oxígeno:

Las enzimas antioxidantes y otros antioxidantes no enzimáticos son el sistema de defensa celular al estrés oxidativo. En condiciones de hiperoxia, reperfusión e inflamación se produce un incremento de radicales libres que alteran el equilibrio oxidativo y producen daño de la membrana celular. El prematuro, cuyo sistema antioxidante suele estar ausente al nacimiento, tiene un mayor riesgo de lesión si se somete a hiperoxia terapéutica.

Estudios realizados en animales de experimentación, muestran que la administración de superóxido dismutasa y catalasa reduce el daño celular, incrementa la supervivencia y previene el daño pulmonar producido por la ventilación mecánica y la hiperoxia prolongada.

Pitkänen demostró la implicación directa de los radicales libres en la patogénesis de esta enfermedad. Así mismo se ha encontrado un aumento de la concentración plasmática de alantoina (producto de la oxidación del ácido úrico) en las primeras 48 horas de vida en niños que posteriormente desarrollaron DBP en comparación con los controles. Varsila analizó las proteínas en el aspirado traqueal obtenido durante la primera semana de vida y encontró oxidación proteica (carbonilación) en aquellos RN que posteriormente desarrollaron DBP.

Inflamación

Existe evidencia del papel que juega la inflamación en los estadios iniciales de la DBP del neonato debido a un fallo en la regulación y control de la respuesta inflamatoria. Esta respuesta inflamatoria es un proceso muy complejo en el que intervienen citoquinas pro y antiinflamatorias, leucotrienos, prostaciclina y factor activador de plaquetas. En prematuros que desarrollaron DBP se han detectado concentraciones de citoquinas proinflamatorias en el líquido amniótico y en muestras de lavados broncoalveolares en las primeras horas de vida, permaneciendo elevadas hasta las dos o tres semanas de edad, sugiriendo que el proceso responsable de la DBP puede iniciarse antes de nacer⁽²⁰⁾.

El factor de necrosis tumoral alfa es uno de los componentes más importantes de los mediadores de la defensa contra bacterias, micobacterias, hongos y parásitos.

La Interleuquina 1 es un importante mediador de la respuesta inflamatoria precoz, recluta y activa células inflamatorias y causa la liberación de otras citoquinas.

La Interleuquina 6 (IL6) es otra citoquina proinflamatoria, estimula células B y T. Puede encontrarse en el líquido amniótico y en el primer día de vida en los lavados alveolares de prematuros que progresan hacia una DBP.

La Interleuquina 8 (IL8) es probablemente uno de los factores quimiotácticos pulmonares más importantes. Producida por macrófagos alveolares, fibroblastos, neumocitos tipo II y células endoteliales. Aparece en altas concentraciones en los lavados alveolares de niños con DBP. La IL8 y la IL6 en el aspirado traqueal, son marcadores precoces del proceso inflamatorio⁶⁸.

La Interleuquina 10 (IL10) es una citoquina antiinflamatoria producida por macrófagos, células T y B. En condiciones de inflamación pulmonar, esta citoquina no se detecta en prematuros y sí que se encuentra en niños a término. Jones, encuentra que el factor de expresión genética de esta interleuquina se regularía con el desarrollo, lo que en parte podría reflejar que la susceptibilidad de los prematuros a desarrollar DBP estaría determinada por la inhabilidad de expresión de la IL10. Sin embargo la influencia de la IL10 en la patogénesis de la DBP sigue estando sin aclarar.

Infección:

Los prematuros ventilados son más susceptibles a sufrir colonización e infecciones nosocomiales⁽¹⁷⁾. La DBP que se diagnostica en la actualidad parece estar relacionada con la inmadurez, la infección-inflamación perinatal, el DAP y la alteración del desarrollo alveolar y vascular pulmonar.

La infección sistémica, incrementa los niveles de agentes vasodilatadores, prostaglandi-

nas y otros mediadores inflamatorios que se han asociado a un aumento de la apertura del ductus arterioso y una mayor incidencia DAP.

Nutrición

La mayoría de los prematuros con EMH recibe un menor aporte nutricional durante la fase aguda de su enfermedad. Los RN de MBPN presentan unas reservas calóricas no proteicas mínimas que pueden ser rápidamente depleccionadas e inducir un estado catabólico. La desnutrición interfiere en la defensa pulmonar contra la hiperoxia, el volutrauma y la infección, afectando la reparación pulmonar y el proceso de desarrollo. (Tabla VIII).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la presentación clínica de la DBP es muy variable, existen dos formas principales que no sólo difieren en su manifestación, sino también en los mecanismos fisiopatogénicos y en el pronóstico.

Antes de la introducción de los corticoides prenatales y del tratamiento con surfactante pulmonar exógeno, la forma clásica era la más frecuente y es la que se ve en los prematuros que por presentar un fallo respiratorio severo precisan soporte ventilatorio agresivo con altas presiones y oxígeno elevado durante los primeros días de vida. Desde la descripción de Northway se admiten cuatro estadios evolutivos en la forma clásica de la DBP, actualmente denominada “vieja” DBP que siguen una evolución clínica, histológica y radiológica determinada.

Hoy día es mucho más frecuente ver en los RN de MBPN formas menos graves, la “nueva” DBP. La mayoría de estos prematuros tienen un cuadro respiratorio inicial leve y algunos de ellos necesitan ventilación asis-

tida por presentar apneas o un esfuerzo respiratorio insuficiente. Al principio estos niños sólo necesitan bajas concentraciones de oxígeno para el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio que normalmente responde al surfactante exógeno. Esto, generalmente, se sigue de unos días con poco o sin requerimiento de oxígeno suplementario. Posteriormente pueden presentar un deterioro progresivo de su función respiratoria y necesitan un aumento en la concentración de oxígeno inspirado y en ocasiones ventilación mecánica. Muchas veces este deterioro está desencadenado por infecciones sistémicas o pulmonares o por un aumento del flujo sanguíneo pulmonar debido al DAP. Los cambios radiográficos y funcionales generalmente son leves y muchas veces sólo se observa una opacificación leve difusa que se mantiene durante un tiempo, pero en otros casos pueden aparecer los cambios radiográficos de inflamación con los cambios quísticos que se observan en la forma clásica más severa de DBP.

Los RN con DBP presentan un cuadro clínico de quejido, taquipnea, retracciones intercostales y subcostales, síndrome apneico, episodios de hipoxia e hipercarbia y escasa ganancia ponderal, a pesar de recibir un adecuado aporte calórico, que cursará con mayor o menor intensidad dependiendo de la gravedad⁽²²⁻²⁵⁾.

TRATAMIENTO

Debido a las diferentes manifestaciones clínicas y grados de severidad, el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente.

El desafío del tratamiento es que muchas de las terapias que se emplean para ello son factores implicados en la patogénesis del daño pulmonar tales como oxigenoterapia y ventilación asistida.

Ventilación mecánica:

La ventilación mecánica debe utilizarse sólo cuando esté claramente indicada. Deben optimizarse estrategias ventilatorias que consigan unos volúmenes de ventilación y una oxigenación adecuados y que produzcan el mínimo daño pulmonar. Se usará ventilación sincronizada con volumen garantizado, volumen *tidal* 4-6 cc/kg y bajas presiones de pico. Se utilizarán Ti de 0.3–0.5 sg con flujos de 5 a 10 L/min. Tiempos inspiratorios cortos y elevados flujos pueden exagerar la maldistribución del gas inspirado, mientras que tiempos inspiratorios muy largos pueden incrementar el riesgo de rotura alveolar y efectos negativos a nivel cardiovascular. La presión al final de la espiración (PEEP) se ajustará entre 4-6 cmH₂O pudiéndose aumentar hasta 8 cmH₂O en situaciones de obstrucción grave de la vía aérea, especialmente si se acompaña de broncomalacia. El uso de altos niveles de PEEP puede ayudar a reducir la resistencia al flujo espiratorio y mejorar la ventilación alveolar. La MAP será suficiente para evitar las atelectasias⁽¹²⁻¹⁶⁾. La VAFO puede ser eficaz sobre todo cuando fracasa la ventilación convencional o existen complicaciones sobreañadidas.

Mantener hipercapnia (50-60 mmHg) permisiva, siempre que no se produzca acidosis y evitar la hipocapnia. El uso de pulsioximetría y la medición continua de gases transcutáneos son de gran utilidad para el manejo ventilatorio. La medición del CO₂ en aire expirado puede no correlacionarse bien con los valores arteriales en estos niños que presentan discordancia en la relación ventilación perfusión. La ventilación mecánica debe retirarse tan pronto como sea posible y así disminuir el riesgo de mayor lesión pulmonar y de infecciones.

En prematuros con síndrome apneico / bradicárdico puede utilizarse cafeína ó teofilina como estimulante respiratorio.

La retirada de la ventilación mecánica es difícil y debe realizarse muy gradualmente, el uso de ventilación sincronizada y presión soporte de respiraciones espontáneas puede acelerar el proceso de retirada y disminuir la duración total de ventilación mecánica. La ventilación mecánica prolongada puede asociarse con atrofia de la musculatura diafragmática e incrementar la fatiga. En los prematuros más pequeños, el uso de ventilación no invasiva CPAPn / IMVn estabiliza la función respiratoria y puede reducir la necesidad de reintubación. La intubación prolongada y la ventilación puede asociarse con el desarrollo de alteraciones de la vía aérea (traqueomalacia, estenosis subglótica, etc), problemas que deben considerarse en aquellos prematuros en los que fracasa repetidamente la extubación.

Oxigenoterapia (Figura 1):

Mantener una PaO₂ suficiente para asegurar una adecuada oxigenación tisular y así evitar la hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale* que puede producir la hipoxia crónica, reducir la resistencia de la vía aérea y los fenómenos hipóxicos, la incidencia de muerte súbita y garantizar la ganancia ponderal.

Se recomienda administrar oxígeno para mantener SO₂ entre 90-95% y en los pacientes con *cor pulmonale* entre 95 -96%. Se administra a través de incubadora, carpa o cánula nasal. La pulsioximetría continua es el mejor modo de control, tiene la ventaja de su simplicidad de uso y evaluación continua de la oxigenación durante diferentes situaciones (sueño, alimentación, etc.)^(24,25).

Estos niños tienen incrementadas las demandas metabólicas por lo que se precisa

mantener los niveles de hemoglobina en sangre normales para ello precisan transfusiones de concentrado de hematíes ó tratamiento con eritropoyetina.

Nutrición

El paciente con riesgo de desarrollar DBP presenta al nacimiento una baja reserva de nutrientes, un sistema gastrointestinal inmaduro y unas necesidades energéticas aumentadas por el mayor trabajo respiratorio. El riesgo de malnutrición y crecimiento insuficiente está agravado por otros factores (Tabla VIII). La desnutrición a su vez altera la estructura y función de los músculos respiratorios, la mineralización ósea (pared costal), la regeneración del epitelio respiratorio y la capacidad antioxidante creándose un círculo vicioso que agrava la misma⁽²⁶⁾. Cuando la DBP es moderada o grave el riesgo de malnutrición es mayor.

Las medidas encaminadas a garantizar una adecuada nutrición son:

- a) Alcanzar un aporte calórico de 120-160 Kcal/kg/d;
- b) Limitar el volumen a 130-150 mL/kg/d;
- c) Superar el aporte proteico de 3 g/kg/d;
- d) Suplementar parenteralmente vitamina A (5000 UI im 3 veces a la semana) a los RN MBPN, considerando la incidencia de DBP de la unidad neonatal;
- e) Incrementar el aporte calórico de grasas a expensas de reducir el de carbohidratos (el uso de triglicéridos de cadena media mejora la absorción intestinal pero incrementa la producción de CO₂ al metabolizarse);
- f) Asegurar el aporte de minerales (calcio y fósforo fundamentalmente) y vitamina D;

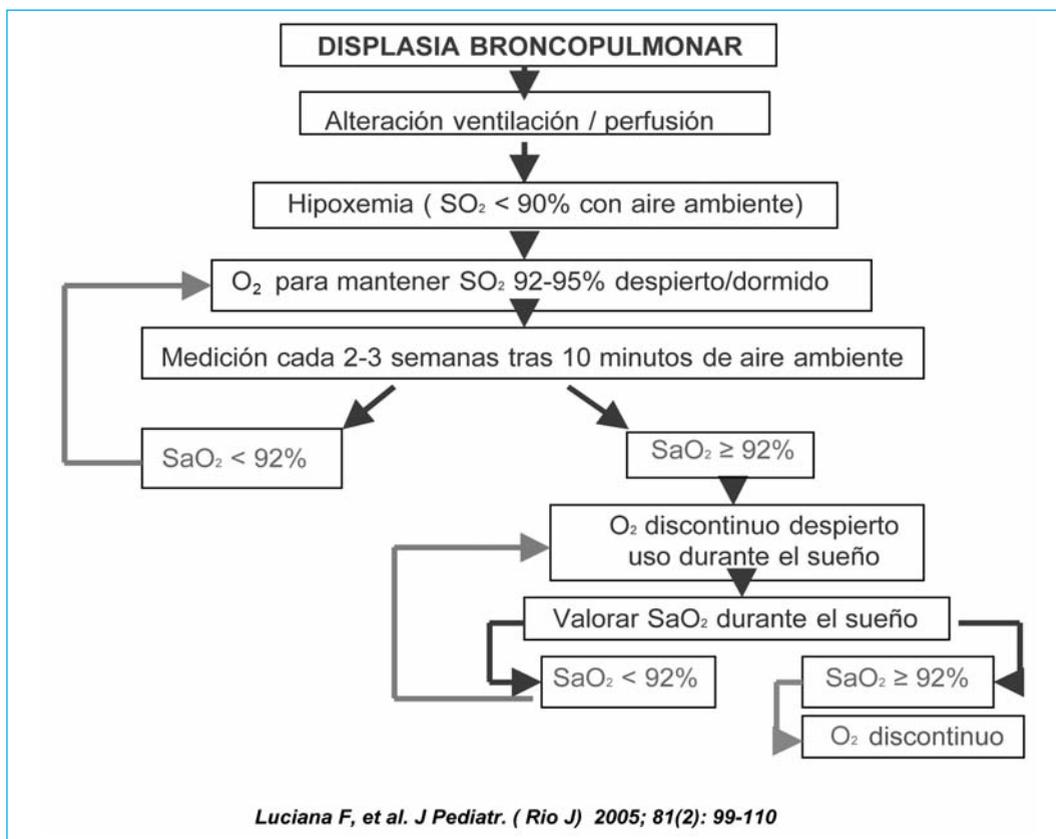


Figura 1. Algoritmo de tratamiento con oxígeno de la DBP

g) Adecuar la forma de administración (enteral continua, gastrostomía asociada a funduplicatura) a la gravedad de la insuficiencia respiratoria;

h) Suplementar las fórmulas de prematuros o la leche materna, así como incrementar la concentración de la fórmula para alcanzar los objetivos nutricionales.

La suplementación con vitamina E y selenio, pese a su poder antioxidante, no se ha asociado a una menor incidencia de DBP.

Corticosteroides sistémicos:

La dexametasona ha sido el corticosteroide sintético utilizado en la prevención y tratamiento de la DBP. Actúa aumentando la síntesis de surfactante y de enzimas antioxidantes, estabiliza las membranas celulares y lisosómicas, inhibe la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, disminuye el reclutamiento de polimorfonucleares en el pulmón, disminuye el edema y aumenta la actividad β -adrenérgica. Las posibles complicaciones incluyen hipertensión arterial, hiperglucemia, septicemia, miocardiopatía hipertrófica,

sangrado /perforación gastrointestinal, aumento de la proteólisis, disminución del crecimiento somático y pulmonar y alteraciones del neurodesarrollo^(23,24).

Debido al riesgo neurológico asociado al uso profiláctico o terapéutico de los corticoides sistémicos, se recomienda no utilizarlos precozmente, considerar su administración sólo en aquellos casos de niños dependientes del ventilador por DBP severa con $\text{FiO}_2 > 0,6$ y deterioro clínico no justificado por otra causa, administrando pautas cortas (3–5 días) y a dosis bajas, debiéndose solicitar a los padres consentimiento informado.

Medicación inhalada

La frecuencia y gravedad de los efectos adversos asociados al uso profiláctico y terapéutico de los corticoides sistémicos en la DBP ha motivado el ensayo de nuevas formas de administración con este doble fin. Por otro lado, el buen resultado de los corticoides inhalados en el tratamiento del asma crónica en niños y adultos ha sido un argumento para su aplicación en la DBP, cuyo componente inflamatorio guarda cierta similitud con el asma. El otro grupo farmacológico empleado por vía inhalada en el tratamiento de la DBP es el de los broncodilatadores⁽²⁷⁾.

Corticoides inhalados. El uso profiláctico no reduce el riesgo de DBP. Tampoco su administración a pacientes con DBP mejora la sintomatología o los resultados, aunque en los ventilados mecánicamente facilita la extubación.

Broncodilatadores inhalados. Los prematuros presentan hipertrofia de la musculatura lisa bronquial y bronquiolar, broncoconstricción que mejora con el tratamiento broncodilatador. Los broncodilatadores más empleados son el salbutamol en solución 0,5

% para nebulización o en aerosol presurizado y, en menor medida, el bromuro de ipratropio en solución para nebulización o en aerosol presurizado. No todos los pacientes responden al tratamiento, algunos de los cuales tienen una respuesta paradójica. La combinación de ambos fármacos parece tener, al igual que sucede en el niño con asma aguda, un efecto aditivo. El efecto dura entre 4 y 6 horas, lo que obliga a la administración repetida y, secundariamente, aumenta el riesgo de tolerancia que se asocia al tratamiento prolongado con beta estimulantes. Si bien el uso de broncodilatadores inhalados como tratamiento del broncoespasmo de la DBP establecida está avalado, los estudios sobre el poder preventivo de los broncodilatadores combinados con corticoides inhalados han sido negativos.

Diuréticos:

La DBP del prematuro se ve con frecuencia complicada por exceso de agua. El edema reduce la distensibilidad pulmonar e incrementa la resistencia de la vía aérea. El tratamiento con diuréticos puede acelerar su reabsorción, mejorar la distensibilidad pulmonar, disminuir la resistencia de la vía aérea e incrementar el flujo espiratorio⁽²⁸⁾.

Furosemida. Diurético de asa, de elección en el tratamiento de la DBP. Aumenta la excreción de Na, Cl, K, Ca y Mg; produce vasodilatación pulmonar y sistémica, facilita la secreción de surfactante, inhibe el transporte de cloro en el epitelio traqueo-bronquial, disminuye el edema y la hiperreactividad bronquial. Los efectos secundarios encontrados incluyen depleción de volumen, alcalosis, hiponatremia, hipokaliemia, depleción de cloro, hipercalcúria, colestiasis, osteopenia y ototoxicidad. Estaría indicada en aquellos prematuros con DBP esta-

blecida o en aumento con empeoramiento repentino por sobrecarga de volumen y para aumentar el aporte calórico debido a la restricción hídrica. La dosis utilizada sería 0.5–2.0 mg/kg/dosis cada 12 horas iv ó vo. Puede valorarse la posibilidad de administrarlo en días alternos durante cortos periodos de tiempo para disminuir las alteraciones metabólicas que se observan en los tratamientos crónicos. En tratamientos prolongados se precisa realizar controles hidroelectrolíticos y ecografías renales para detectar nefrocalcinosis. Los efectos a largo plazo no han sido bien establecidos.

Tiazidas y Espironolactonas. Diuréticos con acción en los segmentos distales del túbulo renal. Tienen un efecto menos potente que la furosemida. Entre las potenciales complicaciones, se han descrito hipovolemia, hiponatremia, hipokaliemia, hipocloremia, hiperuricemia y alcalosis metabólica, hiperfosfaturia e hipocalciuria o hipercalcemia. La hidroclorotiazida disminuye la excreción urinaria de calcio pudiéndose asociar a la furosemida para compensar este efecto. La espirolactona es un inhibidor competitivo de la aldosterona por lo que ahorra potasio y excreta sodio y cloro. La administración conjunta en prematuros mayores de 3 semanas con DBP mejora la distensibilidad pulmonar y reduce la necesidad de furosemida, pero existe escasa evidencia sobre su efecto en soporte ventilatorio, estancia hospitalaria y seguimiento a largo plazo.

La figura II muestra el algoritmo de tratamiento de la EPC en nuestro servicio y en la Tabla VI, las dosis.

Control de las infecciones:

Cualquier infección puede traer serias consecuencias en niños con DBP. Se recomienda hacer cultivos traqueales periódicamente

y vigilar los cambios en calidad y cantidad de las secreciones. Es importante distinguir entre colonización e infección por el riesgo de selección de la flora bacteriana y de infecciones fúngicas asociado al tratamiento antibiótico repetido innecesario.

Según las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Española de Pediatría, los prematuros deben iniciar el calendario de vacunación a los 2 meses de edad postnatal las siguientes vacunas: difteria, toxoide tetánico y Pertusis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo B conjugado, vacuna antineumocócica, poliovirus inactivado y meningococo C. La vacuna de la hepatitis B en hijos de madres seronegativas también debe retrasarse hasta que alcancen los 2000 gr. ó los 2 meses de edad postnatal.

Por el riesgo elevado de infecciones por virus respiratorio sincitial (VRS), se recomienda la profilaxis con anticuerpos monoclonales humanizados (Palivizumab)(29) a todos aquellos niños menores de 2 años con DBP que requieren tratamiento médico en los últimos 6 meses antes el inicio de la estación epidémica del VRS durante los dos primeros años de vida.

La tabla VII muestra las recomendaciones higiénicas para la prevención de infecciones respiratorias que se explican a la familia previamente al alta hospitalaria.

Control de la anemia:

Los pacientes con DBP suelen presentar anemia moderada. La administración de transfusiones está controvertida dado que los niveles de hemoglobina no parecen correlacionarse bien con el transporte sistémico de oxígeno y no predicen qué niños podrían beneficiarse fisiológicamente de las

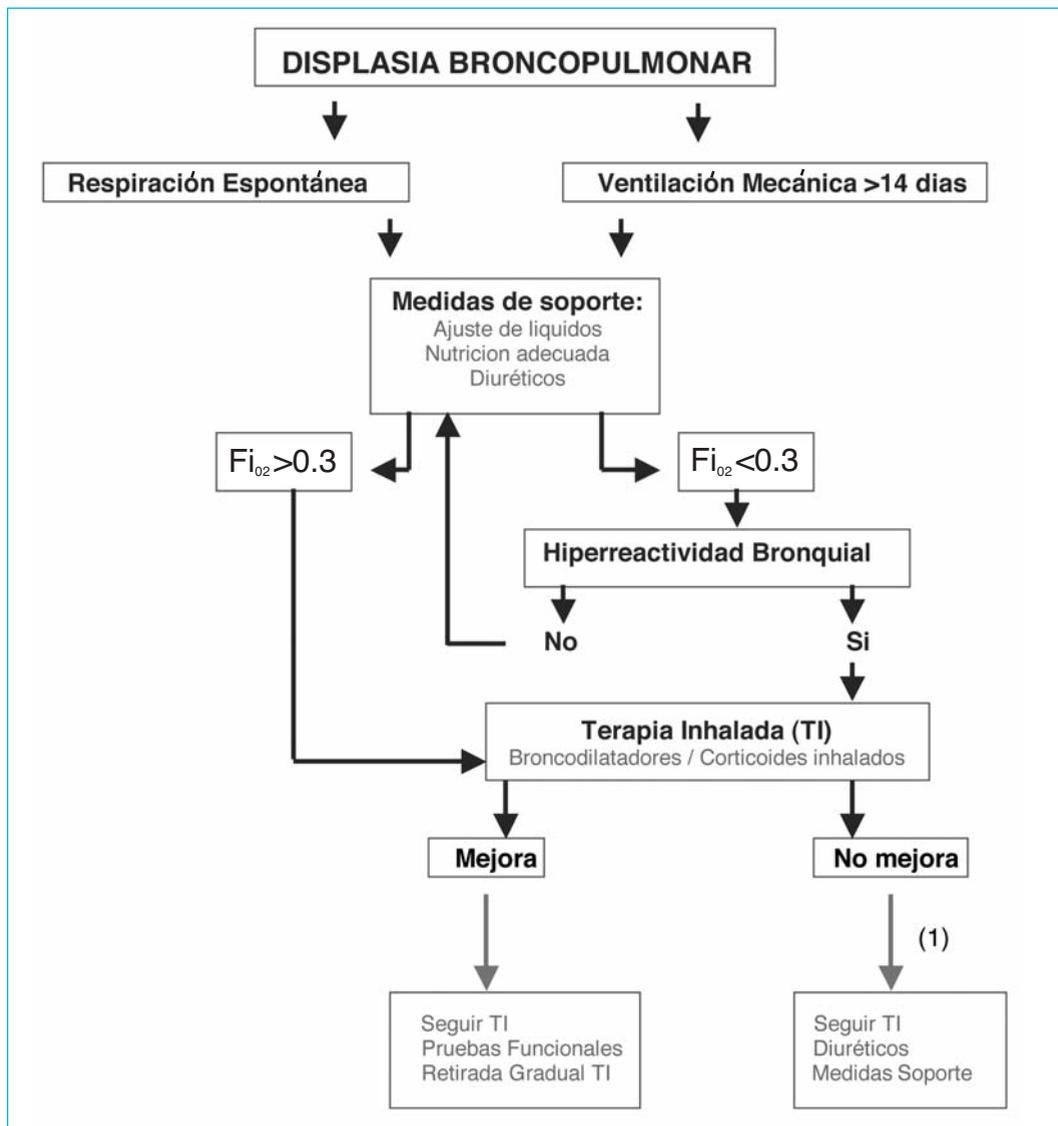


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la DBP en el S. Neonatología H. La Fe Valencia

transfusiones. Sin embargo, la situación clínica crítica en los primeros días de vida obliga a realizarlas, debiendo hacer esfuerzos por reducir el número de donantes con objeto de minimizar los riesgos. La administración

de eritropoyetina recombinante humana asociada a suplementos de hierro y vitaminas se muestra eficaz y disminuye el número de transfusiones

**Tabla VI. Tratamiento de la DBP. Terapia inhalada - Diuréticos.
S. Neonatología H. La Fe. Valencia**

TERAPIA INHALADA

Budesonida inhalada (BDI)

- Ventilación mecánica: 200 mcg/12 h. Cámara Aerochamber acoplada a bolsa
- Respiración espontánea: C. Aerochamber : BDI 100 mcg/12 h

Salbutamol + Bromuro de Ipratropio (SBI)

- Ventilación mecánica: C. Aerochamber acoplada a bolsa. 2-4 puff/4-6 h
- Respiración espontánea: C. Aerochamber: SBI 2-4 puff/4-6 h

DIURÉTICOS

- a) **Furosemiada** (iv-vo): 0.5-2 mgr/kg/dosis cada 12 horas
- b) **Tiazidas** (vo): 1-1.5 mgr/kg/dosis cada 12 horas
- c) **Espironolactonas** (vo): 1-1.5 mgr/kg/dosis cada 12 horas

Pauta S. Neonatología. Hospital "La Fe". Valencia

Tabla VII. Prevención de infecciones respiratorias

- Lavarse las manos frecuentemente cualquiera que toque al niño.
- Tirar pañuelos usados.
- Limpiar los juguetes del niño.
- Usar habitaciones separadas para el niño y sus hermanos.
- Evitar las guarderías y fiestas infantiles.
- Evitar que se acerquen personas resfriadas.
- Evitar ambientes con humo.
- Evitar espacios llenos de gente durante la temporada invernal.
- Si está indicada la gammaglobulina monoclonal específica anti-VRS (Synagis®). < 2a. con DBP que requieran tto en los últimos 6 meses antes del inicio de la estación epidémica. Administrarla correctamente
- Iniciar calendario de vacunación > 2000 gr. ó a los 2 meses de edad postnatal
- Recomendar la vacunación anti-neumocócica
- Recomendar la vacuna antigripal a partir del 6 mes
- Evitar ingresos programados para cirugía en los meses de otoño-invierno

COMPLICACIONES: (Tabla VIII)

CRITERIOS PARA EL ALTA HOSPITALARIA

El seguimiento clínico debe hacerse por un equipo multidisciplinar que incluya a neo-

natólogos y otras subespecialidades pediátricas: neumología, cardiología, oftalmología, neurología y otras según la patología y complicaciones acompañantes, además de fisioterapeutas, nutricionistas, asistentes sociales y representantes de equipos de terapia domiciliaria.

Tabla VIII. Complicaciones y manejo

Infecciosas - Bronquiolitis VRS - Sepsis	Profilaxis Palivizumab
Cardiovasculares - Hipertensión pulmonar – Cor pulmonale - Hipertensión arterial	Evaluación cardiológica Tratamiento farmacológico - Antagonistas del calcio: Nifedipino - Óxido nítrico inhalado - Inhibidores de la fosfodiesterasa: Sildenafil - análogos de prostaciclina: Epoprostenol - antagonistas de la endotelina 1: Bosentan, Sitaxentan
Trastornos hidroelectrolíticos	
Reflujo gastroesofágico	Tratamiento farmacológico: - Procinéticos: Domperidona - Inhibidor de la bomba de protones: Omeprazol Tratamiento quirúrgico
Obstrucción de la vía aérea superior: - Edema laríngeo - Estenosis subglótica - Traqueobroncomalacia	Evaluación ORL y tratamiento (láser, cirugía)
Renales Evaluación nefrológica	
Sensoriales - Hipoacusia - Retinopatía del prematuro	Evaluación y tratamiento - Audífono / Implante coclear - Láser
Neurológicas-desarrollo	Estimulación precoz-rehabilitación-apoyo educativo
Socioeconómicas Síndrome de muerte súbita	Apoyo social y económico Monitorización domiciliar

El alta hospitalaria debe ser planificada, garantizando la continuidad asistencial a través del contacto directo con el pediatra de atención primaria y la programación in-

dividualizada de las consultas de seguimiento por los especialistas competentes en la patología diagnosticada (Tabla IX).

Tabla IX. Criterios para el alta hospitalaria

- Ganancia ponderal satisfactoria
- Mantener SaO₂ estable alrededor de 95% ó posibilidad de reducir el flujo de O₂ en las últimas 2 semanas.
- Ausencia de episodios de apnea en las últimas 2 semanas
- Estabilidad de la función cardiovascular y no necesitar cambios de tratamiento en las últimas 2 semanas.
- Posibilidad de volver a valorar ambulatoriamente al paciente en las siguientes 48-72 horas.
- Demostración de la competencia de los padres en el cuidado del niño, control en el manejo de la oxigenoterapia y sondas nasogástricas.
- Adiestramiento de los padres en el conocimiento de signos de deterioro y cómo proceder en casos de urgencia.
- Contactar con la asistente social para visita domiciliaria en pacientes O₂ dependientes
- Educación a los padres: prevención de infecciones respiratorias

BIBLIOGRAFÍA

1. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:164-70
2. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 2008; 121:89-96.
3. Aly H. Is there a strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia? Absence of evidence is not evidence of absence. *Pediatrics* 2007; 119:818-20.
4. Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med* 2007; 35:305-13.
5. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003744
6. Acosta B, Morcillo F, Viudes A, Gasco B, Gonzalez C, Roques V, et al. [Neonatal colonization by *Ureaplasma urealyticum* and the development of bronchopulmonary dysplasia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17:493-7.
7. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE. Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1086-9.
8. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 2008; 121:89-96.
9. Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, Morcillo Sopena F, Fernandez Gilino C, Izquierdo Macian I, Gutierrez Laso A. [Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: review and meta-analysis]. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67:309-18.

10. Tammela OK, Lanning FP, Koivisto ME. The relationship of fluid restriction during the 1st month of life to the occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants: a 1-year radiological follow up. *Eur J Pediatr* 1992; 151:295-9.
11. Costarino AT Jr, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr* 1992; 120:99-106.
12. Claupe N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F508-12.
13. Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:142-4.
14. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003666
15. Singh J, Sinha SK, Clarke P, Byrne S, Donn SM. Mechanical ventilation of very low birth weight infants: is volume or pressure a better target variable? *J Pediatr* 2006; 149:308-13.
16. Van Meurs KP, Hintz SR, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, et al. Inhaled nitric oxide in infants >1500 g and <34 weeks gestation with severe respiratory failure. *J Perinatol* 2007; 27:347-52.
17. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res* 2007; 8:41
18. Merrill JD, Ballard RA. Pulmonary surfactant for neonatal respiratory disorders. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:149-54.
19. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003; 8:39-49.
20. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan H, et al. 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; 39:966-75.
21. JMarlow N, Greenough A, Peacock JL, Marston L, Limb ES, Johnson AH, et al. Randomised trial of high frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation in babies of gestational age 28 weeks or less: respiratory and neurological outcomes at 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F320-6.
22. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 7:1421-31.
23. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:179-84.
24. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357:1946-55.
25. Bancalari E, Wilson-Costello D, Iben SC. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America. *Early Hum Dev* 2005; 81:171-9.
26. Henderson G, Fahey T, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004696
27. Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:703-8.
28. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for

- preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001817
29. Figueras Aloy J, Quero J, Domenech E, Lopez Herrera MC, Izquierdo I, Losada A, et al. [Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infection]. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63:357-62.
 30. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PM, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:442-7.
 31. Perez Tarazona S, Lopez Andreu JA, Roques Serradilla JM. [Respiratory function and clinical outcome in infants after premature birth and chronic pulmonary disease]. *An Esp Pediatr* 1999; 51:175-80.