



FEDERACIÓN NACIONAL DE
NEONATOLOGÍA DE MÉXICO, A.C.
El neonato, nuestro compromiso

PAC[®]

NEONATOLOGÍA

5

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN NEONATOLOGÍA

Libro 5

Abordaje de problemas respiratorios

COORDINADOR

Dr. Javier Mancilla Ramírez

AUTORAS

Dra. Dina Villanueva García

Dra. Mónica Villa Guillén



World Association
of Perinatal Medicine



FEDERACIÓN NACIONAL DE
NEONATOLOGÍA DE MÉXICO, A.C.

PAC[®]

NEONATOLOGÍA

5

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN NEONATOLOGÍA

Libro 5

Abordaje de problemas respiratorios

COORDINADOR GENERAL Y COMPILADOR

Dr. Javier Mancilla Ramírez

COORDINADORES ADJUNTOS

Dr. Alfonso Gutiérrez Padilla

Dr. Isaac Estrada Ruelas

AUTORAS

Dra. Dina Villanueva García

Dra. Mónica Villa Guillén

COAUTORES

Dra. Daniela de la Rosa Zamboni

Dra. Noelia González Pacheco

Dra. Jéssica Haydee Guadarrama Orozco

Dr. Daniel Ibarra Ríos

Dr. Carlos López Candiani

Dr. Julio Martínez Burnes

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso

Dr. Daniel Mota Rojas

Dra. Cristina Ramos Navarro

Dra. Alma Rosa Sánchez de la Vega

Dr. Manuel Sánchez Luna

Dr. Raúl Villegas Silva

Inter sistemas
Inter sistemas
Inter sistemas
EDITORES

Copyright © 2020 / Intersistemas S.A. de C.V.

Diseñado y producido por:



Intersistemas, S.A. de C.V.

Aguilar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, Ciudad de México
Tel. (5255) 5520 2073
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

PAC® Neonatología 5 / Libro 5 / Abordaje de problemas respiratorios

Derechos reservados © 2020 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN 978-607-443-XXX-X

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:
info@cempro.org.mx

Cuidado de la edición: Dra. María del Carmen Ruíz Alcocer, Dr. Nilson Agustín Contreras Carreto

Coordinación de producción / Formación: LDG. Edgar Romero Escobar

Diseño de portada: LDG. Edgar Romero Escobar, Prof. CT Luis David Soriano Zavala

Editado en México



FEDERACIÓN NACIONAL DE
NEONATOLOGÍA DE MÉXICO, A.C.
El neonato, nuestro compromiso

MESA DIRECTIVA 2019-2021

PRESIDENTE

Dr. Isaac Estrada Ruelas

VICEPRESIDENTE

Dr. Moisés Quiles Corona

SECRETARIO

Dr. Lorenzo Osorno Covarrubias

TESORERO

Dr. Luis Manuel González Gómez

PROTESORERO

**Dr. Marco Antonio Hernández
Pérez**



CMCP
SECCIÓN NEONATOLOGÍA



**World Association
of Perinatal Medicine**

Autoras

Dra. Dina Villanueva García

- Médica Pediatra, Neonatóloga, Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) Universidad Nacional Autónoma de México
- Jefa de Servicio. Departamento de Neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Profesora Adjunta de la Especialización de Neonatología, HIMFG, Universidad Nacional Autónoma de México
- Académica Titular y Coordinadora de Educación a Distancia por la Academia Mexicana de Pediatría en CEMESATEL
- Fellowship en Investigación Neonatal. Boston, Mass, USA
- Socia activa de la Federación Nacional de Neonatología de México
- Certificada vigente en Pediatría y Neonatología

Dra. Mónica Villa Guillén

- Pediatra Neonatóloga, Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle
- Directora Médica, Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)
- Académica, Academia Mexicana de Pediatría
- Profesora titular de la materia de Pediatría, Universidad La Salle
- Ex presidenta de la Asociación de Médicos Neonatólogos del D.F. y Valle de México A.C.
- Vocal del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría sección Neonatología
- Certificada en Pediatría y en Neonatología

Coautores

Dra. Daniela de la Rosa Zamboni

- Internista Infectóloga
- Jefa de Departamento de Epidemiología Hospitalaria, HIMFG
- Maestría en Epidemiología, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London University
- Profesora titular del Diplomado virtual de epidemiología hospitalaria y control de infecciones
- Tutora en maestrías y doctorados de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México

- Vicepresidente de la Asociación Mexicana para el Estudio de las Infecciones Nosocomiales
- Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1
- Certificada en Infectología

Dra. Noelia González Pacheco

- Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid
- Título de Pediatría, especialidad de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
- Doctora en Medicina por la Universidad de Oviedo
- Médica adjunta en el Servicio de Neonatología en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
- Miembro numerario y del Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología
- Profesora Colaboradora de la Universidad Complutense de Madrid
- Miembro del Grupo de Investigación de fisiología respiratoria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dra. Jéssica Haydee Guadarrama Orozco

- Médica Pediatra. Hospital Infantil de México Federico Gómez Universidad Nacional Autónoma de México
- Jefa del Departamento de Cuidados Paliativos, HIMFG
- Presidenta del Comité de Bioética, HIMFG
- Maestría en Bioética y Derecho. Universidad de Barcelona, España
- Maestría en Cuidados Paliativos. Universidad de Valladolid. España
- Miembro de la Sociedad de Médicos, HIMFG
- Investigador en Ciencias Médicas nivel B
- Certificada en Pediatría

Dr. Daniel Ibarra Ríos

- Médico Pediatra, Neonatólogo
- Curso de Alta Especialidad en Calidad en la Atención Integral Pediátrica, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), HIMFG
- Jefe de Médicos Residentes, HIMFG
- Fellow Clínico en Ecocardiografía Funcional, Universidad de Toronto
- Miembro del Colaborativo Panamericano de Hemodinamia Neonatal
- Miembro de la American Society of Echocardiography
- Académico numerario, Academia Mexicana de Pediatría
- Adscrito al Departamento de Neonatología, HIMFG
- Socio activo de la Federación Nacional de Neonatología de México
- Certificado en Pediatría y Neonatología

Dr. Carlos López Candiani

- Pediatra Neonatólogo
- Maestro en Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
- Profesor titular de Pediatría, Universidad Anáhuac
- Profesor titular de Neonatología, UNAM

- Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría
- Miembro de la Asociación Médica del Instituto Nacional de Pediatría
- Miembro de la Asociación de Médicos Neonatólogos del D.F. y Valle de México
- Editor en Jefe del Acta Pediátrica de México
- Certificado en Pediatría y en Neonatología

Dr. Julio Martínez Burnes

- Doctorado en Patología, Universidad de Isla Príncipe Eduardo, Canadá
- Profesor de Tiempo Completo en Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Tamaulipas
- Miembro de la Academia Veterinaria Mexicana
- Miembro de la Sociedad Mexicana de Patólogos Veterinarios
- Investigador Nacional nivel 1 del CONACYT

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso

- Médica especialista en Genética Médica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
- Doctora en Genética, Universidad de Edimburgo, Escocia, Reino Unido
- Miembro de la Asociación Mexicana de Genética Humana
- Miembro de la Sociedad Médica del Hospital General de México
- Miembro de la American Society of Human Genetics
- Miembro de la European Society of Human Genetics
- Certificada por el Consejo Mexicano de Genética, A.C.
- Ex presidente del Consejo Mexicano de Genética, A.C.
- Socia numeraria de la Academia Mexicana de Pediatría A.C.
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel I

Dr. Daniel Mota Rojas

- Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud con especialidad en Neonatología en Modelos Animales. Universidad Autónoma Metropolitana (UAM)
- Comisionado del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la UAM
- Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias
- Miembro de la Academia Veterinaria Mexicana
- Investigador Nacional nivel 3 del CONACYT

Dra. Cristina Ramos Navarro

- Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid
- Título de Pediatra Neonatóloga, Hospital General de Móstoles
- Doctora en Medicina por la Universidad de Oviedo
- Médica adjunta en el Servicio de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón, Madrid
- Miembro numerario de la Sociedad Española de Neonatología
- Profesora Colaboradora de la Universidad Complutense de Madrid

- Secretaria Científica del Grupo GEIDIS (Grupo Español de Investigación en Displasia Broncopulmonar)
- Miembro del Grupo de Investigación de fisiología respiratoria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dra. Alma Rosa Sánchez de la Vega

- Pediatra y Neonatóloga
- Jefa de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) del Hospital General de Tampico Carlos Canseco
- Jefa del área de Pediatría y UCIN en Hospital Bene Tampico
- Profesora Titular del Curso de Residencia en Pediatría Médica del Hospital General de Tampico
- Coordinadora de eventos académicos, Federación Nacional de Neonatología de México
- Certificada en Pediatría y en Neonatología

Dr. Manuel Sánchez Luna

- Licenciado en Medicina y Cirugía, Universidad Complutense de Madrid
- Título de Pediatra Neonatólogo, Hospital La Paz Madrid
- Jefe de Servicio de Neonatología en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
- Profesor Titular de Pediatría. Universidad Complutense de Madrid
- Presidente de la Sociedad Española de Neonatología
- Ex Presidente de la UENPS (Union of European Neonatal and Perinatal Societies)
- Ex Presidente de la International Neonatology Association, INA
- Director del Grupo de Investigación en Displasia Broncopulmonar GEIDIS.
- Patrono de la Fundación IMAS. Instituto para la Mejora de la Asistencia Sanitaria.
- Miembro del grupo de trabajo de desarrollo del plan estratégico en Pediatría, Comunidad de Madrid
- Asesor en el Alto Comisionado de Naciones Unidas para los Derechos Humanos en la Infancia. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. UN, Geneva

Dr. Raúl Villegas Silva

- Pediatra Neonatólogo
- Jefe de Departamento de Neonatología, HIMFG
- Ex presidente de la Federación Nacional de Neonatología en México
- Ex presidente del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría Sección Neonatología
- Certificado en Pediatría Sección Neonatología
- Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría

Coordinador general y Compilador

Dr. Javier Mancilla Ramírez

- Médico Pediatra, Neonatólogo, Infectólogo
- Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas
- Director General de Calidad y Educación en Salud, Secretaría de Salud
- Investigador Nacional nivel 2 del Sistema Nacional de Investigadores
- Profesor Investigador Titular C, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional
- Profesor de Posgrado de Pediatría y Neonatología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México
- Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina
- Académico Honorario de la Academia Mexiquense de Medicina, A. C.
- Académico correspondiente de la Academia de Farmacia de Castilla y León, España (desde 2013)
- Académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Salamanca, España (desde 2006)
- Académico correspondiente extranjero de la Real Academia de Doctores de España (desde 2005)
- Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría (2017-2019)
- Presidente de la Federación Nacional de Neonatología de México (2011-2013)
- Presidente del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría, Sección Neonatología (2007-2009)
- Secretario Adjunto (2012-15) y Vocal del Comité de Educación de la World Association of Perinatal Medicine (2015-2020)
- Premio Doctor Miguel Otero Arce 2013, del Consejo de Salubridad General, México
- Premio Jalisco en Ciencias de la Salud, 2004

Coordinadores adjuntos

Dr. Alfonso Gutiérrez Padilla

- Pediatra Neonatólogo. Maestro en Salud Pública con especialidad en epidemiología. Investigador Nivel I. CONACYT. Director de Investigación, Secretaría de Salud, Jalisco

Dr. Isaac Estrada Ruelas

- Médico Pediatra - Neonatólogo
- Diplomado en Neurología Neonatal II, INPer; en Gerencia de Salud, ITAM; en Calidad como Sistema de Gestión, Universidad de Monterrey
- Maestría en Administración con Especialidad en Alta Dirección, Centro de Estudios de Posgrado, CETYS, Tijuana
- Coordinador Médico de Neonatología y Profesor Titular de Pediatría Médica. Hospital de Gineco-Obstetricia y Unidad de Medicina Familiar No. 7, IMSS, Tijuana, BC
- Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California
- Instructor Nacional de los Programas de Reanimación Neonatal y de Apoyo Ventilatorio Neonatal, CPAP

- Expresidente del Colegio de Pediatría de Baja California, Capítulo Tijuana y de la Asociación de Neonatología del Estado de Baja California
- Expresidente del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría, Sección Neonatología
- Presidente de la Federación Nacional de Neonatología de Mexico, A.C.
- Certificación vigente en Pediatría y Neonatología

Contenido

Prólogo.....	13
Capítulo 1. Genética y pulmón neonatal.....	15
Introducción.....	15
Displasia broncopulmonar.....	18
Alteraciones del factor surfactante.....	19
Desórdenes letales del desarrollo pulmonar.....	21
Conclusiones.....	23
Capítulo 2. Recomendaciones de uso de surfactante pulmonar en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.....	26
Introducción.....	26
Tipos de surfactantes.....	27
Estudios clínicos en dificultad respiratoria por prematuridad.....	28
Aplicación de surfactante.....	29
Conclusiones.....	31
Capítulo 3. Mecánica pulmonar y ventilación invasiva en el recién nacido prematuro ...	34
Introducción.....	34
Bases fisiológicas de la respiración en el recién nacido prematuro.....	34
Inicio de la respiración tras el nacimiento.....	34
Establecimiento del volumen pulmonar en el recién nacido prematuro.....	35
Componentes básicos de la mecánica pulmonar.....	36
Resistencia al flujo.....	36
Volúmenes pulmonares.....	37
Volumen pulmonar total.....	37
Volumen residual funcional.....	37
Volumen corriente.....	37
Volumen minuto.....	38
Espacio muerto.....	38
Características elásticas del pulmón neonatal.....	38
Elasticidad pulmonar.....	38
Constante de tiempo.....	40
Ventilación mecánica invasiva en el recién nacido prematuro.....	42
Ventilación sincronizada intermitente mandatoria (SIMV).....	42
Asistida/Controlada (A/C).....	43

Ventilación presión de soporte (PSV).....	44
Ventilación con volumen objetivo. Volumen Garantizado (VG).....	44
Ventilación de alta frecuencia oscilatoria en el recién nacido prematuro.....	46
Conclusiones	47
Capítulo 4. Nuevas perspectivas en displasia broncopulmonar	50
Introducción	50
Definición	51
Displasia broncopulmonar clásica y nueva	53
Incidencia	53
Fisiopatogenia	54
Etiología y factores de riesgo	56
Diagnóstico	58
Clínico	58
Radiológico.....	59
Displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar.....	60
Tratamiento	61
Oxígeno en casa.....	64
Conclusiones	66
Capítulo 5. Neumonía asociada con la atención de la salud en el recién nacido: un problema aún sin resolver	71
Introducción	71
Definición	71
Factores de riesgo	72
Factores no modificables.....	72
Factores de riesgo modificables.....	73
Otros factores de riesgo	74
Patogénesis/etiología	74
Diagnóstico	75
Signos y síntomas.....	75
Ultrasonido pulmonar	76
Tratamiento antibiótico	76
Prevención	77
Importancia de la higiene de manos en prevención de NAV.....	77
Lactancia materna.....	77
Extubación rápida.....	78
Paquetes preventivos para NAV en el neonato	78
Pronóstico	78
Costos	78
Conclusiones	79

Capítulo 6. Hipertensión arterial pulmonar neonatal.....	82
Introducción	82
Definición:	82
Epidemiología.....	83
Clasificación.....	84
Fisiopatología.....	84
Vía ON-GMP cíclico	86
Vía del AMP cíclico	86
Vía del Ácido araquidónico - Prostaciclina	86
Vía de las endotelinas	87
Vía de señalización RhoA/ROCK.....	87
Diagnóstico.....	87
Manifestaciones clínicas.....	87
Gasometría	87
Recomendaciones de monitorización EPPVDN	88
Radiología simple	88
Ultrasonido pulmonar (UP).....	88
Ecocardiograma.....	88
Tratamiento.....	94
Manejo en la sala de partos	94
Medidas de soporte	94
Manejo hemodinámico	94
Manejo ventilatorio	94
Surfactante	96
Vasodilatadores pulmonares	96
Pronóstico.....	103
Conclusiones.....	103
Capítulo 7. Infección por SARS CoV-2 en el recién nacido.....	109
Introducción	109
El agente.....	109
Mecanismos de transmisión.....	109
Cuadro clínico.....	110
Métodos de diagnóstico	111
Tratamiento específico	114
Cuidados en la reanimación neonatal de madres que se sospecha o se ha confirmado enfermedad por COVID-19	114
Manejo general.....	114
Prevención.....	116
Equipo de Protección Personal (EPP)	116
Cuidado que debe procurarse al personal de salud	117
Manejo de la familia	117

Conclusiones.....	118
Capítulo 8. Impacto de la investigación con modelo animal en el pulmón neonatal.....	122
Introducción	122
Hipertensión arterial pulmonar persistente neonatal. Hallazgos recientes en modelo animal	122
Tratamientos y hallazgos de la HPPN en modelos animales	123
Consideraciones finales.....	124
Displasia broncopulmonar. Hallazgos recientes en el modelo animal	124
Modelos animales usados para el estudio de la DBP	1253
Tratamientos utilizados para tratar DBP: hallazgos recientes	126
Consideraciones finales.....	127
Síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante en modelo animal.....	127
Etiología del SDR, basada en modelos animales.....	128
Surfactante	128
Terapia con surfactante.....	129
Modelos animales para estudiar SDR	129
Hallazgos científicos del síndrome de aspiración de meconio en modelos animales.....	130
Fisiopatología	130
Modelos Animales del SAM	131
Modelos animales para el estudio del efecto inflamatorio del meconio.....	132
Modelos animales para el estudio de tratamientos y manejo del SAM.....	134
Conclusiones.....	135
Evaluación	142

Prólogo

Abordaje de Problemas Respiratorios

La terapéutica neonatológica actual se sustenta en la toma de decisiones con base en la mejor evidencia científica. Este quinto libro de la Serie 5 del PAC-Neonatología conjunta las experiencias clínicas de sus autores y coautores, bajo una coordinación académica y editorial excelentes, que garantizan contenidos actualizados de la más alta calidad.

La prematuridad se asocia con morbilidad y mortalidad altas, debido a patología condicionada por la falta de madurez pulmonar, la cual es crucial para la supervivencia extrauterina. La regulación de la expresión génica es fundamental para el buen desarrollo pulmonar fetal; se ha descrito que hasta el 22 % de la mortalidad en las unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) se puede explicar por alteraciones cromosómicas y malformaciones congénitas. Así, los autores revisan en el capítulo inicial los aspectos genéticos y morfológicos más relevantes del desarrollo pulmonar y sus implicaciones patológicas durante el periodo neonatal.

El Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR) es causado por inmadurez estructural pulmonar y por insuficiente producción del surfactante pulmonar. El uso de surfactante pulmonar exógeno (SPE) junto con los corticoesteroides, ha cambiado de manera favorable el pronóstico de pacientes prematuros con SDR al acelerar la maduración prenatal pulmonar. En México, se encuentran disponibles diversos preparados comerciales de SPE que difieren en su composición y eficacia clínica. En cualquier caso, su uso se ha convertido en un tratamiento seguro en las fases de profilaxis y de rescate. Las recomendaciones de su manejo en prematuros con SDR se revisan en el segundo capítulo de este libro.

Para comprender mejor los conceptos relacionados con la asistencia ventilatoria y promover la reducción del daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica, se presentan y discuten en el tercer capítulo los aspectos fundamentales de la mecánica pulmonar y de la ventilación invasiva en el recién nacido prematuro.

Otro de los padecimientos con alta prevalencia en prematuros con muy bajo peso al nacer es la displasia broncopulmonar (DBP), la cual se revisa en el cuarto capítulo de este libro, donde se describen aspectos relacionados con su clasificación, diagnóstico y opciones actuales de tratamiento. No obstante los notables avances en Neonatología, la prevalencia de DBP sigue siendo alta y es una causa principal de mortalidad a largo plazo en neonatos pretérmino y con peso menor de 1500 g al nacer.

La Neumonía Asociada a la Ventilación (NAV) es una de las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) de mayor incidencia en las UCIN. Su frecuencia se asocia con el uso prolongado e inadecuado de

antibióticos de amplio espectro y al aumento de los días de estancia hospitalaria, lo que incrementa la mortalidad y los costos en salud. La alta prevalencia de NAV se asocia con la inmadurez del prematuro y su capacidad limitada de defensa ante las infecciones, el déficit cualitativo en la inmunidad de mucosas y parénquima pulmonar; así como la escasa inmunidad pasiva conferida por la madre, en especial en ausencia de alimentación con leche humana, comorbilidades como SDR, DBP y enterocolitis necrosante (ECN), además de deficientes medidas de prevención y dificultades diagnóstico-terapéuticas. Todos estos aspectos son tratados en el quinto capítulo.

Un reto clínico formidable para el neonatólogo es el diagnóstico y manejo de la Hipertensión Pulmonar Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN), padecimiento caracterizado por una presión media de la arteria pulmonar alta y una exposición prolongada del ventrículo derecho (VD) a una poscarga aumentada. La HPPN con frecuencia se encuentra asociada con el desarrollo de DBP. El sexto capítulo diserta sobre la HPPN, cuya base fisiopatológica es la alteración en la transición vascular de la circulación fetal a la neonatal. El médico tratante debe sospechar esta entidad cuando el recién nacido presente insuficiencia respiratoria e hipoxemia con altos requerimientos de FiO_2 y confirmarla con los estudios paraclínicos que apoyen el diagnóstico.

La COVID-19 (enfermedad infecciosa por coronavirus 2019) es causada por SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2) y se identificó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a esta enfermedad como pandemia. El primer caso de COVID-19 en México se confirmó en febrero de 2020, y en el mismo mes se identificó el primer caso de COVID-19 neonatal. Hasta la fecha, la información disponible de la enfermedad en neonatos no ha sido del todo concluyente debido a la gran heterogeneidad de los diversos estudios. Aún así, hasta el momento no se ha demostrado transmisión vertical al feto y el riesgo de transmisión horizontal de la madre al hijo parece ser similar al de

la población general. Por ello, las políticas de separación de la madre y contraindicar la lactancia materna exclusiva no tienen sustento científico; incluso, podrían ser más perjudiciales para el neonato, en especial el prematuro. Este tema de particular relevancia práctica para la neonatología mundial se desarrolla en el séptimo capítulo, profundizando en los aspectos epidemiológicos y clínicos en neonatos con COVID-19, así como en las recomendaciones para su diagnóstico y manejo integral.

La neonatología es una de las especialidades médicas con mayor producción científica, y el especialista de esta disciplina, consciente de la importancia de la investigación en la generación de conocimiento, apuesta por el desarrollo de habilidades de investigación para la formación integral de los recursos humanos en salud. En la actualidad, existen diversos modelos de investigación experimental en animales murinos, ovinos y lechones, los cuales se utilizan dependiendo del problema respiratorio a estudiar, del mecanismo fisiopatológico en estudio, de su costo, accesibilidad y reproducibilidad; aspectos que se exponen con amplitud en el octavo capítulo, con énfasis en el estudio de SDR, HPPN y DBP. Al tratarse de problemas respiratorios neonatales de gran prevalencia y con alta mortalidad, la investigación experimental en modelos animales es fundamental para extrapolar sus resultados a la práctica clínica.

Este libro refleja el esfuerzo y compromiso de los autores y coautores por promover una atención integral al neonato, con fundamento en la mejor evidencia científica, con calidad académica, seguridad clínica y una sólida visión ética centrada en el paciente.

Mi reconocimiento a los colegas de nuestra FNNM que generosamente colaboraron en esta obra de referencia de gran relevancia y pragmatismo en el contexto epidemiológico actual.

Dr. Javier Mancilla Ramírez

Coordinador General

PAC® Neonatología-5

Capítulo 1. Genética y pulmón neonatal

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso
Dra. Dina Villanueva García

INTRODUCCIÓN

El desarrollo pulmonar en el ser humano es un proceso complejo que involucra múltiples vías de señalización a lo largo de la vida fetal, que lo preparan para realizar una adecuada función respiratoria al nacimiento.¹ El desarrollo del pulmón requiere de la actividad de diversas moléculas que regulan los procesos celulares y que intervienen en la formación de los órganos y su maduración. El desarrollo del pulmón humano, al igual que lo observado en modelos animales de ratón, se caracteriza por fases que se dividen en cinco diferentes etapas: embrionaria, pseudoglandular, canalicular, sacular terminal y un estado alveolar final.^{2,3} La regulación precisa de la expresión de los genes que participan en el desarrollo pulmonar es importante para permitir que el pulmón se desarrolle de manera normal, por lo que las alteraciones durante etapas clave tendrán consecuencias para la salud.

Las enfermedades pulmonares en el recién nacido pueden ser abordadas desde diferentes aspectos, entre ellos su estudio en relación con la etiología, la cual en muchas ocasiones puede tener un origen genético. El avance en el conocimiento del desarrollo, la morfología y la fisiopatología pulmonar, por mencionar algunas áreas, así como el desarrollo tecnológico que incluye al análisis de modelos de otras especies como el ratón, ha sido constante en las últimas décadas.²

La genómica es la ciencia que se encarga del estudio y análisis de los genomas, que tiene el potencial de conocer los diagnósticos y tratamientos que pueden trasladarse a la aplicación en la actividad clínica habitual. El realizar pruebas diagnósticas para enfermedades monogénicas raras es una aplicación frecuente

de los análisis genéticos y genómicos, entre ellos por ejemplo, los análisis de secuenciación de genoma o de exoma completo, este último se refiere a la secuenciación específica de genes que codifican para proteínas.^{4,5}

La aplicación de técnicas de biología molecular, genéticas y genómicas ha tenido un gran impacto en el diagnóstico, la consideración de opciones terapéuticas y en el asesoramiento genético de muchas enfermedades pulmonares pediátricas.⁶ El campo de la neumología pediátrica cuenta ahora también con la posibilidad de realizar diagnósticos no invasivos en enfermedades genéticas pulmonares a través de técnicas moleculares.⁷

En el estudio de las enfermedades del pulmón se han considerado aspectos genéticos, genómicos (incluidas además otras ciencias ómicas) y epigenéticos.^{8,9} En un contexto general, la aplicación de los análisis genómicos considera la potencialidad de los estudios del tipo de la secuenciación de exoma o de genoma completo y que también permiten el análisis dirigido a varios genes o paneles de genes que son de interés para el diagnóstico de un paciente en particular.¹⁰

Se ha descrito que las alteraciones genéticas, tanto las cromosómicas como las monogénicas y las malformaciones congénitas, son una causa importante de mortalidad en unidades de cuidados intensivos neonatales; un estudio reciente identificó que se relacionaban hasta en un 22 % de estos casos.¹¹ Por lo anterior, se explica que una de las aplicaciones de interés de las técnicas de secuenciación genómica, sea el diagnóstico de pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos neonatales, con lo cual se espera

mejorar el cuidado de estos niños en el marco de una medicina de precisión o personalizada.^{10,12}

El uso de las técnicas de secuenciación de nueva generación permite diagnosticar diversas enfermedades sin la presencia de factores confusores, tales como el tener que considerar la edad de gestación al nacimiento o las alteraciones del estado metabólico del paciente. Existe la posibilidad de contar con datos de farmacogenómica que informarían sobre la selección y dosis de los fármacos y optimizar el tratamiento. Uno de los retos es la entrega de resultados en un tiempo prudente que permita que los hallazgos tengan impacto en la atención clínica; además se requiere de una adecuada interpretación de las variantes encontradas en el marco de un análisis bioinformático que puede identificar variantes patogénicas, no patogénicas o de significado incierto. Se insiste en los aspectos éticos y la importancia del asesoramiento genético, antes y durante el estudio, así como para cualquier duda que pudiera surgir.^{7,10,12,13}

Si bien, no siempre es posible establecer la causa de la enfermedad en todos los pacientes, la aplicación de las técnicas genómicas aporta información tanto en un aspecto amplio y general para determinar las causas de enfermedad y el impacto en la práctica clínica, así como el beneficio al paciente y a su familia para el diagnóstico, manejo y asesoramiento genético.^{6,9,11} El alcance de las técnicas de análisis genómico del tipo de secuenciación genómica aplicada en grupos de recién nacidos, se ejemplifica en el estudio llamado Secuenciación de Recién Nacidos en Medicina Genómica y Salud Pública (*Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health* o NSIGHT por sus siglas en inglés), del cual se desprende el proyecto llamado BabySeq, que consiste en un estudio piloto clínico que explora el impacto médico, de comportamiento y económico al realizar secuenciación genómica en grupos de recién nacidos sanos y aquellos que han sido admitidos en unidades de cuidados intensivos neonatales.¹³

Se estudiaron 159 recién nacidos en el proyecto BabySeq, se encontró que en la secuenciación genómica había un riesgo de presentación de enfermedad en la infancia en 15 (9.4 %) de ellos, ninguno de los riesgos de enfermedad fue anticipado con base en la historia familiar. El análisis también reveló el diagnóstico de enfermedades con presentación más tardía en las que podrían tomarse medidas de tratamiento o preventivas, en 3 de 85 (3.5 %) recién nacidos cuyos padres estuvieron de acuerdo en recibir esta información. Se identificó un estatus de portador para enfermedades recesivas en el 88 % y para variantes farmacogenómicas en el 5 % de los recién nacidos.¹³

Estos resultados sugieren que la secuenciación genómica puede identificar riesgos y estados de portador para un rango amplio de enfermedades que no se detectan por medio de los estudios de tamiz neonatal actual habituales o con la historia clínica familiar, así mismo, que la interpretación de los resultados puede beneficiarse de las pruebas de los padres. Un aspecto observado en este estudio es el marco de referencia temporal y el estado del conocimiento del genoma, en donde variantes de significado incierto podrían en un futuro ser clasificadas como patogénicas o por el contrario, no tener relevancia clínica.¹³ Otro evento importante es que los datos obtenidos en estos estudios podrían volver a evaluarse conforme los pacientes crecen, ya que nuevos datos clínicos podrían presentarse con el paso del tiempo; esto es particularmente relevante para aquellos pacientes con enfermedades que se sospecha tengan etiología genética y en quienes el análisis inicial no sugirió un diagnóstico.¹⁴

Aunque los estudios moleculares demuestran un impacto relevante, la historia y las características clínicas de cada paciente, serán el fundamento más importante para determinar con base en un diagnóstico clínico de sospecha o de certeza, la orientación y el tipo de los estudios que se requieren para su abordaje integral. Además, se debe garantizar que estos análisis sean los adecuados para proporcionar la información

que se requiere para establecer el diagnóstico o el manejo en cada caso particular; que sean realizados con calidad y eficiencia por laboratorios certificados y que sean interpretados correctamente por médicos entrenados y certificados para ello, como es el caso de los médicos genetistas. La indicación de los estudios mencionados puede tener limitaciones técnicas y existen además implicaciones éticas en la realización de algunos de estos análisis (como los estudios de tipo de secuenciación del genoma completo) y para resaltar la importancia de la colaboración multidisciplinaria en el abordaje de los pacientes.⁶

En un paciente con enfermedad pulmonar de etiología genética, como en todo paciente en que se sospeche una enfermedad genética, los antecedentes heredofamiliares serán de gran importancia, por ejemplo, para orientar si se trata de una enfermedad monogénica con un patrón de herencia identificable en el árbol genealógico. Así habrá padecimientos con un patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al cromosoma X dominante, recesivo o mitocondrial, en las que la forma de herencia puede contribuir a determinar el diagnóstico. Sin embargo, en algunas ocasiones estas enfermedades pueden presentarse como eventos *de novo*, o como mutaciones esporádicas, por lo que no encontrar un patrón de herencia definido en la historia familiar, no necesariamente descarta que se trate de una enfermedad genética.^{6,7}

Un ejemplo de los avances logrados en el estudio de las enfermedades que afectan el pulmón y que refleja la importancia de la relación fenotipo-genotipo, la integración de la clínica con las bases etiológicas genéticas y la aplicación de técnicas de análisis molecular, es la fibrosis quística (FQ, MIM 219700). El patrón de herencia de la FQ es autosómico recesivo, esta enfermedad es causada por variantes patogénicas en el gen *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (o *CFTR* por sus siglas en inglés, MIM 602421). Se han identificado más de 2 000 variantes patogénicas

en *CFTR*, entre ellas F508del que es la más común y está presente en el 70 % de los pacientes.¹⁵

Las características del efecto de la alteración en el gen *CFTR* contribuyen a la variación en la gravedad de la enfermedad. También se han estudiado otros factores genéticos y ambientales que serían importantes para la variabilidad fenotípica, entre ellos los llamados genes modificadores.^{15,17} Se han propuesto genes candidatos cuyas variantes modificarían algunas características de la FQ; un ejemplo es el gen *SLC6A14*, que es un candidato para modificar la gravedad de la función pulmonar (y también para la edad de la primera infección para *Pseudomonas aeruginosa* y para obstrucción intestinal neonatal), lo que refleja el grado de complejidad que puede tener esta enfermedad.^{15,18} Para el tratamiento de la FQ se estudian opciones terapéuticas para las que es fundamental tomar en consideración el tipo de variante patogénica que causa la enfermedad.¹⁵⁻¹⁷

El estudio de la FQ se ha enriquecido con la información obtenida de estudios realizados para el análisis de las células pulmonares, entre ellos la secuenciación de RNA de una sola célula (o scRNA-seq por sus siglas en inglés). Esta técnica permite la descripción de la heterogeneidad transcripcional de las poblaciones celulares.¹⁹ Un ejemplo de la aplicación de la técnica de scRNA-seq que es relevante para entender diversos aspectos de la patología pulmonar, es la identificación en estudios realizados en células epiteliales de tráquea de ratones y en células de epitelio bronquial humano del ionocito, un tipo de célula epitelial en la pared de las vías aéreas.^{20,21} Este tipo celular coexpresa el gen *FOXI1*, a múltiples subunidades de V-ATPasa y a *CFTR*,²¹ esta última característica parecería sugerir que los ionocitos pulmonares tienen un papel crítico en la biología y la patología de la FQ, para lo que se requieren más estudios al respecto.¹⁹⁻²¹

La evaluación de los pacientes neonatales con enfermedad pulmonar debe considerar también si se trata de una enfermedad aislada o si la alteración pulmonar

es parte de las manifestaciones clínicas de un síndrome o enfermedad determinada. En el abordaje integral de los pacientes con patología pulmonar y según sean las manifestaciones clínicas del efecto o dato clínico más relevante, es importante considerar los diagnósticos diferenciales, entre ellos algunas enfermedades monogénicas. En un paciente con datos de dificultad respiratoria del recién nacido, la alteración entre sus causas, puede relacionarse con deficiencia de surfactante o con displasia capilar alveolar, entre otros diagnósticos. La presencia de bronquiectasias podría orientar a descartar FQ, discinesia ciliar primaria o síndrome de Marfan, entre otras consideraciones.⁶

El espectro de opciones de estudios de laboratorio es muy amplio, pero se insiste en que su indicación debe estar orientada en las características de cada caso en particular y puede ser un cariotipo con bandas GTG para descartar una patología cromosómica, el uso de microarreglos o estudios del tipo de MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*, por sus siglas en inglés) para descartar síndromes de microdelección como el asociado con la presentación del síndrome velocardiofacial o delección 22q11.2, indicar estudios de exoma o de genoma completo.^{9,22} Las enfermedades pulmonares pediátricas con base genética son varias y si bien podrían no ser de las causas más frecuentes en la atención de los neonatos, es necesario tener en mente sus manifestaciones clínicas para considerar esos diagnósticos en el abordaje integral. Así, a partir de los datos clínicos de relevancia en un neonato en quien no puede establecerse con claridad un diagnóstico o identificar una circunstancia que explique la presencia de la enfermedad, es de interés el considerar otras etiologías, entre ellas las genéticas. Algunas de las alteraciones que tienen que ver con este tipo de padecimientos son por ejemplo las alteraciones del tipo de dificultad respiratoria aguda del recién nacido, desórdenes del factor surfactante, bronquiectasias, alteraciones de la vasculatura pulmonar, neumotórax, o displasia broncopulmonar, por mencionar algunos.²²

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Se considera que el nacimiento pretérmino es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años de edad, el 10.6 % de los recién nacidos vivos son categorizados como pretérmino al ser menores de 37 semanas de gestación y algunos de ellos, particularmente los nacidos a las 32 semanas de gestación o antes, desarrollarán displasia broncopulmonar (DBP).^{23,24} La DBP es una enfermedad de etiología multifactorial y fenotipo clínico muy variable, que se ha asociado con la presentación de secuelas en el largo plazo que incluyen las alteraciones del neurodesarrollo y un riesgo incrementado de enfermedades pulmonares crónicas, también se ha sugerido que incrementa la predisposición a desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{9,25,26}

La DBP es una enfermedad compleja que resulta de la acción de factores del desarrollo, factores ambientales como altos niveles de exposición a oxígeno, ventilación mecánica o infecciones repetidas, así como a factores genéticos. Diversos estudios de concordancia en gemelos demostraron un alto porcentaje de participación de los factores genéticos en el desarrollo de DBP. La relevancia de estos factores se ha indagado en diferentes proyectos y se ha investigado la participación de diversos genes.²⁷ Otro de los proyectos de estudio es el llamado *The Prematurity and Respiratory Outcomes Program* (PROP, por sus siglas en inglés), mediante el análisis de secuenciación exómica.^{26,28} Este estudio identificó genes con variantes únicas en pacientes pretérmino afectados con DBP y genes con variantes únicas relacionadas con individuos pretérmino no afectados. Los resultados muestran la posibilidad de que los genes identificados sean candidatos a participar en la susceptibilidad o en la resistencia al desarrollo de enfermedad pulmonar en pacientes pretérmino; sin embargo, se requiere de más estudios para explorar estas posibilidades.

Es importante considerar que se han realizado diversas investigaciones con relación a DBP utilizando

por ejemplo, técnicas de estudios de asociación de genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés). En uno de los estudios se identificó a un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) en el gen *SPOCK2*, no obstante, este resultado no pudo ser replicado en otras investigaciones por GWAS. Otros protocolos de exoma tampoco han podido identificar variantes genéticas raras en pacientes con fenotipos extremos de DBP, lo que refleja el reto de definir aspectos etiológicos genéticos en una enfermedad tan compleja cuya susceptibilidad posiblemente sea de naturaleza poligénica.²⁹

La DBP ha tratado de encontrar su asociación a biomarcadores y otros abordajes dentro de las ciencias ómicas como el determinar sus aspectos proteómicos, metabolómicos y del microbioma, que podrían tener relevancia en el diagnóstico y la terapéutica; sin embargo, son necesarios más estudios en estos campos.⁹ Otro aspecto interesante en el estudio de la DBP son los cambios epigenéticos, pues se han determinado cambios en la metilación del DNA entre el pulmón humano pretérmino y a término, pero no está clara su relación con la presentación de esta enfermedad. Ha llamado la atención que niños pretérmino que desarrollaron DBP tienen una expresión génica diferencial en las vías de remodelación de la cromatina en las muestras de cordón umbilical en comparación con los pretérmino que no desarrollaron DBP.²⁴

La evidencia clínica ha indicado que hay una declinación en algunos adultos supervivientes de DBP, se ha especulado que la resolución de las alteraciones en estados tempranos de desarrollo del pulmón humano podría dejar algunas marcas que influyen en las actividades respiratorias y la patogénesis molecular de las enfermedades pulmonares de manera más tardía en la vida. Si bien los mecanismos moleculares no son claros, se ha propuesto el estudiar el papel de los miRNA en vías de señalización que podrían participar en el desarrollo de enfermedades.³

ALTERACIONES DEL FACTOR SURFACTANTE

Las enfermedades pulmonares intersticiales en niños representan una amplia gama de entidades clínicas, el grupo con mejor descripción molecular es el de las alteraciones por disfunción del surfactante.³⁰ Los desórdenes del metabolismo del surfactante resultan en un espectro de enfermedades que van desde la insuficiencia respiratoria neonatal a la presentación de la fibrosis pulmonar en el adulto. Los diagnósticos histopatológicos asociados con las alteraciones del surfactante incluyen a la proteinosis alveolar pulmonar y a la neumonía intersticial descamativa, por citar algunos ejemplos. Estas variaciones en su presentación demuestran que las variantes patogénicas en diferentes genes pueden manifestarse con fenotipos clínicos o histopatológicos muy parecidos y que mutaciones en el mismo gen tienen variabilidad de expresión incluso en la misma familia, por lo que se sugiere que el genoma del paciente y los factores ambientales tienen un papel importante en la presentación de esta enfermedad.⁷

El factor surfactante es una mezcla compleja de fosfolípidos, principalmente fosfatidilcolina y las proteínas surfactantes SP-A, SP-B, SP-C y SP-D que definen la estructura física, función y metabolismo del surfactante en el alveolo.²³ Los fosfolípidos corresponden a un 80 % de sus componentes, lípidos neutros (principalmente colesterol en un 10 %) y los dos péptidos hidrofóbicos de 1 a 2 % que son las proteínas surfactantes B y C.³¹ El surfactante es producido por el neumocito tipo II y es esencial para reducir la tensión superficial en la interfase aire-líquido pulmonar.

Una de las manifestaciones clínicas de las alteraciones del surfactante es la dificultad respiratoria aguda, y una vez que se han descartado otras causas, la etiología genética incluye el considerar deficiencias del surfactante tales como alteraciones de la proteína surfactante B (SP-B, por sus siglas en inglés), la protei-

na surfactante C (SP-C, por sus siglas en inglés) y en el gen *ATP-binding cassette subfamily A member 3* o *ABCA3*. Las mutaciones en los genes *ABCA3* y *SFTPB* tienen una presentación autosómica recesiva, mientras que las observadas en *SFTPC* tienen un patrón de herencia autosómico dominante.²² Se han descrito múltiples mutaciones que causan alteraciones del surfactante, al menos 40 mutaciones diferentes han sido observadas para el surfactante B y C y más de 150 para el gen *ABCA3*.³²

La alteración en la proteína surfactante *ABCA3* es una condición que resulta de la pérdida de la función del transportador de fosfolípidos involucrado con el surfactante pulmonar. *ABCA3* transporta los fosfolípidos del surfactante a organelos secretores especializados llamados cuerpos laminares.^{33,34} *ABCA3* es una proteína de 1704 aminoácidos que se expresa predominantemente en el tejido pulmonar.³⁰ Una característica de las mutaciones en el gen *ABCA3* es que en las biopsias pulmonares se describió la presencia de cuerpos laminares densos anormales. Las mutaciones en el gen *ABCA3* que ocasionan la ausencia de la producción de la proteína se asocian con una presentación mucho más grave con trasplante pulmonar o muerte en el primer año de vida, mientras que otros tipos de mutaciones dan una presentación clínica variable.^{22,30} De hecho se han descrito dos fenotipos mayores: pacientes que han presentado mutaciones asociadas con letalidad temprana y que fallecen en los primeros seis meses de vida o antes de los 5 años de edad, y otro grupo de pacientes que tiene una supervivencia más prolongada.³⁰

La evolución para pacientes con variantes de *ABCA3* que causan una disrupción no bien determinada de la función de la proteína como por ejemplo de sentido equivocado, o alteraciones del procesamiento (*splicing*), la interpretación también se complica por el hecho de que las mutaciones pueden ser específicas a un paciente en particular, o incluso se ha reportado un paciente heterocigoto compuesto.³¹

En relación con los pacientes que presentan mutaciones en el gen *SFTPB* que codifica a la proteína B del surfactante, esta deficiencia de proteína B fue descrita en 1993, el curso clínico se parece al de pacientes con mutaciones en *ABC3A* con insuficiencia respiratoria aguda y muerte en el periodo neonatal. Una diferencia es que en la biopsia de estos pacientes no hay cuerpos laminares en el análisis con microscopía electrónica.^{22,32}

El gen *SFTPC* codifica a la proteína C surfactante y se asocia con herencia autosómica dominante con gravedad variable y penetrancia reducida. Los pacientes con mutaciones pueden tener dificultad respiratoria aguda, pero se presentan más frecuentemente con enfermedad intersticial pulmonar a diferentes edades, los cuerpos laminares pueden ser normales o desorganizados. La mayoría de los cambios ocurren *de novo* pero otros son heredados de un padre no afectado o moderadamente afectado.^{22,30}

Otro gen de interés es *NKX-2-1* que codifica al Thyroid Transcription Factor 1, el cual es importante en la expresión génica para proteínas surfactantes.³⁵ Al igual que *ABCA3*, mutaciones en este gen pueden causar disfunción del surfactante y cuerpos laminares pequeños y desorganizados. Este gen también se asocia con la enfermedad de cerebropulmón-tiroides.²²

El Factor de Crecimiento Epidérmico o Epitelial (EGF, por sus siglas en inglés) es un factor polipeptídico de 6-kDa que participa en la regulación del crecimiento y el desarrollo de muchos sistemas orgánicos, incluido el pulmón fetal. El EGF acelera la maduración del pulmón fetal, evaluada *in vivo* por alteraciones en la estructura y función pulmonar, y tanto *in vivo* como *in vitro* por aumento de la síntesis de fosfolípidos y proteínas asociadas con el surfactante. En el año 2000 Villanueva y colaboradores³⁶ investigaron si los efectos del EGF en el desarrollo de la síntesis del surfactante estaban relacionados con los efectos en la

expresión del receptor del EGF (EGF-R), en cultivos de pulmón fetal de modelo animal (conejos- Nueva Zelanda) diferenciando por sexo y días de gestación 21 y 24 (término = 31 días) se dividieron los cultivos como control y tratamiento (se adicionó EGF, 10 ng/mL). A los 3, 5 y 7 días de iniciar el cultivo de las muestras, midieron la unión específica del EGF-R. Observaron efectos significativos del género fetal ($P = 0.0003$), el tiempo en el cultivo ($P = 0.01$), y el tratamiento con EGF ($P = 0.0003$) en la unión específica del EGF. En los cultivos de control a partir de los días 21 y 24 (tanto para género masculino como femenino), la unión específica del EGF tendió a disminuir con el tiempo de cultivo. Concluyeron que la exposición al EGF afecta el desarrollo de la unión específica del EGF durante el desarrollo pulmonar fetal del conejo. Esto ocurre *in vitro* con un patrón consistente de los efectos específicos del EGF sobre el género y el desarrollo sobre el inicio de la síntesis del surfactante. Los autores especularon que el desarrollo de la síntesis de surfactante en el pulmón fetal puede ser controlado por cambios en la expresión de EGF-R en el pulmón en desarrollo.

La proteína cinasa C (PKC) se activa por fosforilación en los residuos de serina/treonina y al activarse se traslada a la membrana donde puede jugar un papel importante en la producción de factor surfactante. En 2017 Villanueva y colaboradores,³⁷ estudiaron si las isoformas específicas de la PKC se expresaban y activaban por el EGF y el factor de crecimiento transformador α (TGF- α en los fibroblastos pulmonares fetales (ratas- Sprague-Dawley). Los autores primero investigaron que isoformas de PKC tenían mayor expresión en fibroblastos pulmonares fetales. De ellas, 4 tuvieron mayor expresión en día (d) 19 de la gestación, se decidió centrar el estudio en la PKC α debido a su patrón de expresión del desarrollo. Se observó que la inmunolocalización de la PKC α en los fibroblastos pulmonares fetales d17, d19 y d21 fue similar al EGF-R. La expresión de la PKC α disminuyó con la maduración del pulmón. El EGF, pero no el TGF α , es-

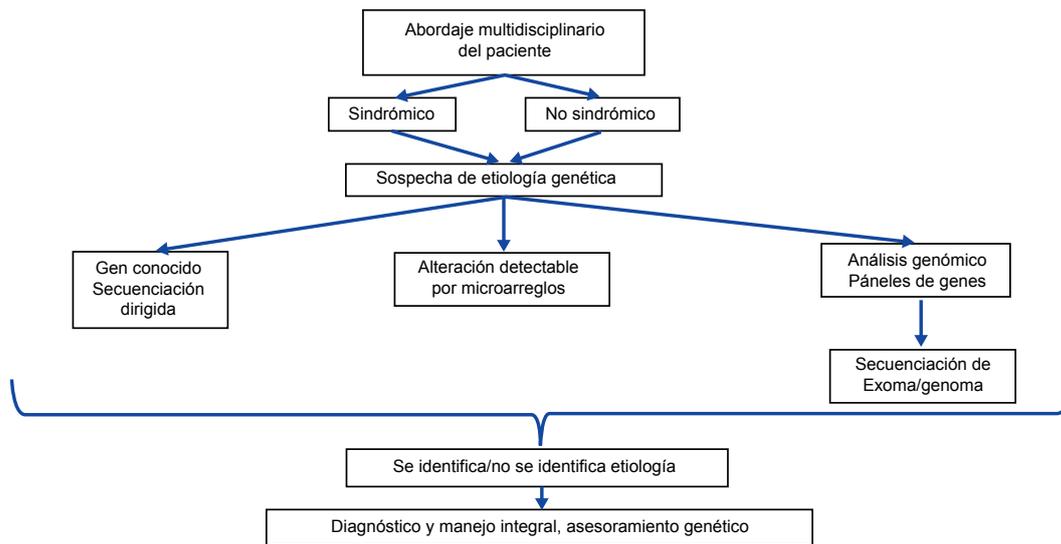
timuló la activación de la PKC α y la translocación a la membrana.

DESÓRDENES LETALES DEL DESARROLLO PULMONAR

La clasificación de enfermedades difusas pulmonares en la infancia detalla un grupo específico de desórdenes del desarrollo o displasias primarias del pulmón que parecerían ser diferentes de otras formas de hipoplasia pulmonar. Entre ellas la displasia capilar alveolar con mal alineamiento de las venas pulmonares (*alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins*, ACDMPV, por sus siglas en inglés), la displasia acinar y la displasia congénita alveolar. Un reto diagnóstico de estas enfermedades es el espectro histopatológico que se presenta como un continuo entre ellas. Niños con displasia capilar alveolar con ACDMPV presentan alteraciones del gen *FOXF1*, así como la participación de variantes regulatorias no codificantes. Las bases de la displasia acinar y de la displasia alveolar congénita están bajo estudio, en particular de la vía de señalización epitelial-mesenquimal TBX4-FGF10-FGFR2.³⁸

TBX4 corresponde al *T-box transcription factor TBX4*, y *FGF10* es el *fibroblast growth factor 10*. Pacientes con variantes en *TBX4* tienden a presentar más el espectro de displasia acinar y pacientes con variantes en *FGF10* tienden a presentar el espectro de displasia alveolar congénita. Estudios moleculares realizados en los pacientes con displasia capilar alveolar con mal alineamiento de las venas pulmonares identificaron alteraciones en *FOXF1* en el 90 % de los pacientes, y en el 65 % con displasia acinar, displasia alveolar congénita o con hipoplasia pulmonar primaria inespecífica, se han identificado mutaciones en *TBX4* en el 45 % o en *FGFR10/FGFR2* en el 20 %.¹

Como se ha descrito, existe un número creciente de enfermedades pulmonares pediátricas para las que



F1 Propuesta para el abordaje con estudios moleculares de pacientes con patología pulmonar con posible etiología genética.

Fuente: Modificado de:

Vincent M, Karolak JA, Deutsch G, Gambin T, Popek E, Isidor B, et al. Clinical, Histopathological, and Molecular Diagnostics in Lethal Lung Developmental Disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:1093-101. doi: 10.1164/rccm.201903-0495TR

Yonker LM, Hawley MH, Moschovis PP, Lu M, Kinane TB. Recognizing genetic disease: A key aspect of pediatric pulmonary care. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:1794-809. doi:10.1002/ppul.24706. PMID:32533909

se están esclareciendo las causas y la importancia que en ellas tienen los factores genéticos. En el caso de la ACDMPV para pacientes en quienes se sospeche este diagnóstico puede ofrecerse secuenciación del gen *FOXF1*, si esta fuera negativa se puede intentar con otros estudios como el análisis de hibridación genómica comparativa para el locus de *FOXF1* en el cromosoma 16, si resulta negativa podría considerarse la aplicación de técnicas de exoma o genoma completo e incluir el análisis de otros genes.¹ Lo anterior es un ejemplo de la aplicación de las diferentes técnicas moleculares en la práctica clínica. Se propone el abordaje en sospecha de patología pulmonar con posible etiología génica (Figura 1). Propuesta para el abordaje con estudios moleculares de pacientes con patología pulmonar con posible etiología genética). El estudio de estos campos continúa en relación con las moléculas

que intervienen en el desarrollo pulmonar, entre ellas los miRNA, y su asociación con patología, un ejemplo de este tipo de moléculas identificadas en el desarrollo del pulmón es miR-142-3p que regula la proliferación y la diferenciación de los progenitores del mesénquima en los pulmones embrionarios en el ratón.³

El análisis de la patología pulmonar ha buscado también la aplicación de nuevas opciones terapéuticas. Una de ellas es la terapia celular, técnicas que se encuentran bajo estudio y que se han revisado, como ejemplo las células madre mesenquimales para tratar enfermedades pulmonares que está bajo análisis en modelos de displasia broncopulmonar en ratones.³⁹ Otro aspecto bajo estudio es la terapia génica, en la que se busca una cura para las enfermedades genéticas, si bien las mutaciones están en todas las

células, la patología de la enfermedad se manifiesta en particular en ciertos tejidos y órganos. En el caso de las enfermedades pulmonares, se ha propuesto un mecanismo en que se administraría de manera inhalada, si bien es una opción interesante, falta conocimiento para entender las barreras biológicas que tendrían que sortearse; sin embargo, la terapia génica no deja de ser una opción promisoriosa para el tratamiento de los pacientes con diferentes enfermedades pulmonares.^{40,41}

Para atender a las diferentes enfermedades pulmonares se requiere saber más acerca de las diversas vías de señalización del pulmón y de los factores de transcripción que intervienen en su desarrollo, contar con las herramientas necesarias para estudiarlas y poner esta información en contexto, en especial cuando se considera determinar la función normal de un gen y como sus alteraciones impactan en el fenotipo de diferentes enfermedades.⁴²

Como última consideración, al momento de realizar esta revisión nos encontramos en la pandemia por el virus SARS-CoV-2 que causa la enfermedad COVID-19, entre sus efectos está la afectación pulmonar. Esta enfermedad desconocida hasta hace unos meses ha representado un reto en muchos aspectos. Se realizan investigaciones en diferentes campos, si bien habrá que esperar a tener resultados definitivos, una de las áreas de análisis corresponde al área de las características genéticas utilizando tecnologías como algunas de las comentadas en este capítulo.⁴³

CONCLUSIONES

El desarrollo pulmonar en el ser humano es un proceso complejo que requiere de diversas moléculas que regulan los procesos celulares. La regulación precisa de la expresión de los genes que participan en el desarrollo pulmonar permite que el pulmón se desarrolle de manera normal, y las alteraciones durante etapas

clave tendrán consecuencias para la salud. Las enfermedades pulmonares en el recién nacido pueden ser abordadas desde diferentes aspectos, entre ellos su etiología, la cual en muchas ocasiones puede tener un origen genético. En el estudio de las enfermedades del pulmón se han considerado aspectos genéticos, genómicos y epigenéticos, entre otros. La aplicación de técnicas de biología molecular, genéticas y genómicas ha tenido un gran impacto en el diagnóstico, la consideración de opciones terapéuticas y en el asesoramiento genético de muchas patologías pulmonares pediátricas. En un contexto general, la aplicación de los análisis genómicos considera la potencialidad de los estudios del tipo de la secuenciación de exoma o de genoma completo, y que también permiten el análisis dirigido a varios genes o paneles de genes que son de interés para el diagnóstico de un paciente en particular, según se considere la sospecha diagnóstica.

Si bien muchas enfermedades pulmonares, como es el caso de la DBP por ejemplo, son sumamente complejas e intervienen diferentes genes y otros aspectos que afectan su presentación, para su estudio han requerido la revisión y el empleo de técnicas de análisis molecular, se buscan marcadores bioquímicos, la participación de diversos análisis de ciencias ómicas como la proteómica e incluso la participación de procesos epigenéticos, que se verían afectados en el desarrollo normal y por ello causan enfermedad. La disponibilidad de los diagnósticos moleculares como parte del abordaje de estos pacientes apoya su importancia en la práctica de la neumología pediátrica en un marco de colaboración interdisciplinaria.

REFERENCIAS

1. Vincent M, Karolak JA, Deutsch G, Gambin T, Popek E, Isidor B, et al. Clinical, Histopathological, and Molecular Diagnostics in Lethal Lung Developmental Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:1093-101. doi: 10.1164/rccm.201903-0495TR.
2. Mariani TJ. Update on Molecular Biology of Lung Development-Transcriptomics. *Clin Perinatol*. 2015;42:685-95. doi: 10.1016/j.clp.2015.08.001.

3. Boateng E, Krauss-Etschmann S. miRNAs in Lung Development and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2765. doi: 10.3390/ijms21082765.
4. Raza S, Hall A. Genomic medicine and data sharing. *Br Med Bull.* 2017;123:35-45. doi: 10.1093/bmb/ldx024.
5. Burguete A, Bermudez-Morales VH, Madrid-Marina V. Medicina genómica aplicada a la salud pública. *Salud Pública Méx* [online]. 2009;51(suppl.3):s379-85. ISSN 0036-3634.
6. Hawley MH, Moschovis PP, Lu M, Kinane TB, Yonker LM. The future is here: Integrating genetics into the pediatric pulmonary clinic. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:1810-18. doi: 10.1002/ppul.24723.
7. Nogee LM, Hamvas A. The past and future of genetics in pulmonary disease: You can teach an old dog new tricks. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:1789-93. doi: 10.1002/ppul.24669.
8. Cuna A, Halloran B, Faye-Petersen O, Kelly D, Crossman DK, Cui X, et al. Alterations in gene expression and DNA methylation during murine and human lung alveolar septation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;53:60-73. doi: 10.1165/rcmb.2014-0160OC.
9. Lal CV, Bhandari V, Ambalavanan N. Genomics, microbiomics, proteomics, and metabolomics in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018;42:425-31. doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.004.
10. Kingsmore SF. Newborn testing and screening by whole-genome sequencing. *Genet Med.* 2016;18:214-6. doi: 10.1038/gim.2015.172.
11. Wojcik MH, Schwartz TS, Thiele KE, Paterson H, Stadelmaier R, Mullen TE, et al. Infant mortality: the contribution of genetic disorders. *J Perinatol.* 2019;39:1611-9. doi: 10.1038/s41372-019-0451-5.
12. Petrikin JE, Willig LK, Smith LD, Kingsmore SF. *Semin Perinatol.* Rapid whole genome sequencing and precision neonatology. 2015;39:623-31. doi: 10.1053/j.semperi.2015.09.009
13. Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Fayer S, et al. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet.* 2019;104:76-93. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.016.
14. James KN, Clark MM, Camp B, Kint C, Schols P, Batalov S, et al. Partially automated whole-genome sequencing reanalysis of previously undiagnosed pediatric patients can efficiently yield new diagnoses. *NPJ Genom Med.* 2020;5:33. doi: 10.1038/s41525-020-00140-1. eCollection 2020.
15. Sharma N, Cutting GR. The genetics and genomics of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19 (Suppl 1):S5-S9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.11.003.
16. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381:1809-19. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
17. Paranjapye A, Ruffin M, Harris A, Corvol H. Genetic variation in CFTR and modifier loci may modulate cystic fibrosis disease severity. *J Cyst Fibros.* 2020;19(Suppl 1):S10-S4. doi: 10.1016/j.jcf.2019.11.001.
18. Li W, Soave D, Miller MR, Keenan K, Lin F, Gong J, et al. Unraveling the complex genetic model for cystic fibrosis: pleiotropic effects of modifier genes on early cystic fibrosis-related morbidities. *Hum Genet.* 2014;133:151-61. doi: 10.1007/s00439-013-1363-7.
19. Schiller HB, Montoro DT, Simon LM, Rawlins EL, Meyer KB, Strunz M, et al. The Human Lung Cell Atlas: A High-Resolution Reference Map of the Human Lung in Health and Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;61:31-41. doi: 10.1165/rcmb.2018-0416TR.
20. Montoro DT, Haber AL, Biton M, Vinarsky V, Lin B, Birket SE, et al. A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes. *Nature.* 2018;560:319-24. doi: 10.1038/s41586-018-0393-7.
21. Plasschaert LW, Žilionis R, Choo-Wing R, Savova V, Knehr J, Roma G, et al. A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte. *Nature.* 2018;560:377-81. doi: 10.1038/s41586-018-0394-6.
22. Yonker LM, Hawley MH, Moschovis PP, Lu M, Kinane TB. Recognizing genetic disease: A key aspect of pediatric pulmonary care. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:1794-809. doi: 10.1002/ppul.24706. PMID:32533909
23. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78. doi: 10.1038/s41572-019-0127-7.
24. McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Bronchopulmonary dysplasia: what are its links to COPD? *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466619892492. doi: 10.1177/1753466619892492.
25. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics.* 2008;122:479-85. doi: 10.1542/peds.2007-2313.
26. Torgerson DG, Ballard PL, Keller RL, Oh SS, Huntsman S, Hu D, et al. Ancestry and genetic associations with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;315:L858-L69. doi: 10.1152/ajplung.00073.2018.
27. Vähätalo R, Asikainen TM, Karikoski R, Kinnula VL, White CW, Andersson S, et al. Expression of Transcription Factor GATA-6 in Alveolar Epithelial Cells Is Linked to Neonatal Lung Disease. *Neonatology.* 2011;99:231-40. doi: 10.1159/000317827.
28. Hamvas A, Feng R, Bi Y, Wang F, Bhattacharya S, Mereness J, et al. Exome sequencing identifies gene variants and networks associated with extreme respiratory outcomes fo-

- llowing preterm birth. *BMC Genet.* 2018;19:94. doi: 10.1186/s12863-018-0679-7.
29. Hadchouel A, Decobert F, Besmond C, Delacourt C. Exome sequencing of extreme phenotypes in bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr.* 2020;179:579-86. doi: 10.1007/s00431-019-03535-0.
 30. Kröner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax.* 2017;72:213-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208649.
 31. Oltvai ZN, Smith EA, Wiens K, Nogee LM, Luquette M, Nelson AC, et al. Neonatal respiratory failure due to novel compound heterozygous mutations in the ABCA3 lipid transporter. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2020;6:a005074. doi: 10.1101/mcs.a005074.
 32. Turcu S, Ashton E, Jenkins L, Gupta A, Mok Q. Genetic testing in children with surfactant dysfunction. *Arch Dis Child.* 2013;98:490-5. doi: 10.1136/archdischild-2012-303166.
 33. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, Nogee LM, Langston C, Mallory GB, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008;63:366-73. doi: 10.1136/thx.2007.083766.
 34. Cho JG, Thakkar D, Buchanan P, Graf N, Wheatley J. ABCA3 deficiency from birth to adulthood presenting as paediatric interstitial lung disease. *Respirol Case Rep.* 2020;8:e00633. doi: 10.1002/rcr2.633.
 35. Nogee LM. Genetic testing for rare pediatric lung disorders: The promise and the pitfalls. *Pediatr Investig.* 2020;4:59-60. doi: 10.1002/ped4.12179.
 36. Villanueva D, McCants D, Nielsen HC. Effects of epidermal growth factor (EGF) on the development of EGF-receptor (EGF-R) binding in fetal rabbit lung organ culture. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:27-33. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(200001)29:1<27:aid-ppul5>3.0.co;2-r.
 37. Villanueva-García D, Wang KT, Heber C, Nielsen HC, Ramadurai SM. Expression of Specific Protein Kinase C (PKC) Isoforms and Ligand-Specific activation of PKC α in Late Gestation Fetal Lung. *Exp Lung Res.* 2007;33:185-96. doi: 10.1080/01902140701385073.
 38. Karolak JA, Vincent M, Deutsch G, Gambin T, Cogné B, Pichon O, et al. Complex Compound Inheritance of Lethal Lung Developmental Disorders Due to Disruption of the TBX-FGF Pathway. *Am J Hum Genet.* 2019;104:213-28. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.12.010.
 39. Behnke J, Kremer S, Shahzad T, Chao CM, Böttcher-Friebertshäuser E, Morty RE, et al. MSC Based Therapies-New Perspectives for the Injured Lung. *J Clin Med.* 2020;9:682. doi: 10.3390/jcm9030682.
 40. Kim N, Duncan GA, Hanes J, Suk JS. Barriers to inhaled gene therapy of obstructive lung diseases: A review. *J Control Release.* 2016;240:465-88. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.05.031.
 41. van Haasteren J, Hyde SC, Gill DR. Lessons learned from lung and liver in-vivo gene therapy: implications for the future. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18:959-972. doi: 10.1080/14712598.2018.1506761.
 42. Morrisey EE, Hogan BL. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. *Dev Cell.* 2010;18:8-23. doi: 10.1016/j.devcel.2009.12.010.
 43. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020;181:1016-1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.

Capítulo 2. Recomendaciones de uso de surfactante pulmonar en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria

Dr. Carlos López Candiani

Introducción

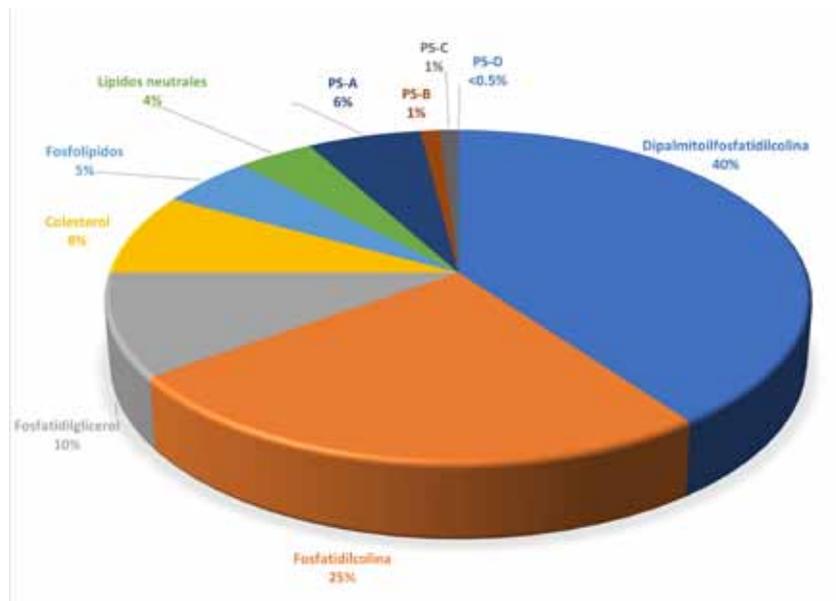
El surfactante pulmonar es un sistema complejo de lípidos y proteínas cuya función es disminuir la tensión superficial en la interfase entre aire y líquido que recubre la superficie del alveolo pulmonar.¹ Kurt von-Neergaard identificó su función hace un siglo y Avery demostró que la dificultad respiratoria del prematuro era por su deficiencia.² Se sintetiza por los neumocitos tipo II, se almacena en los cuerpos laminares y se secreta a la delgada capa de líquido sobre el epitelio alveolar como mielina tubular formando una monocapa de surfactante. En la interfase aire- agua, las moléculas de agua que están en contacto con el aire tienen una cohesión más fuerte, ofreciendo una fuerza llamada tensión superficial, que trata de mantener las moléculas de agua juntas.¹ Durante el proceso de distensión alveolar, sin factor surfactante, se requiere una fuerza inspiratoria mayor para vencer la fuerza que tiende a mantener unidas las moléculas de agua a nivel de la interfase; el alveolo tiende al colapso en estas condiciones. Con surfactante pulmonar, se disminuye la tensión superficial, es decir, la fuerza de cohesión de las moléculas de agua a nivel de la interfase con el aire, permitiendo la distensión alveolar con mayor facilidad, es decir, requiriendo menor presión. El surfactante pulmonar permite una mejor distensibilidad alveolar y mantiene un volumen residual en la espiración, con lo que se evita el colapso.

El surfactante pulmonar está formado en un 92 % por lípidos y 8 % por proteínas. El principal lípido con efecto surfactante es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, por sus siglas en inglés) saturada (alrededor del 40 %); otros lípidos son la fosfatidilcolina insaturada, fosfatidilglicerol, colesterol, lípidos neutros y

otros fosfolípidos (Figura 2).¹ La DPPC se adsorbe en la interfase aire- agua con los grupos de cabezas hidrofílicas en el agua y las colas hidrofóbicas hacia el aire, reduciendo así la tensión superficial. Las proteínas B y C distribuyen el surfactante en la superficie alveolar, junto con el plasmalógeno, que es un fosfolípido antioxidante.²

Existen 4 proteínas del surfactante (SP por sus siglas en inglés); dos hidrofóbicas: SP-B y SP-C y dos hidrofílicas: SP-A y SP-D. La proteína A participa en la formación de la mielina tubular.³ La proteína B permite la correcta distribución de los fosfolípidos en el alveolo y mantiene la estabilidad de la película surfactante durante el ciclo respiratorio;² mutaciones en los genes que codifican la proteína B causan dificultad respiratoria progresiva y fatal.⁴ La proteína C también participa en la distribución de surfactante a nivel alveolar; mutaciones en los genes que la codifican causan un amplio espectro de manifestaciones de dificultad respiratoria neonatal hasta fibrosis pulmonar en el adulto.² Las proteínas del surfactante A y D pertenecen a la familia de las colectinas, y participan en la inmunidad innata contra patógenos pulmonares y alérgenos;¹ tienen dominios de reconocimiento de carbohidratos que permiten cubrir a las bacterias y virus promoviendo la fagocitosis por macrófagos.²

Hay factores de transcripción y esteroides que pueden regular la producción de surfactante pulmonar.² Los macrófagos alveolares lo catabolizan, y la DPPC se recicla en un 90 % por los neumocitos tipo II. Su síntesis, almacenamiento y secreción toma algunas horas. Se ha calculado que el neonato a término tiene alrededor de 100 mg/kg de surfactante y los pretérmino pueden tener solo 4-5 mg/kg al nacer.²



F2 Composición del surfactante humano DPPC: Dipalmitoilfosfatidilcolina, FD: Fosfatidilcolina.

Fuente. Adaptado de: Autilio Ch, Pérez-Gil J. Understanding the principle concepts of pulmonary biophysics of pulmonary surfactant in health and disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;0:F1-F9.

La falta, deficiencia o inactivación del surfactante pulmonar lleva a problemas respiratorios en niños y adultos; el ejemplo clásico en neonatología es el síndrome de dificultad respiratoria del prematuro y a otras edades el síndrome de dificultad respiratoria aguda. El surfactante se puede inactivar por colesterol, ácidos grasos libres, bilirrubina, hemoglobina y proteínas del plasma. Especies de oxígeno reactivas derivados de neutrófilos y virus dañan a los neumocitos tipo II y por ese mecanismo afectan la producción de surfactante.⁵

Tipos de surfactantes

Existen surfactantes sintéticos y surfactantes derivados de animal. El primero en llegar a México fue el palmitato de colfosceril, surfactante sintético que demostró disminuir mortalidad y síndrome de fuga de aire; sin embargo,⁶ fue rápidamente desplazado por surfactante de origen animal que se introdujo en el mercado mexicano unos años después. Se ha considerado que la falta de proteínas fue decisiva en el

menor efecto frente a sus competidores. Otros surfactantes sintéticos (que no llegaron a México) han sido pumactant (ALEC) compuesto de dipalmitoilfosfatidilcolina y fosfatidilglicerol, y lucinactant, este último con péptidos que mimetizan acción de proteína B, que también desapareció del mercado internacional entre otros motivos, dado su elevado volumen a administrar (5.8 mL/kg).

Entre los surfactantes derivados de animal está el be-ractant, calfactant y poractant alfa. Los dos primeros son de origen bovino y el poractant alfa de origen porcino. El primero de ellos en llegar a México fue be-ractant, con una concentración de fosfolípidos de 25 mg/mL y cuya dosis es 100 mg/kg (4 mL/kg). También está disponible en México el poractant alfa con una concentración de fosfolípidos de 80 mg/mL y la dosis en una primer aplicación es de 200 mg/kg (2.5 mL/kg), disminuyendo a 100 mg/kg (1.25 mL/kg) en caso de requerir aplicaciones subsecuentes. En el Cuadro 1 se presentan los surfactantes disponibles en México, am-

Surfactantes disponibles en México. Ambos son de origen animal

Característica	Beractant	Poractant alfa
Origen	Extracto de pulmón bovino	Extracto de pulmón porcino
Concentración de fosfolípidos	25 mg/mL	80 mg/mL
Dosis inicial	100 mg/kg	200 mg/kg
Volumen por dosis inicial	4 mL/kg	2.5 mL/kg
Dosis subsecuente	100 mg/kg	100 mg/kg
Retratamiento	6-8 h	12 h
Nombre comercial	Survanta®	Curosurf®
Contenido del frasco	200 mg/ 8 ml	240 mg/ 3 mL
Laboratorio	Abbott (USA)	Chiesi (Italia)

Fuente: Dr. Carlos López Candiani.

bos de origen animal. No está disponible en México el calfactant al momento de esta publicación.

Estudios clínicos en dificultad respiratoria por prematuridad

Fujiwara⁷ publicó en 1980 los primeros casos de neonatos con dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante exitosamente tratados con un surfactante exógeno. A partir de esa fecha, se realizaron alrededor del mundo una serie de estudios que han demostrado su efectividad. Se demostró mayor utilidad del surfactante de origen animal que el sintético de primera generación, con efectividad similar al sintético de segunda generación.⁶⁻⁹ Todos los surfactantes derivados de animal disponibles en el comercio son efectivos en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del prematuro.¹⁰ Se conoció históricamente como aplicación profiláctica cuando se aplicaba al nacer, en los primeros 30 minutos de vida, aunque el prematuro no diera datos de dificultad respiratoria. Soll demostró en una revisión sistemática una disminución en la incidencia de neumotórax, de enfisema intersticial pulmonar y de mortalidad al usarlo en forma profiláctica comparada con la modalidad terapéutica, es decir, después de que el prematuro ya manifestara dificultad

respiratoria;⁶ Stevens revisó estudios que compararon intubación temprana, aplicación de surfactante y ventilación por un corto periodo contra intubación tardía, aplicación selectiva de surfactante y ventilación continuada y encontró que hacerlo en forma temprana ofrece menor tiempo de ventilación, menor fuga de aire y menor displasia broncopulmonar,¹¹ por lo que el criterio de intubar a los prematuros y administrar el surfactante fue el que prevaleció muchos años. Una revisión posterior de Rojas-Reyes en 2012 incluyendo pacientes con esteroide prenatal y uso temprano de CPAP, no pudo demostrar las diferencias de los estudios iniciales.¹² Al momento actual ha desaparecido la indicación profiláctica de aplicación de surfactante pulmonar.

En la modalidad terapéutica, se puede ofrecer tratamiento temprano (antes de 2 horas) o tardío, entre las 2 y 6 horas. Yost y Soll demostraron que al aplicarlo en forma temprana disminuyen neumotórax, enfisema intersticial, mortalidad, enfermedad pulmonar crónica y muerte/ enfermedad pulmonar crónica a la semana 36, comparada con la aplicación tardía¹³ por lo que durante muchos años se ha insistido en su administración tan temprana como sea posible.

Desde 2017, el algoritmo de tratamiento del prematuro en México, indica que si después de la reanimación inicial el bebé no tiene automatismo, se intuba y se aplica surfactante; si tiene automatismo y dificultad respiratoria, se coloca un sistema de CPAP nasal con FiO_2 de 0.3 y presión de 6 cmH_2O . Si con ello no se logra una saturación meta del 88-92 %, o el bebé tiene dificultad respiratoria, se aplica surfactante. (https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/242372/web/web_AlgoritmoCPAPsurfactante_tarjeta.pdf). Soll y Ozek hicieron una revisión sistemática para conocer si es de utilidad usar dosis múltiples en caso de dificultad respiratoria ya establecida en el prematuro y encontraron que múltiples dosis tuvieron mayor reducción en neumotórax, menor requerimiento ventilatorio y de oxigenación y una tendencia a menor mortalidad.¹⁴ Actualmente el criterio de retratamiento es la necesidad de $\text{FiO}_2 > 0.4$ para mantener saturación adecuada, o requerimiento de ventilación mecánica; habitualmente se valora una dosis subsecuente a las 6-8 horas si se aplicó inicialmente beractant y a las 12 horas si se usó poractant alfa, posiblemente derivado de que la dosis de 200 mg/kg ofrezca una vida media mayor del DPPC.¹⁵ El uso de esteroides prenatales y extubación temprana a sistema de presión positiva continua de la vía aérea, han disminuido la necesidad de retratamiento. Actualmente el criterio de retratamiento es la necesidad de $\text{FiO}_2 > 0.3$ para mantener saturación adecuada, o requerimiento de ventilación mecánica; habitualmente se valora una dosis subsecuente a las 6-8 horas si se aplicó inicialmente beractant y a las 12 horas si se usó poractant alfa, posiblemente derivado de que la dosis de 200 mg/kg ofrezca una vida media mayor del DPPC.¹⁵⁻¹⁶ La recomendación actual es no exceder 2 dosis de surfactante.¹⁶

Una revisión sistemática de Singh y colaboradores¹⁷ comparando desenlaces entre beractant y poractant, encontraron que cuando la dosis inicial de poractant es de 200 mg/kg (y beractant 100 mg/kg), hubo disminución con el primero de muerte antes del egreso, muerte o requerimiento de oxígeno a la semana 36

posmenstrual, conducto arterioso que requirió tratamiento y menor necesidad de retratamiento. Estas diferencias no se observan en estudios en los que se usó dosis similar a 100 mg/kg.

Aplicación de surfactante

Se han intentado diferentes formas de aplicar el surfactante. Derivado de esquemas de tratamiento (modalidad rescate), temprano y tardío. La forma más tradicional ha sido por vía traqueal en un neonato intubado y bajo ventilación mecánica. Sin embargo, al observar que con su aplicación disminuyó mortalidad y neumotórax pero no displasia broncopulmonar, se corroboró que la ventilación a presión positiva, anti fisiológica, debía evitarse.

Verder¹⁸ publicó en 1992 un estudio piloto donde aplicó surfactante a un grupo pequeño de prematuros con respiración espontánea y tratados primariamente en sistema de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés). La técnica INSURE (Intubación-Surfactante-Extubación), consiste en intubar al recién nacido, aplicar surfactante traqueal, dar un breve periodo de ventilación y extubar lo más pronto posible a CPAP. Leone demostró que usando esta técnica los prematuros tienen menor incidencia de neumotórax, displasia broncopulmonar y desenlace combinado de displasia/muerte, comparado con el uso de surfactante seguida de ventilación mecánica continua.¹⁹

El sistema de CPAP también mantiene un volumen pulmonar durante la espiración, aunque por un mecanismo muy diferente al surfactante pulmonar. Se han realizado numerosos estudios comparando el uso de CPAP con y sin surfactante como el COIN, SUPPORT, VON-DRM entre otros,²⁰⁻²² y los resultados son alentadores ya que una proporción cercana al 50 % de los prematuros pueden responder adecuadamente a CPAP y no requerir nunca intubación endotraqueal ni aplicación de surfactante. Un metanálisis de Isayama²³

Estudios seleccionados aplicando surfactante en forma menos invasiva (LISA)²⁵⁻³³

Método	Dispositivo	Resultados	Autor/ año
LISA (Cologne)	Catéter flexible	Disminución de mortalidad 7 % vs. 35 % históricos	Kribs 2007
MIST (Hobart)	Catéter vascular semirrigido calibre 16	Mejora oxigenación y ligera disminución de presión de CPAP	Dargaville 2011
AMV	Catéter delgado	Disminución de VM (33 % vs. 73 %) respecto a intubación; menor uso de O ₂ al día 30 (30 % vs. 45 %).	Göpel 2011
LISA	Catéter delgado	Disminución de mortalidad, HIV y LPV. Aumentó ROP y PCA	Klebermass-Schrehof 2013
Take Care	Catéter delgado 5 fr	Disminución de necesidad y duración de VM y DBP comparado con INSURE	Kanmaz 2013
SONSURE	Sonda nasogástrica	Mayor porcentaje requirió 2ª dosis de surfactante (35 vs. 6.5 %) que INSURE	Aguar 2014
NINSAPP	Catéter delgado	Menor VM, neumotórax, HIV severa y supervivencia sin discapacidad que usando intubación habitual	Kribs 2015
QuickSF	Catéter blando de aplicación oral	Uso en maniquí	Maiwald 2017
Máscara laríngea	Máscara laríngea	Menor ventilación mecánica (30 % vs. 77 %) que aplicación con tubo endotraqueal	Pinheiro 2016

HIV: hemorragia intraventricular, LPV: leucomalacia periventricular, ROP: retinopatía del prematuro, PCA: persistencia del conducto arterioso. VM: ventilación mecánica. CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea. INSURE: Intubación- surfactante- extubación.

de estudios que compararon la técnica INSURE contra CPAP nasal sin surfactante, no encontró diferencias estadísticamente significativas en displasia broncopulmonar, muerte, combinación de displasia/ muerte, fuga de aire, hemorragia intraventricular grave ni retraso en el neurodesarrollo. Ello ha llevado al criterio de que el prematuro que presenta dificultad respiratoria se coloca en sistema de CPAP inicialmente y se aplica surfactante en forma selectiva cuando el primero no ha permitido mantener buena oxigenación y controlado la dificultad respiratoria.¹⁶

En años recientes, se ha tratado de administrar surfactante por variantes de la técnica INSURE; se le han

dado diferentes nombres dependiendo del grupo que lo estudia, pero el factor común es tratar de ser menos invasivos al administrar el surfactante, no realizar intubación endotraqueal sino visualización de la tráquea con el laringoscopio y administrar el surfactante con un catéter delgado o sonda orogástrica (de aspiración) con o sin ayuda de unas pinzas de Magill y retirar el catéter en cuanto se termina de aplicar el surfactante. El paciente se mantiene en CPAP todo el tiempo y se trata de evitar la ventilación mecánica completamente. Algunos de los nombres de esta técnica son: LISA, *less invasive surfactant administration*, MIST, *minimally invasive surfactant therapy*, AMV, *avoidance of mechanical ventilation*, SONSURE, sonda

nasogástrica-SURfactante-Extubación, MISURF, *minimally invasive SURfactant administration*, NINSAPP, *nonintubated surfactant application*, SWI, *surfactant without intubation*, Take Care method, entre otros.^{2,24-26} En el Cuadro 2 se presentan los estudios seleccionados aplicando surfactante en forma menos invasiva (LISA) y sus principales resultados.²⁵⁻³³ Un metaanálisis de estas técnicas ha encontrado disminución de la variable combinada displasia y/o muerte (RR 0.75, IC95 0.59-0.94) en pacientes tratados con técnicas LISA/MIST.³⁴ Los metanálisis indican que la técnica LISA disminuye displasia broncopulmonar y hemorragia intracraneal al compararse con CPAP solo o con técnica INSURE.³⁵ Las guías europeas recomiendan un método menos invasivo de administración de surfactante (LISA), cuando no hay mejoría solo con CPAP.¹⁶ Algunos efectos secundarios reportados con la técnicas LISA son fallas para insertar el catéter a través de las cuerdas vocales al primer intento, reflujo significativo del surfactante, apnea, desaturación, bradicardia y necesidad de ventilación mecánica durante la administración.³⁵

El uso de máscara laríngea también se ha probado en algunos estudios, siendo exitosa en prematuros mayores de 1000 g al compararse con la técnica INSURE, disminuyendo de manera importante la necesidad de ventilación mecánica.^{33,36}

Finalmente, las técnicas de administración no invasivas se siguen probando en estudios formales; incluyen aplicación faríngea, aerosolización, nebulización y atomización.³⁷⁻³⁹

Conclusiones

Para el mejor tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del prematuro es conveniente la aplicación de esteroide antenatal, atención en la sala de parto con todas las medidas que dictan las guías de reanimación. Iniciar presión positiva continua en la vía aérea con 6 cm H₂O y FiO₂ de 0.3 en el prematuro que

tiene respiración espontánea y estar atento a los datos de dificultad respiratoria y saturación transcutánea. En caso de requerir FiO₂ mayor de 0.3 para una saturación entre el 88 y 92 % o datos de dificultad respiratoria moderada, aplicar surfactante de origen animal, preferentemente de origen porcino a 200 mg/kg/ dosis por una técnica mínimamente invasiva directamente en la tráquea y mantener en CPAP. En caso de que no haya automatismo respiratorio, será conveniente intubar al prematuro, aplicar surfactante, ventilar mecánicamente y enviar a una terapia neonatal para extubarlo lo más pronto posible con paso a CPAP nasal.

REFERENCIAS

1. Autilio Ch, Pérez-Gil J. Understanding the principle concepts of pulmonary biophysics of pulmonary surfactant in health and disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;0:F1-F9. doi:10.1136/archdischild-2018-315413.
2. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present and future. Pediatr Res. 2017;81:240-8. doi:10.1038/pr.2016.203.
3. Poynter SE, LeVine AM. Surfactant biology and clinical application. Crit Care Clin. 2003;19:459-72. doi: 10.1016/s0749-0704(03)00011-3.
4. Hamvas A, Cole FS, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. Neonatology. 2007;91:311-7. doi: 10.1159/000101347
5. Greenough A. Expanded use of surfactant replacement therapy. Eur J Pediatr. 2000;159:635-40. doi: 10.1007/pl00008398.
6. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane DatabaseSystRev. 2000;CD000510. Doi 10.1002/14651858.CD000510.
7. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. Lancet. 1980;1:55-59. doi: 10.1016/s0140-6736(80)90489-4.
8. Moya F, Maturana A. Animal-derived surfactants versus past and current synthetic surfactants: current status. Clin Perinatol. 2007;34:145-77, viii. doi: 10.1016/j.clp.2006.12.005.
9. Sinha S, Moya F, Donn SM. Surfactant for respiratory distress syndrome: are there important clinical differences among preparations? Curr Opin Pediatr. 2007;19:150-4. doi:10.1097/MOP.0b013e328082e2d9.

10. Engle WA. Committee on Fetus and Newborn of the American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008;121:419-32. doi:10.1542/peds.2007-3283.
11. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD003063. doi 10.1002/14651858.CD003063.pub3
12. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll RF. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;14:CD000510. Doi 10.1002/14651858.CD000510.pub2.
13. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD001456. doi: 10.1002/14651858.CD001456. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD001456.
14. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD000141. Doi 10.1002/14651858.CD000141.pub2.
15. Niemarkt HJ, Hütten MC, Kramer BW. Surfactant for respiratory distress syndrome: new ideas on a familiar drug with innovative applications. *Neonatology*. 2017;111:408-14. Doi 10.1159/000458466.
16. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update. *Neonatology*. 2019;115:432-450.
17. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;21:CD010249. Doi 10.1002/14651858.CD010249.pub2.
18. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger*. 1992;154:2136-9.
19. Leone F, trevisanuto D, Cavallin F, Parotto M, Zanardo V. Efficacy of INSURE during nasal CPAP in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Minerva Pediatr*. 2013;65:187-92.
20. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1069-e1076. doi: 10.1542/peds.2010-3848.
21. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008;358:700-8. doi: 10.1056/NEJMoa072788.
22. SUPPORT Study Group of the Eunice Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362:1970-9. doi: 10.1056/NEJMoa0911783
23. Isayama T, Chai-Adisaksopa C, McDonald SD. Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2015;169:731-9. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0510
24. Kribs A. Minimally invasive surfactant therapy and noninvasive respiratory support. *Clin Perinatol*. 2016;43:755-71. doi: 10.1016/j.clp.2016.07.010.
25. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1627-34. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60986-0
26. Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr*. 2014;103:e229-33. doi: 10.1111/apa.12611.
27. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age < 27 weeks). *Paediatr Anaesth*. 2007;17:364-9. Doi 10.1111/j.1460-9592.2006.02126.x
28. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams Ch, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F243-F248. Doi:10.1136/adc.2010.192518.
29. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology*. 2013;103:252-8. Doi 10.1159/000346521.
30. Kanmaz HG, Erdevi O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;131:e502-9. Doi: 10.1542/peds.2012-0603.
31. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg Ch, Groneck P, Laux R et al. NINSAPP Trial Investigators. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2015;169:723-30. Doi 10.1001/jamapediatrics.2015.0504.

32. Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets Ch. Quick SF: a new technique in surfactant administration. *Neonatology*. 2017;111:211-3. Doi 10.1159/000450823.
33. Pinheiro JM, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. *J Perinatol*. 2016;36:196-201. doi: 10.1038/jp.2015.177
34. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F17-F23. doi: 10.1136/archdischild-2015-310299
35. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32:228-34. doi: 10.1097/MOP.0000000000000878.
36. Barbosa RF, Simoes e Silva AC, Silva YP. A randomized controlled trial of the laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates. *J Pediatr (Rio)*. 2017;93:343-50. doi 10.1016/j.ped.2016.08.007
37. Barkhuff WD, Soll RF. Novel surfactant administration techniques: will they change outcome? *Neonatology*. 2019;115:411-22. Doi 10.1159/000497328.
38. Lamberska T, Settlemayerova E, Smisek J, Luksova M, Maloskova G, Plavka R. Oropharyngeal surfactant can improve initial stabilisation and reduce rescue intubation in infants born below 25 weeks of gestation. *Acta Paediatr*. 2018;107:73-8. doi: 10.1111/apa.14060
39. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf® combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23:303-9. doi: 10.1089/jamp.2009.0758.

Capítulo 3. Mecánica pulmonar y ventilación invasiva en el recién nacido prematuro

Dr. Manuel Sánchez Luna

Dra. Noelia González Pacheco

Dra. Cristina Ramos Navarro

INTRODUCCIÓN

El apoyo respiratorio del recién nacido prematuro ha cambiado notoriamente en los últimos años, fundamentalmente por un mejor conocimiento de la fisiopatología neonatal, del mejor manejo clínico de la insuficiencia respiratoria relacionada con la inmadurez y reducción del daño pulmonar inducido por la ventilación (VILI, por sus siglas en inglés). El mejor manejo antenatal del paciente prematuro y sobre todo la ayuda y estabilización en el momento del nacimiento, evitando actitudes *agresivas como la intubación profiláctica al nacimiento*, han generado una nueva filosofía de apoyo mínimamente invasivo y mejor monitorización respiratoria,¹ para conseguir una transición a la vida posnatal adecuada.

Hoy vivimos una fase de la Neonatología en la que todas estas actitudes basadas en el mejor conocimiento de la fisiopatología de la prematuridad, el apoyo respiratorio menos *agresivo*, junto con la posibilidad de administrar surfactante muy temprano, han dado lugar a la aparición de un nuevo cuadro global de insuficiencia respiratoria relacionada con la prematuridad, muy diferente a la antigua y desaparecida enfermedad de membrana hialina.² Es por todo ello que también el pronóstico de estos pacientes tan inmaduros ha cambiado a corto y largo plazo, con formas cada vez más leves de enfermedad respiratoria crónica de la prematuridad (displasia broncopulmonar, DBP), todo ello bajo el paradigma de la protección pulmonar desde el mismo momento el nacimiento.³

BASES FISIOLÓGICAS DE LA RESPIRACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

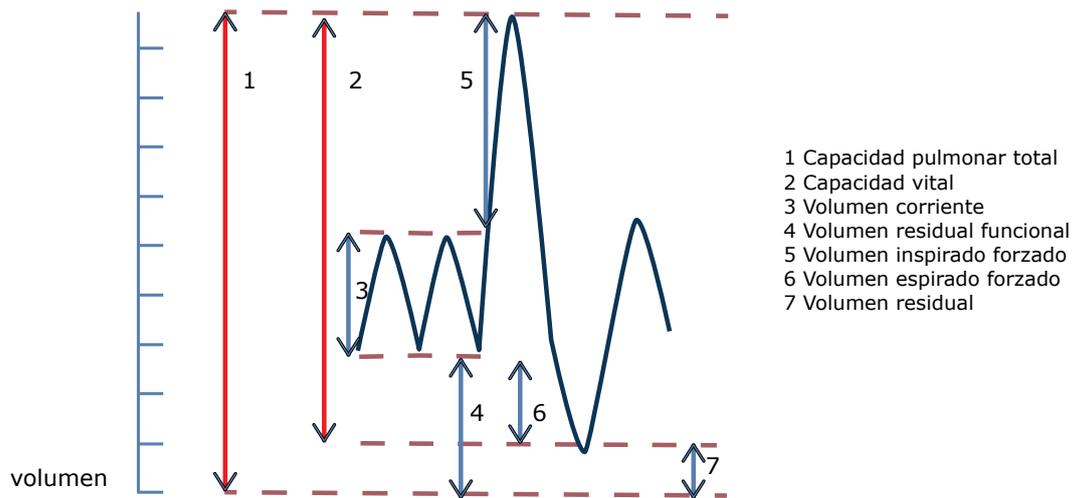
Inicio de la respiración tras el nacimiento

El comienzo de la respiración tras el nacimiento supone uno de los mayores retos fisiológicos en todo recién nacido, aún mayor en los recién nacidos prematuros, en los que se suman factores relacionados con la falta de desarrollo anatómico y funcional de la vía aérea y los pulmones. El punto crítico al nacimiento es el establecimiento del Volumen Residual Funcional (VRF), indispensable para el intercambio gaseoso. La falta de gas en la vía aérea hace que las primeras respiraciones sean fundamentales para que se establezca este VRF. La musculatura respiratoria ha de ser capaz de abrir la vía aérea, generar presión intratorácica negativa y, lo que es más importante, evitar el colapso pulmonar tras la espiración. Esto se consigue mediante el cierre de la glotis durante la espiración, de tal manera que se crea suficiente presión en la vía aérea como para alcanzar la presión crítica de apertura alveolar.⁴ Estos hechos, relativamente sencillos para el recién nacido a término, se convierten en complejos para el prematuro con una vía aérea inmadura, muchas veces en fase canalicular de desarrollo pulmonar, con un escaso desarrollo muscular de la caja torácica para generar suficiente presión negativa y mantener estable el tórax, y más aún en ausencia de surfactante pulmonar, lo que favorece el colapso pulmonar en la espiración.

Establecimiento del volumen pulmonar en el recién nacido prematuro

El establecimiento del VRF al nacer se consigue mediante varios mecanismos que tienen como objetivo acortar la espiración evitando el colapso pulmonar.⁵ El cierre de la glotis durante la espiración consigue que se mantenga el volumen de gas dentro del pulmón y que la presión intrapulmonar sea elevada. Además, el recién nacido es capaz de realizar maniobras de Valsalva repetidas hasta que se consigue este VRF. Es interesante comprobar cómo estos volúmenes y presiones de las primeras respiraciones son diferentes en el caso de que se generen con presión positiva en ausencia de esfuerzo respiratorio. Cuando se han medido los cambios de presión y volumen en apnea en nacidos por cesárea se ha visto cómo son necesarias presiones inspiratorias de 27 cm H₂O de media para conseguir entrada de gas en el pulmón y presiones de 30 cm H₂O inspiratorias para un volumen corriente inicial de 15 mL. Estos datos orientan a que el establecimiento del VRF es más eficaz cuando existe integridad de la vía aérea superior, incluida la glotis, por lo que la intubación al nacimiento, sobre todo si no se emplea Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP, por sus siglas en inglés) suficiente, puede causar un retraso en el establecimiento de este volumen, algo fundamental en la génesis del daño pulmonar provocado por la intubación. En el recién nacido prematuro, el establecimiento del volumen pulmonar es más difícil que en el nacido a término. En primer lugar, la prematuridad se asocia con una vía aérea inmadura, con ausencia de desarrollo de un área suficiente de intercambio gaseoso, además el tejido pulmonar es poco distensible al ser muy denso en contenido intersticial con menor proporción de espacios aéreos. La disminución o ausencia de surfactante hace muy complicada la apertura pulmonar inicial, además la pared torácica es muy distensible, con costillas cartilaginosas que soportan mal la contracción de la musculatura diafragmática. Los músculos intercostales tampoco mantienen bien el tono cuando se genera presión intratorácica

negativa. Esto, añadido a una menor capacidad para mantener el trabajo respiratorio aumentado hace que con facilidad desarrollen insuficiencia respiratoria.⁶ Actualmente la mayoría de los nacimientos pretérmino han sido tratados con esteroides prenatales que no solo estimulan la maduración funcional y estructural del pulmón neonatal, sino que también aumentan el VRF a valores próximos a los 30 mL/kg, y mejoran la distensibilidad pulmonar.⁷ Además, en el momento de nacer se aplica presión continua de distensión en la vía aérea sin intubación en forma de CPAP, administrándose surfactante exógeno tan pronto como se evidencian signos de insuficiencia respiratoria, por lo que estos cuadros, antiguamente conocidos como enfermedad de membrana hialina ya no se ven, y se prefiere hablar de insuficiencia respiratoria relacionada con la prematuridad que incluye un gran número de factores que limitan anatómica y funcionalmente el intercambio gaseoso en el prematuro, y cuyo manejo ha cambiado significativamente en los últimos años.² Una reanimación menos agresiva al nacimiento ha condicionado una reducción en las secuelas relacionadas con la prematuridad.⁸ La incorporación de la monitorización de la función pulmonar al nacer ha demostrado la importancia de conocer no solo los datos de mecánica pulmonar, sino los volúmenes tidales empleados y el grado de eficacia de la reanimación pulmonar. La medición del volumen pulmonar y el CO₂ al final de la espiración permite evitar la sobredistensión de la vía aérea al nacimiento, generalmente relacionada con el empleo de volúmenes corrientes superiores a 6-8 mL/kg, lo que implica riesgos para el recién nacido prematuro muy especialmente cerebrales,^{9,10} además de la eficacia del intercambio gaseoso tras el establecimiento del volumen residual funcional y la perfusión pulmonar mediante las curvas de capnografía volumétrica y el valor del CO₂ al final de la espiración.¹¹ Se ha comprobado como el uso de este tipo de monitorización reduce el riesgo no solo de emplear volúmenes corrientes elevados, sino de inducir hiperventilación, muy especialmente en los menores de 29 semanas de gestación.¹²



F3

Volúmenes pulmonares

Fuente: Representación gráfica teórica. Dr. Manuel Sánchez Luna.

Componentes básicos de la mecánica pulmonar

Las características mecánicas del pulmón varían según la edad gestacional. En general los nacidos prematuros tienen menor VRF, mayor resistencia al flujo y menor distensibilidad pulmonar. Esto hace que con frecuencia desarrollen insuficiencia respiratoria antes que los nacidos a término.¹³ Además, las características mecánicas del pulmón y la caja torácica favorecen el colapso pulmonar simplemente por la inmadurez anatómica.¹⁴

Resistencia al flujo

La estructura de la vía aérea y el parénquima pulmonar consta de tejido, agua y espacios con contenido aéreo. Para que estos espacios se llenen de gas durante la inspiración, es necesario que se genere un gradiente de presión dentro de la vía aérea de tal manera que el gas entra desde la presión atmosférica hasta la vía aérea distal. Este gradiente de presión se crea por la contracción de la musculatura respiratoria, manteniéndose estable la caja torácica. A este movimiento se opone una resistencia que tiene dos componentes,

la resistencia friccional al flujo del gas y la resistencia elástica de los tejidos. En el recién nacido, la resistencia friccional es elevada al estar la vía aérea aún poco ramificada, sobre todo en el prematuro. La resistencia elástica de los tejidos es importante, al ser el pulmón una estructura con una densidad alveolar menor por gramo de peso que en el adulto. El trabajo respiratorio generado para vencer la resistencia friccional se pierde, pero el generado para vencer la resistencia elástica del tejido se almacena en los propios tejidos y se emplea en la espiración haciendo que esta sea pasiva. Es por ello que en el recién nacido, al ser la resistencia elástica elevada, el trabajo respiratorio es también mayor, muy especialmente en el prematuro. Es importante recordar que la resistencia de la vía aérea varía inversamente con el volumen pulmonar. A menor volumen, mayor resistencia, y esto es algo que hemos aprendido con el tiempo al comprobar cómo la aplicación de sistemas de presión continua de distensión de la vía aérea de forma no invasiva (CPAP) aumentan el volumen pulmonar y reducen así la resistencia de la vía aérea y por lo tanto el trabajo respiratorio.¹⁴ De la misma manera, la aplicación del PEEP, reduce la resistencia al aumentar el volumen pulmonar.

Volúmenes pulmonares (Figura 3)

El volumen pulmonar del RN es desproporcionadamente bajo en relación con la demanda metabólica, por lo que el riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria es alto.

Volumen pulmonar total

El volumen pulmonar total corresponde a la máxima cantidad de gas que el pulmón puede admitir. Este volumen se ha sugerido que puede ser de 43-52 mL/kg en el recién nacido a término. Sin embargo, este volumen es muy variable según la edad gestacional y el momento en que se mida, en recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria, a las 10 horas de vida este volumen es de 19 mL/kg.

Volumen residual funcional

El Volumen Residual Funcional (VRF) es el volumen que queda dentro del pulmón después de una espiración y representa aproximadamente el 25 % de la capacidad pulmonar total. Se establece de manera progresiva desde el nacimiento; en el recién nacido a término corresponde aproximadamente a 30 mL/kg y en el recién nacido pretérmino no es muy diferente al volumen pulmonar total, siendo de 19 mL/kg. El problema para el recién nacido y más para el prematuro, sobre todo durante las primeras respiraciones, es que el volumen que queda al final de una espiración espontánea, o volumen de cierre, es menor que el VRF. Al mantenimiento de este volumen pulmonar al final de la espiración se le da una gran importancia en la prevención del daño pulmonar. La ausencia de un VRF adecuado genera cambios cíclicos en la concentración de O_2 y CO_2 del alvéolo con lo que la oxigenación solo ocurriría durante la inspiración, con alteración de la relación ventilación/perfusión, incremento del espacio muerto fisiológico e hipoxemia severa. Además, la pérdida del VRF provoca colapso de la vía aérea lo que condiciona un aumento importante del

trabajo respiratorio. Durante la ventilación mecánica convencional, el mantenimiento del VRF depende en gran medida de la PEEP aplicada. La ventilación sobre un pulmón suficientemente reclutado es menos traumática que sobre uno atelectásico. Aun cuando todos los manuales de ventilación recomiendan el uso de la PEEP "suficiente" para ventilar sobre el VRF, no existen estudios que realmente definan esta PEEP ideal que reduzca a largo plazo en parte las consecuencias de la ventilación invasiva sobre el daño del pulmón inmaduro.¹⁵

Volumen corriente

El volumen corriente medido en respiración espontánea en el recién nacido sano es variable y proporcional al peso, siendo próximo a 5-7 mL/kg en el recién nacido a término. En prematuros de 32 semanas de gestación respirando espontáneamente durante CPAP, el volumen corriente se ha medido y corresponde a 4.4 mL/kg (rango 2.6-7.2 mL/kg). En recién nacidos prematuros de muy bajo peso, este volumen puede ser tan pequeño como 3 mL/kg. Se considera que valores > 8.5 mL/kg pueden provocar sobredistensión y daño pulmonar en el manejo de la dificultad respiratoria del recién nacido.^{16,17} Evidentemente, en presencia de daño pulmonar progresivo y aumento del espacio muerto estos volúmenes serán mayores para poder mantener la ventilación minuto. Hoy sabemos que son los volúmenes corrientes elevados los responsables de provocar daño pulmonar, en mayor medida que las presiones elevadas.¹⁸ Aún más, se ha visto en modelos experimentales cómo apenas aplicar seis insuflaciones de gas con bolsa con volúmenes corrientes elevados puede provocar daño pulmonar y prevenir el efecto benéfico de la administración de surfactante pulmonar.¹⁹ Por lo tanto, su monitorización es fundamental y no solo durante la ventilación mecánica en las unidades de cuidado intensivo, sino desde el mismo momento del nacimiento, en la reanimación neonatal, algo que debería ser de rutina.²⁰

Volumen minuto

El volumen minuto expresa la suma de los volúmenes corrientes durante un minuto o el producto del volumen corriente por la frecuencia respiratoria. En el recién nacido a término esta cifra oscila entre 320 a 480 mL/min.

Espacio muerto

No todo el gas que entra y sale del pulmón interviene en el intercambio gaseoso. Existe un componente que queda en la vía aérea que no está en contacto con los vasos sanguíneos y su misión es desplazar el gas alveolar, humidificar y calentar la vía aérea. A este volumen de gas se le denomina espacio muerto. El espacio muerto fisiológico normalmente representa el 30 % del gas corriente; tiene dos componentes, el anatómico, que corresponde al gas que está en la vía aérea de conducción y no de intercambio, y el espacio muerto alveolar, que es el porcentaje del gas alveolar que no ha intervenido en el intercambio gaseoso. Este espacio está muy aumentado en situaciones de rotura pulmonar y en situaciones de pulmones con escasa perfusión sanguínea y su medición clínica se realiza con la ayuda de la Capnografía volumétrica.²¹

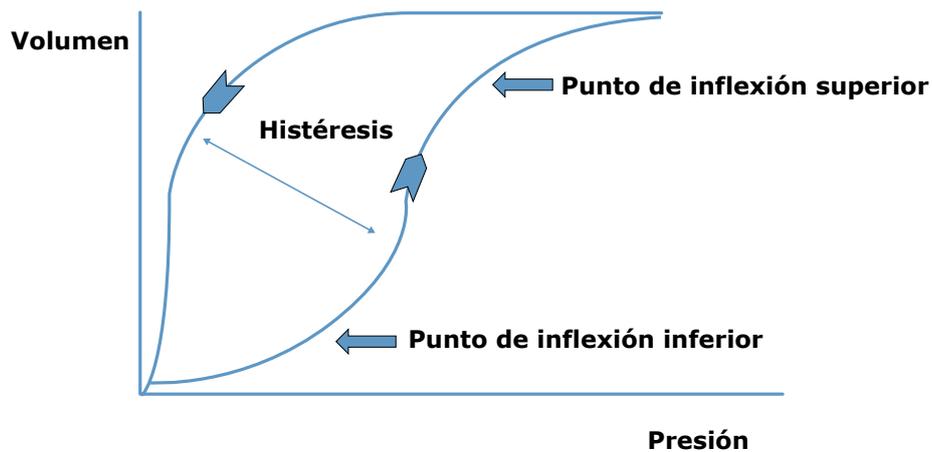
Características elásticas del pulmón neonatal

La entrada de gas en el pulmón es el resultado del equilibrio entre las fuerzas elásticas de la caja torácica y el pulmón. La contracción del diafragma, el mayor músculo respiratorio, genera un cambio de presión negativa en la vía aérea y un incremento de volumen suficiente para la entrada del aire desde la presión atmosférica. Esta entrada de aire es inicialmente muy rápida con enlentecimiento posterior según se va equilibrando la presión de la vía aérea con la atmosférica. Una vez igualadas, el flujo inspiratorio cesa y comienza la salida de gas del pulmón de forma pasiva. Esta salida de gas es igualmente rápida durante el

primer tercio de la espiración, tiempo en el que sale la mayor cantidad del gas corriente. Progresivamente, las características elásticas del pulmón enlentecen este vaciamiento cesando el flujo al final de la espiración, quedando el VRF dentro del tórax. En ausencia de surfactante pulmonar la presión necesaria para mantener la vía aérea estable abierta al final de la espiración es muy elevada. Por ello, en esta situación el recién nacido exagera los mecanismos de cierre de la vía aérea durante la espiración para poder mantener el VRF, apareciendo quejido audible por el cierre muy precoz de la glotis durante la espiración. Este mecanismo de compensación es un buen marcador del grado de tendencia al colapso de la vía aérea en el recién nacido y su desaparición indica la estabilización del pulmón.

Elasticidad pulmonar

Para que se produzca la entrada de gas dentro del pulmón es necesario que se apliquen presiones en las estructuras pulmonares y torácicas que conlleven un estiramiento del tejido pulmonar y un cambio de volumen. El comportamiento del tejido pulmonar es tal que, durante el estiramiento, en fase inspiratoria, por cada aplicación de presión sobre sus fibras se genera un cambio de longitud y por lo tanto volumen pulmonar. Sin embargo, durante la espiración y debido a la presencia de tensión superficial por la interfase aire agua más las características propias del tejido pulmonar, la liberación de la presión aplicada genera un cambio de longitud y por lo tanto volumen diferentes a las que ocurrían en la inspiración. Esto es, si generamos una curva de puntos de presión volumen durante el ciclo respiratorio, la rama inspiratoria no coincide con la espiratoria, de tal manera que, en la espiratoria a volumen pulmonar medido, la presión es menor. A esta característica se le denomina histéresis (Figura 4). La histéresis es mayor cuanto mayor es la interfase aire agua, y casi desaparece si obtenemos estas curvas con el pulmón lleno de líquido. La relación entre los cambios de volumen y de presión



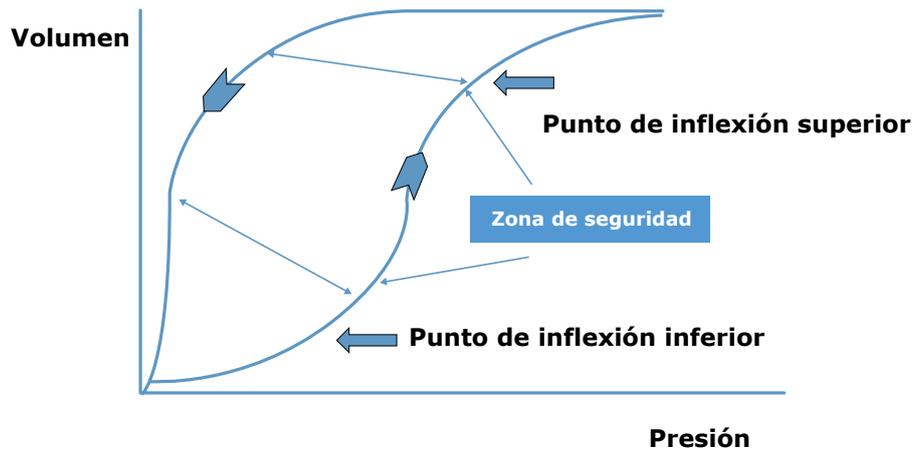
F4 Curvas presión-volumen. Histéresis pulmonar

Fuente: Representación gráfica teórica. Dr. Manuel Sánchez Luna.

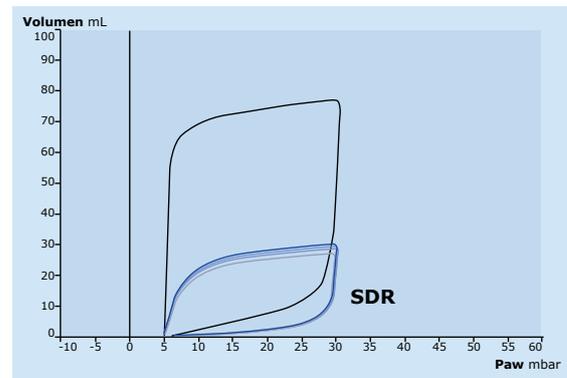
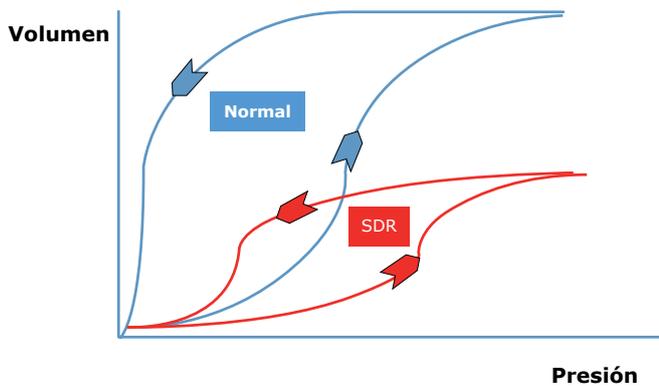
determina la *distensibilidad* pulmonar o *compliance*. La relación entre el volumen de gas y la presión obtenida tras la estabilización pulmonar la conocemos como *distensibilidad* estática. La obtenida tras utilizar el cambio de presión inicial es la *distensibilidad* dinámica, siempre por lo tanto inferior a la estática. Desde un punto de vista clínico es un valor útil que nos ayuda a conocer la situación de elasticidad del pulmón según evoluciona una enfermedad o tras diferentes maniobras terapéuticas. El análisis de la curva de presión volumen en el paciente ventilado ayuda a conocer las características de distensibilidad pulmonar que presenta y por lo tanto a adecuar su manejo terapéutico.

Debido a las características del pulmón, los cambios de volumen y presión no son lineales, ni durante la inspiración ni durante la espiración. Para cada cambio en la presión se produce un cambio en el volumen proporcional a la distensibilidad pulmonar, teniendo en cuenta que la que corresponde a la caja torácica es clínicamente despreciable. Durante la inspiración, la fase inicial de la curva presión volumen muestra un segmento en el que el cambio de presión necesario para provocar un cambio de volumen no es lineal hasta un punto en el que comienza a serlo. Este pun-

to se le conoce como punto de inflexión inferior y se relaciona con la apertura de la vía aérea. Durante un segmento largo, la curva es prácticamente lineal lo que significa que los cambios de volumen generados por cambios de presión son proporcionales, hasta un punto donde de nuevo los cambios de presión generan cambios menores en el volumen pulmonar. Este punto de inflexión superior representa la zona de sobredistensión pulmonar. En condiciones normales y cuando se ventila por encima del volumen residual funcional este cambio es lineal, y si se tiene la representación gráfica de la curva es útil emplearla para realizar los ajustes necesarios en la presión inspiratoria máxima y la PEEP para mantener la ventilación en esta zona de seguridad y evitar trabajar con el pulmón en sobredistensión o atelectasia (Figura 5). La *distensibilidad* dinámica es muy dependiente de la frecuencia respiratoria, la presencia o no de turbulencia del flujo de gas y, por lo tanto, muy dependiente de la ventilación mecánica, cosa que no ocurre con la estática que es más dependiente de las características elásticas propias del pulmón. La representación gráfica en forma de bucles de volumen-presión es útil sobre todo para conocer el impacto en la distensibilidad de los cambios de la mecánica pulmonar como los debidos a un SDR (Figura 6).



F5 Curva de presión-volumen en ventilación mecánica. Zona de seguridad.
Fuente: Representación gráfica teórica.. Dr. Manuel Sánchez Luna.



Punto de inflexión superior

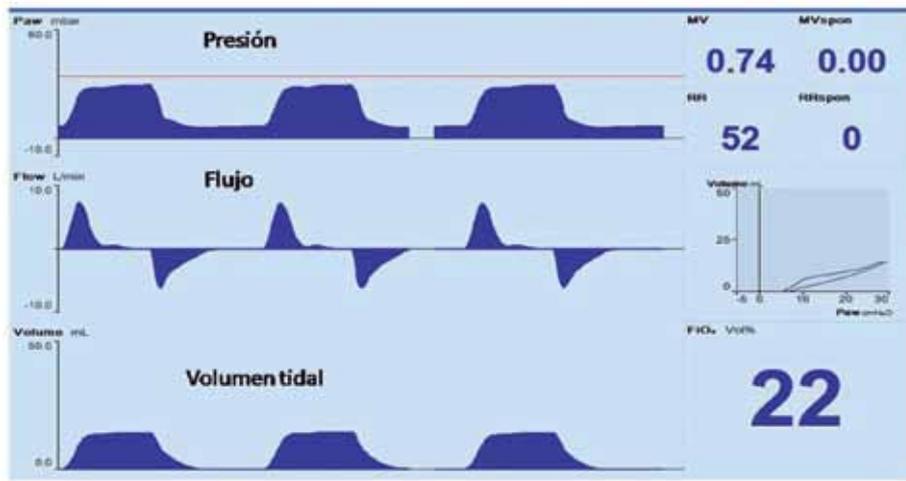
F6 Representación gráfica de la distensibilidad pulmonar. Curvas presión-volumen con distensibilidad normal y distensibilidad disminuida (SDR)

Fuente: Creada con un pulmón de prueba con el software del respirador Drager Babylog VN500. Drager Medical®.

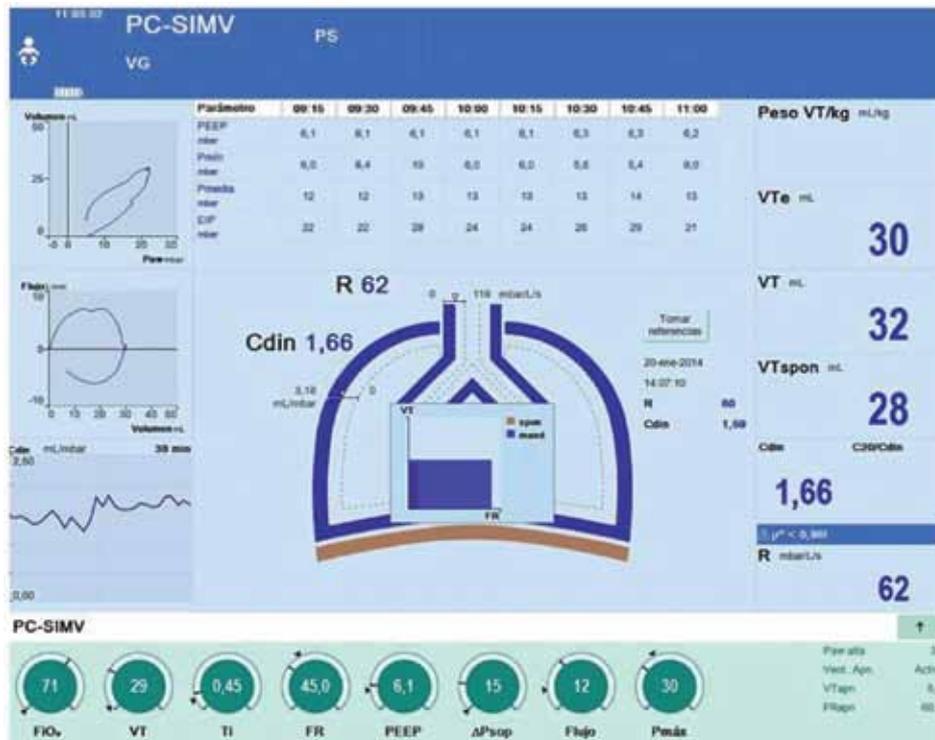
Constante de tiempo

Representa el tiempo necesario para que salga el 63 % del volumen corriente. Es proporcional a la *distensibilidad* y a la resistencia de la vía aérea y por lo tanto depende en gran medida de las características elásticas del pulmón y la resistencia de la vía aérea. Cuando el pulmón tiende al colapso con rapidez por baja distensibilidad como en ausencia de surfactante, el vaciamien-

to es muy rápido y la duración de la espiración más corta. Sin embargo, cuando la distensibilidad pulmonar es elevada o la resistencia alta, el vaciamiento pulmonar es más lento y por lo tanto el tiempo espiratorio también. La observación del registro escalar de la presión, el flujo y el volumen de cada ciclo respiratorio, las curvas y los datos de la mecánica pulmonar, son de gran ayuda para conocer las características mecánicas del pulmón y su interacción con el respirador (Figuras 7 y 8).



F7 Registro escalar durante ventilación mecánica invasiva. Curvas volumen-Presión. Respirador Babylog VN500. Dräger®.
Fuente: M Sánchez-Luna. Screen shot of the Babylog VN500® ventilator. Dräger. Lubeck Germany



F8 Curvas volumen-Presión, Flujo-volumen y monitorización de la mecánica pulmonar. Respirador Babylog VN500. Dräger®.
Fuente: M Sánchez-Luna. Screen shot of the Babylog VN500® ventilator. Dräger. Lubeck Germany

VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

Los objetivos de la ventilación mecánica invasiva son optimizar la oxigenación y la eliminación de CO_2 , reduciendo el trabajo respiratorio y con el menor daño pulmonar posible. Esta máxima es especialmente importante en el recién nacido inmaduro donde uno de los factores determinantes en el desarrollo de daño pulmonar crónico y displasia broncopulmonar (DBP) es la propia ventilación mecánica invasiva.²² Hoy la prioridad es evitar la intubación y el apoyo respiratorio invasivo en el prematuro, pero esto a veces es necesario, sobre todo en los más inmaduros, donde la combinación de factores que provocan insuficiencia respiratoria es mayor. La aplicación de la ventilación mecánica invasiva varía en función del tipo de paciente en el que esté indicado, teniendo en cuenta que siempre ha de priorizarse la protección pulmonar, esto es crítico en el recién nacido muy inmaduro, y sobre todo en los primeros días tras el nacimiento donde el daño pulmonar tendrá mayores consecuencias a mediano y largo plazo. Por ello, hablar de ventilación mecánica invasiva en pacientes neonatales puede ocasionar errores conceptuales al generalizar sus indicaciones y modalidades. El recién nacido prematuro y especialmente los menores de 28 semanas de gestación, presentan cuadros de insuficiencia respiratoria donde el defecto del surfactante ya no es el punto crítico hoy, al poder administrarse exógenamente de forma precoz y segura. Independientemente de los surfactantes naturales habituales y las técnicas empleadas, la respuesta es adecuada en términos de mejoría respiratoria y posibilidad de extubación muy precoz²³, sin embargo, en estos recién nacidos más inmaduros es frecuente la necesidad de mantener la ventilación invasiva ante la presencia de daño parenquimatoso de otra etiología, sobrecirculación pulmonar por persistencia del conducto arterioso, inmadurez de la vía aérea, musculatura respiratoria y caja torácica y otros factores extratorácicos como la propia inmadurez del

paciente. En estos momentos no cabe duda de que la ventilación invasiva convencional que presenta más ventajas en el recién nacido prematuro es la ventilación sincronizada con volumen objetivo, fundamentalmente volumen garantizado (VG). De esta manera el respirador se sincroniza con el esfuerzo respiratorio del paciente y además puede controlar el volumen corriente enviado según la programación deseada. El uso de equipos capaces de sincronizar con el esfuerzo respiratorio del paciente reduce la presión necesaria para enviar el volumen corriente adecuado, con menor riesgo de fugas aéreas y una reducción de la variabilidad en el flujo cerebral.²⁴ Las formas más habituales de sincronización son mediante el uso de sensores de flujo de alta sensibilidad con microprocesadores que además de poder medir los volúmenes pulmonares permiten tener información muy útil de la mecánica pulmonar. Dentro de las modalidades de ventilación invasiva convencional las más empleadas son las que ajustan el volumen minuto de forma asegurada con ciclos mandatorios a frecuencia constante, usando tiempos inspiratorios fijos como la ventilación sincronizada intermitente mandatoria.

Ventilación sincronizada intermitente mandatoria (SIMV, por sus siglas en inglés)

En esta modalidad, la programación del ventilador mantiene un volumen minuto fijo dejando la opción al paciente de poder respirar entre ciclos de ventilación SIMV con apoyo de presión mediante ciclos disparados por el paciente con Presión de Soporte (PS) (Figura 9).

Desde un punto de vista clínico la ventaja de esta forma de ventilación está en poder controlar el volumen minuto del paciente por parte del operador, cuando así sea necesario, bien porque el paciente no pueda hacerlo o no deba de hacerlo. Por lo tanto, en enfermedades en las que exista imposibilidad de control por el propio paciente del volumen minuto por ten-



F9 Registro SIMV +PS. Ciclos SIMV +, Ciclos PS * Respirador Babylog VN500, Dräger®.

Fuente: M Sánchez-Luna. Screen shot of the Babylog VN500® ventilator. Dräger. Lubeck Germany

dencia a hiperventilación de origen central o en situaciones en que el riesgo de bajo gasto cardiaco por hiperflujo pulmonar debido a alcalosis respiratoria como son las cardiopatías con corazón univentricular y flujo sistémico dependiente del flujo pulmonar, la ventilación en SIMV garantiza un buen control del volumen minuto y por lo tanto de la ventilación alveolar. Sin embargo, esta modalidad tiene la desventaja de no ofrecer destete automático del respirador al no poder el paciente influir directamente en el volumen minuto que el equipo soporta, salvo que se emplee la modalidad MMV (por sus siglas en inglés para Ventilación Mandatoria Minuto), disponible solo en algunos equipos y en la que el respirador va variando la frecuencia en SIMV según aumenta la frecuencia espontánea de respiraciones del paciente apoyadas con ciclos de PS.²⁵

Asistida/Controlada (A/C)

Es una modalidad que ofrece la posibilidad de sincronizar todos y cada uno de los esfuerzos respiratorios

del paciente enviando el equipo un ciclo de presión con un tiempo predeterminado de duración y una presión máxima predeterminada. Sin embargo, su limitación es que el tiempo inspiratorio ha de ser programado por el operador y por lo tanto no se adapta ciclo a ciclo al tiempo real de entrada del gas en la vía aérea del paciente pudiendo ser en exceso largo en ocasiones y al menos en teoría puede distorsionar la vía aérea de paciente más inmaduro. El operador debe de fijar una frecuencia mínima de seguridad o escape. Si el equipo no detecta esfuerzo respiratorio en el tiempo programado, según esta frecuencia de escape, comienza a ventilar en modalidad controlada a la frecuencia predeterminada con una duración del tiempo inspiratorio y un límite de presión preestablecidos. Por lo tanto, esta modalidad es ineficaz si la frecuencia programada es excesiva y compite con la frecuencia del paciente y el equipo trabajará en modalidad controlada. Es fundamental que la programación de la frecuencia del respirador deje tiempo "suficiente" para que sea el paciente el que pueda controlar su frecuencia respiratoria.



F10 Registro A/C. Respirador Babylog VN500, Dräger®.

Fuente: M Sánchez-Luna. Screen shot of the Babylog VN500® ventilator. Dräger. Lubeck Germany

De la misma manera, si la frecuencia de escape programada es excesivamente baja y el paciente no es capaz de variar su frecuencia respiratoria en función del volumen minuto que precisa podría mantenerse con un volumen minuto inadecuadamente bajo. Estos son problemas que de forma ocasional vemos en prematuros de muy pequeño tamaño. El destete lo realiza el paciente de manera automática reduciendo su frecuencia respiratoria y el operador disminuyendo la presión de los ciclos de ventilación (Figura 10).

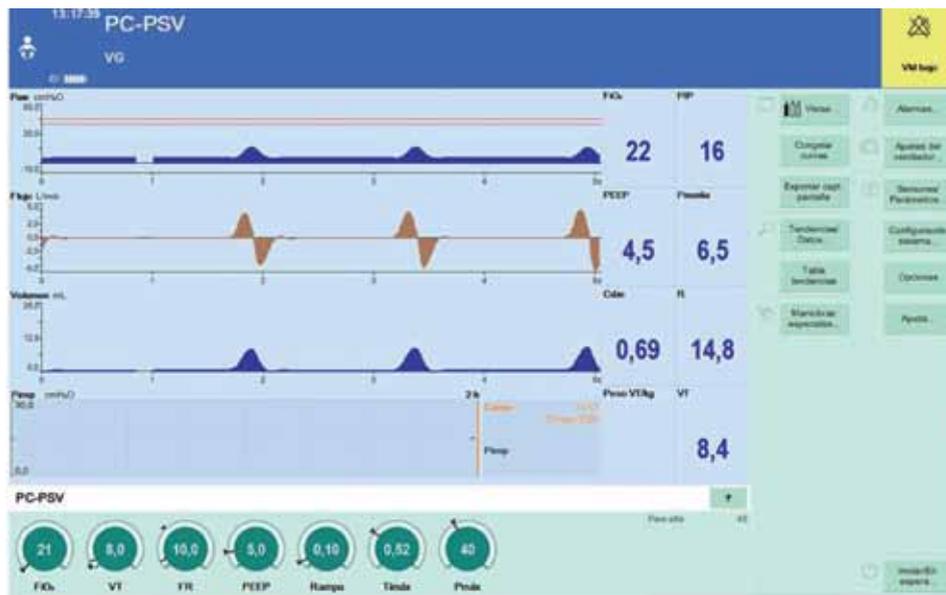
Ventilación presión de soporte (PSV, por sus siglas en inglés)

Esta modalidad es semejante a la forma A/C solo que además incorpora sincronización por flujo inspirado de cada ciclo del respirador, tanto si es disparado por el paciente como si es enviado por el respirador de forma controlada en ausencia de disparo del paciente. Así el respirador mide la velocidad de flujo inspiratorio máximo y permite la apertura de la válvula espiratoria cuando tras alcanzarse el flujo máximo este se acer-

ca al flujo cero durante la inspiración. De esta forma el tiempo inspiratorio es variable ciclo a ciclo, se evita el tiempo de presión máximo inspiratorio a flujo cero o meseta y por lo tanto se reduce el barotrauma y la posible distorsión de la vía aérea más inmadura. La asociación con VG la hace, al menos desde el punto de vista teórico la forma más fisiológica de sincronización ya que previene la espiración activa por tiempos inspiratorios excesivamente largos y evita la variabilidad del volumen corriente en cada ciclo respiratorio (Figura 11).

Ventilación con volumen objetivo. Volumen Garantizado (VG)

Es bien conocido desde hace ya años como es el trauma por volumen (volutrauma) el factor más importante del desarrollo del daño pulmonar inducido por el ventilador (VILI) y no el trauma por volumen (barotrauma).²⁶⁻²⁸ Este conocimiento ha hecho que sobre todo en las fases iniciales del manejo respiratorio de los pacientes más inmaduros que precisan ventilación inva-



F11 Registro PSV. Respirador Babylog VN500, Dräger®.

Fuente: M Sánchez-Luna. Screen shot of the Babylog VN500® ventilator. Dräger. Lubeck Germany

siva, la prevención del VILI sea un objetivo importante. Para ello la ventilación por VG ofrece ventajas obvias teóricas que ha demostrado además eficacia clínica. VG es una forma de ventilación limitada por presión en la que el operador programa un volumen corriente que el equipo ajusta incrementando o reduciendo la presión de los ciclos siguientes de ventilación según el volumen corriente espiratorio medido. De esta manera el equipo mantiene un volumen corriente constante y favorece el destete del paciente del respirador cuando mejora su mecánica respiratoria o se incrementa el esfuerzo respiratorio. Esta forma de ventilación con volumen garantizado puede adaptarse a cualquier forma de ventilación sincronizada, tanto en modalidad convencional como en ventilación de alta frecuencia oscilatoria.²⁵ En el caso de usarse junto con PSV, el ajuste teórico del volumen garantizado por el operador puede contrastarse según la frecuencia respiratoria del paciente. Tras un ajuste inicial del volumen corriente, el paciente mantiene una frecuencia respiratoria normal si este es suficiente, o la incrementa si es bajo para mantener un volumen minuto adecuado.

De esta manera puede conocerse si el ajuste es adecuado o no y ayuda además para saber si se está realizando un destete correcto. La medición del volumen espiratorio en la punta del tubo endotraqueal reduce el riesgo de errores en las mediciones sobre todo en presencia de fuga aérea. Existe la posibilidad de emplear un software de compensación por fugas con ajuste continuo del volumen de disparo y la PEEP para evitar el *autociclado*; esta compensación puede ser hasta que la fuga supera el 60-65%.²⁹ Con la mejoría de la situación pulmonar, el equipo va reduciendo ciclo a ciclo la presión necesaria para mantener el volumen programado, por lo que desteta automáticamente al paciente. Si la distensibilidad del pulmón mejora o el paciente incrementa el esfuerzo respiratorio, el respirador reduce progresivamente la presión de los ciclos siguientes. Los ajustes se hacen según el volumen corriente espirado del ciclo anterior y los cambios se producen en la presión del ciclo siguiente lentamente de tal manera que se precisan de varios ciclos consecutivos hasta que se alcanza el volumen programado; sin embargo, si hay un cambio brusco en la distensibilidad

pulmonar o un aumento del esfuerzo respiratorio del paciente que incrementen en más de un 130 %, el volumen corriente en el equipo abre la válvula espiratoria liberando la presión del circuito.²⁵ Además, los ajustes de presión son muy rápidos para descender, si se alcanza el volumen corriente y lentos para incrementar la presión si el volumen es bajo por lo que se garantiza la protección del pulmón. Es posible que, si el paciente puede generar espontáneamente todo el volumen corriente programado o más, el respirador apenas genera un pequeño cambio de presión sobre la PEEP en cada ciclo ventilatorio. Es importante sin embargo conocer el mecanismo que cada equipo de ventilación emplea en la medición de los volúmenes pulmonares y el cálculo del volumen corriente, ya que existen diferencias notables que pueden afectar a los resultados clínicos. En cualquier caso, todo cambio de estrategia en el manejo respiratorio debe de ir acompañada de una fase de aprendizaje y familiarización con los riesgos y beneficios de cada equipo y teniendo en cuenta la variabilidad entre cada uno de ellos no deben extrapolarse los resultados obtenidos con un equipo de los obtenidos con otro.³⁰

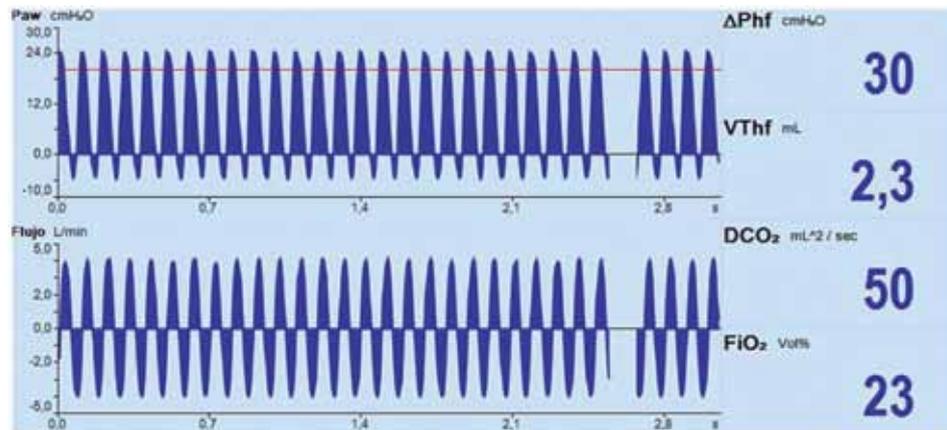
Los resultados clínicos del uso de ventilación con volumen objetivo, y muy en especial con VG, son evidentes y conocidos desde hace años con efectos benéficos en la reducción del efecto combinado de muerte o DBP a las 36 semanas de edad posmenstrual, DBP a las 36 semanas de edad posmenstrual, neumotórax, hipocapnia y hemorragia intraventricular grado III-IV.³¹ El equipo más estudiado para el uso de VG es el respirador VN500 (Draeger Medical, Lubeck, Germany). Los volúmenes recomendados para el manejo inicial de los recién nacidos más inmaduros se han resumido recientemente en una excelente revisión;³² los volúmenes oscilan entre 4-4.5 mL/kg para los nacidos con pesos de 1250-2500 g con ascensos progresivos de hasta 5.5-6 mL/kg en los menores de 700 g. En cualquier caso, es prudente iniciar la ventilación con VG cercanos a 4-6 mL/kg de forma genérica ya que existen datos que sugieren que volúmenes muy pequeños

pueden también incrementar el daño inflamatorio pulmonar³³ y observar la respuesta del paciente de su frecuencia respiratoria, presión inspiratoria máxima (PIP), y gasometría para hacer posteriormente los ajustes necesarios. El destete es estas modalidades normalmente se realiza con disminuciones progresivas del VG.

Finalmente, otras modalidades de sincronización como NAVA (Ventilación Asistida Ajustada Neuronalmente, por sus siglas en inglés) son prometedoras. Existen datos de eficacia, sin embargo, una revisión reciente no ha demostrado beneficios evidentes del uso de NAVA frente a las otras formas clásicas de sincronización,³⁴ siendo necesarios más estudios para confirmar sus posibles ventajas.

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria en el recién nacido prematuro

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) surgió a finales de los años 70 como una nueva técnica de ventilación mecánica definida por el uso de volúmenes corrientes inferiores al espacio muerto (< 2.7 mL/kg) entregados a frecuencias respiratorias supra-fisiológicas (> 3 Hz = 180 ciclos/min; 1 Hz = 60 ciclos/min), mediante un circuito que mantiene una presión continua de distensión sobre la vía aérea. Por lo tanto, la VAFO emplea dos conceptos que la diferencian de la ventilación convencional intermitente con presión positiva, uso de volumen inferior al espacio muerto anatómico y empleo de frecuencias respiratorias suprafisiológicas (Figura 12).³⁴ A pesar de que la VAFO surgió como una prometedora técnica de protección pulmonar en comparación con la ventilación convencional en experimentación animal, los resultados de los ensayos clínicos posteriores comparando ambas modalidades de ventilación no han sido concluyentes cuando se ha empleado de forma electiva comparada con la ventilación invasiva convencional en prematuros de muy bajo peso.³⁵ Por este motivo en la actualidad no existe suficiente evidencia para recomendar su uso electivo en el SDR del prematuro, siendo el tratamiento de rescate su



F12

Registro HFOV. Respirador Babylog VN500, Dräger®.

Fuente: M Sánchez-Luna. Screen shot of the Babylog VN500® ventilator. Dräger. Lubeck Germany

uso más aceptado; sin embargo, la heterogeneidad en los resultados pudo ser debida al uso de distintos tipos de respirador, distintas estrategias de ventilación y distinta experiencia en su uso.³⁶ Hace ya años que se ha demostrado la trascendencia de conocer y monitorizar el volumen corriente durante la VAFO (VThf), al ser este el factor fundamental en la ventilación alveolar,³⁷ por lo que los equipos más modernos incorporan sensores de flujo y microprocesadores para no solo poder medir adecuadamente estos volúmenes sino también poder ajustar directamente el volumen corriente mediante la incorporación de VG a la VAFO.²⁵ Desde la aparición del VG en VAFO, es posible modificar el VThf y la frecuencia de manera independiente; de modo que, al aumentar la frecuencia manteniendo un VThf fijo, aumenta el cociente de difusión de CO₂ (DCO₂) y por lo tanto, el lavado de CO₂; este aumento en la DCO₂ se consigue mediante un aumento de ΔPhf en el circuito,³⁸ que no se transmite a nivel alveolar, evitando el riesgo de barotrauma³⁹. La posibilidad por lo tanto de emplear VThf aún más pequeños compensando con frecuencias muy elevadas (20 Hz) para mantener el mismo DCO₂ puede proteger el pulmón neonatal del VILI más que cuando se usan VThf estándar con frecuencias habituales (10 Hz).⁴⁰ Este concepto puede ser llevado a la práctica clínica en recién nacidos muy inmaduros⁴¹

con resultados clínicos esperanzadores.⁴² En cualquier caso, son pocos aún los estudios clínicos empleando esta modalidad de ventilación⁴³ frente a las formas “clásicas” de VAFO, por lo que no se puede hacer aún una recomendación generalizada de su empleo hasta no disponer de más estudios controlados.

CONCLUSIONES

- El recién nacido inmaduro presenta unas características diferentes en cuanto a su mecánica respiratoria y su fisiología diferentes a otros momentos de la vida que le ponen en riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria.
- La insuficiencia respiratoria del recién nacido prematuro es multifactorial y el defecto de surfactante solo es un aspecto aislado.
- La maduración antenatal y la prevención del daño pulmonar desde el momento del nacimiento contribuyen a reducir de manera importante el daño pulmonar.
- El empleo de presión positiva en la vía aérea y la no intubación ayudan a la creación del volumen residual funcional al nacimiento y reducen las secuelas respiratorias a largo plazo.

- La administración temprana de surfactante junto con la ventilación no invasiva son las herramientas básicas hoy para el cuidado respiratorio del Recién Nacido inmaduro con insuficiencia respiratoria.
- La forma más segura y eficaz de ventilación invasiva, cuando es necesaria, es la ventilación sincronizada con volumen garantizado evitando la variabilidad del volumen corriente y reduciendo el riesgo de volutrauma y del daño pulmonar inducido por el ventilador.
- La ventilación de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado supone un gran avance en el cuidado respiratorio de los recién nacidos más inmaduros que precisan ventilación mecánica, permite ajustar y limitar de forma controlada el volumen corriente en alta frecuencia y reducir aún más el riesgo de daño pulmonar asociado con la ventilación mecánica.

REFERENCIAS

- Jain D, D'Ugard C, Aguilar A, Del Moral T, Bancalari E, Claire N. Use of a Mechanical Ventilator with Respiratory Function Monitoring Provides More Consistent Ventilation during Simulated Neonatal Resuscitation. *Neonatology*. 2020;117:151-8.
- Bancalari EH, Jobe AH. The Respiratory Course of Extremely Preterm Infants: A Dilemma for Diagnosis and Terminology. *J Pediatr*. 2012;161:585-8.
- Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology*. 2019;115:384-91.
- Mortola JP. How to breathe? Respiratory mechanics and breathing pattern. *Respir Physiol Neurobiol*. 2019;261:48-54.
- Vyas H, Field D, Milner AD, Hopkin IE. Determinants of the first inspiratory volume and functional residual capacity at birth. *Pediatr Pulmonol*. 1986;2:189-93.
- Muller NL, Bryan AC. Chest wall mechanics and respiratory muscles in infants. *Pediatric Clinics of North America*. 1979;26:503-16.
- McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Stewart M, Durand M. Functional residual capacity and passive compliance measurements after antenatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:425-309.
- Bashir A, Bird B, Wu L, Welles S, Taylor H, Anday E, Bhandari V. Neonatal outcomes based on mode and intensity of delivery room resuscitation. *J Perinatol*. 2017;37:1103-7.
- Mian Q, Cheung PY, O'Reilly M, Barton SK, Polglase GR, Schmölzer GM. Impact of delivered tidal volume on the occurrence of intraventricular haemorrhage in preterm infants during positive pressure ventilation in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104:F57-F62.
- Pahuja A, Hunt K, Murthy V, Bhat P, Bhat R, Milner AD, Greenough A. Relationship of resuscitation, respiratory function monitoring data and outcomes in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2018;177:1617-24.
- Hooper SB, Fouras A, Siew ML, Wallace MJ, Kitchen MJ, te Pas AB, et al. Expired CO2 levels indicate degree of lung aeration at birth. *PLoSOne*. 2013;8:e70895.
- Zeballos Sarrato G, Sánchez Luna M, ZeballosSarrato S, Pérez Pérez A, Pescador Chamorro I, Bellón Cano JM. New Strategies of Pulmonary Protection of Preterm Infants in the Delivery Room with the Respiratory Function Monitoring. *Am J Perinatol*. 2019;36:1368-76.
- McEvoy C, Venigalla S, Schilling D, Clay N, Spitale P, Nguyen T. Respiratory function in healthy late preterm infants delivered at 33-36 weeks of gestation. *J Pediatr*. 2013;162:464-9.
- Ellwein Fix L, Khoury J, Moores RR, Linkous L, Brandes M, Rozycki HJ. Theoretical open-loop model of respiratory mechanics in the extremely preterm infant. *PLoSOne*. 2018;13:e0198425.
- Bamat N, Fierro J, Wang Y, MillarD, KirpalaniH. Positive end-expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019, Issue 2. Art. No.: CD004500. DOI: 10.1002/14651858.CD004500.pub3
- Jobe AH, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Annual Review of Physiology*. 2000;62:825-46.
- van Vonderer JJ, Roest AA, Siew ML, Walther FJ, Hooper SB, te Pas AB. Measuring physiological changes during the transition to life after birth. *Neonatology*. 2014;105:230-42.
- Katira BH. Ventilator-Induced Lung Injury: Classic and Novel Concepts. *Respir Care*. 2019;64:629-37.
- Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, Vilstrup CT Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res*. 1997;42:348-55.
- Jain D, Bancalari E. Neonatal monitoring during delivery room emergencies. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24:101040.

21. Lin HJ, Huang CT, Hsiao HF, Chiang MC, Jeng MJ. End-tidal carbon dioxide measurement in preterm infants with low birth weight. *PLoS ONE*. 2017;12:e0186408.
22. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, Aschner JL, Davis PG, McGrath-Morrow SA, Soll RF, Jobe AH. Bronchopulmonary dysplasia. *NatRevDis Primers*. 2019;5:78.
23. Sánchez Luna M, Bacher P, Unnebrink K, Martínez-Tristani M, Ramos Navarro C. Beractant and poractant alfa in premature neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review of real-world evidence studies and randomized controlled trials. *J Perinatol*. 2020;40:1121-34.
24. Greenough_A, Rossor_TE, Sundaresan_A, Murthy_V, Milner_AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 9. Art. No.: CD000456.
25. M Sánchez Luna: DraegerVN500. In book: *Manual of Neonatal Respiratory Care*, pp.381-389 December 2017. Donn, Steven M., Sinha, Sunil K. (Eds.) Fourth Edition. 2016 Springer International Publishing AG . DOI: 10.1007/978-3-319-39839-6_49.
26. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:1159-64.
27. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42:1567-75.
28. Wakabayashi K1, Wilson MR, Tatham KC, O'Dea KP, Takata M. Volutrauma, but not Atelectrauma, Induces Systemic Cytokine Production by Lung-Marginated Monocytes. *Crit Care Med*. 2014;42:e49-57.
29. Szakmar E, Morley CJ, Belteki G. Leak Compensation During Volume Guarantee With the Dräger Babylog VN500 Neonatal Ventilator. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19:861-8.
30. Di Blasi RM, Kearney CN, Hotz JC, Salyer JW, Poli JA, Crotwell DN, et al. Physiologic Effects of 3 Different Neonatal Volume-Targeted Ventilation Modes in Surfactant-Deficient Juvenile Rabbits. *Respir Care*. 2019;64:361-71.
31. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD003666.
32. Keszler M. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104:F108-12.
33. Lista G, Castoldi F, Fontana P, Reali R, Reggiani A, Bianchi S, Compagnoni G. Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: effects of ventilation with different tidal volumes. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:357-63.
34. Froese AB, Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience. *Crit Care Med*. 2005;33:S115-21.
35. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3): CD000104.
36. Sánchez-Luna M, González-Pacheco N, Belik J, Santos M, Tendillo F. New Ventilator Strategies: High-Frequency Oscillatory Ventilation Combined with Volume Guarantee. *Am J Perinatol*. 2018;35:545-8.
37. Zimová-Herknerová M, Plavka R. Expired tidal volumes measured by hot-wire anemometer during high-frequency oscillation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:428-33.
38. Sánchez Luna M, Santos González M, Tendillo Cortijo F. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:593915.
39. Mukerji A, Belik J, Sanchez-Luna M. Bringing back the old: time to reevaluate the high-frequency ventilation strategy. *J Perinatol*. 2014;34:464-7.
40. González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Chimenti-Camacho P, Santos-González M, Palau-Concejo P, Tendillo-Cortijo F. Use of very low tidal volumes during high-frequency ventilation reduces ventilator lung injury. *J Perinatol*. 2019;39:730-6.
41. González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Ramos-Navarro C, Navarro-Patiño N, de la Blanca AR. Using very high frequencies with very low lung volumes during high-frequency oscillatory ventilation to protect the immature lung. A pilot study. *J Perinatol*. 2016;36:306-10.
42. Ramos-Navarro C, González-Pacheco N, Rodríguez-Sánchez de la Blanca A, Sánchez-Luna M. Effect of a new respiratory care bundle on bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2020; PMID: 32488737.
43. Tuzun F, Deliloglu B, Cengiz MM, Iscan B, Duman N, Ozkan H. Volume Guarantee High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants With RDS: Tidal Volume and DCO 2 Levels for Optimal Ventilation Using Open-Lung Strategies. *Front Pediatr*. 2020;8:105.

Capítulo 4. Nuevas perspectivas en displasia broncopulmonar

Dra. Dina Villanueva García
Dr. Daniel Ibarra Ríos

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define el nacimiento prematuro como todos los recién nacidos (RN) < 37 semanas de edad de gestación (SEG), o < 259 días desde el primer día del último periodo menstrual de la madre.¹

El parto prematuro (< 37 SEG) es frecuente y afecta al 6-14 % de los embarazos, dependiendo del país.²

En 2018, el nacimiento prematuro afectó a 1 de cada 10 RN en los Estados Unidos de América. Las tasas disminuyeron de 2007 a 2014, investigaciones de los Centros para Prevención y Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) muestran que este descenso se debe, en parte, a la disminución del número de nacimientos de madres jóvenes y adolescentes. Sin embargo, la tasa de nacimientos prematuros aumentó por cuarto año consecutivo en 2018.³

Chawanpaiboon S. y colaboradores, reportaron que el nacimiento prematuro afectó a un estimado de 10.6 % de los nacimientos vivos en el mundo en 2014, lo que equivale a 14.84 millones (12.65-16.73 millones) de Recién Nacidos Prematuros (RNP) nacidos vivos. Casi el 85 % son RNP tardíos y más del 80 % nacen en Asia y África subsahariana. La estimación mundial de la tasa de nacimientos prematuros fue del 9.8 % (8.3-10.9) en 2000, y del 10 % (9.0-12.0) en 2014.⁴

En México, Minguet-Romero y colaboradores, reportaron un estudio descriptivo y retrospectivo de RNP del Instituto Mexicano del Seguro Social del 2007-2012. De 3 135 755 nacimientos en todos los estados de la República, el 7.7 % fueron pretérmino. Al comparar

al segundo nivel 188 715 (6.8 %) nacidos pretérmino con el tercer nivel de atención (Unidades Médicas de Alta Especialidad) 51 635 (13.7 %) la diferencia fue significativa $p < 0.05$.⁵

En 2018 López-García y Avalos Antonio documentaron en el Hospital General Naval de Alta Especialidad durante 2015-2017, 1855 nacimientos, de los cuales 383 fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). De estos, 143 fueron RNP, cifra que correspondió al 37 % de los ingresos a la UCIN. Al considerar la totalidad de nacimientos en el periodo mencionado, encontraron una incidencia de 7.7 % de RNP que ingresaron a la UCIN.⁶

Se estima que cada año nacen aproximadamente 15 millones de RNP (< 37 SEG). Esa cifra está en aumento. Las complicaciones relacionadas con la prematuridad son la principal causa de defunción en niños menores de cinco años, en 2015 produjeron aproximadamente un millón de muertes. Tres cuartas partes podrían haberse prevenido con intervenciones disponibles y costes eficaces.⁷

En 1967, Northway, Rosen y Porter describieron una nueva enfermedad pulmonar en niños prematuros que presentaban una enfermedad llamada de *membranas hialinas*, actualmente conocida como Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) que en ese momento era una condición altamente letal como resultado del uso de la ventilación mecánica sin presión positiva al final de la espiración y alta concentración de oxígeno suplementario en un intento de salvar a estos niños. En esa época, la supervivencia era rara a pesar de un grado relativamente leve de prematuridad (edad de gestación media de 34 semanas), muchos RNP tenían una recu-

peración lenta y prolongada de lesiones del parénquima pulmonar y de las vías respiratorias.⁸

La displasia broncopulmonar (DBP), es una de las pocas enfermedades de la medicina neonatal que ha seguido evolucionando desde su primera descripción hace poco más de 50 años. Aunque, durante esos años los avances en la medicina neonatal, como uso de esteroides prenatales y el tratamiento con surfactante exógeno, han disminuido significativamente la mortalidad neonatal y los límites de la viabilidad de los niños prematuros, la incidencia de la DBP sigue siendo alta, especialmente en los RNP de peso extremadamente bajo al nacer, el cuadro clínico ha evolucionado hacia una enfermedad más leve con baja mortalidad o morbilidad significativa.⁹ A falta de intervenciones eficaces para prevenir los nacimientos prematuros, la mejora de la supervivencia de los RN que nacen en los límites biológicos de la viabilidad ha dependido de los avances en el cuidado perinatal, excepto en el caso de los RN extremadamente prematuros con cuidados perinatales subóptimos o eventos prenatales que causan insuficiencia respiratoria grave al nacer. La mayoría de los RN extremadamente prematuros en la actualidad sobreviven, aunque, a menudo desarrollan una disfunción pulmonar crónica llamada DBP; también conocida como enfermedad pulmonar crónica, basándose en las características histopatológicas de las vías respiratorias.¹⁰

DEFINICIÓN

Se han propuesto múltiples definiciones de la DBP, que reflejen los cambios en la población de riesgo, la presentación clínica, mejorar la definición de gravedad de esta enfermedad pulmonar, así como para predecir el resultado a largo plazo. Las primeras definiciones de DBP consistían en el requerimiento de oxígeno a los 28 días de edad asociada con cambios en la radiografía de tórax que reflejaban patología pulmonar crónica.¹¹

Actualmente, el número y supervivencia de niños con mayor prematuridad han aumentado y en algunas Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) en especial de países industrializados, se atiende con frecuencia a RNP de 22 SEG. Un problema importante es la validez y la utilidad de las diversas definiciones de DBP. Northway y colaboradores, describieron la DBP en 1967, como una lesión mediada por la ventilación y el oxígeno en RNP relativamente maduros. Tooley, sugirió en 1979 que el uso de oxígeno a los 28 días de edad podría identificar mejor a los RNP con DBP. Con el aumento de la supervivencia de los RN más inmaduros, Shennan y colaboradores, propusieron en 1988 que el mejor predictor de los resultados pulmonares anormales a los 2 años entre los RNP de muy bajo peso al nacer, era el uso clínico de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual (EPM). Dadas las variaciones clínicas en la administración de oxígeno, un taller convocado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés), plantearon criterios diagnósticos con base en los niveles de gravedad para la DBP que incluían el uso de oxígeno durante al menos 28 días (no necesariamente consecutivos) y una evaluación del apoyo respiratorio a las 36 semanas de EPM, reconociendo que algunos RNP que respiran aire ambiente a las 36 semanas de EPM pueden tener enfermedad pulmonar residual. La definición del taller se perfeccionó con una prueba de la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas para controlar el uso clínico variable del oxígeno como resultado de los ensayos clínicos y estudios epidemiológicos. En la práctica, la mayoría de estos estudios de investigación han utilizado modificaciones de la definición de Shennan, quien reportó que la necesidad de oxígeno a los 28 días era un buen predictor de hallazgos anormales en los RNP de más de 30 SEG al nacer, pero que era menos útil a medida que la EG disminuía. Comprobó que independientemente de las SEG al nacer, la necesidad de oxígeno adicio-

nal a las 36 semanas de EG posnatal corregida era un mejor predictor de resultados anormales, aumentando el valor predictivo positivo al 63 %. La predicción de un resultado normal se mantuvo en el 90 % para los RNP que no recibían oxígeno a esta EG corregida. Los cambios recientes en la asistencia respiratoria no invasiva con cánulas nasales con altas tasas de flujo a través de un rango de niveles de FiO_2 incluyendo 0.21 o flujos muy bajos con altas concentraciones de oxígeno pueden confundir la categorización de DBP.^{8,12-18} Desde entonces, ha habido algunas modificaciones con intentos de estandarizar la necesidad de oxígeno a las 36 semanas por medio de una prueba de reducción de oxígeno denominado definición fisiológica de DBP. Una de las críticas del NHLBI a la definición de DBP ha sido la necesidad de determinar el número de días con oxígeno suplementario. Esto ha dado lugar a que diferentes variantes en las definiciones de DBP sean utilizadas para la evaluación comparativa, así como en los ensayos clínicos, lo que hace muy difícil cualquier comparación de los resultados.⁹

El consenso más mencionado sobre cómo diagnosticar DBP es el NICHD 2001. Esta definición considera dos criterios: las semanas de gestación; y la necesidad de oxígeno suplementario más allá de los 28 días de vida y/o la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM. Para mejorar este diagnóstico, se sugirió una medida *fisiológica*, como la *prueba de desafío al aire ambiente*. En 2018, el NICHD propuso una revisión de su definición, considerando nuevos métodos de ventilación no invasiva, una reclasificación basada en niveles de gravedad y evidencia radiográfica de la enfermedad del parénquima pulmonar. Aunque son útiles para los neonatólogos, estas definiciones no parecen predecir los resultados a largo plazo. El personal de salud que cuida a los pacientes con DBP están muy interesados en establecer nuevos criterios de diagnóstico que puedan explicar las probables secuelas de un paciente y una definición más completa de esta enfermedad, basada en una fisiopatología clínica precisa y en la identificación de biomarcadores, más

que en intervenciones. El consorcio neonatal internacional ha enfatizado recientemente el concepto de que una definición de la DBP debe ser clínicamente significativa y estar fuertemente asociada con el desarrollo posterior de secuelas respiratorias. Las secuelas a largo plazo de la DBP, no todas se presentan a las 36 semanas después del nacimiento, lo que hace que esta edad sea un factor menos importante a efectos de la estratificación de DBP. Con este fin, Isayama y colaboradores, exploraron diferentes momentos para mejorar el diagnóstico de la DBP y predecir las secuelas respiratorias, lo que indica la necesidad de oxígeno a las 40 semanas de vida como el mejor predictor de la morbilidad respiratoria grave, lo anterior deja un campo abierto al debate no solo datos clínicos sino también en qué momento deben ser utilizados. Jensen y colaboradores, revisaron recientemente las 18 definiciones existentes de DBP con miras a identificar la más apropiada para predecir la morbilidad a los 18-26 meses de edad posnatal. Encontraron que la mejor definición (que predice correctamente la muerte o morbilidad respiratoria grave en 81 % de los casos) clasificaba la gravedad de la enfermedad por el apoyo ventilatorio a las 36 semanas de EPM, independiente del uso de oxígeno suplementario.^{15,19-25}

Thebaud y colaboradores reportaron que el valor predictivo de una definición puede mejorarse mediante mediciones objetivas y biomarcadores de lesiones pulmonares y de DBP, y mediante la incorporación de factores prenatales, como la restricción del crecimiento intrauterino, la hipertensión de la madre o el tabaquismo, y el sexo masculino de su descendencia.¹⁰

El manejo de los cuidados respiratorios también ha cambiado, se reportó por los integrantes del Programa de Prematuridad y Resultados Respiratorios (PROP) un estudio multicéntrico, observacional de una cohorte de 765 RNP de < 29 SEG del NHLBI y PROP, en los que se compararon tres definiciones frecuentemente utilizadas de DBP con una perspectiva actual y en un segundo paso con modificaciones prácticas para eva-

luar su relevancia. Se comparó la incidencia de DBP y se identificaron áreas específicas en las que clasificaciones erróneas de enfermedades respiratorias puede producirse en la prematuridad. A las 36 semanas de edad corregida, se diagnosticó DBP en 40,8, 58,6, y el 32,0 % de los niños, respectivamente, con las definiciones de Shennan, taller NHLBI y fisiológicas. El número de RNP sin clasificar fue más bajo con la definición de taller NHLBI (2,1 %) y más alto con la definición fisiológica (16,1 %). Después de asignar a los RNP dados de alta a casa en aire ambiente antes de 36 semanas sin DBP, la definición modificada de Shennan se comparó favorablemente con la del taller NHLBI, con un 2.9 % de niños sin clasificar. Las nuevas estrategias de manejo con los flujos de cánulas nasales elevadas de 4 L/min o más y 0.21 FiO₂ a las 36 semanas de EG complica la clasificación de DBP en el 12.4 % de RNP. Las definiciones existentes de DBP no clasifican adecuadamente a los RNP. La definición del Taller del NHLBI no puede ser recomendada en la actualidad, ya que los niños con cánulas nasales de alto flujo no pueden ser clasificados, y los de bajo flujo con FiO₂ de 1.0 % no deberían ser catalogados como DBP grave. La Definición Fisiológica en esta cohorte de niños no afinó el resultado y fue difícil de completar, incluso en el contexto del protocolo de investigación. En consecuencia, a la espera de nuevos criterios para definir el DBP que se correlacionen con la morbilidad respiratoria tardía en la infancia, la definición de Shennan modificada para designar a los niños dados de alta a casa antes de las 36 SEG corregida en aire ambiente sin DBP, es la definición más sencilla de aplicar y da un número menor de niños no clasificados, con aspecto válido, como lo demostró las morbilidades asociadas con DBP. Definiciones existentes de DBP difieren con respecto al número de casos no clasificables. Cambios actuales en el manejo de los RNP, como uso de cánula nasal de alto flujo, limitan la aplicación de las definiciones existentes y pueden dar lugar a una clasificación errónea. Por lo que es necesaria una definición actual de displasia broncopulmonar que se correlacione con la morbilidad respiratoria en la infancia.²⁶

DISPLASIA BRONCOPULMONAR CLÁSICA Y NUEVA

Los avances en los campos de la obstetricia y la medicina neonatal como: uso de esteroides prenatales, terapia con surfactantes exógenos y atención especializada, dieron lugar a un aumento de la supervivencia de los RNP con menor edad de gestación. Esto condujo a una disminución de la DBP con cambios fibroproliferativos del parénquima pulmonar en los RNP con mayor edad de gestación y a cambios en la presentación clínica en una forma más leve de la enfermedad respiratoria en los RN extremadamente prematuros, llamada *nueva DBP*. Estos RNP nacen al final de la etapa canalicular o al inicio de la sacular del desarrollo pulmonar, y la exposición a diversos *daños* prenatales y posnatales que puede resultar en la interrupción del desarrollo alveolar y vascular normal. A diferencia del DBP original o clásica, el cuadro patológico en estos RN se caracteriza por menos evidencia de enfisema, fibrosis y cambios en las vías respiratorias caracterizada por la simplificación del parénquima con escasez de estructura alveolar y remodelación de los vasos pulmonares (capilares dismórficos y en menor cantidad).^{27,28}

INCIDENCIA

La incidencia del DBP aumenta a medida que la edad de gestación y el peso al nacer disminuyen. Por lo general, los RNP se clasifican en función de la edad de gestación (RN extremadamente prematuros o RN con EG extremadamente baja). Es considerada la complicación más frecuente asociada a la prematuridad y el incremento en su prevalencia, probablemente es debido al aumento de la supervivencia de los RN extremadamente prematuros o RN con EG extremadamente baja (ELGANs, por sus siglas en inglés) < 28 semanas de gestación, los RN muy prematuros; 28 a < 32 semanas de gestación, RNP moderados; 32 a < 34 semanas, y los RNP tardíos; 34 a < 37 semanas. Por el

peso al nacer: RN con peso extremadamente bajo al nacer son; < 1000 g, muy bajo peso al nacer; < 1500 g, y bajo peso al nacer; < 2500 g.

Aproximadamente 50 000 ELGANs nacen cada año en EUA, el 35 % (18 000) desarrollan DBP. La incidencia varía ampliamente entre centros hospitalarios (20–75 %), aún después de ajustar los factores de riesgo posibles. Datos de estudios más grandes de cohorte (ELGAN, Redes Neonatales: Canadiense, Coreana, Vermont–Oxford y Suiza, así como estudios en China, Taiwan e India) demostraron una prevalencia de DBP entre 11–50 %, el amplio rango es debido a diferencia entre los criterios en SEG o peso al nacer para el diagnóstico de DBP.

Las marcadas variaciones en resultados neonatales entre los países que reportaron estudios de cohorte, multicéntrico y multinacionales de 58 004 RNs muy pretérmino y de muy bajo peso de Australia, Nueva Zelanda, Canadá, Israel, Japón, España, Suecia, Suiza y Reino Unido en donde Japón tuvo la menor mortalidad pero la mayor tasa de tratamiento de Retinopatía de la Prematuridad (ROP), mientras España la mayor mortalidad, pero comparativamente menor prevalencia de DBP, podrían ser el resultado de diferencias en la cobertura de la población, organización de la atención de parto y cuidado perinatal, características de la población, definición de casos, calidad y fiabilidad de los datos y los procesos de atención, lo que destaca la necesidad de realizar ensayos clínicos multicéntricos internacionales y actividades internacionales de evaluación comparativa de mejor calidad.^{10,29}

FISIOPATOGENIA

El desarrollo normal de los pulmones se ve alterado en forma variable dependiendo del grado de prematuridad del RN. Los RNP de 24 semanas de gestación están en la fase canalicular, a mayor edad de gestación los RN tienden a acercarse a la fase sacular del desa-

rollo pulmonar. A lo largo de esas semanas, los alvéolos y capilares inician su desarrollo, lo que conduce a una gran red de delicados capilares alveolares, unidas que permiten un intercambio gaseoso adecuado. En la prematuridad, la remodelación de la matriz extracelular intersticial está afectada, produciendo un impacto perjudicial en el proceso de adelgazamiento natural que permita la difusión de los gases en ambas direcciones. Los factores de crecimiento regulan tanto el desarrollo y diferenciación de la estructura de los factores vasculares y pulmonares, mediante interacciones entre las células epiteliales, endodérmicas y mesenquimales.

Para conocer la fisiopatología de DBP, es importante entender cómo se desarrolla normalmente el pulmón. A pesar del amplio conocimiento sobre la morfogénesis del pulmón, se continúan realizando investigaciones de las comunicaciones intercelulares que regulan el crecimiento, migración y diferenciación durante el desarrollo pulmonar. Los factores de crecimiento mejor caracterizados y sus componentes de señalización en el desarrollo temprano del pulmón son el Factor de Crecimiento de los Fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), el Factor de Crecimiento de Transformación β (TGFB) la Proteína Morfogenética Ósea (BMP, por sus siglas en inglés), el Sonic Hedgehog (SHH), winglees type MMTV sitio de integración de la familia (WNT), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).^{30,32} Poco se sabe de los procesos moleculares y celulares que dirigen el desarrollo sacular y alveolar, fases de desarrollo clínicamente relevantes después del nacimiento del RNP y la patogénesis de DBP. El VEGF, se expresa mediante células epiteliales alveolares de tipo II en respuesta al Factor Inducido por la Hipoxia (FIH), es crucial para dirigir el desarrollo microvascular pulmonar y el desarrollo alveolar. Además, el VEGF desempeña un papel importante en la patogénesis de la DBP, ya que estos pacientes expresan poco o nada de VEGF en su epitelio pulmonar, y carecen de expresión de los receptores de VEGF en el endotelio microvascular.^{33,34}

La fisiopatología de la DBP implica una lesión en la arborización pulmonar debido a volutrauma, barotrauma, atelectrauma y biotrauma (toxicidad por especies reactivas de oxígeno, infección e inflamación). Las especies reactivas de oxígeno alteran la señalización del factor de crecimiento, del ensamblaje de la matriz extracelular, el desarrollo vascular, la proliferación celular, la diferenciación y apoptosis. La hiperoxia aumenta la fragilidad de las células alveolares cuando se exponen a la presión mecánica que causa estrés de *cizallamiento*, inflamación y necrosis celular, en el contexto de mecanismos de reparación inmaduros.³⁵

La regulación del tono vascular pulmonar se ve gravemente afectada en DBP por una superficie vascular reducida, mecanismos de reparación inmaduros, varias citocinas inflamatorias y la presencia de *sobrecarga* de volumen cuando hay un conducto arterioso permeable concomitante. En el RNP de muy bajo peso durante las etapas canalicular y sacular pulmonar, parece interrumpirse el desarrollo de la programación normal alveolar y del desarrollo vascular, dando como resultado la *Nueva DBP*, caracterizada por la simplificación alveolar, los capilares dismórficos y aumento de las células del músculo liso vascular y de las vías respiratorias. Se observa, depósito anormal de los componentes de la matriz extracelular (por ejemplo, elastina y colágeno) y acumulación de líquido intersticial. Los pacientes con DBP tienen una expresión reducida de factores proangiogénicos como: el factor de crecimiento endotelial vascular-B (VEGF-B, por sus siglas en inglés), el receptor VEGF-2 y el receptor de angiopoyetina Tie-2. La señalización del VEGF y la angiopoyetina son esenciales para una adecuada angiogénesis y vasculogénesis. El VEGF también tiene un papel en la caída normal extrauterina en la resistencia vascular pulmonar, actuando sobre la liberación de óxido nítrico endógeno en los pulmones.³⁶

En recién nacidos prematuros con DBP, las arterias pulmonares tienen un grosor muscular aumentado con

elevado tono de reposo y sensibilidad a los estímulos y disminución de la producción de óxido nítrico endógeno. La vasorreactividad también se ve afectada por la hipoxia crónica, contribuyendo a la remodelación con muscularización de las arteriolas pulmonares e hiperplasia de la íntima. Estudios realizados de pulmón *post mortem* de RNP ventilados que murieron entre las 23 y 29 semanas de EPM, mostraron doble aumento del volumen del intercambio gaseoso del parénquima pulmonar y aumento del 60 % en el volumen endotelial de la microvasculatura pulmonar con inmadurez vascular. Se ha reportado en autopsias de RNP con DBP grave la presencia de anastomosis arteriovenosas intrapulmonares. Estos vasos son un cortocircuito de sangre no oxigenada en la circulación venosa pulmonar presentes en la circulación fetal, con la creencia de que desaparecerán en el periodo posnatal. Algunos autores han postulado que pueden contribuir a la hipoxemia con vasoconstricción secundaria y remodelación, en estos pacientes con DBP grave.^{37,38}

Los RNP que presentan insuficiencia respiratoria aguda son tratados con administración de oxígeno suplementario. Si bien esta intervención para salvar vidas es una de las principales medidas de control de los pacientes, también genera una toxicidad, en forma de estrés oxidativo a los pulmones de los RN afectados. De ahí, que el papel de este tipo de estrés y las respuestas antioxidantes del pulmón en desarrollo han sido durante mucho tiempo objeto de gran interés en un esfuerzo por entender la fisiopatología de la DBP. Estudios recientes han documentado la reducción de los niveles de antioxidantes en RNP que desarrollan DBP. Se ha estudiado el papel del superóxido dismutasas (SOD). La pérdida de SOD2 (en ratones heterocigotos SOD2+/-) no tuvo impacto, mientras que la pérdida de SOD3 (en ratones SOD3-/-) empeoró la alveolarización, que se exacerbó después de la aplicación de bleomicina (intraperitoneal). Estos estudios han ampliado nuestra comprensión de cómo el estrés oxidativo y la maquinaria antioxidante del pulmón podrían contribuir a la patogénesis del DBP.^{39,41}

La inflamación y la señalización inflamatoria desempeñan un papel clave en la alveolarización anormal de los pulmones con DBP. La sobreexpresión del inhibidor del factor nuclear kappa B cinasa subunidad β (IKKB) en las células clara provocó una alveolarización pulmonar difusa, con pronunciadas alteraciones en el ensamblaje de la membrana extracelular. Estos datos pusieron de relieve la participación clave de la *inflamación derivada del epitelio* en el desarrollo aberrante del pulmón distal.⁴²

La DBP es un síndrome clínico de lesión pulmonar que interrumpe la alveolarización y el desarrollo microvascular. Los cambios anatómicos en el DBP dan como resultado un intercambio gaseoso y una mecánica pulmonar anormal. Sin embargo, cabe destacar que las características patológicas del DBP se basan en solo pocos informes que describen principalmente muestras de necropsia. De hecho, la mayoría de los pacientes con DBP sobreviven, y los estudios de imagen revelan que probablemente tienen una patología muy heterogénea en los pulmones, incluyendo regiones de alveolarización disminuida, enfisema quístico, fibrosis y lesión variable de las vías respiratorias. Esta compleja lesión se debe principalmente a los daños causados en los pulmones inmaduros por múltiples exposiciones prenatales y posnatales, cada una de las cuales puede alterar las vías de desarrollo específicas y promover la lesión.⁴³

Una diferencia notable entre los modelos animales y los RN muy prematuros que desarrollan DBP es que los recién nacidos están expuestos en múltiples ocasiones a factores que alteran el desarrollo de los pulmones, como el nacimiento prematuro y patologías asociadas, la preeclampsia, los esteroides prenatales, la infección y/o la inflamación, el tabaquismo materno, la nutrición prenatal y posnatal, los antecedentes genéticos, el sexo y el origen étnico. Cada uno de estos factores modifica la respuesta de los pulmones prematuros a las lesiones. Cabe destacar que los RN con mayor riesgo de padecer DBP son los extremada-

mente prematuros, por ejemplo, un RN de 24 semanas de gestación nace 4 meses antes (65 % de la duración normal de la gestación) y por lo tanto tiene pulmones estructuralmente poco desarrollados que a menudo son capaces de permitir el intercambio gaseoso, pero se lesionan fácilmente. La progresión de la lesión pulmonar en DBP en los RNP no es la misma que la que se produce en la lesión pulmonar aguda en los adultos, ya que los principales factores (oxígeno suplementario y lesión por ventilación) en los RNP pueden lesionar continuamente los pulmones, a menudo durante meses, dependiendo de la naturaleza del apoyo respiratorio y de las estrategias de ventilación relacionadas. Aunque estos RN extremadamente prematuros pueden con frecuencia seguir desarrollando pulmones bastante normales, el riesgo de sufrir un deterioro respiratorio y cardiovascular de por vida sigue siendo alto. Insuficiente información sobre las interacciones del desarrollo pulmonar, las vías de lesión y reparación dificultan el desarrollo de tratamientos eficaces.⁴⁴

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Al nacer, la mayoría de los recién nacidos prematuros se encuentran en las fases sacular y canalicular de la morfogénesis pulmonar (suponiendo un límite de viabilidad a las 24 semanas de vida). Ocasionalmente ha habido informes de sobrevivientes nacidos a las 22 SEG que respiraran incluso durante la fase canalicular del desarrollo pulmonar. Dada la arquitectura celular de un pulmón inmaduro, la disminución en EG es el determinante más significativo que se correlaciona con el inicio del DBP. El pulmón prematuro tiene varias características que lo predisponen, así como la conocida falta de surfactante. El menor desarrollo de las estructuras esqueléticas de las vías respiratorias (matriz extracelular, colágeno o elastina); la disminución de los mecanismos antioxidantes; menor distensibilidad y una inadecuada eliminación de fluidos. Todas estas características hacen que el pulmón sea más vulnera-

ble, aunque hay muchos otros factores que contribuyen a causar la DBP en un tejido tan susceptible. La DBP tiene una etiología multifactorial, con mecanismos prenatales y posnatales que causan inflamación y lesiones.^{45,46}

Los RN con mayor riesgo de desarrollar DBP (<30 semanas de gestación) suelen frecuentemente estar expuestos a oxígeno suplementario en la fase tardía canalicular o sacular del desarrollo del pulmón. Se sigue definiendo el papel de los factores genéticos, la inflamación e infección intrauterina y posnatal, el estrés oxidativo y las estrategias de atención de las UCIN en la interrupción del desarrollo pulmonar. El desarrollo de los pulmones incluye las etapas: embrionaria, pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar; el crecimiento y la diferenciación alveolar deben continuar después del nacimiento en el caso de los niños prematuros. Un nacimiento extremadamente prematuro puede alterar significativamente la alveolarización y el crecimiento normal de los pulmones, incluso una exposición suplementaria al oxígeno o ventilación mecánica.²⁰

Varios factores prenatales, perinatales y posnatales contribuyen al desarrollo del DBP. Se considera que una lesión e inflamación pulmonar temprana juega un papel importante en la patogénesis de DBP. El órgano de intercambio gaseoso en el feto es la placenta, la función de intercambio gaseoso se transfiere de la placenta a los pulmones inmediatamente después del nacimiento. Por lo tanto, los pulmones del RN deben reclutarse para permitir la transición de la circulación y fisiología fetal a la posnatal.⁴⁷

El grado de prematuridad es el factor de riesgo predisponente más importante para DBP, los eventos inflamatorios y/o infecciosos juegan un papel clave en la iniciación, progresión y gravedad de DBP. La respuesta inflamatoria pulmonar puede haber sido iniciada *in utero*, en el escenario de la corioamnionitis (CA). Además de los efectos perjudiciales mencionados,

las observaciones clínicas respaldan el concepto de que la exposición fetal a la infección o la inflamación también puede ser beneficiosa para el pulmón muy prematuro, Watterberg y colaboradores informaron por primera vez, que la CA se asociaba con un mayor riesgo de DBP y menor riesgo de SDR. Esta observación llevó a la hipótesis de que la exposición a la CA aceleraba la maduración funcional del pulmón con aumento de la vulnerabilidad del pulmón prematuro a las lesiones posnatales.⁴⁸

Villamor-Martínez y col. reportaron que de 158 estudios revisados 244 096 fueron RNP, de ellos 20 971 tuvieron corioamnionitis (CA) y 24 335 DBP. El metaanálisis mostró que la exposición a CA se asoció significativamente con DBP definida como necesidad de oxígeno a los 28 días, (65 estudios; OR, 2.32; IC del 95 %: 1.88-2.86; $P < 0.001$; heterogeneidad: $I^2 = 84\%$; $P < 0.001$) y la DBP definida como necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual, (108 estudios; OR, 1.29; IC del 95 %: 1.17-1.42; $P < 0.001$; heterogeneidad: $I^2 = 63\%$; $P < 0.001$). La asociación entre CA y DBP permaneció significativa tanto para la CA clínica como para la histológica. Se encontró diferencia significativa entre los RNP expuestos y no expuestos a CA por EG, peso al nacer, probabilidad de peso bajo para edad de gestación, exposición a esteroides prenatales y sepsis de inicio temprano y tardío. La CA no se asoció significativamente con SDR (48 estudios; OR, 1.10; IC del 95 %, 0.92-1.34; $P = 0.24$; heterogeneidad: $I^2 = 90\%$; $P < 0.001$), aunque el análisis de meta-regresión multivariado reveló que la combinación de EG y la probabilidad de SDR se asoció con un 64 % de la varianza en la asociación entre CA y DBP en 36 de los estudios. En este estudio en los RNP expuestos a CA se asoció a un mayor riesgo de desarrollar DBP, esta asociación puede ser modificada por la EG y el riesgo de SDR. Los autores concluyeron que la DBP sigue siendo un problema persistente en parte por los avances en el cuidado neonatal lo que ha mejorado la supervivencia de los RN con mayor prematuridad, lo que los hace más propensos a desarrollar DBP. Este

mayor grado de prematuridad puede alterar la asociación entre la CA y DBP. Además, la CA podría iniciar la secuencia patógena que conduce a DBP. También puede alterar la tasa de exposición a otros estímulos antiinflamatorios o proinflamatorios, como los esteroides prenatales, el SDR, PCA, la ventilación mecánica, el oxígeno y la sepsis. Sin embargo, CA, SDR y DBP son diagnósticos imprecisos y han sido parcialmente modificados a lo largo del tiempo, lo que dificulta el análisis de sus asociaciones y correlaciones.⁴⁹

La red de Investigación del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) desarrolló una calculadora de riesgos en línea, disponible al público en (<https://neonatal.rti.org/index.cfm>) que estima con precisión el riesgo de desarrollar DBP para el día 49 posnatal. Los investigadores identificaron los factores de riesgo de DBP, y el resultado de muerte, entre la EG, peso al nacer, origen étnico, género, apoyo ventilatorio que va desde no apoyo (respirar aire ambiente sin presión positiva en las vías respiratorias) hasta la ventilación de alta frecuencia y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), en los días posnatales 1, 3, 7, 14, 21 y 28 en 3636 recién nacidos entre 23-30 SEG. El instrumento de predicción de DBP fue validado interna y externamente. Los modelos predicen el grado correcto de DBP, la incidencia de muerte en >80 % de los casos y tienen el área más alta bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) entre los actuales predictores de riesgo de DBP. Este instrumento se utiliza para dar consejo a las familias, calcular el riesgo y determinar la inclusión de pacientes en fase inicial de estudios terapéuticos. Es interesante que la inflamación se produce al principio del periodo neonatal y precede a los síntomas clínicos en los RN con DBP. Este hallazgo sugirió que existe una ventana de oportunidad terapéutica durante la fase temprana de DBP.^{50,51}

Existe un interés creciente en el posible papel del microbioma pulmonar en el riesgo de padecer una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que varios estudios demuestran que múltiples factores prenatales y posnatales, como; el uso de antibióticos, la nutri-

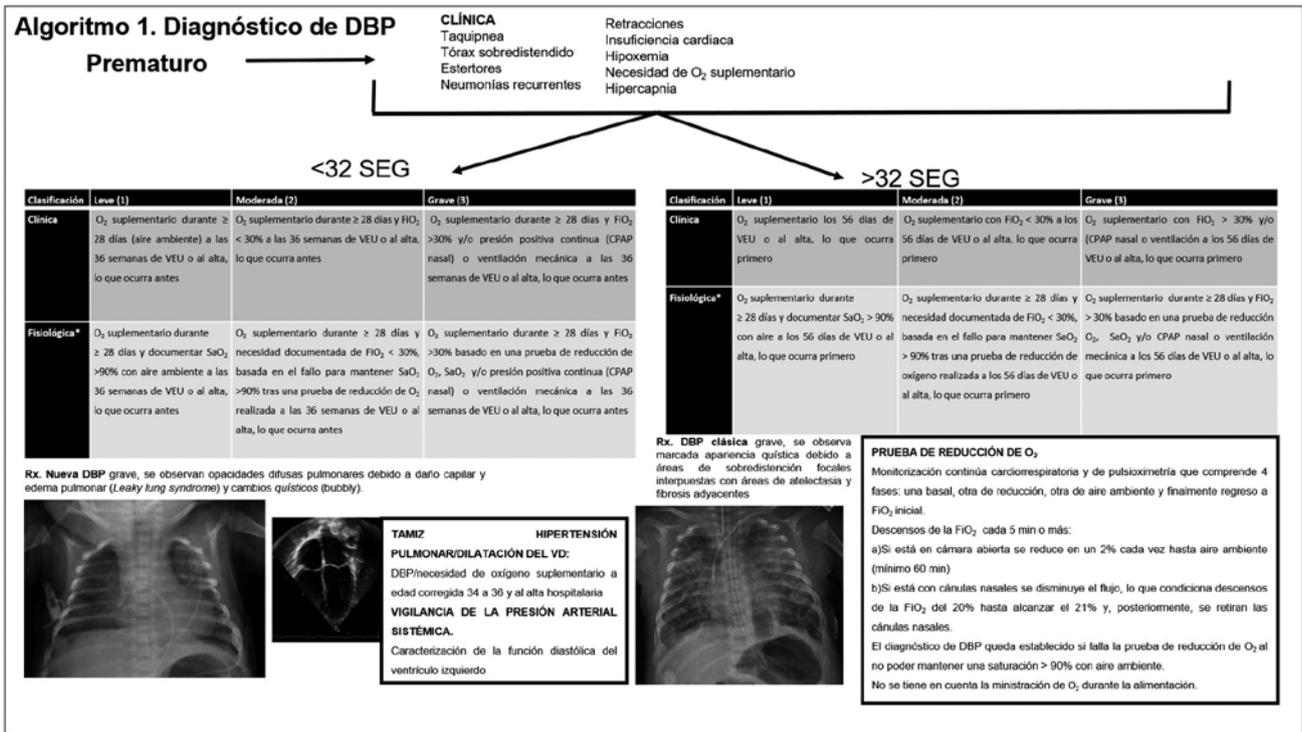
ción y la sepsis, pueden alterar el desarrollo normal del microbioma pulmonar. El posible papel de la disbiosis pulmonar en el desarrollo de DBP necesita mayor estudio.⁵²⁻⁵⁴ El papel del PCA en la patogénesis del DBP, se ha sugerido durante mucho tiempo y sigue siendo muy controvertido. El aumento del flujo sanguíneo pulmonar debido a derivación ductal de izquierda a derecha puede disminuir la distensibilidad pulmonar y aumentar la resistencia de las vías respiratorias, lo que a su vez puede prolongar la necesidad de ventilación mecánica y de oxígeno suplementario con aumento en el riesgo de lesión pulmonar. Se ha sugerido la asociación entre PCA significativo y daño pulmonar, en estudios clínicos prospectivos que evaluaron diferentes estrategias para cierre del PCA no han mostrado un efecto claro en la incidencia de DBP.⁵⁴⁻⁵⁶

DIAGNÓSTICO

Clínico

Se presenta con hipoxemia y necesidad de O_2 suplementario, así como hipercapnia, que refleja hipovenilación alveolar, resultando en una relación de ventilación/perfusión alterada. La función pulmonar se caracteriza por disminución de la distensibilidad pulmonar, taquipnea, aumento de la ventilación minuto, y del trabajo respiratorio y puede ir acompañado de un aumento de la presión de filtración microvascular pulmonar que conduce a edema pulmonar intersticial. Como resultado del incremento de la resistencia e hiperreactividad de las vías respiratorias, se pueden presentar episodios de broncoconstricción y cianosis, con deterioro de la función pulmonar temprana que indica una enfermedad más grave. El aumento de la resistencia vascular pulmonar, por lo general asociada con deficiente respuesta al uso de óxido nítrico inhalado (ONi) y otros vasodilatadores.

El curso clínico inicial de DBP ha evolucionado con una mayoría de los RN muy prematuros que ahora



F13

Algoritmo 1. Diagnóstico de DBP. FIO₂: Fracción inspirada de oxígeno. CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea; DBP: Displasia broncopulmonar; SEG: semanas edad de gestación. SaO₂: Saturación de oxígeno, VEU: vida extrauterina.

Fuente: Adaptado de: Walsh M.C., Wilson-Costello D., Zadell A., Newman N., Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. J. Perinatol. 2003;23:451-456. Neary E, Jain A. Right ventricular congestion in preterm neonates with chronic pulmonary hypertension. J Perinatol. 2018;38(12):1708-1710.

presentan una leve o ninguna enfermedad respiratoria inicial. Estos niños suelen ser tratados con apoyo respiratorio no invasivo y si se intuba requieren bajas presiones de ventilación y oxígeno. A través de los días o semanas posteriores, muchos de estos RN presentan empeoramiento gradual de su función respiratoria que requiere escalamiento en el apoyo respiratorio. Aunque, la causa exacta de este deterioro no siempre es clara, a menudo coincide con la presencia de un conducto arterioso hemodinámica significativo o infección. La mayoría de estos RN experimentan una mejora lenta y constante en su estado respiratorio y eventualmente son retirados del soporte respiratorio antes de su alta. Una minoría de ellos tienen un curso respiratorio más grave con progresión al empeora-

miento de la insuficiencia respiratoria frecuentemente asociada con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La imagen radiográfica de estos RN en ocasiones se parece a la de la *DBP clásica*.⁵⁷⁻⁵⁹

La Figura 13 muestra el algoritmo con las bases para hacer el diagnóstico de acuerdo con las definiciones, actuales incluyendo la fisiológica.

Radiológico

Los signos clínicos de la DBP son inespecíficos, por lo que la demostración de características anormales en la radiografía de tórax son importantes para el

diagnóstico. Northway y colaboradores en 1967, describieron cuatro etapas de la DBP: I- Síndrome de dificultad respiratoria (SDR), II- infiltrado difuso, III-patrón intersticial, IV-atrapamiento de aire, hiperlucidez local alternada con opacidad difusa;⁸ estas etapas corresponden con la progresión natural desde el SDR hasta el patrón patológico con metaplasia, atelectasias e hipertrofia muscular peribronquial y perivascular. Después de la introducción de la terapia con surfactante y técnica de ventilación gentil, el cuadro clínico y radiográfico de DBP ha cambiado. Incluso los ELGANs sin dificultad respiratoria grave, poco después del nacimiento pueden desarrollar signos progresivos de insuficiencia respiratoria, necesidad de administración de suplemento de O₂ y radiografía de tórax anormal durante las primeras semanas de vida. Dos patrones radiográficos se han presentado: opacidades difusas pulmonares principalmente debido a daño capilar y edema pulmonar (síndrome de pulmón poroso Leaky lung syndrome) y cambios quísticos (*bubbly*). La interpretación de las radiografías es un reto. La tomografía computada de alta resolución se ha utilizado en estudios recientes que evalúan la gravedad de la DBP en niños de mayor edad. En el Libro Ultrasonido Pulmonar en Neonatología se presentan las características ecográficas de la DBP establecida, así como el uso de escalas semicuantitativas para predecir su aparición.

Displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar

La DBP y la HAP comparten muchos factores de riesgo, un creciente número de evidencias sugieren que la HAP puede tener una fisiopatogenia fetal distinta que surge en parte de la enfermedad vascular materna durante el embarazo. Esto se apoya en observaciones clínicas de RN con DBP grave que, a pesar de las exposiciones posnatales habituales y factores de riesgo, nunca desarrollaron HAP. Por el contrario, algunos RN con enfermedad leve y curso posnatal sin complicaciones muestran evidencia temprana y persistente de HAP.

La presencia de un riesgo *establecido* o prenatal de HAP se respalda en estudios de biomarcadores de la placenta en la madre y sangre del cordón umbilical que varían de acuerdo a DBP e HAP. La preeclampsia materna y restricción del crecimiento intrauterino, en particular son características graves o acompañadas de un flujo diastólico ausente o reverso, es indicación médica frecuente de parto pretérmino. Estos RN parecen tener el mayor riesgo de HAP, incluso cuando la DBP es leve o ausente.³⁶

Los mecanismos por los cuales los eventos maternos y prenatales impactan en el desarrollo vascular pulmonar fetal que lo llevan a HAP siguen sin estar claros. Un importante mediador parece ser la placenta. A las 28 SEG o antes, los cambios en la placenta de las vellosidades y el desarrollo alterado de los vasos sanguíneos son importantes en los RNP que más tarde desarrollaran HAP asociada a DBP.

Además, los niveles circulantes de los factores de crecimiento pro-angiogénicos están disminuidos al nacer en la sangre del cordón umbilical de los RNs que tienen una mala perfusión vascular de la placenta y que posteriormente desarrollan enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a DBP.²³ Estos hallazgos contribuyen a la creciente evidencia de los orígenes fetales de la HAP en recién nacidos con DBP.

Los distintos mecanismos por los que los factores angiogénicos de la sangre del cordón umbilical juegan un papel al nacer y en el periodo posnatal quedan por dilucidar. Los posibles mecanismos incluyen disfunción celular endotelial fetal secundaria a hipoxia placentaria, la señalización paracrina por factores producidos por la placenta, o cambios genéticos celulares y/o específico tisular debido a estresores intrauterinos que tienen un impacto negativo duradero en el desarrollo del árbol vascular pulmonar fetal, del crecimiento vascular pulmonar neonatal, o ambos. Estos son temas clave de la investigación en curso de la DBP-HAP. Definir estas interacciones podría mejorar y afinar los

recientes avances en terapias inmunes y celulares para atenuar y quizás incluso prevenir la DBP-PAH.

Los neonatos con riesgo de DBP e HP asociada pueden ser valorados tan tempranamente como al día 7 de vida. Al momento del diagnóstico de DBP se debe realizar un ecocardiograma. Se ha propuesto realizar un tamiz en todos los neonatos con DBP/necesidad de oxígeno suplementario a edad corregida 34 a 36 y al alta hospitalaria.^{60,61} Se debe descartar estenosis de venas pulmonares antes de iniciar cualquier terapia vasodilatadora.⁶² Todos los neonatos con HP sospechada o probada deben recibir vigilancia estrecha incluyendo saturación pre y posductal, ecocardiograma (uno por semana inicial y posteriormente 1-2 por mes) y abordaje de laboratorio dependiendo de la gravedad incluyendo péptido natriurético auricular y troponinas guiado por la clínica (mejoría o falta de mejoría).^{63,64}

Es importante reconocer que algunos neonatos con DBP desarrollarán hipertensión arterial sistémica. La rigidez aórtica se ha propuesto recientemente como un componente importante. Esto genera un aumento en la impedancia y tensión de la pared llevando a una fisiología poscapilar con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (en general con función sistólica conservada). Sehgal y colaboradores compararon 20 exprematuros (≤ 28 semanas) con DBP grave (25 % con hipertensión pulmonar) comparados con 10 exprematuros sin DBP y 20 neonatos de término encontrando diferencias significativas en los parámetros diastólicos. Este grupo de pacientes debe tratarse con disminución de la poscarga del VI como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y si está en cuidados intensivos milrinona (Figura 14).⁶⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento clínico de la enfermedad de DBP establecida ha evolucionado empíricamente sin una fuerte base de pruebas. Un enfoque multidisciplinario

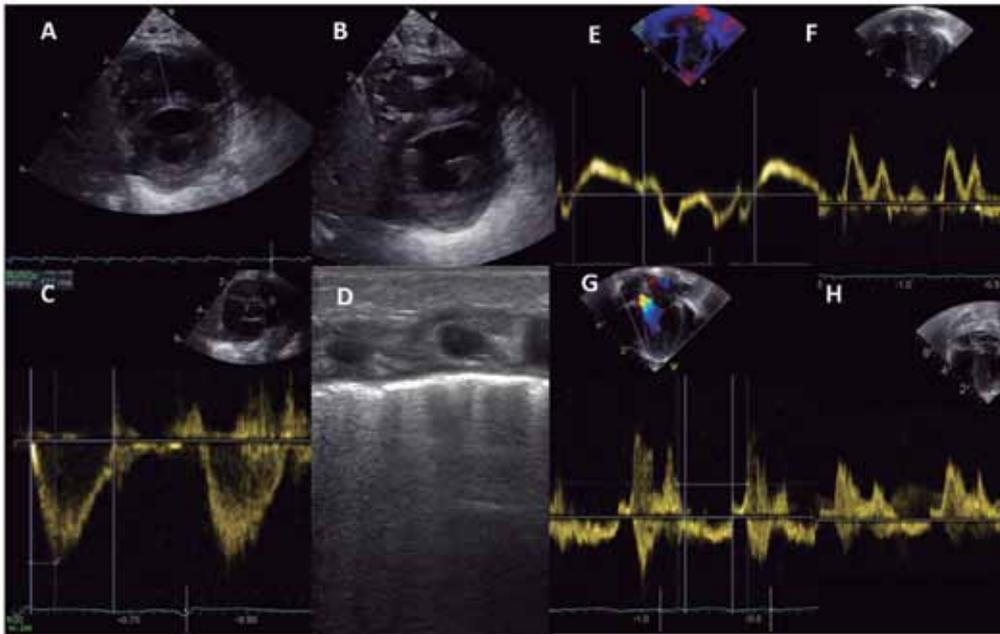
para la DBP grave con la participación de subespecialistas de la UCIN, incluidos neonatología, neumología, cardiología, otorrinolaringología, gastroenterología, infectología, nutrición, farmacología clínica y trabajo social/manejo de casos individualizado para cada paciente, puede mejorar los resultados.⁶⁶ Se han descrito 3 fenotipos en DBP descritos en el Cuadro 3. Lo más frecuente es la coexistencia de los tres componentes. Wu y colaboradores estudiaron una cohorte encontrando el 78 % de enfermedad de vías aéreas pequeñas, el 66 % con alteraciones de la vía aérea distal y vasculatura (hipertensión pulmonar) y el 60 % alteración de vía aérea central.⁶⁷

Entre las posibles oportunidades de intervenciones en la sala de partos y en las primeras etapas de la vida para prevenir la DBP figuran el retraso en el pinzamiento del cordón umbilical, modos menos invasivos de administración de factor surfactante y ventilación *gentil*.⁴⁷

La mejor estrategia para el apoyo respiratorio dependerá de la etapa de desarrollo y el estado de las lesiones (SDR, infección, hipoplasia y otras enfermedades pulmonares) de cada RN. Los RNP desarrollan con menos frecuencia DBP si no son intubados durante su estancia en la UCIN.⁶⁹

En la Figura 15 el algoritmo muestra las opciones de tratamiento y el nivel de evidencia. Las estrellas rojas muestran diferentes etapas donde el ultrasonido pulmonar es de utilidad. Se indica con una imagen de 4 cámaras cuando se debe realizar valoración ecocardiográfica.

El pilar del manejo actualmente es preventivo. Se recomienda el uso de esteroides prenatales por los beneficios comprobados para el desarrollo pulmonar sin embargo para DBP no ha mostrado una disminución estadísticamente significativa.⁷⁰ A pesar de que la corioamnionitis y la colonización por *Ureaplasma urealyticum* se ha relacionado con la presencia de



F14

Dos fenotipos encontrados en DBP. A-D. Dilatación del VD (A) con hipertensión pulmonar crónica (B. Septo plano en sístole), Tiempos de aceleración de la arteria pulmonar acortado (C) y edema pulmonar (D). Ver Ref. 60. E-H. Patrón compatible con fisiopatología post capilar con disfunción diastólica del VI con índice de desempeño miocárdico de 0.47 (E), E/A de 1.22 (F), tiempo de relajación isovolumétrica 72 mseg, Venas pulmonares con S 90, D 61 y A 22 cm/s. Ver Ref. 65. Archivo clínico HIMFG. Ibarra, 2020.

Fuente: Adaptado de: Levy PT, Jain A, Nawaytou H, et al. Risk Assessment and Monitoring of Chronic Pulmonary Hypertension in Premature Infants. *J Pediatr.* 2020;217:199-209.e4. Sehgal A, Malikiwi A, Paul E, Tan K, Menahem S. A new look at bronchopulmonary dysplasia: postcapillary pathophysiology and cardiac dysfunction. *Pulm Circ.* 2016;6(4):508-515.

Fuente: Adaptado de: Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. *Clin Perinatol.* 2015;42(4):755-779.

Cuadro 3

Fenotipos en DBP⁶⁸

Fenotipo

Vías aéreas centrales (traqueomalacia, estenosis subglótica, broncomalacia y estenosis bronquial)

Vías aéreas pequeñas (cambios estructurales, broncoconstricción, inflamación de la vía aérea e hiper reactividad bronquial)

Vía aérea distal y vasculatura (interrupción de la alveolarización y enfermedad vascular pulmonar)

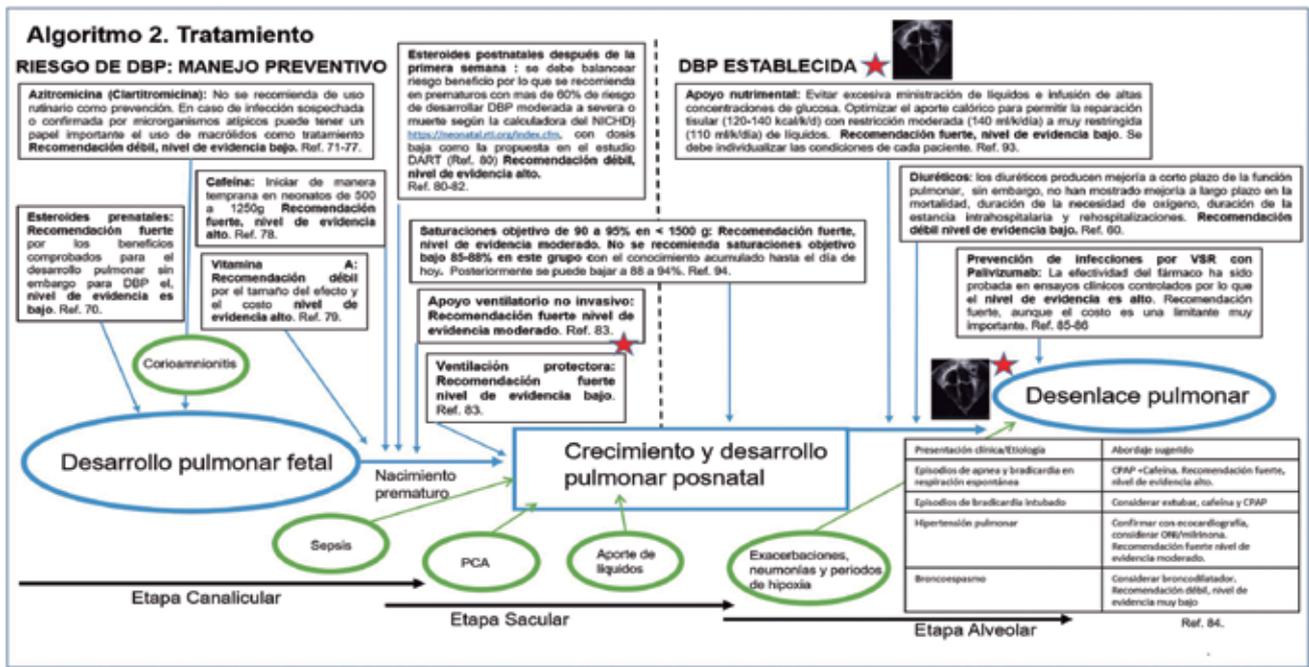
Terapéutica actual

Traqueostomía, ventilación en casa

Broncodilatadores
Esteroides
Antagonistas del receptor de leucotrienos (lactantes)

Oxígeno en casa
Diuréticos
Vasodilatadores pulmonares.

Adaptado de: Wang SH, Tsao PN. Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 25;21(17):E6112. doi: 10.3390/ijms21176112. PMID: 32854293.



F15 Algoritmo 2. Tratamiento de DBP.

FiO2: Fracción inspirada de oxígeno. CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea; DBP: Displasia broncopulmonar; SEG: semanas de edad de gestación. SaO2: Saturación de oxígeno, VEU: vida extrauterina. Fuente. Modificado de: Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. Clin Perinatol. 2015;42(4):755-779.

DBP no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de macrólidos profilácticos; estos tienen un papel importante únicamente ante fuerte sospecha o confirmación de la infección.⁷¹⁻⁷⁶ Recientemente se publicó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparando azitromicina vs placebo (40 pacientes por rama) independientemente de la infección por ureaplasma; se encontró disminución del perfil de citocinas inflamatorias al día 5 y menos incidencia de dependencia de oxígeno a los 28 días.⁷⁷ La cafeína⁷⁸ y la vitamina A,⁷⁹ son actualmente las dos terapias con evidencia de alta calidad. Sin embargo, la vitamina A por su vía de administración (intramuscular tres veces por semana) y costo ha resultado poco factible. La dexametasona es efectiva para prevenir la aparición de DBP; sin embargo, los efectos adversos en el neu-

rodesarrollo se deben tomar muy en cuenta. Se recomiendan dosis bajas de dexametasona (esquema DART) solo en aquellos neonatos que excedan el 60 % de riesgo de presentar displasia moderada a grave y muerte de acuerdo a la calculadora de riesgo de la NICHD (<https://neonatal.rti.org/index.cfm>).⁸⁰⁻⁸² Aunque la calidad de la evidencia varía debido a la dificultad de realizar ensayos clínicos homogéneos la ventilación protectora con extubación y apoyo no invasivo lo más oportunamente posible, el uso de PEEP adecuado, utilización de volumen garantizado junto con asisto control (AC+VG) o mandatoria sincronizada intermitente con presión soporte (SIMV con PS + VG) son fuertemente recomendados. Una vez establecida la DBP el apoyo nutricional dinámico/agresivo es recomendado, aunque nuevamente el diseño de ensayos clínicos

es complejo y muchas veces no es posible.⁸³ El uso de diuréticos es controversial, si bien producen mejoría a corto plazo de la función pulmonar, no han mostrado mejoría a largo plazo en la mortalidad, duración de la necesidad de oxígeno, disminución de la estancia intrahospitalaria y rehospitalizaciones. Es recomendada la valoración ecocardiográfica y los diuréticos pueden ser primera línea de tratamiento en aquellos con hipertensión pulmonar crónica o dilatación del ventrículo derecho.⁶⁰ Se deben manejar los episodios hipóxicos intermitentes tratando de mantener a los pacientes con oxigenación estable.⁸⁴ Estos pacientes son candidatos para recibir protección con Palivizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al sitio antigénico A de la proteína de fusión del virus sincitial respiratorio. La recomendación es fuerte y el nivel de evidencia es alto, sin embargo, el alto costo lo hace prohibitivo en nuestra población.⁸⁵⁻⁸⁶

Basado en la evidencia de que los RN extremadamente prematuros presentan disfunción de surfactante persistente, se ha estudiado el uso de surfactante repetida o tardía. Aunque el estudio TOLSURF no mostró diferencias en la supervivencia a las 36 semanas entre los RN sin DBP que recibieron la administración tardía de surfactante versus sin surfactante, hubo una tendencia hacia la mejoría a las 40 semanas (con una disminución > 20 % en el número de RN que requerían apoyo respiratorio a las 40 semanas) y una importante disminución en el número de RN que requerían apoyo respiratorio en el hogar durante el primer año de vida un tema que es muy importante para los padres debido al grado de estrés que experimentan.⁸⁷⁻⁸⁸

Los RN prematuros que requieren apoyo respiratorio prolongado a las 36 semanas de edad corregida, incluyendo la necesidad de traqueostomía y cuidados de ventilación crónica, constituyen el subgrupo más grave de DBP. Estos lactantes corren mayor riesgo de mortalidad tardía, de resultados cardiopulmonares deficientes y de comorbilidades extensas, incluido un crecimiento somático peor, problemas neurocog-

nitivos y retrasos en el desarrollo. El tratamiento se complica aún más por los diversos factores que contribuyen a la fisiopatología pulmonar subyacente, incluidos los componentes de las vías respiratorias, el espacio aéreo y los componentes vasculares que probablemente definen los distintos fenotipos respiratorios mencionados anteriormente. Una mejor caracterización de las principales contribuciones fisiológicas a la fisiopatología individual de los pacientes con DBP grave probablemente mejorará el tratamiento general y dará lugar a un uso más selectivo y específico de los agentes farmacológicos para el tratamiento.^{89,90}

A falta de intervenciones eficaces para prevenir el nacimiento prematuro, las estrategias de tratamiento se han centrado en reducir la exposición a la ventilación mediante un tubo endotraqueal, para evitar o minimizar el daño pulmonar y cerebral a largo plazo en los niños prematuros. Cabe señalar que algunos estudios clínicos han sugerido que la DBP es un factor de riesgo independiente para los malos resultados del desarrollo neurológico, incluso en ausencia de lesiones cerebrales definitivas, como la hemorragia intraventricular o la encefalopatía hipóxica isquémica. Por ejemplo, las funciones motoras, el desarrollo cognitivo y el progreso académico son bajos en los RNP con DBP que en los que no lo tienen, posiblemente porque las estrategias para proteger los pulmones también pueden ser neuroprotectoras.⁹¹⁻⁹²

Oxígeno en casa

El objetivo principal de la terapia de oxígeno es lograr normoxemia arterial y tisular evitando hiperoxemia. La oximetría de pulso: medición continua de presión de saturación de oxígeno (SpO₂) en la unidad neonatal es barato, fiable, reproducible, no invasivo y fácil de usar.

Justificación

La administración de oxígeno suplementario domiciliario a través de una cánula nasal en RNP estables

que no requieren de un entorno hospitalario promueve la vinculación más estrecha entre los padres y el hijo. Otras posibles preocupaciones son el costo, la ansiedad de los padres y la toxicidad del oxígeno.

Criterios de indicación de oxígeno suplementario

- Pacientes con $\text{SaO}_2 < 92\%$ (aire ambiente)
- Pacientes con SaO_2 entre el 92 % y 96 % (aire ambiente) con:
 - a) Signos de compromiso pulmonar crónico y retraso del crecimiento con aporte nutricional requerido. Se debe evaluar la eficacia de la oxigenoterapia para favorecer el crecimiento antes de indicar su uso crónico.
 - b) Diagnóstico de HAP. Debe plantearse una evaluación conjunta en una clínica de displasia broncopulmonar donde las diferentes especialidades incluyendo a Neumología y Cardiología vea conjunta e integralmente al paciente.

Cuándo suspender

Si el niño evoluciona con crecimiento normal y no presenta signos de HAP (ecocardiograma) durante el último mes de seguimiento, con medición de SpO_2 en alimentación, llanto, vigilia y aire ambiente.

Con valores $\geq 92\%$ se inicia disminución del O_2 de manera gradual, aumentando progresivamente las horas sin oxígeno durante la vigilia. Antes de suspender el O_2 nocturno se debe tener o indicar una oximetría continua durante el sueño nocturno de al menos 6 horas. En la mayoría de los casos esta práctica se realiza con el niño en hospitalización. Se considera fallido el intento si la SaO_2 promedio es $< 92\%$ o, independientemente de que se encuentre dentro de ese valor, si la ganancia de peso se detuvo habiendo mantenido el mismo aporte nutricional previo a la suspensión. Durante los primeros 3 meses de la suspensión el paciente debe permanecer con el equipo de oxígeno en su domicilio, ya que si presentaran difi-

cultad respiratoria podría requerirlo nuevamente. Las conductas propuestas son protectoras para la evolución de la mayoría de los niños con DBP. En cada caso debe efectuarse una cuidadosa evaluación clínica individual. Es importante que los familiares y cuidadores de todos los recién nacidos de cualquier edad de gestación en especial los niños prematuros con DBP, tomen medidas para disminuir el riesgo de contagio con infecciones respiratorias como: lavado de manos antes y después de tocar al niño, evitar exposición a personas con síntomas respiratorios, incluidos hermanos pequeños, si el cuidador tiene síntomas respiratorios debe evitar el contacto con el niño. Si esto no se puede, debe usar cubrebocas y extremar el lavado de manos, no acudir a lugares en donde se congreguen muchas personas y evitar guardería hasta los 6 meses de edad.^{92,95,96}

Los avances técnicos en imagenología, transcriptómica, epigenética y la identificación del linaje están proporcionando una visión cada vez más detallada de los diversos tipos de células, incluyendo las células madre o progenitoras, y los procesos moleculares por los que las células interactúan para formar y regenerar el pulmón después de una lesión. Ver Capítulo 1 Genética y pulmón neonatal.

La identificación de las vías de señalización y transcripción que regulan la formación, reparación y función pulmonar podría conducir a la identificación de los biomarcadores apropiados e informar las estrategias clínicas para proteger las células progenitoras y los procesos críticos de los que dependen la formación y reparación de los pulmones. Estos conocimientos permitirán el desarrollo de terapias destinadas a mejorar la regeneración normal de los tejidos, al tiempo que se inhiben los procesos celulares y moleculares que subyacen a la remodelación patológica de los tejidos y la pérdida de tejidos que quedan implícitos en muchas enfermedades pulmonares crónicas. A pesar de la grave disfunción pulmonar y las lesiones asociadas con el nacimiento prematuro,

la mayoría de los niños con DBP logran una notable recuperación de la estructura y función pulmonar. La comprensión de la capacidad de recuperación del pulmón neonatal proporcionará más conocimientos que serán relevantes para los procesos de reparación normal y patológica asociados con las enfermedades pulmonares crónicas que están activas durante toda la vida.¹⁰

CONCLUSIONES

La displasia broncopulmonar sigue siendo una de las complicaciones más frecuentes de la prematuridad, caracterizada histopatológicamente por alteración de la alveolarización pulmonar. Es probable que la alteración del desarrollo pulmonar, la susceptibilidad genética y los acontecimientos ambientales e infecciosos subsiguientes que se producen durante los periodos críticos del desarrollo pulmonar posnatal aumentan la predisposición de los niños con DBP a desarrollar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica de aparición temprana. Con los avances en los cuidados neonatales seguirá habiendo un mayor número de RN de peso extremadamente bajo al nacer que sobrevivan hasta el alta hospitalaria. Mayor colaboración entre neonatólogos y patólogos, mejor conciencia de la importancia de realizar autopsias en pacientes fallecidos con DBP, imágenes de alta resolución y modelos animales cada vez más fiables podrían ayudarnos a arrojar más luz sobre el lado todavía oscuro de la DBP. Finalmente, una mejor comprensión de cómo se desarrolla el pulmón del RNP y de la patogénesis del DBP podría impulsar la búsqueda de nuevos tratamientos.

REFERENCIAS

1. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56:247-53.

2. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG.* 2013;120:1356-65. doi: 10.1111/1471-0528.12281
3. CDC [Internet]. Atlanta, EUA; 2020. Preterm Birth. [consultado 31 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm>.
4. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e37-e46.
5. Minguet-Romero R, Cruz-Cruz PR, Ruiz-Rosas RA, Hernández-Valencia M. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82:465-71.
6. López-García B, Ávalos Antonio N, Díaz Gómez B. Incidencia de prematuros en el Hospital General Naval de Alta Especialidad 2015-2017. *Sanidad Militar.* 2018;72:19-23.
7. WHO [Internet]. UN; 2020. Newborns. Reducing mortality. [consultado 31 de agosto 2020]. Disponible <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
8. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357-68. doi: 10.1056/NEJM196702162760701.
9. Bancalari E, Deepak Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115:384-391. doi: 10.1159/000497422.
10. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, et al. Bronchopulmonary Dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:78. doi: 10.1038/s41572-019-0127-7.
11. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr.* 1979;95(5 Pt 2):819-23.
12. Maitre NL, Ballard RA, Ellenberg JH, Davis SD, Greenberg JM, Hamvas A, et al. Respiratory consequences of prematurity: evolution of a diagnosis and development of a comprehensive approach. *J Perinatol.* 2015;35:313-321. doi: 10.1038/jp.2015.19.
13. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1979;95(5 Pt 2):851-8. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80451-5
14. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82:527-32.
15. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060
16. Walsh M, Lupton A, Kazzi SN, Engle WA, Yao Q, Rasmussen M, et al. A cluster-randomized trial of benchmarking and mul-

- timodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams. *Pediatrics*. 2007;119:876-90. doi: 10.1542/peds.2006-2656.
17. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1715-22. doi: 10.1164/rccm.201101-0055OC
 18. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld SK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *J Perinatol* 2014;34:705-10. doi: 10.1038/jp.2014.126
 19. Walsh M.C., Wilson-Costello D., Zadell A., Newman N., Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2003;23:451-6. doi: 10.1038/sj.jp.7210963.
 20. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV et al. Bronchopulmonary dysplasia: Executive summary of a workshop. *J. Pediatr*. 2018;197:300-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043
 21. Ibrahim J, Bhandari V. The definition of bronchopulmonary dysplasia: An evolving dilemma. *Pediatr Res*. 2018;84:586-8. doi: 10.1038/s41390-018-0167-9
 22. Steinhorn R, Davis JM, Göpel W, Jobe A, Abman S, et al. Chronic pulmonary insufficiency of prematurity: Developing optimal endpoints for drug development. *J Pediatr*. 2017;191:15-21.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.006.
 23. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, Shah PS. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2017;171:271-9. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2016.4141
 24. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants an evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:751-9. doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC.
 25. Bonadies L, Zaramella P, Porzionato A, Perilongo G, Muraca M, Baraldi E. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Med*. 2020;9:1539. doi: 10.3390/jcm9051539
 26. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, et al. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1822-30. doi: 10.1513/AnnalsATS.201504-218OC.
 27. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:167-72. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283423e6b
 28. Bancalari E, Jain D. Pathophysiology of Bronchopulmonary Dysplasia. En: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 5th ed. Elsevier; 2017. pp 1625-31.
 29. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang J-H, Lien R, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol*. 2015;56:46-52. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.05.002.
 30. Bancalari E. *The newborn lung: neonatology questions and controversies*. Elsevier Health Sciences; 2012.
 31. Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development – alveolar formation and growth. *Biol Neonate*. 2006;89:313-22. doi: 10.1159/000092868
 32. Kitaoka H, Burri PH, Weibel ER. Development of the human fetal airway tree: analysis of the numerical density of airway endtips. *Anat Rec*. 1996;244:207-13. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199602)244:2<207::AID-AR8>3.0.CO;2-Y
 33. Thébaud B, Ladha F, Michelakis ED, et al. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation*. 2005;112:2477-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541524
 34. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1971-80. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2101140
 35. Madurga A, Mizikova I, Ruiz-Camp J, Morty RE. Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305:L893-905. doi: 10.1152/ajplung.00267.2013.
 36. Altit G, DANCEA A, Renaud C, Perreault T, Lands LC, Sant'Anna G. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia - A review of the literature. *Paediatr Respir Rev*. 2017;23:16-26. doi: 10.1016/j.prrv.2016.11.002
 37. Farquhar M, Fitzgerald DA. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11:149-53. doi: 10.1016/j.prrv.2010.05.001
 38. Baker CD, Abman SH, Mourani PM. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27:8-16. doi: 10.1089/ped.2013.0323.
 39. Abdel Ghany EA, Alsharany W, Ali AA, Younass ER, Hussein JS. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36:134-40. doi: 10.1179/2046905515Y.0000000017
 40. Gupta A, Perez M, Lee KJ, Taylor JM, Farrow KN. SOD2 activity is not impacted by hyperoxia in murine neonatal pulmonary artery smooth muscle cells and mice. *Int J Mol Sci*. 2015;16:6373-90. doi: 10.3390/ijms16036373

41. Delaney C, Wright RH, Tang JR, et al. Lack of EC-SOD worsens alveolar and vascular development in a neonatal mouse model of bleomycin-induced bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Pediatr Res.* 2015;78:634-40. doi: 10.1038/pr.2015.166
42. Benjamin JT, van der Meer R, Im AM, Plosa EJ, Zaynagetdinov R, et al. Epithelial-derived inflammation disrupts elastin assembly and alters saccular stage lung development. *Am J Pathol.* 2016;186:1786-1800. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.02.016
43. Higano NS, Spielberg DR, Fleck RJ, et al. Neonatal Pulmonary Magnetic Resonance Imaging of Bronchopulmonary Dysplasia Predicts Short-Term Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:1302-11. doi: 10.1164/rccm.201711-2287OC
44. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, Dagle J, Sontag MK, Mourani PM, Abman SH. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:364-74. doi: 10.1164/rccm.201612-2414OC
45. Allen MC, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability-neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Engl J Med.* 1993;329:1597-601. doi: 10.1056/NEJM199311253292201.
46. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007;357:1946-55. doi: 10.1056/NEJMra067279 Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1946-55. doi: 10.1056/NEJMra067279.
47. Mitra S, Disher T, Pichler G, D'Souza B, Mccord H, Chayapathi V, et al. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(8):e028066. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028066
48. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996;97:210-5.
49. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi AMT, Degraeuwe P, Zimmermann LJI, et al. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e1914611. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14611
50. Onland W, Debray TP, Laughon MM, Miedema M, Cools F, Askie LM, et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatr.* 2013;13:207. doi: 10.1186/1471-2431-13-207
51. Leroy S, Caumette E, Waddington C, Hébert A, Brant R, Lavoie PM. A Time-Based Analysis of Inflammation in Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2018;192:60-65. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.011
52. Lal CV, Travers C, Aghai ZH, Eipers P, Jilling T, Halloran B, et al. The airway microbiome at birth. *Sci Rep.* 2016;6:31023. doi: 10.1038/srep31023
53. Pammi M, Lal CV, Wagner BD, Mourani PM, Lohmann P, Luna RA, et al. Airway microbiome and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *J Pediatr.* 2019;204:126-133.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.08.042
54. McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Peter-shack J, et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics.* 2008;121:945-56. doi: 10.1542/peds.2007-2051
55. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic indomethacin compared with delayed conservative management of the patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: effects on neonatal outcomes. *J Pediatr.* 2017;187:119-26.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.021
56. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, Bulbul A, Hakansson S, et al.; PDA-TOLERATE (PDA: To Leave it alone or Respond And Treat Early) Trial Investigators: PDA-TOLERATE Trial: An exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age. *J Pediatr.* 2019;205:41-8.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.012
57. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993- 2012. *JAMA.* 2015;314:1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
58. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr.* 2015;169(2):e143676. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3676
59. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al.; ELGAN Study Investigators. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009;123:1124-31. doi: 10.1542/peds.2008-0862
60. Neary E, Jain A. Right ventricular congestion in preterm neonates with chronic pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2018;38:1708-10. doi: 10.1038/s41372-018-0241-5
61. Levy PT, Patel MD, Choudhry S, Hamvas A, Singh GK. Evidence of Echocardiographic Markers of Pulmonary Vascular Disease in Asymptomatic Infants Born Preterm at One Year of Age. *J Pediatr.* 2018;197:48-56.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.006
62. Swier NL, Richards B, Cua CL, Lynch SK, Yin H, Nelin LD, Smith CV, Backes CH. Pulmonary Vein Stenosis in Neonates

- with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2016;33:671-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.006
63. del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, Verdú C, Barrios MI, Albajara L, Gutierrez-Larraya F. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:49-59. doi: 10.1002/ppul.22797.
 64. Levy PT, Jain A, Nawaytou H, et al. Risk Assessment and Monitoring of Chronic Pulmonary Hypertension in Premature Infants. *J Pediatr*. 2020;217:199-209.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.034
 65. Sehgal A, Malikiwi A, Paul E, Tan K, Menahem S. A new look at bronchopulmonary dysplasia: postcapillary pathophysiology and cardiac dysfunction. *Pulm Circ*. 2016;6:508-515. doi: 10.1086/688641
 66. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Bronchopulmonary dysplasia collaborative. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2017;181:12-28.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082
 67. Wu KY, Jensen EA, White AM, Wang Y, Biko DM, et al. Characterization of disease phenotype in very preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1398-406. doi: 10.1164/rccm.201907-1342OC
 68. Wang SH, Tsao PN. Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia. *Int J Mol Sci*. 2020;21:E6112. doi: 10.3390/ijms21176112
 69. Fischer HS, Buhner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;132:e1351-60. doi: 10.1542/peds.2013-1880
 70. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 21;3(3):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.
 71. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;106:337-47. doi: 10.1159/000363493
 72. Ozdemir R, Erdevé O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S, Karabulut E, Dilmen U. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in *Ureaplasma urealyticum*-positive preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128:e1496-501. doi: 10.1542/peds.2011-1350.
 73. 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;(4):CD003744. doi: 10.1002/14651858.CD003744
 74. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:111-8. doi: 10.1002/ppul.21352
 75. 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. doi: 10.1186/1465-9921-8-41
 76. Gharehbaghi M, Peirovifar A, Ghojzadeh M, et al. Efficacy of azithromycin for prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Turk J Med Sci*. 2012;42:1070-5. DOI: 10.3906/sag-1107-18
 77. Nunes CR, Procianny RS, Corso AL, Silveira RC. Use of Azithromycin for the Prevention of Lung Injury in Mechanically Ventilated Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2020;7:1-7. doi: 10.1159/000509462
 78. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354:2112-21. doi: 10.1056/NEJMoa054065.
 79. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD000501. doi: 10.1002/14651858.CD000501.pub4.
 80. LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB; DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117:75-83. doi: 10.1542/peds.2004-2843
 81. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014;165:1258-60. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.049
 82. Lemyre B, Dunn M, Thebaud B. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2020;25:322-331. doi: 10.1093/pch/pxaa073
 83. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015;42:781-796. doi: 10.1016/j.clp.2015.08.006
 84. Martin RJ, Di Fiore JM, Walsh MC. Hypoxic Episodes in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015;42:825-38. doi: 10.1016/j.clp.2015.08.009
 85. Rogovik AL, Carleton B, Solimano A, Goldman RD. Palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Can Fam Physician*. 2010;56:769-772.
 86. Moreno-Espinosa S, Estrada-Ruelas I, Sánchez-Miranda Y, et al. Prevention of severe respiratory syncytial virus infection in

- the pediatric population in Mexico: position of a group of experts. *Prevención de la infección grave por virus sincicial respiratorio en la población pediátrica en México: postura de un grupo de expertos. Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77:100-111.
87. Ballard RA, Keller RL, Black DM, Ballard PL, Merrill JD et al. Randomized trial of late surfactant treatment in ventilated preterm infants receiving inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 2016;168:23-29.e4 doi: 10.1016/j.jpeds.2015.09.031
 88. Keller RL, Eichenwald EC, Hibbs AM, Rogers EE, Wai KC, Black DM, et al. The randomized, controlled trial of late surfactant effects on respiratory outcomes at 1-year corrected age. *J. Pediatr.* 2017;183:19-25.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.12.059
 89. Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Respiratory phenotypes for preterm infants, children, and adults: bronchopulmonary dysplasia and more. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15:530-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201709-756FR
 90. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:227-32. doi: 10.1053/j.semperi.2006.05.010
 91. Ratner V, Kishkurno SV, Slinko SK, Sosunov SA, Sosunov AA, Polin RA et al. The contribution of intermittent hypoxemia to late neurological handicap in mice with hyperoxia-induced lung injury. *Neonatology.* 2007;92:50-8. doi: 10.1159/000100086
 92. Cheong JLY & Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol* 2018;42:478-84. doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.013
 93. Poindexter BB, Martin CR. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2015;42:797-806. doi: 10.1016/j.clp.2015.08.007
 94. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2014;105:55-63. doi: 10.1159/000356561
 95. Niedermaier S, Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia - an overview about pathophysiologic concepts. *Mol Cell Pediatr.* 2015;2:2. doi: 10.1186/s40348-015-0013-7
 96. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 3(Suppl 3):S146-53. doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-424LD
 97. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. *Clin Perinatol.* 2015;42:755-79. doi: 10.1016/j.clp.2015.08.005.

Capítulo 5. Neumonía asociada con la atención de la salud en el recién nacido: un problema aún sin resolver

Dra. Mónica Villa-Guillén

Dra. Daniela de la Rosa-Zamboni

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) en niños es alta y aún mayor en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales.¹⁻³ La Neumonía Asociada a Ventilador (NAV) se ha descrito dentro de las primeras causas de IAAS en el recién nacido (RN)^{4,5} y se ha asociado a un incremento en la morbilidad, mortalidad, días de estancia hospitalaria y uso de antibióticos de amplio espectro.^{3,6-9} Además las infecciones nosocomiales se han asociado con problemas del neurodesarrollo que inician, incluso después del alta, causados por la infección, que pueden tener secuelas a largo plazo.⁵

Aunque se describe como una de las principales infecciones asociadas a la atención a la salud,^{4,5} la incidencia reportada de NAV en el RN varía ampliamente. Mientras que en algunos países de primer mundo como Estados Unidos, Australia y España se reportan tasas de 2.1, 7.0 y 9.0 por 1000 días ventilador, en otros reportes de países de medianos o bajos ingresos como Egipto, Argentina o Brasil las cifras aumentan a 36.5, 12.1, 27.1 por 1000 días ventilador. Esta variabilidad puede ser secundaria a deficiencias en las medidas de prevención, posiblemente atribuida a la antigüedad del reporte y a recursos de los sitios donde se realizó. No obstante, el hecho de que en países como Filipinas, reporten tasa de 0.44 por 1000 días ventilador también puede reflejar deficiencias en los procesos diagnósticos y en el grupo poblacional variable dentro del mismo periodo neonatal.^{3,8-10} Un reporte del Consorcio Internacional para el Control de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (INICC, por sus siglas en inglés) realizado en unidades de cuidados intensivos de diversos países en el mundo, mostró

entre 2007 y 2012 en unidades de tercer nivel que la tasa media de NAV en recién nacidos de peso bajo fue de 4.86/1000 días ventilador (DE 2.3-8.9) y la tasa asociada hasta 10.94/1000 días ventilador (DE 8.9-13.4) en los de > 2500 g.¹¹

Comparado con niños y adultos, los recién nacidos tienen una capacidad limitada para defenderse ante las infecciones pulmonares. La inmunidad innata tanto sistémica así como la localizada en la mucosa respiratoria y parénquima pulmonar son factores fundamentales en el desarrollo de la infección y son aún más significativas en prematuros y neonatos con restricción del crecimiento. La inmunidad adaptativa que deriva de la IgG transferida por la madre, es rudimentaria en el periodo neonatal.¹²⁻¹⁵ Por último, en RN existen comorbilidades propias de la edad como displasia broncopulmonar, síndrome de dificultad respiratoria y enterocolitis necrosante que interfieren con los diagnósticos clínicos y de laboratorio de NAV.^{6,7}

DEFINICIÓN

Es indispensable contar con una definición epidemiológica estandarizada de Neumonía Asociada a la Atención de la Salud (NAAS) con el fin de conocer la prevalencia y cambios en el tiempo en cada unidad y hacer comparaciones estándar. No obstante lo anterior, hasta la fecha no existe una clara definición y criterios diagnósticos de NAV en RN que puedan ser aplicables a nivel internacional.¹⁶

La neumonía nosocomial en el neonato se ha descrito dentro de la neumonía de aparición tardía, la cual se desarrolla después de la primera semana de vida.

Esto para distinguirla de la neumonía congénita, que es resultado de una infección transplacentaria o ascendente desde las membranas corioamnióticas; y de la neumonía de inicio temprano la que se considera secundaria a patógenos perinatales en el útero o por el paso del canal del parto.¹⁷ El tiempo de ventilación mecánica parece ser determinante cuando se desea hacer vigilancia epidemiológica de NAV. Los CDC proponen que se tome en consideración el cuadro que se presenta después de 48 horas con ventilación mecánica, sin considerar el periodo neonatal en el que se presente.¹⁸

En enero de 2020 los CDC propusieron criterios para definir NAAS y NAV en el menor de un año con el fin de realizar vigilancia epidemiológica.¹⁸ Esta definición, inespecífica para el neonato, se recomienda por el mismo CDC que se utilice solo internamente y no para fines de reporte nacional, lo cual puede traducir la falta de estandarización. Para cumplir con la definición propuesta por el CDC se requieren cambios radiológicos nuevos y persistentes o progresivos y persistentes, lo cual amerita seguimiento radiológico, posiblemente de varios días.¹⁸ Es este uno de los motivos por los que la definición epidemiológica no necesariamente es útil para la decisión terapéutica la cual se debe tomar en las primeras horas de iniciado el cuadro con el fin de evitar complicaciones. Los cambios radiológicos deben ser: infiltrados, consolidación, cavitación o neumocelos. Además, para establecer el diagnóstico se requieren criterios clínicos (fiebre, hipotermia; leucopenia o leucocitosis; esputo nuevo o persistente; cambio de la tos nuevo o persistente; estertores, empeoramiento en el intercambio gaseoso).¹⁸

A nivel nacional las definiciones tanto de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica como la descrita en el reciente Manual para la implementación de paquetes preventivos, no contemplan definiciones específicas de neumonía nosocomial o NAV para el recién nacido ni el menor de un año.^{19,20} De hecho, las definiciones se orientan a adultos con algunas obser-

vaciones para pacientes pediátricos, pero sin abarcar al RN como un grupo especial.

Aún con dichas limitantes y sin poder emplear el término en estudios con validez externa, la medición de la tasa de NAV si puede ser una medida de mejora de la calidad interna cuando se emplean definiciones estandarizadas.

FACTORES DE RIESGO

El RN tiene múltiples factores que aumentan el riesgo de contraer neumonía nosocomial. Dado lo heterogéneo del diagnóstico y la falta de una definición estandarizada, ha sido difícil determinar factores de riesgo comunes en todos los pacientes.

Factores no modificables

El RN tiene factores propios que le pudieran conferir un mayor riesgo de infecciones nosocomiales. Llama la atención que diversos autores han demostrado que una vez que se realizan análisis multivariados, estos factores no sobresalen como los principales factores de riesgo²¹ o bien, desaparecen,²² permaneciendo los modificables como los principales. De hecho, cuando se añaden medidas de prevención a los análisis multivariados, los factores propios del RN dejan de cobrar relevancia como tales.²³ Dado lo anterior es necesario conocer el riesgo incrementado que tienen los RN cuando son prematuros, de bajo peso, con enfermedad broncopulmonar o con otras enfermedades subyacentes, con el fin de poner énfasis especial en ellos en cuanto a los factores que sí son posibles de cambiar y en las medidas de prevención.

Prematuridad

La inmadurez inmunológica del RN pretérmino, así como la inmadurez funcional del pulmón y las vías aéreas lo ponen en riesgo incrementado de cualquier infección asociada a la atención de la salud.^{5,24} La ba-

rrera respiratoria en el prematuro puede ser fácilmente dañada y factores que llevan a colonización intestinal por bacterias patógenas, tales como la alimentación enteral, pudieran cobrar especial relevancia en el prematuro.²¹ Además la prematuridad puede incrementar la duración de la estancia hospitalaria o de la ventilación mecánica los cuales han sido descritos en un meta análisis dentro los principales factores independientes para NAV.^{21, 25} Con lo anterior no es de extrañarse que el riesgo que implica la prematuridad para NAV sea variable (O.R. 2.66, I.C 95 %. 1.39 – 5.09),²¹ incluso varios autores reportan que pierde relevancia como factor de riesgo cuando se realiza el análisis multivariado,²² cobrando relevancia otros factores modificables.

Bajo peso

Los neonatos de muy bajo peso al nacer tienen un riesgo mayor de adquirir infecciones nosocomiales, de hecho la tasa de IAAS está inversamente relacionada con el peso al nacimiento y la edad de gestación: Se ha descrito que 50 % de las infecciones en la etapa neonatal ocurren en los RN de <25 SDG y peso menor a 750 g.²⁶

En la mayoría de reportes, el bajo peso, puede asociarse como factor de riesgo independiente.^{8,21,25} Thatrimontrichai A. y colaboradores en el 2017 describieron que en RN de menos de 750 g el riesgo para NAV se incrementaba hasta diez veces [(aOR)=10.75, I.C. 95 % 2.35-49.16; $P=0.002$].²⁴ De manera similar, Thripati y colaboradores en un estudio de casos y controles después de hacer un análisis multivariado exhaustivo encontraron que únicamente el muy bajo peso al nacimiento y la duración de la ventilación mecánica permanecían como factores de riesgo independientes (O.R. 3.88, I.C 95 %. 1.05-14.3).²⁶ Por otro lado, en un estudio retrospectivo más reciente de 2017, Lee y colaboradores encontraron que el peso al nacimiento medio de los RN con NAV era significativamente más bajo que aquellos sin NAV (944.4 ± 268.4 g vs. 1340.1 ± 455.4 g $p < 0.001$).²⁷

Factores de riesgo modificables

Reintubación

En un metanálisis del 2014, así como en una revisión realizada en el mismo año se concluyó que la reintubación era un factor de riesgo independiente importante para NAV en el RN (9.18, I.C. 95 % 2.89 a 25.4).^{21,24} Las dificultades para la intubación en el recién nacido, así como la formación de biofilm favorecido por la cánula endotraqueal que propicia la disbiosis²⁹ pueden ocasionar que la flora bucal patógena se introduzca durante una reintubación y propicie el desarrollo de NAV. Bajo este argumento es posible que la adecuada higiene oral,³⁰ que forma parte de diversos paquetes preventivos, disminuya el riesgo de la NAV secundaria a reintubación, sin embargo, esto no se ha determinado.

Duración de la ventilación mecánica

La duración de la ventilación mecánica es un factor de riesgo independiente descrito por diversos autores.^{2,6,8,22,27} De hecho pacientes que tienen 5 días o más de intubados tienen 4 veces mayor riesgo de NAV que con menos días de intubación mecánica.²² Thripati y colaboradores en un estudio de casos y controles realizado en la India y reportado en el 2010, encontraron a la ventilación mecánica como uno de los dos únicos factores de riesgo independientes para NAV en neonatos (O.R. 1.10, 95 % I.C. 1.02-1.21).²⁷ Por otro lado acciones destinadas a disminuir la duración de la ventilación mecánica son componentes permanentes de paquetes preventivos en NAV en neonatos.³⁰

Bloqueo neuromuscular

El tratamiento con inhibidores centrales se ha descrito en niños como un factor de riesgo para NAV desde hace varias décadas. En neonatos, no se ha encontrado como tal en la mayoría de los estudios. Yuan y colaboradores, 2007²² y Thatrimontrichai y colaboradores, 2017²⁵ encontraron que el bloqueo neuromuscular permanecía como un factor independiente una vez que se ajustaba el análisis a otros factores (O.R. 3.8, I.C.

95 % 1.8-8.5 y OR 4.00, 95 % CI 1.23-12.50; $P=0.021$, respectivamente).²⁵

Duración de la estancia hospitalaria

La larga estancia hospitalaria predispone al recién nacido a una intensa colonización de piel y mucosas.²⁵ Por otra parte, el tubo endotraqueal y la sedación son factores reconocidos para disbiosis bucal³¹ la cual, en teoría, pudiera ser mayor en el paciente mientras más días se encuentre en un ambiente hospitalario. Apisarnthanarak y colaboradores³² encontraron una fuerte asociación entre NAV y mortalidad en aquellos neonatos que permanecieron en UCIN más de 30 días (RR: 8.0; IC 95 %: 1.9-35.0) y estancias hospitalarias más largas (mediana 138 vs. 82 días). En un metanálisis se encontró que la estancia hospitalaria fue el principal factor de riesgo independiente asociado a NAV, aumentando más de veinte veces la probabilidad de desarrollar NAV (OR 23.45, I.C. 95 % 17.65 - 29.26).²¹ Lo anterior se comprobó además en un estudio reciente, realizado en 2018 en Francia donde la duración de estancia hospitalaria se encontró como un importante factor de riesgo para NAV.⁸

Otros factores de riesgo

Existen otros factores de riesgos descritos con menor frecuencia sin embargo a considerar dado que son modificables al reducirse su frecuencia o duración. En un metanálisis de 8 estudios observacionales²¹ que incluyó 370 casos y 1071 controles, los autores encontraron, además de los factores mencionados, otros factores independientes tales como alimentación enteral (OR 5.59), transfusión (OR 3.32), nutrición parenteral (OR 2.30), displasia broncopulmonar (OR 2.21), e intubación traqueal (OR 1.12).²¹ La nutrición parenteral también se encontró como factor de riesgo en neonatos de bajo peso.²⁰ Por último, Cernada y colaboradores encontraron además que el uso de esteroides puede asociarse a NAV.²⁴

El Cuadro 4 resume los factores de riesgo para NAV.

Cuadro 4

Factores de riesgo de neumonía asociada con ventilador

Ventilación mecánica

Duración de la ventilación mecánica
Prematuridad
Peso bajo
Displasia broncopulmonar
Alimentación enteral
Alimentación parenteral
Transfusiones
Bacteriemia
Reintubación
Aspiración frecuente
Uso de esteroides

Fuente: Adaptado de: Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22:206-13 y Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35:915-36.

PATOGÉNESIS/ETIOLOGÍA

La neumonía resulta de colonización de la mucosa orofaríngea por un patógeno potencial para posteriormente ubicarse en el tracto respiratorio bajo donde la respuesta inmune deficiente permite la diseminación. Las bacterias resistentes a múltiples antibióticos con frecuencia están implicadas en la infección, pero también hay que considerar como agentes causales la presencia de virus como influenza, VSR y rinovirus, entre otros.^{33,34}

Un estudio en 2016 en Inglaterra en dos unidades neonatales de tercer nivel durante 6 años que incluyó 7995 admisiones, de 92 casos con infección viral documentada con prueba de PCR y 183 controles (mediana de edad gestacional de 29 semanas), se encontró rinovirus como el agente más frecuente seguido de parainfluenza, influenza y VSR.³³ Un estudio prospectivo en 2017 encontró que de 137 recién nacidos con sepsis

Microorganismos causales de NAV

Bacterias	Virus	Hongos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Rinovirus	Candida
<i>Klebsiella species</i>	Influenza	
<i>Enterobacter spp</i>	Virus sincicial respiratorio	
<i>Staphylococcus</i>	Parainfluenza	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Metaneumovirus	
<i>Escherichia Coli</i>	Coronavirus	
<i>Enterococcus spp</i>		
<i>Proteus species</i>		
<i>Citrobacter spp</i>		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		

Fuente: Adaptado de: Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22:206-13

tardía 7 % tuvieron una infección viral.³⁴ Los principales agentes etiológicos se presentan en el Cuadro 5.

El origen de la colonización orofaríngea inicial puede ser endógeno o exógeno. Las fuentes más comunes son las manos del personal de salud, equipo médico y superficies contaminadas. En los pacientes intubados, el tubo endotraqueal es un reservorio importante de microorganismos.¹²

La falta de apego a la higiene de manos contribuye de manera notable al proceso infeccioso. Estudios observacionales que comparan las tasas de infección nosocomial antes y después de implementar una estrategia intensiva de lavado de manos demostraron disminución significativa de las tasas de NAV.^{35,36}

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico adecuado es esencial para iniciar el tratamiento apropiado, sin embargo, los criterios diagnósticos existentes están validados especial-

mente para niños pero no necesariamente para neonatos.¹⁸

Signos y síntomas

El signo asociado con más frecuencia con VAP es el cambio en las características y cantidad de secreciones respiratorias, así como la apariencia de moco purulento en la cánula endotraqueal. Otros signos y síntomas frecuentemente descritos se refieren a la hipo e hipertermia así como a la aparición de dificultad respiratoria.²⁴

En una revisión sistemática que comparó diferentes métodos diagnósticos y de prevención en unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales, de 367 artículos 17 y 16 fueron analizados para diagnóstico y prevención, respectivamente. El uso de medidas de paquetes preventivos redujo la frecuencia de NAV, sin embargo debido a la falta de un estándar de oro diagnóstico los autores concluyen que no es posible comparar los enfoques y medidas preventivas actuales.³⁷

Criterios diagnósticos para menores de un año

SIGNOS RADIOLÓGICOS

Una o más RX (en pacientes con enfermedad subyacente dos o más) con por lo menos uno de los siguientes hallazgos:
 Infiltrado nuevo o progresivo y persistente
 Consolidación
 Cavitación
 Neumatoceles

SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS

Alteración en el intercambio gaseoso, por ejemplo, SpO₂ <94 % o
 Aumento en los requerimientos de oxígeno o
 Aumento de los parámetros de ventilación
 +
 Tres de los siguientes:
 -Inestabilidad térmica
 -Leucopenia (<4000 /mm³) o leucocitosis > 15,000/mm³ y formas inmaduras (bandas) >10 %
 -Inicio de esputo purulento o cambios en las características o incremento en las secreciones respiratorias o aumento en la necesidad de aspiración
 - Apnea, taquipnea, aleteo nasal, retracciones torácicas o quejido
 - Sibilancias estertores o roncus
 - Tos
 - Bradicardia (< 100 x¹) o taquicardia (>170 x¹)

Adaptado de referencia NHSH/CDC. Device associated module. PAE-VAP. Estados Unidos de América: Editor; Enero 2020 [31 de agosto 2020]. Disponible en <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvcapcurrent.pdf>

Los criterios microbiológicos no son indispensables para el diagnóstico de neumonía en menores de un año, aunque pudieran aplicarse si se utiliza la clasificación del CDC para todas las edades

Ultrasonido pulmonar

Dado que la confiabilidad de la placa de tórax es baja, el Ultrasonido Pulmonar (UP) es una alternativa diagnóstica. Recientemente Tusor y colaboradores, propusieron un *score* multiparamétrico que incluyó el ultrasonido pulmonar, Rx, datos clínicos, de laboratorio y microbiología para el diagnóstico de NAV en neonatos con patología pulmonar subyacente. La incidencia de NAV fue de 10 episodios por 1000 días ventilador. La Rx y UP se analizaron en 31 episodios (21 RN) de NAV y en 6 episodios (5 RN) sin NAV. En el día 1 un *score* >4 y en el día 3 un *score* >5 tuvieron una sensibilidad de 0.94 y área bajo la curva de 0.91 y 0.97, respectivamente. El área bajo la curva para datos clínicos fue de solo 0.88 y para datos clínicos más Rx de 0.85 concluyendo que el *score* puede ser de utilidad en el diagnóstico de NAV.³⁸

El Cuadro 6 resume los criterios diagnósticos clínicos y por Rx para menores de un año.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

El tratamiento óptimo dependerá de los patrones de resistencia antimicrobiana locales, la historia de infecciones previas del paciente, exposición a antibióticos y colonización. La terapia inicial debe emplear al menos dos antibióticos.

En las Unidades de Cuidados Neonatales el uso de antibióticos es extenso. En un estudio retrospectivo en 52 061 pacientes en 127 unidades en California hubo una variación de 40 veces en las prácticas de prescripción de antibióticos y en algunas unidades se detectó uso excesivo de antibióticos.³⁹ El uso prolongado de antibióticos se ha asociado con aumento en el riesgo

de enterocolitis necrosante (ECN) y muerte en prematuros extremos.⁴⁰

PREVENCIÓN

Dada la alta morbilidad, mortalidad, costos y afectación a largo plazo que puede sufrir el RN con una infección evitable como la NAV, el conocimiento y aplicación de estrategias preventivas son de gran relevancia. Las estrategias para prevenir NAV deben incluir necesariamente educación y concientización del personal, precauciones de transmisión e implementación de paquetes preventivos. La educación del personal, el apego a la higiene de manos y la reducción de la duración de la ventilación mecánica son las dos estrategias de mayor impacto en la reducción de infecciones nosocomiales. En muchos hospitales se han adoptado paquetes preventivos para pacientes intubados que incluyen varias intervenciones simultáneas y aplicadas universalmente para disminuir el riesgo de infección.⁴¹ A la fecha no existe un paquete estándar para neonatos, las prácticas varían de unidad a unidad, así como el nivel de evidencia de cada componente del paquete. En general, existe evidencia a favor de los paquetes preventivos en la reducción de NAV.^{37,42,43}

Importancia de la higiene de manos en prevención de NAV

El mayor beneficio que se le puede proporcionar a un RN para evitar una IACS, costos y muerte es el invertir en educación, insumos y monitorización en higiene de manos: la higiene de manos tiene evidencia IA en disminuir las IACS. El aumentar la adherencia a higiene de manos, o bien realizar una intervención para su mejoría, ha demostrado disminuir todas las infecciones nosocomiales en los RN.^{23,35} En un estudio sobre apego a higiene de manos a través de una campaña que incluyó conferencias, instrucciones escritas, material educativo, estudios de sombra, retroalimenta-

ción e incentivos económicos, el apego a la higiene de manos se incrementó del 43 al 80 % y la tasa de infección nosocomial disminuyó de 15.3 a 10.69 por 1000 días paciente ($p < 0.002$).³⁵ Incluso el mejorar la adherencia a higiene de manos en los cuidadores del paciente ha mostrado reducir la tasa de NAV en RN de muy bajo peso en el 38 %.⁴⁴

El importante efecto de la higiene de manos se ha demostrado incluso cuando se ajustan a factores de riesgo propios del neonato. Pessoa Silva y colaboradores,²³ analizaron el efecto que tenía una intervención realizada en unidades de cuidados intensivos neonatales utilizando información a tiempo real y disminuyendo el número de oportunidades en higiene de manos. Aunque no monitorizaron los cambios en adherencia en higiene de manos encontraron que solo la intervención en mejorarla disminuye el riesgo de IACS en el RN. De manera relevante, el análisis multivariado demostró que el riesgo que confieren factores como edad de gestación, infección de origen materno, peso al nacer, duración de nutrición parenteral o uso de antibióticos, se pierde cuando se añade una intervención en higiene de manos. Por otro lado, la higiene de manos permanece como factor protector inalterable contra infecciones nosocomiales incluso al ajustar al resto de factores de riesgo.

Lactancia materna

La alimentación con leche materna ha demostrado claros beneficios en disminuir la sepsis nosocomial en los recién nacidos. La leche humana contiene prebióticos, anticuerpos secretores, fagocitos y lactoferrina, los cuales mejoran la inmunidad y la función gastrointestinal. Los beneficios de la leche humana propia no se han visto replicados al utilizar leche de donadores.⁴¹ Es importante destacar además que el modo de alimentación en los infantes predice el costo asociado con atención en la salud, la lactancia materna disminuye significativamente estos costos.²⁹

Es necesario que las UCIN lleven a cabo implementación de prácticas basadas en la evidencia para incrementar la lactancia materna dentro de la unidad. En China se llevó a cabo una iniciativa multidisciplinaria destinada a aumentar la prevalencia de la alimentación con leche materna en los lactantes nacidos con < 1500 gramos con resultados positivos sobre la incidencia de infecciones en UCIN.⁵ Por último, la leche materna ha sido utilizada dentro del componente de higiene oral en recién nacidos en paquetes preventivos exitosos para evitar NAV.³⁰

Extubación rápida

Se ha descrito que uno de los principales factores de riesgo para NAV es la duración de la ventilación mecánica, por lo tanto, el realizar alguna intervención con el fin de extubar rápidamente a los pacientes ha demostrado disminuir a una tercera parte las NAV.⁴⁵ La valoración diaria del destete es un componente importante de paquetes de medidas preventivas que han demostrado disminuir NAV en unidades de cuidados intensivos neonatales.³⁰

Paquetes de medidas preventivas para NAV en el neonato

Todas las medidas preventivas deben seguirse todo el tiempo; sin embargo, son muy numerosas. Dado lo anterior se ha acuñado el concepto de paquetes preventivos, lo cual implica la implementación, monitorización y educación en menos de 5 medidas preventivas basadas en la evidencia que deben seguirse en todo momento, aplicando la ley del *todo o nada*.⁴⁶

Los componentes más comunes de los paquetes preventivos para NAV en RN, además de la higiene de manos y lactancia materna que son medidas que demuestran reducir toda IACS, son: Elevación de la cabecera de la cama, valoración diaria de la de extubación, cuidado oral y profilaxis de úlcera péptica.³⁰

En el Cuadro 7 se encuentran los elementos que componen el paquete preventivo para NAV que recomienda la Sociedad Americana de Tórax; sin embargo, solo las siguientes intervenciones han demostrado claro beneficio en unidades neonatales.^{47,48}

- Higiene de manos
- Uso de guantes al contacto con secreciones
- Minimizar los días de ventilación mediante la evaluación diaria de la necesidad de ventilación mecánica
- Prevenir la extubación no planeada mediante un procedimiento uniforme para asegurar el tubo endotraqueal
- Aspiración de orofaringe
- Cambio de circuito de ventilador cuando esté visiblemente sucio o si funciona mal
- Remover el líquido condensado del circuito del ventilador frecuentemente.

PRONÓSTICO

En un estudio en Inglaterra en dos unidades neonatales de tercer nivel durante 6 años, de 92 casos con infección respiratoria baja comparados con los controles, requirieron mayor apoyo ventilatorio, más días en ventilador, más días de estancia hospitalaria y necesidad de oxígeno en casa.³³

COSTOS

Las infecciones nosocomiales neonatales tienen un costo elevado. Polin y colaboradores lo estimaron en alrededor de 25 000 dólares⁵⁰ por episodio y Zinna en 2016 al estudiar los pronósticos de neumonía asociada a ventilador encontraron que una NAV costaba £49 664 vs. £22 155 ($p < 0.001$) al comparar con los casos sin NAV.²¹ Por otro lado, la implementación de paquetes preventivos ha demostrado un ahorro de más de 2 millones de dólares en un solo centro pediátrico de 25 camas de terapia intensiva.³⁰

Estrategias de prevención de NAV

Componente	Acciones
Higiene de manos	Antes y después del contacto con el paciente y con el equipo de ventilación Uso de guantes si contacto con secreciones respiratorias
Intubación	Usar un tubo ET nuevo en cada intento de intubación Garantizar la esterilidad del TET Emplear laringoscopio estéril Dos miembros del staff en el procedimiento
Aspiración de secreciones	Aspirar secreciones de la faringe posterior únicamente antes de: Manipular el TET Extubación Reintubación
Alimentación	Evitar distensión gástrica Medir residuo gástrico Ajustar la alimentación para evitar distensión o residuos gástricos elevados (>30 %) Valorar diariamente retiro de bloqueadores H2
Posición	Cabeza elevada a 15° posición lateral a tolerancia posición lateral izquierda a tolerancia después de la alimentación
Cuidado oral	Utilizar agua, leche materna o solución farmacéutica: En las primeras 24 horas posintubación Cada 3-4 horas Si es posible, antes de reintubación Antes de colocación de SOG
Equipo de ventilación	Utilizar sondas individuales, tubos y canister Eliminar líquido de condensación del circuito para 2-4 horas Evitar desconexiones innecesarias del ventilador De preferencia sistemas cerrados de aspiración Utilizar circuitos de ventilación térmicos

Adaptado de Hooven TA y Polin RA. Pneumonia. Semin Fetal Neonatal Med. 2017 Aug; 22(4): 206-213. Published online 2017 Mar 24. doi: 10.1016/j.siny.2017.03.002. PMID: PMC7270051), Al-Alaiyan S, Binmanee A. Neonatal Ventilator-Associated Pneumonia: An Underdiagnosed Problem in the Neonatal Intensive Care Units. J Pediatr Neonatal Care 2017; 7(3): 00288. DOI: 10.15406/jpnc.2017.07.00288) y (Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014; 35(8):915-936. doi:10.1086/677144

CONCLUSIONES

La neumonía nosocomial es una de las principales infecciones asociadas con atención a la salud en el RN así como la primera causa de muerte de las infecciones nosocomiales neonatales. Aumenta la morbilidad, días de estancia hospitalaria, secuelas a corto plazo y cos-

tos. La incidencia es variable y los factores de riesgo múltiples. Hasta la fecha no existe una clara definición ni criterios diagnósticos para el RN, lo cual dificulta el diagnóstico, tratamiento y medidas preventivas. El tratamiento antibiótico dependerá de la flora prevalente y los patrones de resistencia antimicrobiana de cada unidad. Es importante considerar la participación de los

virus como agentes etiológicos. Los paquetes preventivos sí sirven y deben incluir siempre higiene de manos además de otros elementos adecuados a cada entorno y basados en evidencia. A pesar de todas las limitantes mencionadas, la medición de la tasa de NAV sí puede ser una medida de mejora de la calidad interna cuando se emplean definiciones estandarizadas, por lo que es de suma importancia cuantificar, monitorizar y establecer las acciones tendientes a mejorar las tasas de este grave problema.

REFERENCIAS

- Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, et al. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:381-9.
- Kawanishi F, Yoshinaga M, Morita M, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J Infect Chemother.* 2014;20:627-30.
- Aelami MH, Lotfi M, Walter Zingg W. Ventilator-associated pneumonia in neonates, infants and children. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3:1-10.
- Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics.* 1996;98(Pt 1):357-36.
- Cao Y, Jiang S y Zhou Q. Introducing evidence-based practice improvement in Chinese neonatal intensive care units. *Transl Pediatr.* 2019;8:257-61.
- Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbio Rev.* 2007;20:409-25.
- Iosifidis E, Chochliourou E, Violaki A, et al. Evaluation of the New Centers for Disease Control and Prevention Ventilator-Associated Event Module and Criteria in Critically Ill Children in Greece. *Infect Control. Hosp Epidemiol.* 2016;37:1162-6.
- Geslain G, Guellec I, Guedj R et al. Incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit: a first French study. *Minerva Anestesiol.* 2018;84:829-835. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12296-6.
- Hatachi T, Tachibana K, Takeuchi M. Incidences and influences of device-associated healthcare-associated infections in a pediatric intensive care unit in Japan: a retrospective surveillance study. *J. Intensive Care.* 2015;3:44.
- Wojkowska-Mach J, Merritt TA, Borszewska-Kornacka M, et al. Device-associated pneumonia of very low birth weight infants in Polish Neonatal Intensive Care Units. *Adv Med Sci.* 2016;61:90-5.
- Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, Balkhy H, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2014;42:942-56. doi: 10.1016/j.ajic.2014.05.029.
- Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Hum Dev.* 2014;90 Suppl 1:S4-6. doi: 10.1016/S0378-3782(14)70002-7.
- Saini Y, Wilkinson KJ, Terrell KA, Burns KA, Livraghi-Butrico A, Doerschuk CM, et al. Neonatal pulmonary macrophage depletion coupled to defective mucus clearance increases susceptibility to pneumonia and alters pulmonary immune responses. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54:210-21. doi: 10.1165/rcmb.2014-0111OC.
- Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol.* 2014;35:299-310. doi: 10.1016/j.it.2014.04.007..
- Britt RD, Faksh A, Vogel E, Martin RJ, Pabelick CM, Prakash YS. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert Rev Respir Med.* 2013;7:515e31.
- Ergenekon E, Çataltepe, S. Ventilator-associated pneumonia in the NICU: time to boost diagnostics? *Pediatr Res.* 2020;87;1143-4. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0672-5>
- Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22:206-13. . doi: 10.1016/j.siny.2017.03.002. PMC7270051.
- NHSH/CDC. Device associated module. PAE-VAP. Estados Unidos de América: Editor; Enero 2020 [31 de agosto 2020]. Disponible en <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>
- Secretaría de Salud. Manual para la implementación de los paquetes de acciones para prevenir y vigilar las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) México 2019 2020 [31 de agosto 2020]. Disponible en http://www.calidad.salud.gob.mx/site/editorial/docs/manual_IAAS.pdf
- Secretaría de Salud. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica. [Internet]. Mexico 2016;2016 [02 agosto 2020]. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/28_Manual_RHoVE.pdf
- Bin Tan 1, Fan Zhang, Xian Zhang, Ya-Ling Huang, Yu-Shuang Gao, Xiao Liu, Ying-Li Li, Jing-Fu Qiu. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Pediatr* 2014;173:427-34.
- Yuan TM, Chen LH, Yu HM. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care patients. *J Perinatal Med.* 2007;35:334-8.

23. Pessoa-Silva CL, Hugonnet S, Pfister R et al. Reduction of Health Care–Associated Infection Risk in Neonates by Successful Hand Hygiene. *Pediatrics*. 2007;120:e382-90.
24. Cernada M, Brugada M, Golombek S, Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. *Neonatology*. 2014;105:98-107. doi:10.1159/000355539
25. Thatrimontrichai A, Rujeerapaiboon N, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneenil G, Kritsaneepaiboon S, Tanaanantarak P. Outcomes and risk factors of ventilator-associated pneumonia in neonates. *World J Pediatr*. 2017;13:328-34.
26. Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections *Matern Health Neonatol Perinatol*. [Internet]. 2017 3(5). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307735/pdf/40748_2017_Article_43.pdf
27. Tripathi SH, Malik GK, Jain A, et al. Study of ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. *Internet J Med Update*. 2010;5:12-9.
28. Lee PL, Lee WT, Chen HL. Ventilator-Associated Pneumonia in Low Birth Weight Neonates at a Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Study. *Pediatrics and Neonatology*. 2017;58:16e21.
29. Taylor A, Chowdhury S, Gao Z, et al. Infant feeding mode predicts the costs of healthcare services in one region of Canada: a data linkage pilot study. *BMC Res Notes*. 2020;13:385-41.
30. Niedzwiecka T, Patton D, Walsh S et al. What are the effects of care bundles on the incidence of ventilator associated pneumonia in paediatric and neonatal intensive care units? A systematic review. *J Spec Pediatr Nurs*. 2019;4:e12264.
31. Hotterbeekx A, Xavier B, Bielen K et al. The endotracheal tube microbiome associated with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus epidermidis*. *Sci Rep*. 2016;6:36507.
32. Apisarntharak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1283-9. doi: 10.1542/peds.112.6.1283. PMID: 14654598.
33. Zinna S, Lakshmanan A, Tan S, et al. Outcomes of Nosocomial Viral Respiratory Infections in High-Risk Neonates. *Pediatrics*. 2016;138:e20161675
34. Kidszun A, Klein L, Winter J, Schmeh I, Gröndahl B, Gehring S, et al. Viral infections in neonates with suspected late-onset bacterial sepsis: a prospective cohort study. *Am J Perinatol*. 2017;34:1e7.
35. Won Pin S, Chieh Chou H, et al. Handwashing Program for the Prevention of Nosocomial Infections in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2004;25:742-6.
36. Lam BCC, Lee J, Lau YL. Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: a multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics*. 2004;114:e565e71.
37. Iosifidis E, Georgia Pitsava G, Roilides E. Ventilator-associated pneumonia in neonates and children: a systematic analysis of diagnostic methods and prevention. *Future Microbiol*. 2018;13:1431-46.
38. Tusor N, De Cunto A, Basma Y, Klein JL, Meau-Petit V. Ventilator-associated pneumonia in neonates: the role of point of care lung ultrasound. *Eur J Pediatr*. 2020;1-10. doi: 10.1007/s00431-020-03710-8.
39. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics*. 2015;135:826-33. doi:10.1542/peds.2014-3409
40. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:58-66. doi:10.1542/peds.2007-3423
41. Meier P, Patel A, Esquerra-Zwiers. A Donor Human Milk Update: Evidence, Mechanisms, and Priorities for Research and Practice. *J Pediatr*. 2017;180:15-21.
42. Weber CD. Applying adult ventilator-associated pneumonia bundle evidence to the ventilated neonate. *Adv Neonatal Care* 2016;16:178e90.
43. Azab SFA, Sherbiny HS, Saleh SH, Elsaheed WF, Elshafiey MM, Siam AG, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit using “VAP prevention bundle”: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:314.
44. Rogers E, Alderdice F, McCall E, et al. Reducing nosocomial infections in neonatal intensive care. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:1039-46.
45. Ng SP, Gomez JM, Lim SH, Ho NK: Reduction of nosocomial infection in a neonatal intensive care unit (NICU). *Singapore Med J*. 1998;39:319-23.
46. Resar R, Pronovost P, Haraden C et al. Using a Bundle Approach to Improve Ventilator Care Processes and Reduce Ventilator-Associated Pneumonia. *The Joint Commission Journal of Quality and Patient Safety*. 2005;31:243-8.
47. Al-Alaiyan S, Binmanee A. Neonatal Ventilator-Associated Pneumonia: An Underdiagnosed Problem in the Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr Neonatal Care*. 2017;7:00288. DOI: 10.15406/jpnc.2017.07.00288
48. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:915-36. doi:10.1086/677144
49. American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388e416.
50. Polin RA, Denson S, Brady MT, Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012;129:1104e1109.

Capítulo 6. Hipertensión arterial pulmonar neonatal

Dr. Daniel Ibarra Ríos

Dra. Dina Villanueva García

INTRODUCCIÓN

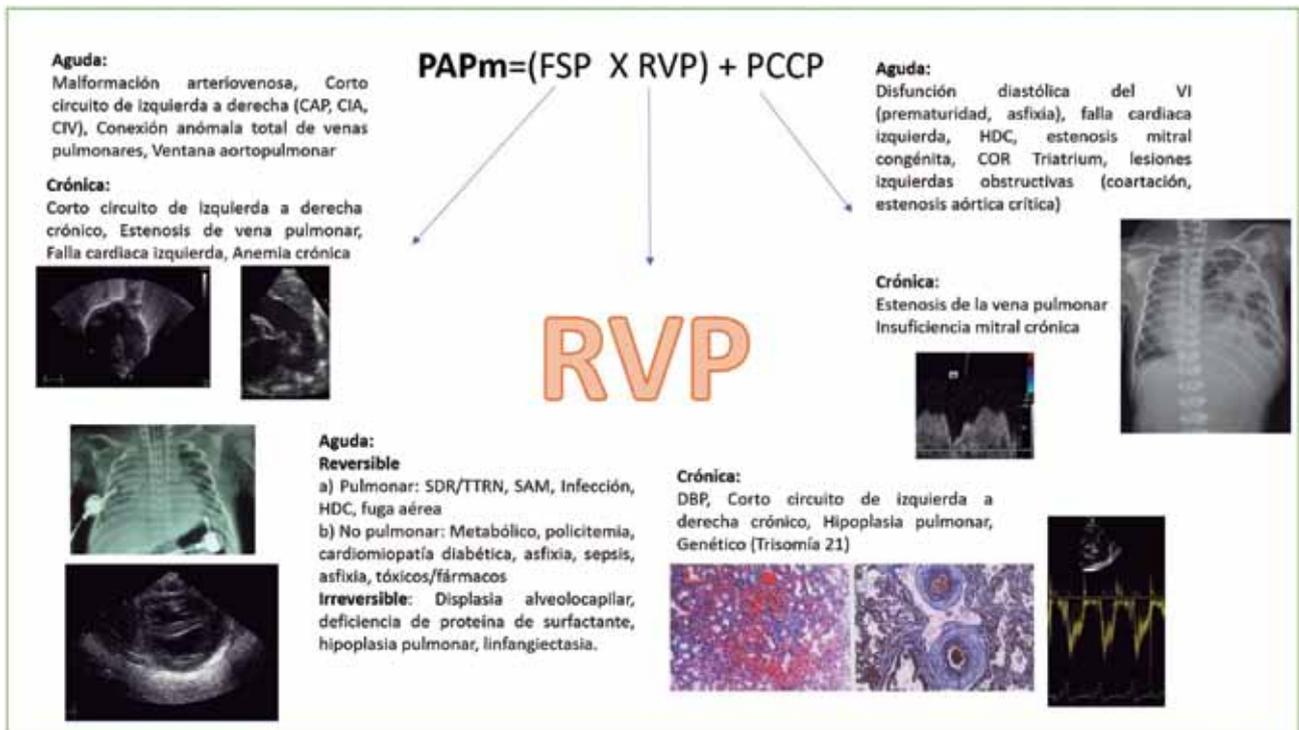
La hipertensión pulmonar es una alteración cardiopulmonar a la que con frecuencia se enfrenta el neonatólogo. Puede afectar a uno de cada diez neonatos que ingresan a terapia intermedia o intensiva y tiene un riesgo de mortalidad elevada. El feto mantiene un estado de *hipertensión pulmonar fisiológica* (con la capacidad de una adecuada entrega de oxígeno a pesar de vivir en un ambiente hipóxico) y el periodo de transición es un proceso complejo de vasodilatación pulmonar mediada bioquímicamente susceptible de presentar alteraciones. La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se caracteriza por la elevación sostenida de la resistencia vascular pulmonar, causada por una alteración en la adaptación circulatoria que normalmente se produce a los pocos minutos del parto. Clínicamente se presenta como insuficiencia respiratoria hipoxémica. En la mayoría de los casos está relacionado con enfermedad parenquimatosa pulmonar. La ecocardiografía es fundamental para hacer diagnóstico diferencial con cardiopatías congénitas y determinar la gravedad; la gravedad de la hipoxemia se determina por índices de oxigenación y la monitorización cardiopulmonar. Representa un síndrome complejo que requiere un abordaje y tratamiento multidisciplinario y se debe tomar en cuenta la edad de gestación y enfermedades concomitantes.

DEFINICIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un desorden cardiopulmonar grave caracterizado por una presión media de la arteria pulmonar elevada y una exposición prolongada del Ventrículo Derecho (VD) a una poscarga

elevada.¹ Fisiológicamente la presión arterial media de la arteria pulmonar (PAPm) se relaciona directamente con el Flujo Sanguíneo Pulmonar (FSP), Resistencias Vasculares Pulmonares (RVP) y la Presión en Cuña Capilar Pulmonar (PCCP) por la ecuación: $PAPm = (FSP \times RVP) + PCCP$. La gran mayoría de los casos el factor determinante son las RVP incrementadas. En mayores de 3 meses a nivel del mar se define hipertensión pulmonar como una PAPm > 20 mm Hg a nivel del mar (cateterismo).² La Hipertensión Arterial Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN) es un síndrome con alteración de la transición vascular de la circulación fetal a la neonatal. Esta se genera al existir una dificultad para que se lleve a cabo una relajación vascular pulmonar normal al nacimiento o poco tiempo después del mismo, lo que resulta en una impedancia para el flujo sanguíneo pulmonar. Si las RVP exceden a las sistémicas se genera un cortocircuito de sangre no oxigenada a la circulación sistémica por el Conducto Arterioso Permeable (CAP) o el foramen oval,³ con vasorreactividad alterada, lo que da como resultado cianosis e hipoxemia grave que con frecuencia tiene poca respuesta al tratamiento con oxígeno y vasodilatación farmacológica.⁴ Para fines de este capítulo nos referiremos como HPPN la que ocurre como un continuo por alteración en la transición e HP para definir la hipertensión aguda presente en alguna etapa de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

En neonatología se sospecha en HPPN al tener insuficiencia Respiratoria Hipoxémica (IRH) y se basa clínicamente en requerimientos altos de FiO_2 , documentación de una diferencia pre y posductal de > 10 %, más de dos episodios con desaturación < 85 % en un periodo de 12 horas y documentación ecocardiográfica de un corazón sano con estimación de PSVD de > 35



F16

Componentes de la ecuación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) y etiologías de la HP. Fisiológicamente la PAPm se relaciona directamente al Flujo Sanguíneo Pulmonar (FSP), Resistencias Vasculares Pulmonares (RVP) y la Presión en Cuña Capilar Pulmonar (PCCP) por la ecuación: $PAPm=(FSP \times RVP) + PCCP$. La gran mayoría de los casos el factor determinante son las RVP incrementadas. CAP: Conducto Arterioso Permeable, CIA: Comunicación Interauricular, CIV: Comunicación Intraventricular, SDR: Síndrome de Dificultad Respiratoria, TTRN: Taquipnea Transitoria del Recién Nacido, SAM: Síndrome de Aspiración de Meconio, HDC: Hernia Diafrágica Congénita.

Adaptado de Bhattacharya S, Sen S, Levy PT, Rios DR. Comprehensive Evaluation of Right Heart Performance and Pulmonary Hemodynamics in Neonatal Pulmonary Hypertension: Evaluation of cardiopulmonary performance in neonatal pulmonary hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(2):10.

mm Hg y cortocircuito de derecha a izquierda por el CAP o foramen oval.⁵ La Figura 16 muestra los componentes de la ecuación y las diferentes etiologías que generan HP. La gravedad de la HP se establece con ecocardiografía, la severidad de la hipoxemia se determina por el Índice de Oxigenación (IO) y el índice de saturación de oxígeno.

Cada vez sobreviven prematuros más pequeños siendo más frecuente la HP asociada a Displasia Broncopulmonar (DBP). Actualmente se considera un manejo multidisciplinario que incluye Neonatólogos, Cardiólo-

gos, Neumólogos, Gastroenterología y Nutrición, Seguimiento del Neurodesarrollo, etc. Durante el texto se referirán las recomendaciones del Consenso Europeo de la Red de trabajo de la Enfermedad Vascular Pulmonar Pediátrica (EPPVDN por sus siglas en inglés) que en el 2019 emitieron recomendaciones actualizadas.⁶

EPIDEMIOLOGÍA

La HPPN moderada o grave se cree que afecta hasta 2 por cada 1000 RN vivos, y complica el curso de un 10

% de todos los RN ingresados en UCIN. Estas anomalías circulatorias son también responsables de un riesgo del 4 % al 33 % de muerte y un 25 % de riesgo de morbilidad a largo plazo en el neurodesarrollo,⁷ el 10 % de los neonatos con IRH tendrá HP⁸. Afecta con mayor frecuencia al RN de término y al prematuro tardío, aunque cada vez existe mayor evidencia de su presencia y opciones de manejo en el prematuro más extremo. Es fundamental un diagnóstico y tratamiento temprano o en caso necesario un traslado oportuno a un centro hospitalario de tercer nivel de atención. En un tercio de los neonatos con displasia broncopulmonar moderada a grave existirá HP crónica.⁹ La infección es una causa importante de HPPN llegando a generar el 30 % de los casos.¹⁰

CLASIFICACIÓN

En el Quinto Simposio sobre Hipertensión Pulmonar, Nice 2013 se generó esta Clasificación Clínica:¹¹

1. Hipertensión arterial pulmonar
 - a) Idiopática (También conocida como hipertensión de *pulmón negro* que refiere ausencia de enfermedad parenquimatosa).
 - b) Hereditaria (Mutaciones BMPR2, ACVRL1, ENG, SMAD9, etc.).
 - c) Inducida por drogas y toxinas.
 - d) Asociada (Enfermedad del tejido conectivo, VIH, hipertensión porta, cardiopatía congénita, esquistosomiasis).
- 1.1 Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemanjiomatosis capilar pulmonar.
- 1.2 Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN).
2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad del corazón izquierdo (Disfunción sistólica y/o diastólica,

enfermedad valvular, obstrucción congénita o adquirida a la entrada o salida, cardiomiopatías, así como estenosis congénita/adquirida de vena pulmonar).

3. Hipertensión pulmonar debido a enfermedades pulmonares y/o hipoxia (enfermedad pulmonar intersticial, enfermedades del desarrollo pulmonar).
4. Hipertensión crónica tromboembólica y otras obstrucciones pulmonares arteriales.
5. Hipertensión pulmonar sin etiología clara y/o multifactorial.

FISIOPATOLOGÍA

En la vida fetal, el flujo sanguíneo pulmonar es del 7 al 8 % del gasto cardiaco combinado de acuerdo con estudios en corderos;¹² sin embargo, estudios en humanos muestran que esto aumenta de un 11 a un 25 % conforme avanza la edad de gestación siendo máximo a las 30 Semanas de Edad Gestacional (SEG).^{13,14} Durante la fase canalicular del desarrollo las altas RVP están determinadas por la baja densidad de la vasculatura. En la etapa sacular septos intersaculares más amplios contienen una doble red vascular capilar y disminuyen las RVP; finalmente en la fase alveolar a pesar del rápido aumento de arterias pulmonares pequeñas se mantienen las RVP altas por vasoconstricción activa como resultado de una presión de O₂ niveles de prostaciclina y Óxido Nítrico (ON) bajos, así como la presencia de vasoconstrictores como la endotelina 1 (ET-1).¹⁵ Minutos después del nacimiento, las RVP caen para asegurar la supervivencia del RN. El descenso más rápido de las RVP ocurre en las primeras 12 horas y es más marcado en aquellos nacidos por parto que por cesárea electiva.¹⁶ Para las 24 horas la presión pulmonar típicamente disminuye aproximadamente al 50 % de la presión arterial sistémica. La combinación de una ventilación rítmica del pulmón y el incremento de la tensión alveolar de oxígeno estimu-

larán estos cambios. Los efectos son mayores cuando los dos eventos ocurren simultáneamente generando un aumento de 8 veces el flujo de sangre al pulmón convirtiéndose este en un órgano para el intercambio gaseoso. Varios mecanismos contribuyen a la caída normal en RVP en el nacimiento, como son el aumento de tensión de oxígeno, la ventilación, y la *tensión por estiramiento* (*shear stress*). Estos estímulos fisiológicos bajan las RVP directamente y a través de cambios en la producción de productos vasoactivos junto con la liberación aumentada de dilatadores endógenos potentes, como el ON y prostaciclina, así como la disminución de la actividad de vasoconstrictores como la ET-1. Unos minutos después del nacimiento, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta repentinamente e incrementa la *tensión de estiramiento* y vasodilatación lo que produce una reorganización de la pared vascular que incluye el aplanamiento del endotelio y adelgazamiento de las células del músculo liso y de la matriz.¹⁷ Al suprimirse la circulación placentaria y eliminarse las comunicaciones entre las circulaciones venosa y arterial se presentan grandes cambios en la fisiología cardiopulmonar del RN minutos después del nacimiento al comenzar la respiración (transformándose la circulación en paralelo propia del feto en una circulación en serie como la del adulto). Esta ha sido llamada *circulación transicional*. El aumento de la expansión pulmonar y la elevación del contenido de oxígeno alveolar, secundarios al inicio de los movimientos respiratorios, producen una acentuada vasodilatación pulmonar con reducción de las resistencias vasculares y rápido aumento del flujo pulmonar, pese a lo cual se reduce la presión arterial pulmonar de manera notable en los primeros días de vida y más lentamente en los meses siguientes, a expensas de la reducción de la capa muscular de las pequeñas arterias pulmonares, que está muy aumentada en las últimas semanas de vida fetal. La caída de las RVP se acompaña de un importante incremento de las sistémicas al ligarse el cordón umbilical y excluir de la circulación a la placenta. Los cambios en las RVP y sistémicas producen una inversión transitoria del flujo en el CAP, que se hace de izquierda

a derecha, lo que produce su cierre funcional a las 12 a 15 horas de vida mediante una notable contracción de su capa media muscular, estimulada por el aumento del contenido de oxígeno sanguíneo y la disminución de los niveles de prostaglandinas circulantes. El cierre definitivo, mediado por disrupción y hemorragia de la íntima, seguida de trombosis (agregación plaquetaria) y fibrosis de la subíntima, se produce con frecuencia a los 5-7 días. Esto se retrasa en los pacientes pretérmino, con conducto de pared delgada, menos muscular, menos sensible al oxígeno y más al efecto dilatador de las prostaglandinas.¹⁸ El cierre del foramen oval es pasivo, por el incremento del retorno venoso pulmonar y la reducción del sistémico al disminuir el flujo de la vena cava inferior tras la ligadura del cordón umbilical. Esta circulación transicional está desencadenada por la entrada de aire a los pulmones. Esto incluye un aumento importante en el FSP lo cual es necesario para reemplazar el retorno umbilical venoso como fuente de precarga para el corazón izquierdo. El pinzar el cordón antes de este aumento el FSP reduce el retorno venoso y la precarga para el corazón izquierdo por lo que reduce el Gasto Cardíaco (GC). Por lo anteriormente mencionado si el inicio de la ventilación se retrasa tras el pinzamiento del cordón el RN está en riesgo de una lesión isquémica sobrepuesta al daño asfíctico.¹⁹

La HPPN se da ya que la circulación fetal no se transforma de acuerdo con una secuencial y sincronizada serie de adaptaciones cardiopulmonares a la neonatal. La Ley de Poiseuille explica que el FSP es directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del tubo, e inversamente a la longitud y a la viscosidad del líquido. Aplicado a los vasos que el flujo es menor a la cuarta potencia con la disminución del radio, por lo que cualquier elemento que disminuya el radio de los vasos pulmonares, incrementará el gradiente de presión arterial pulmonar y disminuirá el FSP.²⁰

La elevada RVP fetal se produce por la forma y acomodación de las células del músculo liso en la pared vascular.²¹ Durante la transición, estas células, se alargan

y se disminuyen en grosor. Las células endoteliales se aplanan cuando el calibre del lumen se amplía. Después del mes de edad de manera progresiva, ocurre remodelación con el crecimiento, lo que implica un aumento del grosor de la pared, deposición de tejido conectivo y maduración de células del músculo liso.²² La actividad celular del músculo liso en las paredes vasculares es estrictamente regulada por diferentes vías de cininas que actúan en el endotelio y en la capa de miocitos lo que produce una cascada de acontecimientos que finalmente, inicia la movilización de calcio a la célula del músculo liso y contracción.²³

Vía ON-GMP cíclico

El ON actúa como vasodilatador a través de la activación del guanilato ciclasa soluble (GCs) del músculo liso y la producción del monofosfato de guanosina cíclica (GMPc), lo que lleva a la relajación del músculo liso a través de la regulación de la movilización del calcio extracelular.²⁴ El ON se genera en las células endoteliales a través de la Óxido Nítrico Sintasa (ONs) de un precursor llamado L-arginina, este aminoácido se produce por el ciclo de la urea.²⁵ La síntesis de ON durante el desarrollo es regulada durante la embriogénesis, dicha regulación se hace de manera súbita con la transición de la respiración placentaria a la respiración al aire ambiente. Los RN con HPPN presentan bajas concentraciones plasmáticas de metabolitos del ON.

Las fosfodiesterasas (FDEs) del nucleótido cíclico constituyen la única vía conocida de la hidrólisis del GMPc y el control de la intensidad y duración de sus vías de señalamiento. Al menos 13 familias de isoenzimas FDEs han sido reportadas y varias de estas isoenzimas han sido identificadas en la arteria pulmonar humana. La FDE5, se encuentra en especial en altas concentraciones en el pulmón fetal manteniendo activamente elevadas las RVP. En el pulmón fetal, la expresión de FDE5 se ha localizado en el músculo liso vascular y similar a la sintasa de ON y a la GCs, la actividad de la FDE5 es

elevada en comparación con el pulmón posnatal.^{26,27} El péptido natriurético atrial, el péptido natriurético tipo B y el tipo C dilatan la vasculatura pulmonar fetal incrementando los niveles de GMPc por medio de Guanilato ciclasa particulada²⁸ y puede jugar un rol importante en la transición pulmonar al nacimiento. El péptido natriurético atrial se usa como biomarcador, junto con el ecocardiograma en los neonatos con HP por DBP.

Vía del AMP cíclico

Como se mencionó, las isoenzimas predominantes en las arterias pulmonares son la FDEs 3 y la 5. La señalización de la AMPc- prostaciclina funciona en paralelo a la vía del GMPc-ON para la vasodilatación pulmonar perinatal. Los efectos específicos asocian la vasodilatación secundaria al aumento en la captación de calcio del retículo endoplásmico,²⁹ el inotropismo (contracción miocárdica) por el flujo de calcio trans sarcolémico mediado por el AMPc³⁰ y lusitropismo (relajación de los miocitos) posiblemente por la mejoría en la disociación del complejo actina-miocina.³¹ Diferentes vasodilatadores endógenos endoteliales inhiben el cierre del conducto arterioso en la vida fetal. De estas prostaglandinas la E₂ (PGE₂) pareciera la más importante en mantener abierto el conducto. Además de esta se produce en el endotelio ON. La ONs se encuentra en el tejido endotelial del lumen del conducto, así como en los vasa vasorum que se encuentran en la adventicia.³²

Vía del ácido araquidónico - Prostaciclina

También juega un papel importante durante el periodo de transición al nacer. La enzima ciclooxigenasa actúa sobre el ácido araquidónico para producir endoperóxidos de prostaglandinas. Las prostaglandinas activan el adenilato ciclasa, de tal modo que incrementan las concentraciones de AMPc en las células del músculo liso del endotelio vascular. La inhibición de la producción de prostaciclina debido a los anti-

inflamatorios no esteroideos (AINE) durante la gestación avanzada podría estar asociada a HPPN.³³

Vía de las endotelinas

La ET-1, es un poderoso vasoconstrictor con efecto mitogénico (facilita la proliferación y migración) del músculo liso producido por las células endoteliales. A través de la unión con los receptores de ET-A y ET-B en los miocitos, la ET-1 produce vasoconstricción y proliferación. En RN con HPPN la elevación en las concentraciones plasmáticas de ET-1 están muy correlacionadas con la gravedad de la enfermedad y el gradiente alveolo-arterial.³⁴

Vía de señalización RhoA/ROCK

RhoA es una GTPasa que aumenta la actividad de ROCK, mientras que Rac1, también una GTPasa, disminuye la actividad de RhoA, contribuyendo en última instancia a la disminución de la actividad de ROCK.

Los agentes inhibidores de la vía RhoA/ROCK también reducen la vasoconstricción cuando se bloquea la producción de ON en el pulmón perinatal, lo que abre las puertas a posibles interacciones entre estas dos vías de señalización y sugiere inhibidores de ROCK como tratamiento potencial.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

En la vasta mayoría de las ocasiones se llegará al diagnóstico al abordar un neonato con insuficiencia respiratoria hipoxémica. Se propone la nemotecnica en inglés **TACHyPneA** para realizar el diagnóstico diferencial.

- **T**aquipnea transitoria del recién nacido/Retención de líquido pulmonar fetal.
- **A**spiración/Asfixia.

- **C**ongénitas, Hernia diafragmática congénita (HDC) y otros.
- **H**y del inglés Hyaline membrane disease (SDR).
- **P**ne del inglés Pneumonia (sepsis).
- **A**érea fuga.

Los signos suelen aparecer en las primeras seis a 12 horas de la vida y se hacen rápidamente progresivos. El signo principal es la cianosis central (cortocircuito de derecha a izquierda), que coexiste con dificultad respiratoria, acidosis e hipoxemia grave y sostenida.³⁵ Los pulsos periféricos y la tensión arterial pueden ser normales o ligeramente disminuidos. En muchas ocasiones se escucha un soplo sistólico de regurgitación tricúspidea (borde esternal izquierdo inferior) y un segundo ruido intenso en ocasiones único. Puede existir empuje del VD al palpar el precordio.

Una de las características de la HPPN es la hipoxemia lábil. Estos pacientes presentan episodios de desaturación frecuentes y oscilaciones amplias de la saturación de oxígeno y de la presión arterial de oxígeno sin hacer mayores cambios en los parámetros ventilatorios.

Se debe colocar un oxímetro de pulso preductal siempre en la extremidad superior derecha (en algunos neonatos la arteria subclavia izquierda puede ser postductal) y se deberán mantener las saturaciones entre el 91 y el 95 %.

Gasometría

Se encuentra hipoxemia grave con gran labilidad en la oxigenación, a causa de la gran inestabilidad vascular pulmonar y acidosis grave. A pesar de una FiO_2 al 100 % la PaO_2 se mantiene baja, lo cual es propio de un cortocircuito de derecha a izquierda (es obligatorio hacer diagnóstico diferencial con una cardiopatía). En ocasiones llama la atención la facilidad con que se disminuye el $PaCO_2$ en contraposición con las altas concentraciones de oxígeno que necesita. Los gases

comparativos pre y posductales nos permiten demostrar cortocircuito a través del CAP; si la diferencia es > 20 mm Hg, o un gradiente similar en la saturación de oxígeno (porcentaje de hemoglobina unida a los sitios saturados con oxígeno) con una disminución posductal de > 5 % de saturación de hemoglobina, indica un cortocircuito de derecha a izquierda a través del CAP. Si los cortocircuitos están cerrados no se encuentra esa diferencia y no se descarta el diagnóstico.

Recomendaciones de monitorización EPPVDN

El neonato de término o prematuro debe recibir oxígeno, soporte ventilatorio y/o surfactante para lograr una saturación preductal entre 91 y 95 % cuando la HP está establecida o sospechada. Es útil evitar la sobre distensión y las atelectasias o el colapso pulmonar, así como desaturaciones debajo de 85 % o hiperoxia con una saturación preductal sobre el 97 % Clase de la Recomendación (CDR) I, Nivel de Evidencia (NDE) B. En un neonato con HPPN en las primeras horas tras el nacimiento una PaCO₂ entre 45 y 60 mm Hg y un pH > 7.25 con un lactato < 5 mmol/L pueden ser considerados valores objetivo (CDR IIb, NDE B).³⁶⁻³⁸

Radiología simple

Cuando se asocia con asfixia y en la forma idiopática, es normal, llama la atención la desproporción entre las necesidades de oxígeno y las escasas alteraciones radiológicas. Al ser secundaria a patología parenquimatosa (Ej. neumonía o HDC) se observarán las lesiones específicas respectivas de consolidación pulmonar o la presencia de asas intestinales en el tórax.

Ultrasonido pulmonar (UP)

Es útil para hacer diagnóstico diferencial, entre edema, neumonía, derrame pleural y fuga aérea (Ver Libro Ultrasonido Pulmonar en Neonatología). Del Rey Hurtado de Mendoza y colaboradores en España, estudiaron 17

neonatos que ingresaron a Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) por IRH. Para detectar la etiología de la HP realizaron cegado a los tratantes un UP antes de la canulación. Se comparó el UP y la placa de tórax por un investigador independiente. El UP mostró una mejor sensibilidad (89 %) y especificidad (85 %) que la radiografía de tórax para mostrar enfermedad no parenquimatosa (neumotórax, displasia alveolocapilar, sepsis) que los rayos X.³⁹

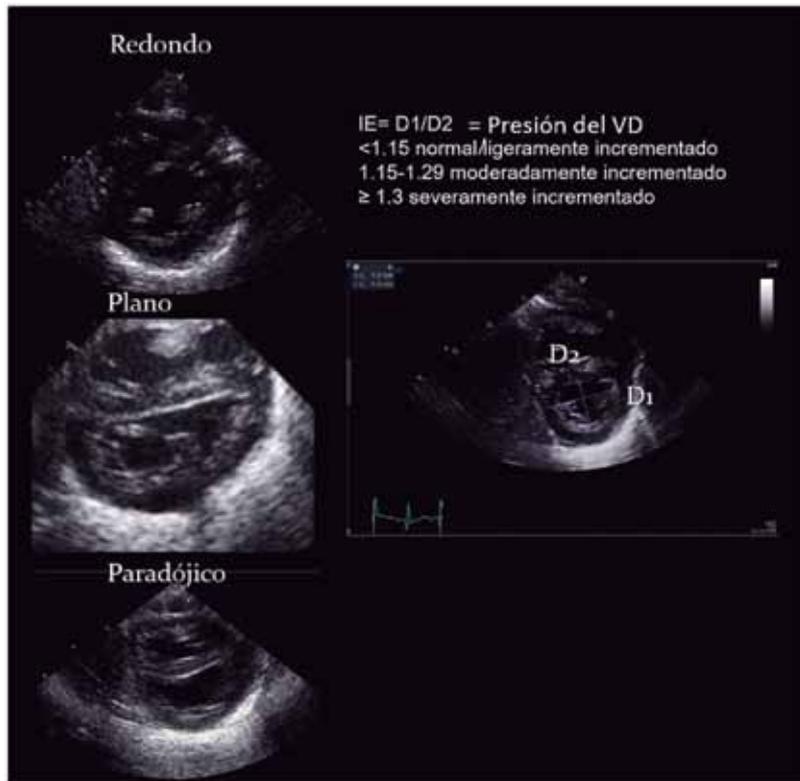
Ecocardiograma

El ecocardiograma es el estudio más importante para descartar una cardiopatía congénita y hacer mediciones funcionales de la poscarga y desempeño del VD. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) el programa de Ecocardiografía Funcional Neonatal se inició en 2017 tras el entrenamiento de uno de los autores de este subtema. En los primeros 2 años (2017-2018) se realizaron 269 estudios en 119 neonatos. De estos el 64.7 % fueron prematuros; la mortalidad global fue del 15 %. La principal causa de interconsulta fue la HP aguda en un 38 % de las ocasiones. De las 101 valoraciones por HP se iniciaron vasodilatadores pulmonares en el 34 %, se iniciaron inotrópicos/vasopresores en 15 % y se utilizó prostaglandinas para abrir el conducto por insuficiencia cardíaca derecha en un paciente; el resto de las consultas fueron de seguimiento. El grupo de no sobrevivientes presentó diferencias significativas en los parámetros de función sistólica del VD (peor desempeño) y aumento de su poscarga.⁴⁰

Se propone el siguiente protocolo tomando en cuenta un abordaje multimodal:⁴¹

1. Medición indirecta de la poscarga del VD

- a) **Configuración del septo interventricular.**
Se valora en eje corto a nivel de los músculos papilares. Cuando se encuentra plano al final de la sístole indica presión sistólica del VD (PSVD) > 50 % de la presión sistémica. Movi-



F17 Valoración del septo interventricular e índice de excentricidad.

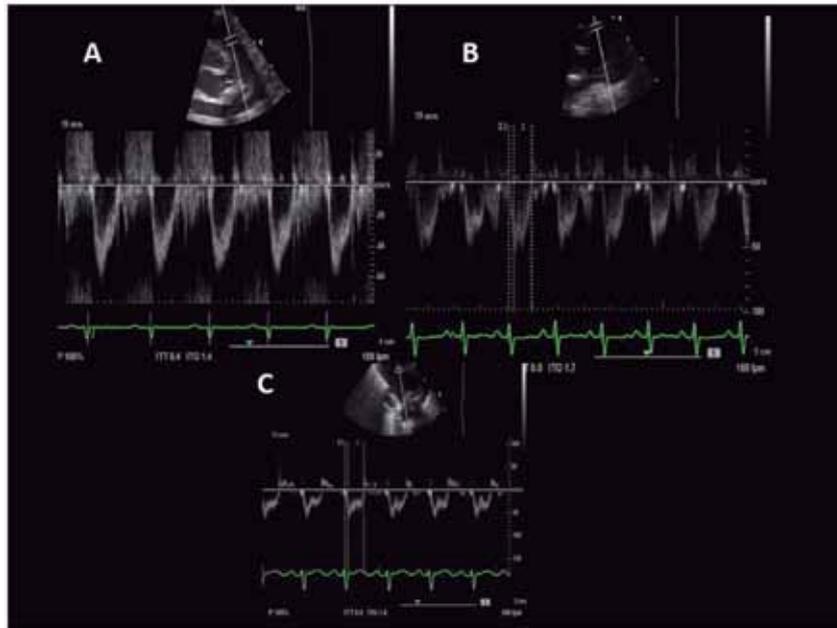
Fuente: Archivo clínico HIMFG. Ibarra, 2019.

miento septal paradójico (en U hacia el ventrículo izquierdo) indica PSVD suprasistémica. Una manera de hacer más objetiva la medición es por el índice de excentricidad en el cual se trazan dos líneas al final de la sístole paralela (D1) y perpendicular (D2) al septo (Figura 17).

- b) **Tiempo de eyección de la Arteria Pulmonar (AP).** Está inversamente relacionada a la distensibilidad de la AP. Se toma en modo bidimensional un Doppler pulsado en la arteria pulmonar a nivel de la apertura de las valvas de la AP. Se mide el tiempo transcurrido del inicio al final de la eyección de la válvula pulmonar.
- c) **Tiempo de aceleración de la AP.** Correlación inversamente proporcional con RVP y presión media de la AP. Se toma en modo bidimensional un Doppler pulsado en la arte-

ria pulmonar a nivel de las valvas. Se mide el tiempo transcurrido del inicio de la eyección de la válvula pulmonar al punto máximo de aceleración. Un Doppler normal asemeja a un triángulo isósceles. Al incrementar la presión se convierte en un triángulo de ángulo derecho y puede aparecer una escotadura medio sistólica (Figura 18).

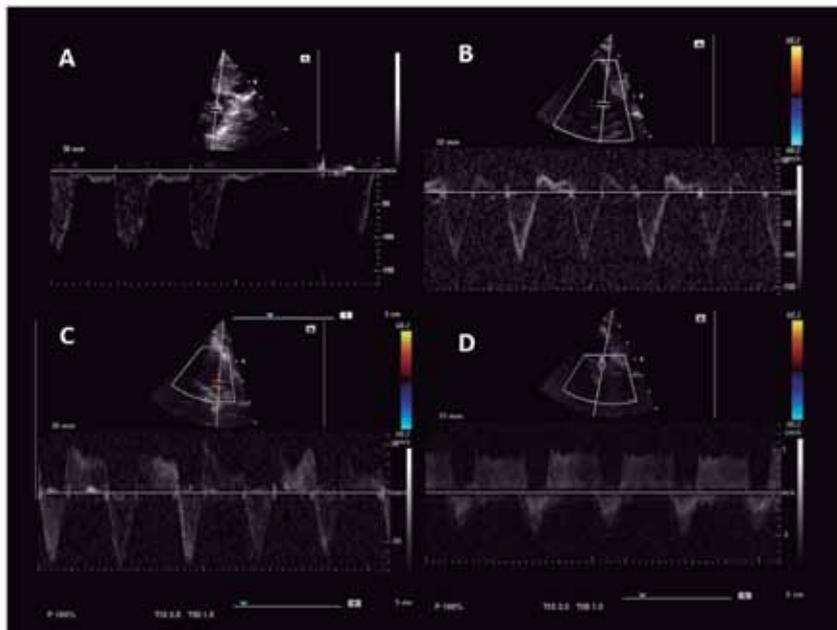
- d) **Cortocircuito a través del foramen oval y CAP.** En caso de hipertensión pulmonar estos serán de derecha a izquierda en sístole. En el caso del CAP en hipertensión grave se ve un cortocircuito puro de derecha a izquierda con diástole, esto va mejorando al disminuir la presión pulmonar al volverse bidireccional y posteriormente de predominio izquierda a derecha (Figura 19).



F18

Valoración de los tiempos sistólicos del VD en un paciente con hemorragia pulmonar. Antes del evento (A) y posterior (B-C) note cómo se modifica el triángulo a ángulo agudo y aparece la escotadura mediosistólica ("W voladora"), conforme se acorta el tiempo de aceleración de la AP al incrementar las RVP.

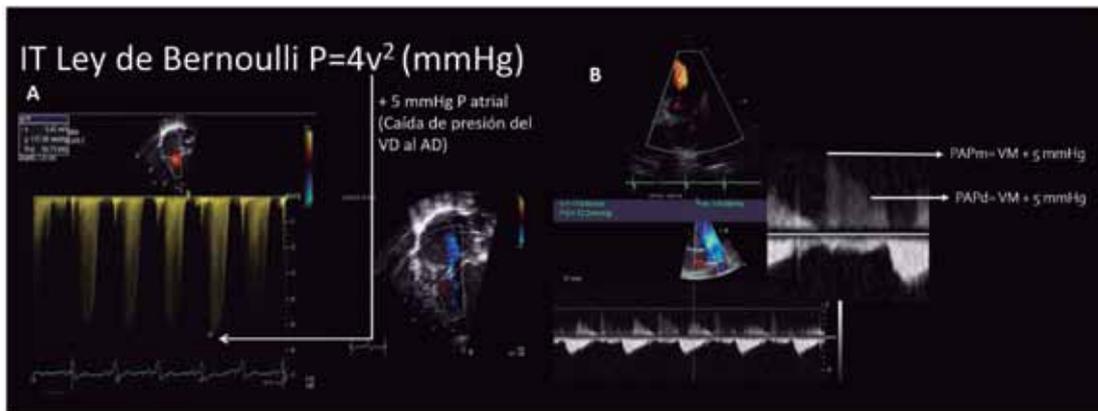
Fuente: Archivo clínico HIMFG. Ibarra, 2020.



F19

Evolución del Doppler del CA tras una crisis de HP. Note la hipertensión grave inicial (A) con cortocircuito de derecha a izquierda puro con diástole presente, que evoluciona a bidireccional (B-C) a predominantemente de izquierda a derecha (D) conforme mejora el paciente.

Fuente: Archivo clínico HIMFG. Ibarra, 2019.



F20

Valoración de las presiones de la pulmonar a través de insuficiencia tricuspídea (A) o pulmonar (B) ambas con la ecuación simplificada de Bernoulli. Por insuficiencia tricuspídea se calcula la Presión Sistólica del Ventrículo Derecho (PSVD) por insuficiencia pulmonar se calcula la Presión Media de la Arteria Pulmonar (PAPm), así como la Presión Diastólica de la Arteria Pulmonar (PAPd).

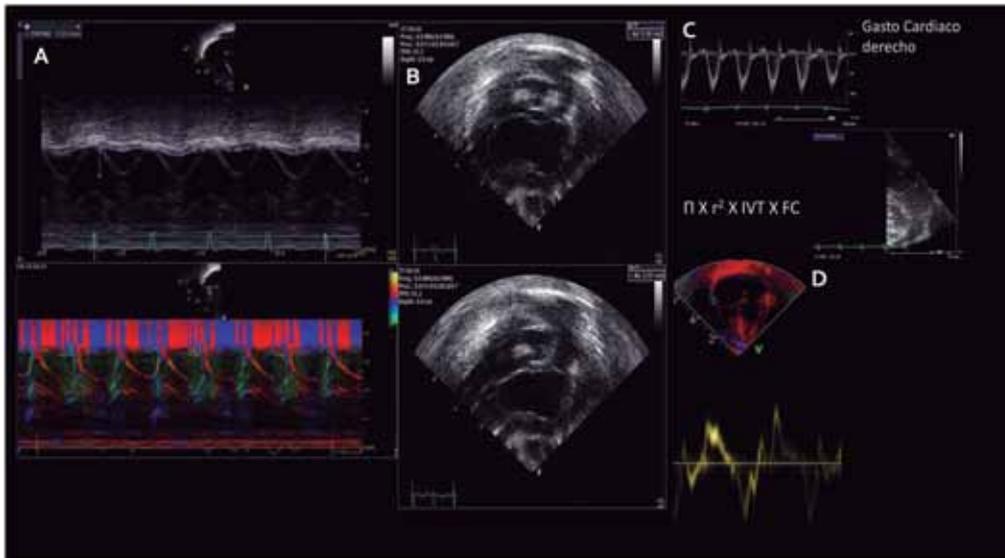
Fuente: Archivo clínico HIMFG. Ibarra, 2019.

2. Estimación de la presión pulmonar

- a) **Presión Sistólica del VD (PSVD) por Insuficiencia Tricuspídea (IT).** Debe existir un jet adecuado de IT en el cual se toma un Doppler continuo. En el trazo de velocidad contra tiempo se mide la velocidad máxima y el equipo de ultrasonido por ecuación de Bernoulli modificada estableciendo el gradiente de presión a través de la velocidad. Se suman 5 mm Hg que representa la caída de presión del VD al Atrio Derecho (AD).
- b) **Presión media y diastólica de la arteria pulmonar.** Se toma en modo bidimensional, en eje largo o corto a nivel de la válvula pulmonar. En modo Doppler color se busca el mosaico de color correspondiente a la insuficiencia valvular pulmonar a nivel del cierre de la válvula pulmonar (rojo ya que se acerca al transductor). Se mide el gradiente con el modo Doppler continuo, se obtiene normalmente una onda bifásica consistiendo la primera sistólica correspondiente a la PAPm, la segunda en diástole representaría la presión diastólica de la arteria pulmonar PAPd (Figura 20).

3. Desempeño del VD

- a) **Cambio fraccional de área del VD.** Se obtiene en modo bidimensional en 4 cámaras o VD 3 cámaras al tomar una imagen en telediástole y otra en telesístole. Se mide el área de ambas imágenes; se obtiene con la siguiente fórmula: $\text{Área telediastólica} - \text{Área telesistólica} / \text{Área telediastólica} \times 100$.
- b) **TAPSE (Excursión sistólica del anillo tricuspídeo).** Se obtiene en modo bidimensional 4 cámaras localizar el anillo tricuspídeo y trazar un modo M. se mide la distancia de la base al ápex siendo una medida de la contractilidad longitudinal del VD.
- c) **Gasto cardiaco del VD.** En modo bidimensional, en eje largo o corto se identifica la válvula pulmonar. Se mide el diámetro del anillo pulmonar (AP) y se divide entre dos para obtener el radio. Después se obtiene un Doppler pulsado a nivel de la válvula pulmonar, trazando la gráfica velocidad/ tiempo (ITV). Se calcula con la siguiente fórmula: $QP = (3.1416 \times \text{radio}^2) \times \text{IVT} \times \text{FC}$.
- d) **Doppler tisular.** Se mide la velocidad máxima sistólica del Doppler pulsado tisular a nivel del anillo tricuspídeo lateral (S') (Figura 21).



F21 Valoración del desempeño del VD. A. Excursión Sistólica del Anillo Tricuspídeo (TAPSE por sus siglas en inglés). B. Cambio de área fraccional del VD en vista de VD 3 cámaras que permite valorar toda la pared inferior el VD. C. Cálculo del gasto cardiaco derecho. D. Valoración de Doppler tisular.

Fuente: Archivo clínico HIMFG. Ibarra, 2020.

4. Desempeño del Ventrículo Izquierdo (VI).

Se mide también el gasto izquierdo, así como la S' lateral. La fracción de eyección se mide por el método de Simpson; este se toma en 4 cámaras y 2 cámaras del VI y se trazan en sistole y diástole. El equipo usa un algoritmo que divide la cavidad ventricular en un número variable de secciones, calcula su volumen como cilindros aislados y los suma (Figura 22). Son de utilidad los Dopplers de las venas pulmonares (para evaluar el retorno venoso pulmonar y descartar estenosis) así como la evaluación Doppler del flujo transmitral.

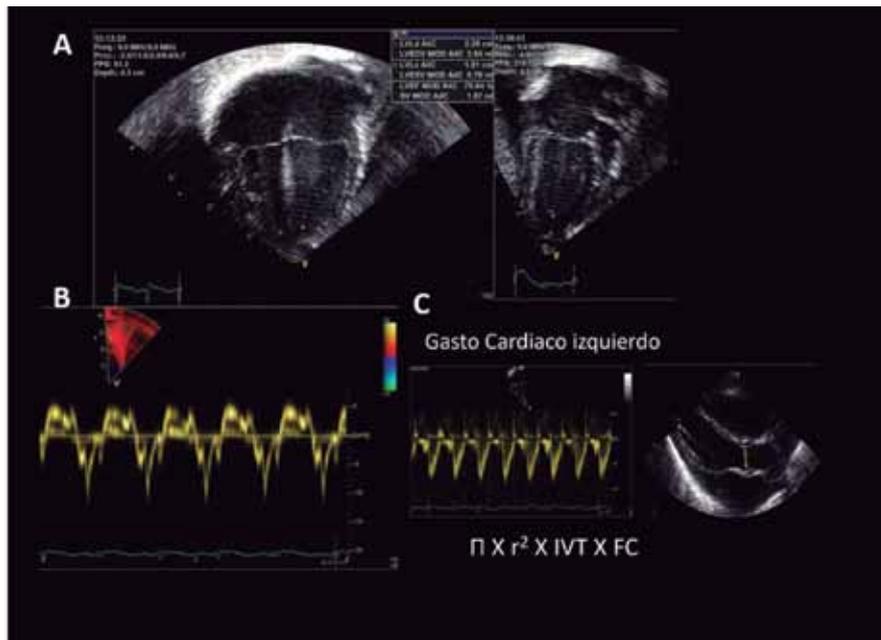
El tamaño del VD se establece como el diámetro máximo al final de la diástole del VD en eje corto con vista en músculos papilares. El diámetro se evalúa en una calculadora de Score Z y se considera dilatado > 2 desviaciones estándar. Recientemente un estudio neonatal mostró que la valoración cualitativa de la función y tamaño del VD tiene alta variabilidad sin importar el nivel de experiencia por lo que se recomien-

da la valoración objetiva (que también requiere valoración prospectiva).⁴²

Recomendaciones EPPVDN para monitorización ecocardiográfica

Los neonatos con riesgo de DBP e HP asociada pueden ser valorados tan tempranamente como al día 7 de vida (CDR IIb, NDE B).⁴³

Al momento del diagnóstico de DBP se debe realizar un ecocardiograma (CDR I, NDE C). La evaluación ecocardiográfica para HP está indicada en todos los neonatos con DBP/necesidad de oxígeno suplementario a edad corregida 34 a 36 semanas y al alta hospitalaria (CDR I, NDE C). Se debe descartar estenosis de venas pulmonares antes de iniciar cualquier terapia vasodilatadora (CDR IIa, NDE B).⁴⁴ Todos los neonatos con HP sospechada o probada deben recibir vigilancia estrecha incluyendo saturación pre y posductal, ecocardiograma (uno por semana inicial y posterior-



F22 Valoración del desempeño del VI. A. Fracción de eyección por Método de Simpson, B. Valoración de Doppler tisular. C. Cálculo del gasto cardiaco izquierdo.

Fuente: Archivo clínico HIMFG. Ibarra, 2020.

Cuadro 8

Diagnóstico diferencial entre causas del parénquima o la vasculatura pulmonar en HPPN

Dato clínico	Parénquima pulmonar	Vascular pulmonar
Historia	Meconio/Sepsis	Complicaciones del embarazo
Rayos X/USG pulmonar	Edema/consolidación	Claro/edema leve
Ventilación	Difícil	Sencilla
Oxigenación	Difícil	Variable
Presión pulmonar	Variable	Muy alta
Conducto arterioso	Pequeño/Dirección variable	Permeable/Derecha a izquierda
Velocidad de la API (Doppler)	Normal o alto	Bajo

Adaptado de Bhattacharya S, Sen S, Levy PT, Rios DR. Comprehensive Evaluation of Right Heart Performance and Pulmonary Hemodynamics in Neonatal Pulmonary Hypertension : Evaluation of cardiopulmonary performance in neonatal pulmonary hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(2):10. API; Arteria pulmonar izquierda.

mente 1-2 por mes) y abordaje de laboratorio dependiendo de la severidad incluyendo péptido natriurético auricular y troponinas guiado por la clínica (mejoría o falta de mejoría) (CDR I, NDE C).^{45,46}

En el Cuadro 8 se muestra el diagnóstico diferencial entre causas del parénquima o la vasculatura pulmonar en HPPN.

TRATAMIENTO

Manejo en la sala de partos

El reconocer de manera temprana los datos de HP y corregir los factores que producen incremento en la RVP son importantes para el manejo del neonato a término o pretérmino tardío con IRH. Nunca se debe dar $FiO_2 > 30\%$ sin dar presión (presión continua de la vía aérea o CPAP por sus siglas en inglés o ventilación mecánica) ya que se pueden presentar atelectasias por absorción (al perder el nitrógeno que ayuda a mantener la estructura alveolar por la FiO_2 elevada) empeorando la condición ventilatoria del recién nacido comprometido.⁴⁷ En casos de HDC o hipoplasia pulmonar con diagnóstico prenatal se pueden beneficiar de la intubación inmediata evitando dar presión positiva con bolsa mascarilla.⁴⁸

Medidas de soporte

Una vez que se diagnostica HP se debe tomar una serie de medidas de soporte que resultarán esenciales para mejorar los resultados. Deberá mantenerse siempre la normotermia y corregir de forma eficaz cualquier alteración metabólica como la hipogucemia, hipocalcemia, acidosis y la policitemia. El apoyo nutricional parenteral con adecuado aporte de aminoácidos, glucosa, calcio y electrolitos deberá administrarse de preferencia por vía central. Cubrir los ojos y oídos para mantener aislado al RN de cualquier estímulo ambiental es una práctica común de manipulación mínima (evitando el aumento del tono simpático).

Por su capacidad para proveer analgesia rápida, mantener la estabilidad hemodinámica, bloquear las respuestas endocrinas al estrés y prevenir el aumento en la resistencia vascular pulmonar inducida por el dolor se utiliza morfina o fentanilo. Las benzodiazepinas, tales como el midazolam, se utilizan de manera empírica en diversas UCIN. No existen datos suficientes para promover el uso de infusiones endovenosas de mida-

zolam como sedante.⁴⁹ No se debe inducir parálisis excepto en casos muy seleccionados ya que se han relacionado con incremento de la mortalidad.⁵⁰

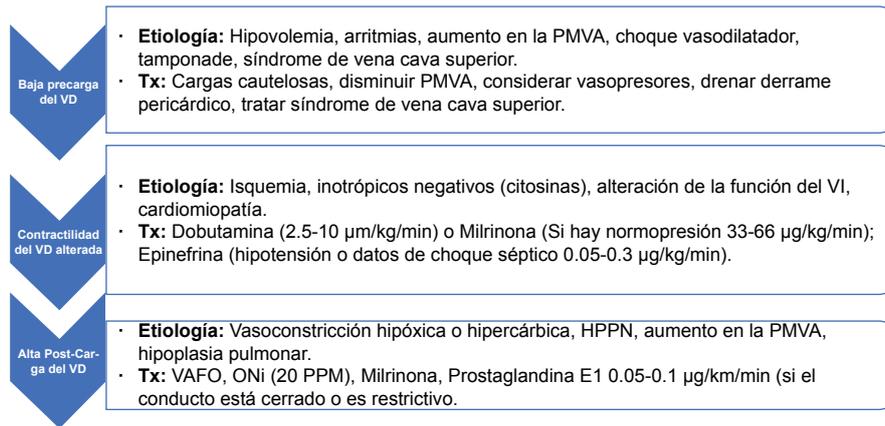
Manejo hemodinámico

Deberá mantenerse las presiones arteriales dentro de rangos de la normalidad para la edad de gestación/edad (Ver aplicación POCUSNEO Blood Pressure App: <https://pocusneo.org/bp/>). La hipotensión o una perfusión inadecuada son claros indicios de hipovolemia, el reemplazo volumétrico con solución en bolos es lo recomendado en estos casos. Si pese a esto la hipotensión o los signos de bajo gasto persisten deberá iniciarse infusión de presores. Se ha descrito el uso de la dopamina, dobutamina, epinefrina y norepinefrina. Hay que tomar en cuenta que estos agentes no son selectivos por lo que pueden inducir a vasoconstricción pulmonar y elevación de las resistencias vasculares pulmonares en altas dosis. No está recomendado el uso de dopamina por su efecto en RVP.⁵¹ Anteriormente se utilizaba la hiperventilación y la alcalinización en los pacientes con HPPN para mantenerlos en estado de alcalosis, en la actualidad estas estrategias ya no se usan debido a la repercusión en sistema nervioso central que conllevaba alteraciones en la perfusión cerebral y sordera neurosensorial.^{52,53} Una vez clasificado el caso excluyendo cardiopatías, enfermedad parenquimatosa pulmonar o hipertensión venosa pulmonar se debe dar soporte a la disfunción del VD (Figura 23).

Manejo ventilatorio

Proveer una adecuada oxigenación es uno de los principales puntos del manejo de la hipertensión arterial pulmonar del RN. La hipoxia incrementa las RVP⁵⁴ y contribuye a la fisiopatología de la hipertensión, aunque la hiperoxia no reduce las RVP, en su lugar produce lesión por radicales libres de oxígeno y reduce la respuesta al ONi. Ciertas partículas reactivas de oxígeno reducen la actividad de la ONs endotelial y de

Manejo hemodinámico (VD)



F23 Diagnóstico diferencial y manejo hemodinámico del VD.

Adaptado de: Jain, A, McNamara, P. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Physiology, Hemodynamic Assessment and Novel Therapies. Current Pediatric Reviews 2013; 9(1):

la GCs, así como incrementar la actividad de la FDE5 dando como resultado niveles disminuidos de GMPc y potenciando la vasoconstricción pulmonar. Se recomienda mantener saturaciones preductales de oxígeno entre el 88 y el 94 % en pacientes en tratamiento de hipertensión pulmonar con niveles de PaO₂ entre 60 y 100 mm Hg.⁵⁵

La expansión pulmonar adecuada es esencial para una adecuada oxigenación al igual que la administración efectiva de ONi.⁵⁶ La ventilación convencional y la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO)⁵⁷ se usan para reducir la alteración entre la ventilación y la perfusión. En estudios en los que se comparó la efectividad de la VAFO con la VC en neonatos con hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria, ninguno de los dos modos ventilatorios previno el uso de ECMO, ni encontró diferencias en muerte, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular ni estancia intrahospitalaria.^{58,59} La VAFO combinada con el uso de ONi resultó ser un gran adelanto en el manejo de algunos pacientes con HPPN grave complicados con enfermedad difusa del parénquima pulmonar y atra-

pamiento aéreo.⁶⁰ Además, los pacientes con déficit de surfactante y aspiración de meconio se benefician más con la combinación de VAFO y ONi.^{61,62}

Las estrategias de ventilación gentil con presión al final de la espiración óptima, presión inspiratoria pico relativamente baja e hipercapnia permisiva son recomendadas en la actualidad para asegurar una adecuada expansión pulmonar sin causar barotrauma. Se puede calcular el Índice de Oxigenación (IO) en pacientes con HPPN con la siguiente fórmula: IO: Presión media de la vía aérea (cm H₂O) x FiO₂ x 100 / PaO₂ (mm Hg). Algunas unidades clasifican con base en el IO⁶³ en:

- Leve < 15
- Moderado 15 < 25
- Grave 25 < 40
- Muy grave > 40

Estratificando estos grupos, se encontró en un meta-análisis⁶³ que todos se beneficiaron con el manejo de VM (VAFO) y ONi por lo que muchas UCIN han bajado

su umbral para iniciar la terapéutica desde los casos leves.

Una opción no invasiva es el Índice de Saturación de Oxígeno (ISO) que se calcula con la fórmula: $ISO = \frac{\text{Presión media de la vía aérea (cm H}_2\text{O)} \times \text{FiO}_2 \times 100}{\text{SpO}_2 \text{ preductal (mm Hg)}}$. Con SpO_2 entre 70 y 99 % el ISO corresponde aproximadamente a la mitad del IO.⁶⁴ Hacen falta más estudios para utilizarlo en la práctica clínica.

Surfactante

La terapia con surfactante exógeno mejora la oxigenación y reduce la necesidad de ECMO cuando la hipertensión pulmonar es secundaria a enfermedad del parénquima pulmonar como déficit de surfactante, neumonía, sepsis o aspiración de meconio. Un estudio multicéntrico demostró que el surfactante beneficia significativamente a pacientes con enfermedad de grado moderado e IO entre 15 y 25.⁶⁵

Recomendaciones EPPVDN

El surfactante se debe considerar en el neonato de término y prematuro con HPPN y alteración en la difusión (a excepción de la HDC) para optimizar la ventilación y la oxigenación (Ejemplo. neonato con aspiración de meconio e HPPN (CDR IIa, NDE B)).^{66,67}

Vasodilatadores pulmonares

Por la complejidad de las vías de señalización, ningún enfoque terapéutico individual ha demostrado eficacia absoluta en el tratamiento de la HPPN. Debido a que las vías de señalización que regulan el tono vascular pulmonar están muy relacionadas entre sí, la corrección de solo una de ellas no corregirá completamente la anomalía vascular, e incluso pueden alterar el equilibrio de la producción de vasodilatadores y vasoconstrictores. La combinación de estrategias que aumenten el AMPc y el GMPc juntos puede ser más eficaces.

VÍA ON-GMPc

ONi

En la actualidad se considera que el mejor vasodilatador pulmonar selectivo es el Óxido Nítrico inhalado (ONi). Como se mencionó el ON se produce en las células endoteliales a partir del N ω -hydroxy-L-arginina por la acción de la sintasa del óxido nítrico (ONs) con lo que se convierte en ON y citrulina. Estimula la GCs transformando el GTP en GMPc lo que produce vasodilatación pulmonar selectiva. El ONi relaja la musculatura de las arteriolas pulmonares y, de este modo, mejora la relación ventilación/perfusión y disminuye la mezcla intrapulmonar, pues solo llega a los alvéolos ventilados y corrige su perfusión sanguínea. Los vasodilatadores intravenosos (nitroglicerina, nitroprusiato, prostaciclina, sildenafil) dilatan las arteriolas de alvéolos no ventilados aumentando la mezcla intrapulmonar y también arteriolas sistémicas, lo que provoca hipotensión arterial. Además de disminuir la resistencia vascular pulmonar, el ONi disminuye el flujo de albúmina hacia el alvéolo y reduce la presión capilar pulmonar. Esto es beneficioso en el tratamiento del síndrome insuficiencia respiratoria aguda. También inhibe la adhesión y activación de los neutrófilos sobre la célula endotelial, con el consiguiente efecto antiinflamatorio. El ONi, difunde del alveolo al músculo liso vascular. Cuando el ONi llega al espacio intravascular, rápidamente se une a la hemoglobina y forma nitrosilhemoglobina, que es oxidada a metahemoglobina con producción de nitratos. Este mecanismo evita la hipotensión sistémica y limita el efecto vasodilatador del ON a la circulación pulmonar.^{68,69}

El protocolo de ONi, que se usa actualmente en el Departamento de Neonatología del HIMFG fue modificado al propuesto por Kinsella y colaboradores en 1997, en RN a término o cercanos a término. Se realizaron 2 cambios, el primero es que no se llega a 40ppm por no demostrar esta concentración efecto benéfico y la posibilidad de incrementar metabolitos tóxicos como dióxido de nitrógeno (NO $_2$) y metahemoglobinia; el segundo, su descenso es progresivo.

Se inicia inhalación de ON a 20 partículas por millón (ppm), por 30 minutos. Se trata de mantener constantes los índices de ventilación mecánica convencional y/o ventilación alta frecuencia los primeros 30 minutos de tratamiento con ONi. Debido a la vasoconstricción de rebote y a la hipertensión arterial pulmonar resultante si se da un retiro abrupto del ONi, se disminuye progresivamente.⁷⁰ En pacientes con buena evolución a las 4 horas, la concentración de ONi se disminuirá a 6 ppm, la cual se disminuirá progresivamente hasta su retiro. La concentración resultante del ONi se verifica de manera continua en el monitor de ON.

Se decide duración mínima de tratamiento con ONi de 24 horas porque, aunque es posible que una breve exposición < 24 h a ONi podría resultar en mejoría sostenida en HPPN, existen pacientes tratados con ONi que presentan labilidad vascular pulmonar durante este periodo de tiempo, con alto riesgo de volver a presentar HPPN. Además, durante este periodo de tiempo se permitirá cambios en los índices de ventilación tanto convencional y/o VAFO.⁷¹ La duración total del tratamiento, en general es menor de 5 días, aunque hay excepciones (hipoplasia pulmonar). Se debe considerar cuando el tratamiento es mayor de 5 días con poca respuesta al uso de ONi, la posibilidad de entrar a ECMO y la presencia de displasia alvéolo-capilar.

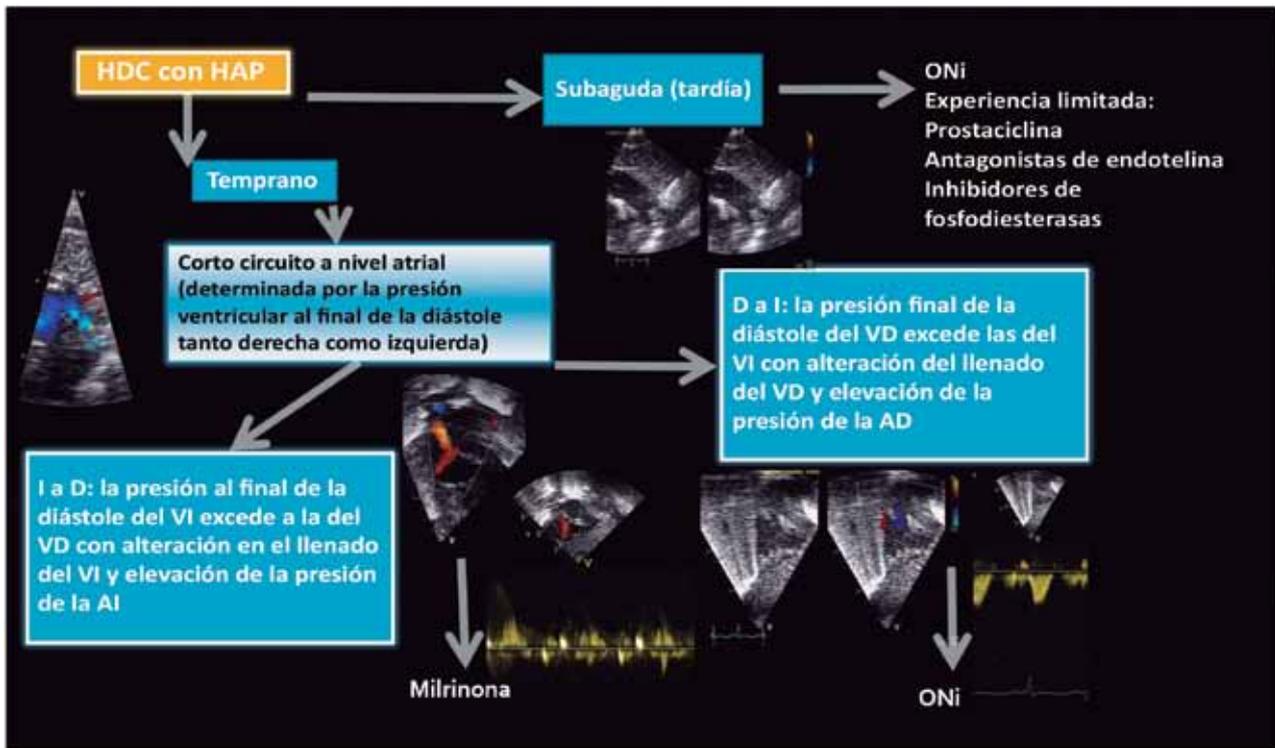
Una vez que la presión arterial pulmonar es la mitad de la sistémica, y que la FiO_2 en el ventilador es del 45 o 55 %, que el paciente está hemodinámicamente estable y que su oxigenación ya no es lábil, se deberá disminuir lenta y progresivamente hasta 1ppm, el cual se suspenderá al retiro del ventilador y/o índices de ventilación mínimos. Es necesario recordar que a mayor dosis usada mayor producción de metahemoglobina, NO_2 y menor la FiO_2 que le llega al paciente.

El ONi como tratamiento de rescate del recién nacido prematuro mal ventilado no parece ser efectivo y puede aumentar el riesgo de HIV grave. El uso sistemático temprano de ONi en los recién nacidos prematuros

levemente enfermos puede reducir la lesión cerebral grave y puede mejorar la supervivencia sin DBP. Se ha demostrado en un metanálisis que el uso de ONi es razonable en una concentración inicial de 20ppm en RN de término y cercanos a término con insuficiencia respiratoria hipóxica sin Hernia Diafragmática Congénita (HDC) con significancia estadística en la mejoría en la oxigenación (en todos los grupos de gravedad), la disminución de la necesidad de ECMO [Número necesario a tratar (NNT) 4 Reducción absoluta del riesgo relativo (RARR) 23 % (16-29 %)] y el desenlace combinado de necesidad de ECMO y muerte [NNT 4, RARR 22 % (15-29 %)]. Es necesario realizar estudios adicionales para confirmar estos resultados, para definir los grupos con mayor probabilidad de beneficiarse y para describir las medidas de resultado a largo plazo.⁷²

Dosis mayores a 40ppm se han relacionado con más efectos adversos como la metahemoglobinemia solo con un mínimo incremento en el índice de respuesta.^{73,74} Existen controversias acerca del tiempo apropiado para el inicio de terapia con óxido nítrico en la insuficiencia respiratoria hipóxica. Un índice de oxigenación de 25 se asocia a un 50 % de riesgo de requerimientos de ECMO o de mortalidad.⁷⁵ Aunque no se ha demostrado de manera contundente que el inicio temprano de ONi con IO entre 15 y 25 reducen la necesidad de uso de ECMO y muerte, se ha observado una tendencia a reducir el riesgo de progresión hacia una IRH.

Basados en la evidencia actual disponible, se acepta como indicación para tratamiento con ONi un IO entre 15 y 25 con evidencia ecocardiográfica de hipertensión arterial pulmonar persistente o un alto índice de oxigenación con o sin evidencia de cortocircuito de derecha a izquierda. Si pese a esto no se evidencia mejoría la siguiente opción sería el uso de ECMO.⁷⁶ El uso de ONi está contraindicado en neonatos con enfermedad cardíaca conocida dependiente de cortocircuito de derecha a izquierda (como el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico e interrupción del arco aórtico).



F24

Valoración y manejo inicial en HDC. HDC: Hernia Diafragmática Congénita, HP: Hipertensión Pulmonar, I: izquierda, D: Derecha, VI: Ventrículo Izquierdo, VD: Ventrículo Derecho, AI: Aurícula Izquierda, AD: Aurícula Derecha, ONi: Óxido Nítrico inhalado.

Adaptado de: Gien J, Kinsella JP. Management of pulmonary hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia. J Perinatol. 2016 Jun;36 Suppl 2:S28-31.

Además, existe un alto riesgo de edema pulmonar en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo preexistente, por lo que es de gran importancia obtener una valoración clínica y ecocardiográfica para así decidir la terapia adecuada en estos pacientes.

La Figura 24 muestra el algoritmo usado en HDC en el HIMFG debido a que, si hay disfunción ventricular izquierda, el uso inicial de ONi está contraindicado.

Recomendaciones EPPVDN

No está bien establecido si el ONi en prematuros de bajo de las 34 semanas reduce la incidencia de DBP (CDR IIb, NDE C).⁷⁷

El ONi debe considerarse en prematuros debajo de 34 SEG con insuficiencia respiratoria e HP confirmada (CDR IIb, NDE C).⁷⁸

El ONi está indicado para el tratamiento de la HPPN en neonatos ventilados de término o cercanos a término para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de ECMO si la PaO₂ es menor a 100 mm Hg (a pesar de recibir oxígeno al 100 %) o si el índice de oxigenación es ≥ 25 (CDR I, NDE A).

Sildenafil

Este medicamento está disponible en presentación intravenosa (EUA y Canadá) y oral (única presentación en nuestro país) aprobado por la FDA solo para adultos

con hipertensión pulmonar. El GMPc es rápidamente metabolizado por fosfodiesterasas, terminando el efecto del ON. El Sildenafil inhibe la PDE5. Se ha demostrado que no solo aumenta el efecto del ONi cuando se combinan, sino que produce vasodilatación pulmonar selectiva cuando se ministra solo.^{79,80} Se ha reportado la administración de 0.5-3 mg/kg vía oral cada 6 horas. En metanálisis se ha encontrado una disminución significativa en la mortalidad en el grupo de sildenafil [NNT 3, RARR 35 % (16-52 %)].⁸¹ El ONi que representa el estándar de tratamiento es un gas caro que solo está disponible en algunos hospitales de tercer nivel de atención y hospitales privados representando gastos catastróficos. El metanálisis incluye cinco estudios, de los cuales tres analizan sildenafil oral vs. placebo bajo el principio ético que son centros que no cuentan con ONi, VAFO y ECMO, situación muy común en países con ingresos bajos y medios (dos de los estudios fueron realizados en México). Esto hace que el sildenafil sea un fármaco importante en hospitales con recursos limitados en los cuales la mortalidad o la necesidad de ECMO secundario a hipoxemia persistente (IO > 25) alcanza el 50 %. Gran parte de esta mortalidad puede estar dada por la falta de terapias efectivas para generar vasodilatación pulmonar en HAP secundaria en la que se requiere tiempo para solucionar la patología del parénquima pulmonar. La reducción en la mortalidad dentro de los primeros 28 días de vida con un número necesario a tratar de 3 pacientes debe ser tomada con extrema cautela ya que la calidad de la evidencia fue baja a muy baja con alto riesgo de sesgo. La vasodilatación pulmonar se demuestra con el incremento en la PaO₂, así como descenso en el gradiente A-a, la PMVA y el IO. Uno de los efectos adversos temidos es la hipotensión sistémica al no ser un vasodilatador pulmonar selectivo por lo que es importante el hecho que la presión arterial media fue significativamente más alta en el grupo de sildenafil (incluyendo un estudio que utilizó la dosis más alta). Se debe tener especial cuidado en sepsis en los cuales niveles altos de GMPc pueden potenciar hipotensión. La monitorización de efectos adversos (hipotensión, gastrointestinales y hemorrágicos)

se debe realizar de manera activa y es necesario consentimiento informado. Para el grupo de no respondedores a ONi en los centros que cuentan con el recurso no hay evidencia de que el sildenafil funcione como terapia adyuvante recordando que actúan sobre la misma vía metabólica.⁸²

Recomendaciones EPPVDN

El sildenafil oral es razonable para el tratamiento de la HPPN y la HP en DBP en especial si no hay ONi disponible (CDR IIa, NDE B). El uso del sildenafil intravenoso puede ser razonable para el manejo de la HP y la HPPN, pacientes críticos, en especial en aquellos con respuesta no satisfactoria al ONi (CDR IIb, NDE B). El sildenafil intravenoso es efectivo para el destete de ONi en pacientes con HP incluyendo aquellos con HPPN (CDR I, NDE C).^{83,84}

Una dosis baja de sildenafil es razonable en lactantes con HP asociada con DBP, aunque faltan estudios prospectivos en esta población (CDR IIa, NDE B).⁸⁵

Vasopresina

Se ha encontrado que la vasopresina a dosis bajas estimula los receptores V1 provocando liberación de ON endógeno. Se ha utilizado en dos reportes en pacientes con HPPN refractaria⁸⁶ y en HDC⁸⁷ con una dosis de 0.0001 U/kg/min (max 0.0012 U/kg/min con una media de 0.0002 ± 0.0002). Se ha mostrado que clínicamente disminuye el requerimiento de catecolaminas, mantiene la presión arterial, mejora el gasto cardiaco, aumenta el gasto urinario y disminuye resistencias vasculares pulmonares.

VÍA AMPc

Milrinona

La señalización de la AMPc- prostaciclina funciona en paralelo a la vía del GMPc-ON para la vasodilatación pulmonar perinatal. Este vasodilatador inotrópico es usado comúnmente en terapia intensiva pediátrica y de adultos. Actúa mediante la inhibición de la FDE3 y relaja las arterias pulmonares en modelo animal con

hipertensión arterial pulmonar.⁸⁸ RN con HPPN persistente/refractaria al ONi han presentado respuesta al uso de Milrinona intravenosa en series de casos.^{89,90} Se utiliza una dosis de mantenimiento de 0.33-0.66 mcg/kg/hora se usa de manera habitual. En el HIMFG no utilizamos dosis de carga. En metanálisis no se encontraron ensayos clínicos para poder establecer su seguridad y eficacia sola como combinada con ONi.⁹¹ Como cualquier vasodilatador sistémico, la hipotensión es una alteración clínica esperada y se requiere monitorizar de manera estricta la presión arterial. La milrinona puede ser el vasodilatador de elección en presencia de hipertensión pulmonar con disfunción ventricular derecha.⁹² Se debe tomar en cuenta una adecuada función renal y no se recomienda en asfisia.

Recomendaciones EPPVDN

La milrinona puede ser considerada como una terapia adicional o alternativa al ONi si la función sistólica está comprometida en HPPN (CDR IIb, NDE C).^{93,94}

Prostaglandinas

La PGI₂ sistémica se ha utilizado en adultos; sin embargo, son muchos los efectos adversos para utilizarla en niños. La hipotensión sistémica debe tomarse en cuenta. Se están investigando otros prostanoides y sus análogos como el iloprost, treprostnil y beraprost existiendo algunos reportes de casos siendo benéfico en HP que no responde o adyuvante a ONi.⁹⁵ No hay suficiente evidencia para su uso en neonatos. Se ha propuesto el inicio de PGE1 cuando el conducto arterioso es pequeño o está cerrado y existe evidencia de insuficiencia cardiaca derecha. Al mantener un cortocircuito de derecha a izquierda disminuyendo la poscarga del VD y aumentando el flujo sanguíneo sistémico posductal.

Recomendaciones EPPVDN

En el neonato con HPPN o HP en DBP la prostaciclina intravenosa o los prostanoides a través de una vía central exclusiva o iloprost o epoprostenol inhalados pueden ser benéficos (CDR IIa, NDE B).^{96, 98}

En el neonato prematuro y de término con HP grave debe recibir prostaglandinas para mantener permeabilidad del conducto arterioso en la presencia de falla cardiaca derecha en la ausencia de algún cortocircuito postricuspídeo no restrictivo (Ejemplo. CIV grade) (CDR I, NDE C),

Vía de las endotelinas

Bosentan

El bosentan es un inhibidor no específico de ET1. Solo hay reportes de casos exitosos. No hay suficiente evidencia para su uso en neonatos.⁹⁹

Recomendaciones EPPVDN

Los antagonistas de los receptores de endotelina pueden ser efectivos en el tratamiento de la HPPN en neonatos de término o pretérmino tardío (CDR IIb, NDE C).¹⁰⁰

Vía de Rho cinasa

El fasudil inhalado, un inhibidor de la cinasa Rho se ha estudiado en niños y adultos en reporte de casos.¹⁰¹ Aún no existe experiencia neonatal.

Esteroides EN HPPN y HDC

El uso de esteroides sistémicos en etapa posnatal ha demostrado que disminuye la duración de la estancia hospitalaria y la dependencia de oxígeno en los casos de aspiración de meconio.¹⁰² En modelo animal fetal de ovino con HPPN, el tratamiento con hidrocortisona neonatal demostró mejorar la oxigenación incrementando los niveles de GMPc.¹⁰³ Estos datos sugieren un rol potencial de la hidrocortisona en el manejo de la HPPN. Se debe tener cuidado en el uso de esteroides en presencia de infecciones bacterianas o virales. Evidencia reciente de anomalías genéticas en la vía del cortisol se asocian con HPPN, proporcionando así bases para explorar el rol de los esteroides en el manejo de esta patología.¹⁰⁴ Se ha demostrado que la insuficiencia suprarrenal (absoluta o relativa) frecuentemente complica a los pacientes con HDC y está asociada a una mayor severidad de la enfermedad.¹⁰⁵ No

se debe olvidar, la preocupación que existe con la relación del uso de esteroides durante las primeras dos semanas y la presencia de daño a nivel de SNC.¹⁰⁶

Diuréticos

Los diuréticos inicialmente fueron ampliamente utilizados en pacientes con DBP para posteriormente caer en desuso. En pacientes con DBP los diuréticos a dosis bajas mejoran la resistencia de la vía aérea, mejora la distensibilidad y la mecánica pulmonar. También se ha visto un efecto venodilatador en humanos.¹⁰⁷ Se ha propuesto como primer manejo en neonatos con DBP con HP y/o dilatación del VD.¹⁰⁸

Recomendaciones EPPVDN

En neonatos con DBP grave con o sin HP el uso juicioso de líquidos es importante y puede incluir el manejo de diuréticos como hidroclorotiazida y espironolactona siempre y cuando la precarga sea adecuada (CDR IIa, NDE B).^{109,110}

HP en el prematuro

El prematuro extremo también puede presentar HP aguda. Se recomienda siempre tras realizar maniobras de reclutamiento y optimizar la ventilación descartar neumotórax y realizar un ecocardiograma. En caso de encontrar HP se puede intentar un ciclo de ONi con vigilancia estrecha del CAP. Si no hay respuesta o hay respuesta parcial se debe valorar la presión arterial. Si no hay hipotensión de segunda línea se puede utilizar milrinona, dobutamina o prostaglandinas. En caso de encontrar hipotensión se debe caracterizar la función del VD. En caso de disfunción del VD dobutamina, epinefrina en dosis bajas y prostaglandinas serían opciones a considerar. En caso de un adecuado desempeño del VD se podrán considerar vasopresina, norepinefrina o hidrocortisona.¹¹¹

HP en asfisia perinatal

En esos pacientes hay que caracterizar tres escenarios: HP pura, HP con disfunción del VD o HP con dis-

función del VI. En el primer caso el manejo es con ONi y ventilación óptima. Como segunda línea de manejo si hay hipotensión se puede utilizar vasopresina / norepinefrina, mantener el conducto abierto con prostaglandinas (si es restrictivo) y si hay hipotensión refractaria hidrocortisona. En caso de existir disfunción del VD con HP la primera línea de tratamiento sería dobutamina con ONi y como segunda línea mantener el conducto permeable con prostaglandinas (si es restrictivo) y si se necesita apoyo presor vasopresina/norepinefrina y si es refractario hidrocortisona. En caso de existir HP y disfunción del VI la primera línea de tratamiento sería dobutamina y mantener el conducto arterioso permeable, si es restrictivo con prostaglandinas para mantener flujo posductal y epinefrina a dosis bajas (con cuidado si hay insuficiencia grave de la oxigenación), el uso de hidrocortisona es cuando es refractaria la HP al tratamiento anterior. Es muy importante tomar en cuenta que los valores sobre todo del gasto cardiaco cambian si el neonato está en hipotermia. Asimismo, se debe evitar milrinona en neonatos asfixiados ya que la lesión renal aguda que acompaña a estos pacientes hace que el fármaco no se metabolice bien y puede causar hipotensión sistémica de difícil manejo.¹¹²

ECMO recomendaciones EPPVDN

Puede estar indicado extender el tratamiento a ECMO si todas las medidas de terapia intensiva fallan (CDR IIa, NDE B)^{113,114}. El ECMO no se puede recomendar en menores de 34 semanas o 2000 g.

El Cuadro 9 integra las fases de soporte hemodinámico en el paciente con HP en las diferentes fases hipotensivas que se pueden encontrar conforme progresa la gravedad. En caso de requerir apoyo vasopresor y considerar norepinefrina, se debe tener cuidado si el paciente está con FiO₂ alta ya que puede tener también efecto vasoconstrictor a nivel de resistencias vasculares pulmonares.¹¹⁵

Manifestaciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar aguda y manejo propuesto¹

Tipo de hipotensión	Fisiopatología	Hallazgos ecocardiográficos	Terapia propuesta
PAS y PAD normal (etapa prehipotensiva)	Disminución en el flujo sanguíneo pulmonar (disminución en la precarga del VI) El VI compensa incrementando la contractilidad y/o la frecuencia cardiaca para mantener flujo sanguíneo sistémico	Crítico: ↓ GCD, ↑ FE y GCI normal. Otros: ↓ flujo de las VP, ↓ Flujo transmitral, ↓ E y E<A ± ↓ leve de la contractilidad del VD	Primera línea ONi, volumen Optimizar sedación y ventilación Segunda línea: Milrinona
↓ PAS, PAD normal	Disminución en el flujo sanguíneo pulmonar (baja precarga del VI) Función sistólica del VI normal (falla en la compensación miocárdica) ↓ Flujo sanguíneo sistémico.	Crítico: ↓ GCD, FE normal y ↓ GCI Otros: ↓ flujo de las VP, ↓ Flujo transmitral, ↓ E y E<A ± ↓ leve de la contractilidad del VD	Primera línea: ONi, volumen ↓ PMVA, optimizar sedación Segunda línea Milrinona Vasopresina Dobutamina
↓↓ PAS, PAD normal	Flujo sanguíneo pulmonar seriamente comprometido Muy baja precarga del VI Reducción de la función sistólica del VI ↓↓ flujo sanguíneo sistémico Disfunción ventricular derecha	Crítico: ↓↓ GCD, ↓ FE y ↓↓ GCI, ↓ moderada a severa de la contractilidad del VD Otros: ↓ flujo de las VP, ↓ Flujo transmitral, ↓ E y E<A ± ↓ contractilidad del VD	Primera línea: ONi, volumen ↓ PMVA, optimizar sedación Segunda línea: Vasopresina Dobutamina Tercera línea: Prostaglandinas Epinefrina Esteroides
↓↓ PAS, PAD ↓ Hipotensión profunda	Flujo sanguíneo pulmonar seriamente comprometido Muy baja precarga del VI Reducción de la función sistólica del VI y VD Paro cardiaco inminente	Crítico: ↓↓ GCD, ↓↓ FE y ↓↓ GCI, ↓ severa de la contractilidad del VD Otros: ↓↓ flujo de las VP, ↓ Flujo transmitral, ↓↓ E y A RT con frecuencia ausente	Primera línea ONi, volumen, ↓ PMVA Segunda línea: Vasopresina Prostaglandinas Epinefrina Esteroides Referencia temprana a ECMO

PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, VI: Ventrículo izquierdo, GCD: gasto cardiaco derecho, FE: Fracción de eyección, GCI: Gasto cardiaco izquierdo, VP: venas pulmonares, VD: Ventrículo derecho, ONi: óxido nítrico inhalado, PMVA: presión media de la vía aérea. RT: Regurgitación tricuspídea. ECMO: Circulación por membrana extracorpórea. Adaptado de: Jain A, McNamara PJ. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Physiology, Hemodynamic Assessment and Novel Therapies. *Curr Pediatr Rev.* 2013;9(1), 55-66. doi:10.2174/157339613805289514

PRONÓSTICO

La supervivencia en HPPN, dependerá del padecimiento de base, gravedad en la hipoxemia y si se presenta encefalopatía. En general los RN con enfermedad parenquimatosa pulmonar es reversible con mejor pronóstico que aquellas que tienen alteración en desarrollo del parénquima pulmonar y en la vasculatura primaria cuyo pronóstico es grave a pesar de las nuevas terapias que actualmente se emplean. Los sobrevivientes de HPPN, tienen una mayor incidencia en alteraciones en neurodesarrollo, pérdida de audición neurosensorial, problemas de conducta (que incluye hiperactividad y alteraciones cognitivas), dificultad respiratoria (que incluye reactividad de vías aéreas y rehospitalización por enfermedades respiratorias).

CONCLUSIONES

La HP es un desorden cardiopulmonar grave caracterizado por una presión media de la arteria pulmonar elevada y una exposición prolongada del VD a una poscarga elevada. La gran mayoría de los casos el factor determinante son las RVP incrementadas después del nacimiento por transición alterada o en alguna etapa de la estancia en la UCIN. La gravedad de la HP se establece con ecocardiografía, la severidad de la hipoxemia se determina por el IO y la monitorización cardiopulmonar. Se debe tratar la enfermedad parenquimatosa pulmonar y para manejar la vasoconstricción, una combinación de estrategias que aumenten el AMPc y el GMPc juntos pueden ser más eficaces. Se debe caracterizar la función cardiaca para dar el soporte necesario. Existen particularidades al tratar grupos especiales como son la HDC, prematuros y neonatos asfixiados que se discuten en el capítulo y deben tomarse en cuenta.

REFERENCIAS

1. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:262-71. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.001
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;24:53:1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
3. Benson LW, Freedom RAM The transitional circulation. En: Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF, editores. *Neonatal heart disease.* Londres: Springer-Verlag, 1992. pp 149-164.
4. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clin Perinatol.* 1999;26:601-19.
5. Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2015;1:14. doi: 10.1186/s40748-015-0015-4.
6. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:879-901. doi: 10.1016/j.healun.2019.06.022
7. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr.* 2002;140:306-10. doi: 10.1067/mpd.2002.122730
8. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol.* 2012;39:149-64. doi: 10.1016/j.clp.2011.12.006
9. Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56:579-600, Table of Contents. doi: 10.1016/j.pcl.2009.04.004.
10. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics.* 2017;139:e20161165. doi: 10.1542/peds.2016-1165.
11. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S43-54. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.012
12. Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res.* 1985;57:811-21. doi: 10.1161/01.res.57.6.811
13. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, et al. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.* 1996;94:1068-73. doi: 10.1161/01.cir.94.5.1068. PMID: 8790048

14. Mielke G, Benda N: Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation*. 2001;103:1662-8. doi: 10.1161/01.cir.103.12.1662.
15. Lincoln TM, Komalavilas P, Cornwell TL. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic GMP-dependent protein kinase. *Hypertension*. 1994;23:1141-7. doi: 10.1161/01.hyp.23.6.1141.
16. Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP, Cunningham BS, Dolinsky BM, Napolitano PG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol*. 2011;28:19-24. doi: 10.1055/s-0030-1262507
17. Abman SH. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatology*. 2007;91:283-90. doi: 10.1159/000101343
18. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10:177-84. doi: 10.1016/j.siny.2004.10.003
19. Hooper SB, Te Pas AB, Lang J, van Vonderen JJ, Roehr CC, Kluckow M, Gill AW, Wallace EM, Polglase GR. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. *Pediatr Res*. 2015;77:608-14. doi: 10.1038/pr.2015.21
20. Drummond WH. Persistent pulmonary hypertension in the neonate (Persistent Fetal Circulation Syndrome). *Adv Pediatr*. 1983;30:61-91.
21. Dakshinamurti S. Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:492-503. doi: 10.1002/ppul.20201
22. Allen K, Haworth SG. Human postnatal pulmonary arterial remodeling. Ultrastructural studies of smooth muscle cell and connective tissue maturation. *Lab Invest*. 1998;59:702-9.
23. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6:111-6. doi: 10.1016/j.prrv.2005.03.005
24. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329:2002-12. doi: 10.1056/NEJM199312303292706
25. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyc A, Scott N, Summar ML. Neonatal pulmonary hypertension-urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl phosphate synthetase function. *N Engl J Med*. 2001;344:1832-8. doi: 10.1056/NEJM200106143442404
26. Hanson KA, Burns F, Rybalkin SD, Miller J, Beavo J, Clarke WR. Developmental changes in lung cGMP phosphodiesterase-5 activity, protein and message. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;158:279-88.
27. Somlyo AP, Wu X, Walker LA, Somlyo AV: Pharmacomechanical coupling the role of calcium, G-proteins, Kinases and phosphatases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1999;134:201-34. doi: 10.1007/3-540-64753-8_5
28. Lakshminrusimha S, D'Angelis CA, Russell JA, et al. C-type natriuretic peptide system in fetal ovine pulmonary vasculature. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;281:L361-L361-8. doi: 10.1152/ajplung.2001.281.2.L361
29. LeJemtel TH, Scortichini D, Levitt B, Sonnenblick EH. Effects of phosphodiesterase inhibition on skeletal muscle vasculature. *Am J Cardiol*. 1989;63:27A-30A. doi: 10.1016/0002-9149(89)90389-5
30. Silver PJ, Harris AL, Canniff PC, Lepore RE, Bentley RG, Hamel LT, et al. Phosphodiesterase isozyme inhibition, activation of the cAMP system, and positive inotropy mediated by milrinone in isolated guinea pig cardiac muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13:530-40.
31. Wynands JE. Amrinone: is it the inotrope of choice? *J Cardiothorac Anesth*. 1989;3(6 Suppl 2):45-57. doi: 10.1016/0888-6296(89)90059-8
32. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*. 2006;26 Suppl 1:S14-8.
33. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Non steroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2013;131:79-87. doi: 10.1542/peds.2012-0496
34. Kumar P, Kazzi NJ, Shankran S. Plasma immunoreactive endothelin-1 concentration in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 1996;13:335-41. doi: 10.1055/s-2007-994352
35. Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, et al. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100 % oxygen resuscitation. *Pediatr Res*. 2006;59:137-41. doi: 10.1203/01.pdr.0000191136.69142.8c
36. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102; Suppl 2:i49-56. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308591
37. Castillo A, Sola A, Baquero H, Neira F, Alvis R, Deulofeut R, Critz A. Pulse oxygen saturation levels and arterial oxygen tension values in newborns receiving oxygen therapy in the neonatal intensive care unit: is 85 % to 93 % an acceptable range? *Pediatrics*. 2008;121:882-9. doi: 10.1542/peds.2007-0117
38. Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1006-13. doi: 10.1164/rccm.200310-1483OC
39. Del Rey Hurtado de Mendoza B, Sánchez-de-Toledo J, Bobillo Perez S, Girona M, Balaguer Gargallo M, Rodríguez-Fanjul J. Lung Ultrasound to Assess the Etiology of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (LUPPHYN Study): A Pilot Study. *Neonatology*. 2019;116:140-6. doi:10.1159/000499047.

40. Ibarra-Ríos D, Márquez-González H, Quiroga-Valdés A, Guzmán-Arce AE, Villanueva-García D, Villegas-Silva R. Análisis de los resultados del programa de ecocardiografía funcional neonatal en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77:178-85. doi: 10.24875/BMHIM.20000036
41. de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2018;84(Suppl 1):68-77. doi: 10.1038/s41390-018-0082-0. PMID: 30072805
42. Smith A, Purna JR, Castaldo MP, Ibarra-Rios D, Giesinger RE, Rios DR, Weisz DE, Jain A, El-Khuffash AF, McNamara PJ. Accuracy and reliability of qualitative echocardiography assessment of right ventricular size and function in neonates. *Echocardiography*. 2019;36:1346-52. doi: 10.1111/echo.14409
43. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, Poindexter BB, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:87-95. doi: 10.1164/rccm.201409-1594OC
44. Swier NL, Richards B, Cua CL, Lynch SK, Yin H, Nelin LD, Smith CV, Backes CH. Pulmonary Vein Stenosis in Neonates with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2016;33:671-7. doi: 10.1055/s-0035-1571201
45. del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, Verdú C, Barrios MI, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:49-59. doi: 10.1002/ppul.22797
46. Levy PT, Patel MD, Choudhry S, Hamvas A, Singh GK. Evidence of Echocardiographic Markers of Pulmonary Vascular Disease in Asymptomatic Infants Born Preterm at One Year of Age. *J Pediatr*. 2018;197:48-56.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.006
47. Matthew B, Lakshminirishimha S. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Hypoxemic Respiratory Failure. En: Polin R, Yoder M. *Workbook in Practical Neonatology*. 5th Ed. Elsevier Saunders 2015. pp 272-5.
48. Escobedo MB, Aziz K, Kapadia VS, et al. 2019 American Heart Association Focused Update on Neonatal Resuscitation: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardio-pulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2019;140:e922-e930. doi: 10.1542/peds.2019-1362
49. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJ. Analgesia and Sedation during Mechanical Ventilation in Neonates. *Clin Ther*. 2005;27:877-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.06.019.
50. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt1):14-20. doi: 10.1542/peds.105.1.14
51. Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol*. 2012;39:221-38. doi: 10.1016/j.clp.2011.12.010
52. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics*. 1988;81:657-61.
53. Hendricks-Munoz KD, Walton JP. Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. *Pediatrics*. 1988;81:650-6.
54. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and Hb ion concentration changes. *J Clin Invest*. 1966;45:399-411. doi: 10.1172/JCI105355. PMID: 5904557
55. Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, et al. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. *Pediatr Res*. 2009;66:539-44. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181bab0c7
56. Pabalan MJ, Nayak SP, Ryan RM, Kumar VH, Lakshminrusimha S. Methemoglobin to cumulative nitric oxide ratio and response to inhaled nitric oxide in PPHN. *J Perinatol*. 2009;29:698-701. doi: 10.1038/jp.2009.69
57. Carlo WA, Beoglos A, Chatburn RL, Walsh MC, Martin RJ. High-frequency jet ventilation in neonatal pulmonary hypertension. *Am J Dis Child*. 1989;143:233-8. doi: 10.1001/archpedi.1989.02150140127034
58. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*. 1994;124:447-54. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70374-4
59. Engle WA, Yoder MC, Andreoli SP, Darragh RK, Langefeld CD, Hui SL. Controlled prospective randomized comparison of high-frequency jet ventilation and conventional ventilation in neonates with respiratory failure and persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol*. 1997;17:3-9.
60. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approaches to the use of high-frequency oscillatory ventilation in neonatal respiratory failure. *J Perinatol*. 1996;16(2Pt2Su):S52-S55.
61. Kinsella JP, Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: nitric Oxide Study Group. *Chest*. 1998;114(1Suppl):100S. doi: 10.1378/chest.114.1_supplement.100s
62. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*. 1997;131(1Pt1):55-62. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70124-0
63. Golombek SG, Young JN. Efficacy of inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure in term and late preterm infants by baseline severity of illness: a pooled analysis of three clinical trials. *Clin Ther*. 2010;32:939-48. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.023

64. Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A, et al. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology*. 2015;107:161-6. doi: 10.1159/000369774
65. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in Term Infants Study Group*. *J Pediatr*. 1998;132:40-7. doi:10.1016/s0022-3476(98)70482-2
66. Natarajan CK, Sankar MJ, Jain K, Agarwal R, Paul VK. Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2016;36 Suppl 1:S49-54. doi: 10.1038/jp.2016.32
67. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;:CD002054. doi: 10.1002/14651858.CD002054.pub3
68. Benzing A, Brautigam P, Geiger K, Loop T, Beyer U, Moser E, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary transvascular albumin flux in patients with acute lung injury. *Anesthesiology*. 1995;83:1153-61. doi: 10.1097/0000542-199512000-00004
69. Benzing A, Geiger K. Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:640-5. doi: 10.1111/j.1399-6576.1994.tb03970.x
70. Aly H, Sahni R, Wung JT. Weaning strategy with inhaled nitric oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76:F118-F122. doi: 10.1136/fn.76.2.f118
71. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled Nitric Oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr*. 2000;136:717-26.
72. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5;1(1):CD000399. doi: 10.1002/14651858.CD000399.pub3
73. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997;336:597-604. doi: 10.1056/NEJM199702273360901
74. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *The I-NO/PPHN Study Group*. *Pediatrics*. 1998;101(3Pt1):325-334. doi: 10.1542/peds.101.3.325
75. Aschner JL, Fike CD. New developments in the pathogenesis and management of neonatal pulmonary hypertension. In: Bancalari E, ed, *The Newborn Lung*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:241-299.
76. AAP. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2000;106 (2 Pt1):344-345.
77. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD000509. doi: 10.1002/14651858.CD000509.pub5
78. Rallis D, Deierl A, Atreja G, Chaban B, Banerjee J. The efficacy of inhaled nitric oxide treatment in premature infants with acute pulmonary hypertension. *Early Hum Dev* 2018;127:1-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.09.004
79. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006;117:1077-83. doi: 10.1542/peds.2005-0523
80. Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcón-Santos SB, Amador-Licona N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2010;27:225-30. doi: 10.1055/s-0029-1239496
81. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD005494. Published 2017 Aug 4. doi:10.1002/14651858.CD005494.pub4
82. Márquez-González H, Ibarra-Rios D, Jean Tron MG, Barajas-Nava LA. Use of sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77:202-6. doi: 10.24875/BMHIM.20000041
83. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, Wessel DL. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2009;155:841-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.012
84. Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive Care Med*. 2011;37:502-9. doi: 10.1007/s00134-010-2065-4
85. Wardle AJ, Wardle R, Luyt K, Tulloh R. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 2013;98:613-7. doi: 10.1136/archdischild-2012-303333
86. Mohamed A, Nasef N, Shah V, McNamara PJ. Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:148-54. doi: 10.1097/PCC.0b013e31829f5fce
87. Acker SN, Kinsella JP, Abman SH, Gien J. Vasopressin improves hemodynamic status in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2014;165:53-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.03.059
88. Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN, et al. Milrinone enhances relaxation to prostacyclin and iloprost in pulmonary arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:106-12. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181936aee

89. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate*. 2006;89:1-5. doi: 10.1159/000088192
90. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care*. 2006;21:217-22. doi: 10.1016/j.jcrrc.2006.01.001
91. Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD007802. doi: 10.1002/14651858.CD007802.pub2
92. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Inodilators in nitric oxide resistant persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:107-9. doi: 10.1097/PCC.0b013e318250af44
93. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:74-84. doi: 10.1097/PCC.0b013e31824ea2cd
94. Burns ML, Stensvold HJ, Risnes K, Guthe HJ, Astrup H, Nordhov SM, Selberg TR, Rønnestad A, Lang AM; Norwegian Neonatal Network. Inotropic Therapy in Newborns, A Population-Based National Registry Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(10):948-956. doi: 10.1097/PCC.0000000000000898
95. Shivanna B, Gowda S, Welty SE, Barrington KJ, Pammi M. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates [published online ahead of print, 2019 Oct 1]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:CD012963.
96. Shivanna B, Gowda S, Welty SE, Barrington KJ, Pammi M. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD012963. doi: 10.1002/14651858.CD012963.pub2
97. McIntyre CM, Hanna BD, Rintoul N, Ramsey EZ. Safety of epoprostenol and treprostinil in children less than 12 months of age. *Pulm Circ*. 2013;3:862-9. doi: 10.1086/674762
98. Carpentier E, Mur S, Aubry E, Pognon L, Rakza T, Flamein F, Sharma D, Tourneux P, Storme L. Safety and tolerability of subcutaneous treprostinil in newborns with congenital diaphragmatic hernia and life-threatening pulmonary hypertension. *J Pediatr Surg*. 2017;52:1480-3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.03.058
99. Nakwan N, Choksuchat D, Saksawad R, Thammachote P, Nakwan N. Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Paediatr*. 2009;98:1683-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01386.x
100. More K, Athalye-Jape G, Rao S, Patole SK. Endothelin receptor antagonists for persistent pulmonary hypertension in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD010531. doi: 10.1002/14651858.CD010531.pub2
101. Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, Sugimura K, Demachi J, Nawata J, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels*. 2010;25:144-9. doi: 10.1007/s00380-009-1176-8
102. Tripathi S, Saili A. The effect of steroids on the clinical course and outcome of neonates with meconium aspiration syndrome. *J Trop Pediatr*. 2007;53:8-12.
103. Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, et al. Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;302:L595-L603. doi: 10.1093/ajplp/fml018
104. Byers HM, Dagle JM, Klein J M, Ryckman KK, McDonald EL, Murray JC, et al. Variations in CRHR1 are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2012;71:162-7. doi: 10.1038/pr.2011.24
105. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2010;156:495-497. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.044
106. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014;165:1258-60. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.049
107. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation*. 1997;96:1847-52. doi: 10.1161/01.cir.96.6.1847
108. Neary E, Jain A. Right ventricular congestion in preterm neonates with chronic pulmonary hypertension. *J Perinatol*. 2018;38:1708-10. doi: 10.1038/s41372-018-0241-5
109. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;:CD001817. doi: 10.1002/14651858.CD001817.pub2
110. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB. Variation in the use of diuretic therapy for infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013;131:716-23. doi: 10.1542/peds.2012-1835
111. Giesinger RE, More K, Odame J, Jain A, Jankov RP, McNamara PJ. Controversies in the identification and management of acute pulmonary hypertension in preterm neonates. *Pediatr Res*. 2017;82:901-14. doi: 10.1038/pr.2017.200
112. Giesinger RE, Bailey LJ, Deshpande P, McNamara PJ. Hypoxic-ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia: The Hemodynamic Perspective. *J Pediatr*. 2017;180:22-30.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.009
113. McMullan DM, Thiagarajan RR, Smith KM, Rycus PT, Brogan TV. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation outcomes in term and premature neonates*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:e9-e16. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182a553f3

114. Smith KM, McMullan DM, Bratton SL, Rycus P, Kinsella JP, Brogan TV. Is age at initiation of extracorporeal life support associated with mortality and intraventricular hemorrhage in neonates with respiratory failure? *J Perinatol*. 2014;34:386-91. doi: 10.1038/jp.2013.156
115. Lakshminrusimha S, Russell JA, Wedgwood S, Gugino SF, Kazzaz JA, Davis JM, Steinhorn RH. Superoxide dismutase improves oxygenation and reduces oxidation in neonatal pulmonary hypertension. *Am J RespirCritCareMed*. 2006;174(12):1370-7. doi: 10.1164/rccm.200605-676OC

Capítulo 7. Infección por SARS CoV-2 en el recién nacido

Dr. Raúl Villegas Silva

Dra. Mónica Villa Guillén

Dra. Alma Rosa Sánchez de la Vega

INTRODUCCIÓN

Desde enero de 2020 se identificaron los primeros casos de infección por virus de SARS CoV-2 en el mundo, ha cambiado nuestra forma de vida, la economía, convivir en sociedad y llevar a cabo la atención médica. Cada día conocemos un poco más del comportamiento de la infección, de la fisiopatología de la enfermedad, pero hasta ahora se conoce muy poco del tratamiento y prevención.

Existen avances continuamente, día a día cambian las definiciones de caso, de infección, transmisión, los métodos de diagnóstico, y aunque se ha avanzado en la posible inmunización, aún no tenemos seguridad de los resultados.

El objetivo del presente capítulo es analizar las evidencias que hasta este momento, se ha encontrado en las infecciones perinatales con este virus, es posible que en pocos días se modifiquen algunos conceptos y esperemos que sean para entender y poder enfrentar mejor, este grave problema.

EL AGENTE

El SARS COV 2 se identificó como un virus RNA de una cadena, con envoltura proteica, es de la familia Beta de coronavirus. En este grupo de virus, se han reportado especies que afectan a humanos, murciélagos y otros vertebrados. Es la misma familia del virus a la que pertenece el agente causal del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Severa por Coronavirus (SARS CoV) y el Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS). Las proteínas de la cubierta viral, se relacio-

nan con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de las células humanas, que se encuentran principalmente en las células del aparato respiratorio, y en menor cantidad, estos receptores se pueden encontrar en otros órganos, como es el tubo digestivo. Estos receptores son de gran importancia, ya que son los que permiten la unión del virus con la célula, y ya unido se produce el paso del material de RNA viral al interior de la célula, donde se reproduce el virus y causa daño hasta la destrucción de la célula y liberación de más virus que replicarán esta acción en más células, lo que produce la enfermedad SARS CoV2.

El virus fue categorizado y su genoma fue secuenciado en forma completa, rápida y por grupos múltiples, aún antes de conocer completamente la evolución de esta enfermedad, caracterizando los receptores que se asocian al mecanismo de patogenia en los humanos. Los estudios sobre este virus, son cada vez más y están interesados en conocer sus posibles debilidades.^{1,2}

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El mecanismo claramente demostrado de transmisión de persona a persona es a través de aerosoles producidos por una persona enferma, que se transmiten por vía aérea, o cuando están en superficies que rodean al individuo, pueden ser llevadas al niño a través de las manos de los cuidadores. Se ha demostrado la transmisión aérea, a través de micropartículas, que pueden viajar por más distancia que las grandes partículas de los aerosoles, dependiendo si la habitación es cerrada pueden permanecer más tiempo en el aire. Estos mecanismos son muy importantes de considerar en los

centros de trabajo en el ambiente de las UCIN, para lograr mayor efectividad en las medidas de prevención de la transmisión.

La forma de transmisión más ampliamente descrita y que pudimos corroborar en nuestros casos es un miembro de la familia que transmite en forma horizontal al RN, en general los padres. Pero también existe la posibilidad que dentro de una unidad médica, algún miembro del equipo de salud, como un gran número de habitantes de la ciudad, se encuentren enfermos, asintomáticos, presintomáticos o muy poco sintomáticos y puedan transmitir la infección. También existe la posibilidad de transmisión a través de los aerosoles producidos por un paciente con infección activa y que se transmita a otros de los niños de la sala.

La transmisión vertical ha sido considerada en algunos casos, por detección temprana del virus en la prueba de hisopado nasofaríngeo RN en sus primeras horas de vida, que no daría posibilidades de infección horizontal. Algunos autores han considerado que las pruebas al momento de nacer o pocas horas después, pueden demostrarla presencia del RNA viral, que entraron a la vía aérea o boca del RN por contaminación con secreciones vaginales al momento de descenso del RN en canal de parto, sin que realmente pueda evidenciarse proceso infeccioso en el RN. El encontrarlo en hisopado de otras zonas como en recto, podría ser considerado del mismo modo, una contaminación de secreciones. El paso de fluidos con partículas virales al tubo digestivo, por la deglución del RN, sería el motivo de encontrarlo días después en muestras tomadas en materia fecal, sin que por este motivo, se pueda considerar infección.

En los casos en que se ha identificado lesiones en la placenta y además enfermedad en el RN o en óbitos, si puede considerarse transmisión vertical. No en todos los casos descritos de lesión placentaria, se encontró enfermedad del RN. Estas lesiones placentarias, han sido descritas solo en muy poco casos en todo el

mundo. Con estos datos, existe la posibilidad de transmisión vertical, aunque de muy baja probabilidad.³⁻⁶

Una revisión sistemática en 936 RN hijos de madres COVID-19 positivo, que incluyó 39 estudios de cohorte y series de casos, reportó un 3.2 % de positividad (IC 95 % 2.2 %-4.3 %) en la prueba de RT-PCR de aspirado nasofaríngeo.⁷

El CDC de Atlanta, considera en su último comunicado (agosto 2020), que la transmisión vertical como muy poco probable y que no amerita una investigación más profunda en la práctica diaria.¹²

La transmisión a través de la leche materna, también se encuentra en amplia discusión, ya que en pocos trabajos se ha demostrado la presencia de restos virales en la leche de algunas madres con infección activa, no está claro que traducción tenga este hecho, no parece ser el modo de transmisión real en los RN, ya que si bien se demuestran los receptores ACE2 en tubo digestivo, estos receptores son muy escasos y no se conoce con precisión la participación de estos en la diseminación viral.

En una revisión sistemática de Martins-Filho y colaboradores que incluyó 8 estudios y 24 muestras de leche humana de madres COVID-19 positivas sintomáticas y con TAC compatible con neumonía, no se encontró el virus SARS-CoV2 en ninguna de las muestras.⁸

De tal manera que no se recomienda la suspensión de la leche materna en aquellos casos de que la madre curse con infección activa, se tienen más beneficios si la madre tiene apego y alimenta a su niño en forma continua con la leche humana.⁹⁻¹²

CUADRO CLÍNICO

En todas las series de casos, se reporta que los eventos detectados en niños menores de 18 años, co-

responden entre el 1-2 % del total de casos siempre considerando que la gravedad en los niños es mucho menor que la de adultos, la mortalidad es muy baja o nula. Por lo general se describe que pueden presentar las siguientes manifestaciones:

- Fiebre: descrita en menos de la mitad de los casos y por lo general es menor de 38.5° C.
- Tos seca escasa, rinorrea mucohialina, respiración entrecortada y dificultad respiratoria discreta, con necesidad de apoyo con oxígeno suplementario, descrita en menos del 20 % de las series reportadas.
- Se describe diarrea, malestar general, en un 15 % de los casos.
- En los casos de recién nacidos que se han atendido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), solo se han presentado 19 casos, de los cuales uno solo se manejó como externo, sin requerir de ningún cuidado hospitalario y únicamente con seguimiento por vía telefónica.
- En la mayoría de los pacientes (18/19) se identificó el posible contacto epidemiológico.
- En relación con género, predominó el femenino a diferencia de la mayoría de las series.
- Los datos que recabamos, son similares a los reportados previamente, encontramos como manifestación de esta enfermedad las apneas, que han sido poco descritas.

Los resultados de la Biometría Hemática (BH), de la proteína C reactiva (PCR), linfopenia, y otras no fueron útiles para diagnóstico diferencial. La prueba de dímero D, se encontró por arriba de 2000 en dos casos, uno muy grave con asfixia, Hipertensión Pulmonar Persistente (HPP), y la infección por COVID-19, que fue mejorando con el tratamiento de apoyo ventilatorio y aporte de derivados sanguíneos que se fueron ministrando, el descenso fue notable, el paciente falleció a los seis días de vida por la patología concomitante, posiblemente la infección por COVID-19 se encontra-

ba en resolución. El otro paciente en el que se detectó elevado el dímero D, se encontraba con enfermedad moderada, solo requirió de Presión Positiva Continua (CPAP), por insuficiencia respiratoria leve.

En todos estos casos se identificó prueba de SARS CoV-2, (RT-PCR) positiva por hisopado nasofaríngeo. La negativización se documentó en la mayoría de los casos de 3-7 días después, de acuerdo a las características de los pacientes. No se consideró necesario corroborar prueba negativa en los pacientes con escasa sintomatología y que desapareció en poco tiempo. En los casos que por la patología de fondo, era necesario mantenerlos en hospital, se consideró como no infeccioso cuando pasaban 14 días después de la prueba positiva, momento en el que se traslada a sala de UCIN general.

El ultrasonido pulmonar ha demostrado ser de gran utilidad para diagnóstico de enfermedad pulmonar, aún sin tomografía o sin que existan datos de radiografía simple. En los pacientes atendidos en el Instituto, demostró una alta sensibilidad; sin embargo, es importante mencionar que fue realizada por un experto en ultrasonido pulmonar, por lo que no se podría asegurar su utilidad si es realizada por otros profesionales no expertos.

Los signos clínicos descritos desaparecieron de uno a cuatro días de evolución, con manejo general. Existió la opinión de los médicos tratantes que fue necesario usar oxígeno en forma más prolongada de lo esperado para su enfermedad, pero por ser pacientes con diversos problemas de fondo: prematuridad, malformaciones congénitas, no es posible cuantificar este dato clínico.

En el Cuadro 10 se resumen los datos clínicos de los pacientes que se atendieron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

En el Cuadro 11 se reportan los principales datos de estudios paraclínicos que se encontraron y se han re-

Cuadro 10

Características generales de los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez por infección COVID-19	
Característica	Proporción (%)
Género femenino	10/19 (52)
Semanas de gestación	37 (34-40)
Peso al momento de infección	2400 g (1900-3900)
Patología concomitante	15/19 (62)
Signos clínicos:	
Taquipnea	12/19 (55)
Rinorrea	13/19 (66)
Cianosis, baja saturación	12/19 (55)
Fiebre	1/19 (5)
Apnea	4/19 (22 %)
Asintomático	1/19 (5 %)
Fallecieron: 3	
1. Uno con hernia diafragmática congénita, con HPP grave. Fallece a los 6 días de vida.	
2. Pretérmino extremo de 28 semanas, desarrolla sepsis por gramnegativos 16 días después de la infección por COVID	
3. De 60 días de vida, pretérmino extremo, con múltiples complicaciones, en cuidados paliativos. Después de 5 días de la infección es más complicado manejar la HPP grave y no reversible con tratamiento establecido.	

portado por otros grupos. Al igual que los reportes de la literatura la cuenta de leucocitos totales o de linfocitos no fue determinante, así como la cuantificación del dímero D.

De los 19 pacientes fallecieron tres, sin que se relacione directamente con la infección por COVID-19, de acuerdo con la evolución de la enfermedad por días. En los tres casos probablemente ya se hubiese resuelto la infección viral y en dos de ellos la patología de base, era suficiente motivo para deterioro clínico y su causa de muerte y un tercero, pretérmino extremo que se complicó varios días después de resuelto el COVID-19, con una infección por gramnegativos.

En un caso se requirió de apoyo mecánico a la ventilación por cuatro días, retirándose el apoyo sin complicaciones. En otro caso se utilizó el apoyo mecánico a la ventilación por la patología de fondo, una hernia diafragmática congénita, con HPP grave, por lo que se asiste con ventilación de alta frecuencia.

El antecedente epidemiológico del contacto quedó claro en la mayoría de los casos y solo dos hubo duda del mecanismo de transmisión.

Cuadro 11

Hallazgos de estudios paraclínicos sobresalientes en pacientes con infección por COVID, tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez	
Estudio	media
Cuenta de leucocitos	17300 (5300-60300)
Linfopenia	2/19
Dímero D > 2000	2/19
Prueba negativa (días)	3-7 días 15/19 cuatro no se realizó control
US pulmonar positivo: patrón intersticial, consolidaciones subpleurales	10/15

Las características descritas por los diferentes países son similares a los que se pudieron tratar en la institución.¹³⁻¹⁶

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

La única prueba que se considera útil en el diagnóstico de infección por virus SARS CoV 2 es la transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT PCR, por sus siglas en inglés), en una toma con hisopo de nasofaringe, orofaringe o nasal, las pruebas en otras secreciones o tejidos deben considerarse para investigación únicamente, o no está definido su uso clínico.

La prueba debe realizarse a todo RN cuya madre se considere como caso COVID-19 confirmado o sospechoso. La muestra deberá ser tomada a las 24 horas de edad, de preferencia. Si la madre es positiva y el niño es negativo en la primera prueba, se puede repetir la muestra a las 48 horas.

Si el RN se encuentra asintomático y se considera que puede ser egresado en 24-48 horas no es necesario repetir la muestra.

El CDC de Atlanta, considera que la prioridad en unidades con dificultades para realizar muchas pruebas de diagnóstico debe darse a los niños con datos clínicos o bien en los que requerirán de cuidados en UCIN por tiempo prolongado.

En los casos de RN con estancia en domicilio después del nacimiento y presente datos de enfermedad respiratoria o sepsis tardía, se sugiere la toma de RT PCR, como parte indispensable del diagnóstico de su patología. La prueba de RT PCR en otros líquidos corporales (como puede ser en líquido amniótico, material fecal, etc.) debe considerarse como experimental.

La medición de anticuerpos séricos contra el virus SARS-CoV-2, no se puede considerar aún como un

elemento de diagnóstico, hasta donde conocemos en la actualidad la correlación con enfermedad y desarrollo de anticuerpos contra el virus, no es lineal, puede considerarse como errática y puede llevar a errores de interpretación, aún no se determina cuál de las técnicas de determinación de estos anticuerpos es adecuada y confiable.

Es necesario tomar en cuenta, que si existe retraso de, varios días, en obtener los resultados de las pruebas de RT PCR, para la práctica de atención diaria, se deben realizar la atención del RN y su madre como si fuesen positivos y mantener los cuidados y técnicas apropiadas para protección de diseminación de la enfermedad.

Por otro lado, en temporada en que el virus de influenza esté circulando en la comunidad, será necesario realizar la prueba de COVID-19 y la de influenza en todos los niños que se sospechen estas enfermedades, o presenten datos respiratorios inespecíficos.

En nuestra unidad médica, de acuerdo con las recomendaciones internacionales, consideramos que un paciente no es contagioso, después de 14 días de haberse diagnosticado la enfermedad, es posible que la prueba de control sea negativa antes; sin embargo, por seguridad, se ha considerado este tiempo como el adecuado, para integrar a los pacientes previamente positivos a las salas de cuidados generales.¹² Por otro lado, la persistencia de la prueba positiva después de 14 días, no parece estar relacionada con persistencia de la infectocontagiosidad.^{14,16-21}

Otra de las pruebas que se han extendido en su uso, por la facilidad de proceso, se refieren como pruebas rápidas, son la determinación de los anticuerpos contra el coronavirus. Esta determinación, puede ser para inmunoglobulinas IgG o IgM. Existen trabajos muy serios con relación a la utilidad de estas determinaciones, que sería con fines solamente epidemiológicos, como conocer la prevalencia de contagio en el perso-

nal de una unidad médica o comunidad, pero no son útiles para fines de diagnóstico de un caso de sospecha de COVID-19, ya que la elevación identificable de los anticuerpos se da después de la segunda a tercera semana de la enfermedad, tiempo en el que los datos clínicos ya se han resuelto. Tampoco sabemos con precisión de la importancia de estos anticuerpos para conocer el grado de inmunidad de cada persona.²²⁻²³

Es importante hacer correlaciones con el nivel de viremia y la cuantificación de los anticuerpos, así como el grado de repercusión de la enfermedad clínica.

En una revisión sistemática y meta-análisis de Lisboa y colaboradores, que incluyó 40 estudios y 29,842 pruebas, la de mayor sensibilidad fue inmunoensayo por quimioluminiscencia con el 97.8 % y la de menor sensibilidad el inmunoensayo de flujo lateral con el 66 %. La sensibilidad aumenta cuando las pruebas se realizan tres semanas o más después de iniciados los síntomas.²³

El ultrasonido de tórax, ha demostrado su efectividad para ayudar a evaluar a los pacientes con neumonía por COVID-19, en nuestros pacientes fue de gran utilidad, por lo que consideramos que es una buena herramienta ya que no implica la radiación de una tomografía; sin embargo, puede haber limitaciones, cuando existen pocas lesiones, profundas o por la habilidad del explorador.²⁴⁻²⁵

En cuanto a otras pruebas como dímero D y proteína C reactiva, no son hasta ahora de alta sensibilidad y especificidad, en adultos están más correlacionadas con enfermedad grave y probablemente como un mecanismo fisiopatogénico, implicando estados de trombosis anormales, en niños no se ha identificado esta asociación.²⁶

En los casos que reportamos encontramos elevación de dímero D en dos pacientes. En uno de ellos, con una hernia diafragmática congénita, con HPP grave,

se encontró alteraciones de coagulación muy diversas y el dímero D arriba de 30,000 mg/dL, nos orientó a buscar la infección por COVID-19, y el otro paciente que la tenía el dímero D en 2000 mg/dL, desarrolló un cuadro clínico moderado a leve.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

No existe ningún medicamento que demuestre modificar la evolución de la infección por COVID-19 en el RN, por lo que NO RECOMENDAMOS el uso de fármacos con este fin. Se sugiere dar el apoyo necesario cuando exista falla de algún órgano, como apoyo ventilatorio, oxígeno, uso de derivados de sangre o nutrición.

Cuidados en la reanimación neonatal de madres que se sospecha o se ha confirmado enfermedad por COVID-19

Se considera actualmente que la posibilidad de que el niño tenga transmisión vertical es muy poco probable; sin embargo, existe la posibilidad de transmisión por los aerosoles producidos por la madre, durante el trabajo de parto o la cesárea, además de siempre existe la posibilidad de que sea necesario intubación endotraqueal del RN, que también puede ser un riesgo de aerosoles y contagio, debe usarse los métodos de protección personal (MPP) completos, incluyendo cubrebocas N95, y máscara facial o lentes durante la atención inicial o reanimación del RN.^{12,27-30}

Manejo general

1. Si el niño se encuentra en condiciones adecuadas, se intentará mantener en conjunto con la madre para su cuidado durante su estancia en el hospital, evitando llevar al RN con el resto de niños que se encuentren en el cunero. El egreso de los pacientes será preferentemente con la madre y considerando los cuidados para disminuir el riesgo de contagio: separación del niño por lo menos 1.5 m de la madre, que esta man-

tenga protección con cubrebocas en forma permanente y lavado de manos frecuente o uso de alcohol gel al 70 % de concentración, antes del contacto con el RN. La alimentación más apropiada es con leche de la propia madre. El riesgo de contagio del RN se debe considerar bajo. Cuando la madre permanezca internada por condiciones clínicas, se planeará el egreso del RN con algún otro de los familiares, que sean legalmente responsables. Deben llevarse a cabo las mismas precauciones con los demás cuidadores del RN.

En un estudio observacional de cohorte en tres hospitales de Nueva York que incluyó a todos los RN hijos de madres COVID-19 positivo, se permitió el contacto piel con piel, la alimentación al pecho en sala de partos y el alojamiento conjunto cuando así lo permitían las condiciones del RN y su madre y guardando todas las medidas de higiene. De 1481 partos, 116 madres fueron COVID-19 positivo (18 %) y 120 RN con prueba negativa. De los cuales 106 se incluyeron en el seguimiento y 82 (68 %) lo completaron. Al día 5-7 y 14 todas las pruebas de RT-PCR fueron negativas y en el seguimiento al mes todos los bebés eran asintomáticos. La conclusión fue que la transmisión perinatal se puede prevenir si las medidas de higiene se siguen adecuadamente, el alojamiento conjunto y la alimentación directa al pecho son procedimientos seguros si se efectúa educación efectiva y estrategias de prevención al RN.³¹

2. En niños que nacen de madre con COVID-19 sospechoso o confirmado, o bien aquellos que fueron a su domicilio y por enfermedad, regresan al hospital y necesitan de cuidado hospitalario, deberán realizarse la prueba de RT PCR antes de su ingreso con los demás pacientes no infectados. Si no es posible que estén madre y RN juntos por las condiciones de la unidad hospitalaria, deberá considerarse un área específica para estos pacientes, hasta tener confirmación de la prueba de RT PCR. El personal que atiende a estos RN, deberá mantener los cuidados con el EPP, completo hasta estar seguros de que son negativos.

3. Para el egreso hospitalario del RN, que es asintomático o por mejoría no necesita cuidados en hospital, no es necesario tener una prueba de RT PCR negativa, si el paciente puede mantenerse en casa para sus cuidados, éste se egresará con las medidas de cuidados ya descritos de distancia adecuada del niño, cubrebocas para su atención y lavado de manos antes y después del contacto con el RN. Informando en forma adecuada a los padres los cuidados que se deben realizar.

4. En los RN que estando en su domicilio desarrollan datos de infección sistémica o sepsis es recomendable incluir la prueba de RT PCR para COVID-19, como parte del protocolo de investigación etiológica de la sepsis y mantener los cuidados de EPP, del personal que lo traía, se atiende como caso sospechoso hasta tener resultados de esta prueba.

5. Otros tratamientos. Hasta ahora no se ha identificado ningún tratamiento específico que sea útil en casos de infección por COVID-19, por lo que no se recomienda un tratamiento específico. Es necesario el apoyo general y de la enfermedad que presenta como comorbilidad, de acuerdo con cada caso. El motivo de permanencia en hospital dependerá de la enfermedad concomitante y sus complicaciones como son: la prematuridad, malformaciones, por mencionar algunas.

6. Ventilación de apoyo. En la experiencia de los diferentes casos que hemos asistido en nuestro Instituto, las manifestaciones de COVID en el RN son muy leves y de breve evolución. Hemos tenido un caso con neumonía intersticial, que requirió de asistencia mecánica a la ventilación, en el resto con apoyo de oxígeno con puntas nasales o CPAP por uno a tres días, deberá evitarse el uso de puntas de alto flujo como tratamiento de apoyo ventilatorio, por ser este tratamiento, generador de mayor cantidad de partículas en aerosol que los demás métodos de terapia respiratoria. Asimismo se debe evitar el uso de medicamentos en nebulizadores ya que también son productoras de mayor

cantidad de aerosoles del paciente. Cuando se usen dispositivos de apoyo a ventilación se debe usar filtros con capacidad de atrapar bacterias y virus en la rama espiratoria de los equipos.

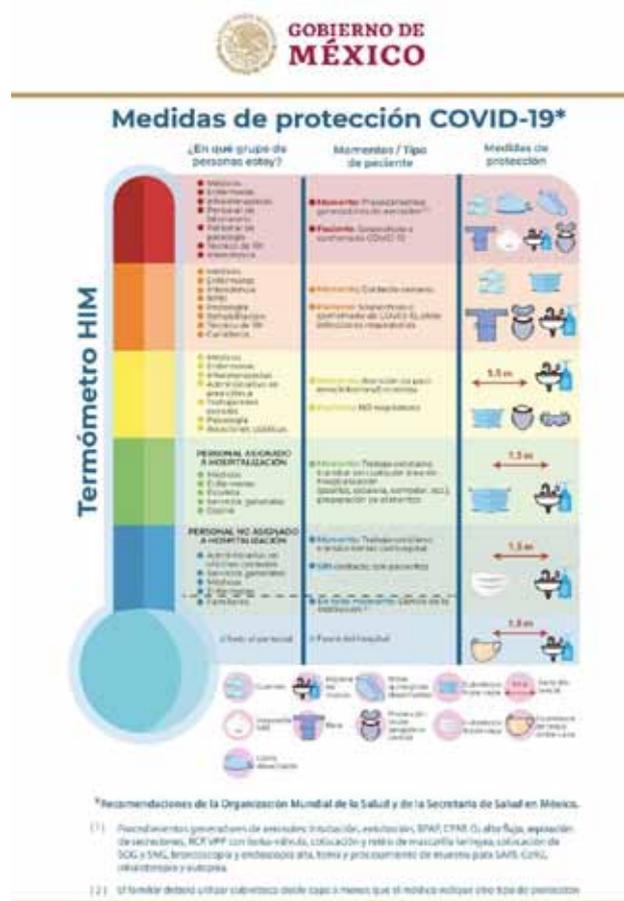
7. Otros. No se ha demostrado beneficio con uso de antimicrobianos, antiparasitarios o heparina en los recién nacidos, por lo que no se considera útil estos tratamientos y deberían usarse solo como un protocolo de investigación de la propia institución o en conjunto con otros grupos, siempre que sea evaluable en forma estricta por un comité de investigación y/o por los expertos en Infectología, Terapia Intensiva y Neumología.¹²

En ningún paciente de nuestra serie de casos se utilizaron antivirales, heparina ni otros fármacos. Los antibióticos se usaron en un solo caso en el que no se podría diferenciar de una infección grave, como fue el paciente con HDC, con HPP muy grave. En el caso que requirió de asistencia mecánica a la ventilación por su neumonía por COVID-19, no se consideró como infección bacteriana y no se emplearon antimicrobianos.

PREVENCIÓN

Equipo de Protección Personal (EPP)

Una forma importante de atención de pacientes con COVID es la protección del mismo personal que da los cuidados en salud. Los recursos humanos como enfermeras, médicos, técnicos, camilleros, trabajadoras sociales y personal administrativo en unidades médicas, son indispensable, ya que sin su trabajo no podría seguirse atendiendo a pacientes con infección por COVID. Los elementos necesarios para tener una barrera a los posibles medios de transmisión del virus SARS CoV-2, se considera como EPP. Existe una gran variedad de elementos que se requiere usar dependiendo del posible contagio. Por el alto costo de estos recursos es necesario hacer un uso adecuado y razonable de los dispositivos.



F25 Termómetro de clasificación del tipo de equipo de protección personal que se requiere, según tipo de personal, actividad y riesgo.

Los equipos de protección personal por ser limitados, deben optimizarse, usar solo los necesarios de acuerdo con el tipo de pacientes y maniobras realizadas, que expongan al personal a posibilidad de contagio. Se ha adaptado el termómetro de protección personal que se elaboró en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y que la Secretaría de Salud ha integrado en sus manuales de atención. En la Figura 25, se expresa el tipo de personal de atención, la actividad que desarrolla y el equipo. En

el esquema se trata de considerar a todo el personal que está involucrado en la atención directa o indirecta de pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha de COVID-19.

En RN con diagnóstico de infección por SARS CoV-2, se recomienda mantenerlos en incubadora cerrada, tratar de evitar las maniobras donde se producen aerosoles, uso de mecanismos de barrera para disminuir la diseminación, como son filtros EPA para ventiladores, sistemas de ventilación no invasiva, máscaras faciales, caja de acrílico, careta y googles para intubar o hacer aspiración de vía aérea. El aislamiento de los casos de sospecha, debe incluir un espacio físico específico que permita mantener una distancia apropiada entre pacientes, instalaciones de gases medicinales, conexiones eléctricas, monitorización, posibilidad de usar equipos de rayos Rx portátiles y ultrasonido mientras se identifica la posible infección. El área específica debe tener una separación estructural de las otras salas de atención de los otros pacientes sin infección.

El área asignado a pacientes con infección por COVID-19, debe contar con espacio suficiente donde se pueda colocar en forma correcta el EPP del personal de salud y familiares, así como claramente definido un espacio independiente, para el retiro de este equipo, así como disposición de estos desechos que deben considerarse como potencialmente contaminados. Esta área de retiro del EPP y de desechos de material que sale de las salas de pacientes con COVID-19, deben ser bien identificadas, con carteles que indiquen el riesgo de permanecer en estos sitios.

Cuando sea posible, se puede enviar al RN a su domicilio para sus cuidados generales si la condición clínica así lo permite, en los casos que deban permanecer internados es necesario definir el estado de infección del niño por medio de una prueba de RT PCR, para mantener los cuidados de sospechosos hasta tener los resultados de la prueba.³²⁻³³

Cuidado que debe procurarse al personal de salud

- Estar pendientes de síntomas de enfermedad respiratoria o de otro tipo que se presenten entre los diferentes personajes que entran en la atención de los pacientes con COVID-19.
- Separación de funciones asistenciales del personal de salud, en cuanto se detecte, fiebre o algún otro sintoma sugestivo de COVID-19.
- Evitar las reuniones, académicas, sociales y de trabajo aglomerados entre el personal.
- Dar las facilidades para suspensión temporal, laboral de trabajadores de la salud, aún sin completar sus trámites administrativos.
- Mantener una campaña permanente de educación al personal de salud en el tema de COVID-19, así como de lavado de manos y de uso de EPP.
- Facilitar la realización de pruebas de hisopado nasofaríngeo para RT PCR en los casos de sospechosos o de contactos.
- Al personal con factores de riesgo de infección grave por COVID-19, se le debe tratar de mantener fuera del hospital o con funciones que no tengan contacto directo con enfermos de COVID-19 y/o los familiares de estos pacientes.³³

Manejo de la familia

- a) La atención de los niños debe considerarse con en base el paciente y su familia, en ningún caso es recomendable la separación de la madre del RN.
- b) Si la situación clínica de la madre y del RN lo permiten, se pueden mantener los cuidados necesarios para cada uno en un mismo sitio, para poder estar en contacto físico y ser alimentados con leche de la propia madre.
- c) En los casos que esto no sea posible, se puede tratar de alimentar al pequeño con leche de la madre previamente extraída.

- d) Si el RN se encuentra hospitalizado en una sala de pacientes con sospecha o enfermedad demostrada por COVID-19, se puede permitir el paso de la madre, si así lo solicita ella, para visitar y participar en los cuidados del niño, ofreciendo previamente información de los riesgos de adquirir la enfermedad. Proporcionándole para ello el EPP adecuado. No es posible, ni deseable, en la mayoría de los centros hospitalarios, permitir el paso a más de un familiar a estas salas de pacientes con COVID-19.
- e) Por ser espacios no bien diseñados para el objetivo de atención de pacientes con COVID-19, estas salas deberán adaptarse en cada unidad médica para una atención adecuada y que evite los riesgos de diseminación de esta infección. Por esto, aunque deseable, el paso de la visita familiar, si no se cuenta con espacio suficiente, se puede intentar otro tipo de comunicación con la familia, mediante fotografías, videograbaciones y otros medios audiovisuales.
- f) La visita diaria de los padres con sus hijos, SIN infección por COVID-19, deberá ser los más apropiada de acuerdo con cada unidad, no es recomendable suspender la visita familiar en ningún caso. Los accesos al hospital y las salas de atención médica deben estar bien diferenciadas e independientes para evitar diseminación de la infección.
- g) En la visita familiar deben tomarse medidas como restricción del número de personas que ingresan, horarios específicos, uso de cubrebocas y caretas obligatorio, aseo de manos frecuente, antes de entrar a los cueros y al retirarse, todo con el fin de disminuir los posibles contagios de personas asintomáticas, que ingresan a la visita.
- h) Es muy importante estar pendientes de las condiciones anímicas de la familia, por moti-

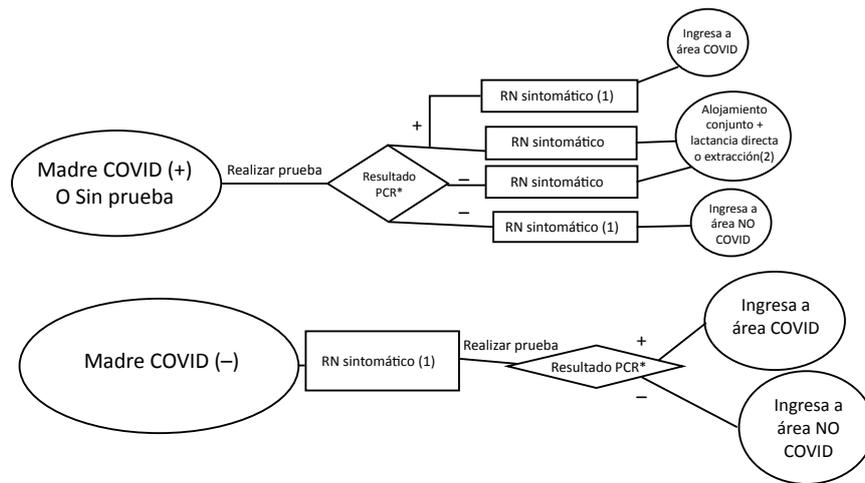
vos de la separación, sentimientos de culpa por infección por COVID-19 o por la pérdida de algún miembro de la familia.³⁴⁻³⁵

CONCLUSIONES

Las infecciones por COVID-19 en el recién nacido por lo general son poco sintomáticas, de corta duración y no ponen en riesgo la vida del niño. Pero sí debe considerarse la posibilidad de transmisión a otros niños o al personal de atención a la salud que pueden sufrir infecciones más graves. Las medidas más útiles demostradas en todo el mundo para evitar la diseminación de la infección son: el lavado de manos adecuado en los cinco tiempos que describe la OMS, una distancia adecuada, uso apropiado de EPP dependiendo de cada caso, el reporte a las autoridades hospitalarias y sanitarias de la comunidad.

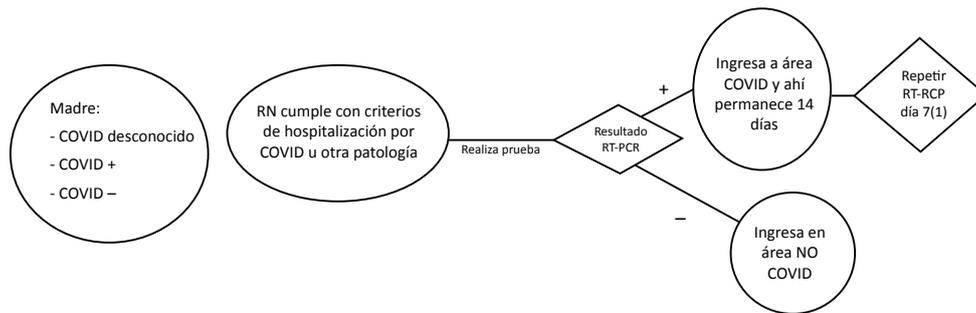
Las pruebas de detección de la enfermedad RT PCR, deben realizarse en todos los RN con sospecha de esta infección y de ser posible de los contactos. Los cuidados en la atención y las decisiones de egresarlo de la unidad hospitalaria no deberían estar condicionados a los resultados de esta prueba, ya que en algunas zonas del país con mala comunicación, no se tendrán resultados en tiempos razonablemente cortos. Los cuidados del RN en que no se conozca su condición de infección por COVID-19 y esté sintomático o sospechoso debe darse como si fuese positivo hasta poder egresarlo o tener resultados de sus pruebas de RT PCR.

En las Figuras 26 y 27 se hace una propuesta de algoritmo para atención de los RN, según se trate de una unidad médica con Obstetricia y nacimientos o se trate de una unidad médica de referencia.



F26 Atención del recién nacido en hospital con toco-cirugía

Fuente: Departamento de Neonatología y Departamento de Epidemiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez



F27 Algoritmo a seguir con paciente recién nacido trasladado a hospital de referencia

Fuente: Departamento de Neonatología y Departamento de Epidemiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez

REFERENCIAS

- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020; 94:e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
- Harcourt J, Tamin A, Lu X, Kamili S, Sakthivel SK, Murray J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Patient with Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1266-1273. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200516>
- Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192(24):E647-E650. doi: 10.1503/cmaj.200821Zamaniyan M
- Ebadi A, Aghajanpoor S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn.* 2020;10.1002/pd.5713. doi: 10.1002/pd.5713.
- Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100145. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100145.

6. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11:(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6
7. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;S0002-9378(20)30823-1. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049.
8. Martins-Filho PR. To breastfeed or not to breastfeed? Lack of evidence on the presence of SARS-CoV-2 in breast milk of pregnant women with COVID-19. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e59;https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.59.
9. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 ;395(10226):809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
10. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA.* 2020;323:(18):1788-891789. doi: 10.1001/jama.2020.4868
11. Shah P, Diambomba Y, Acharya G, Morris S, Bitnum A. Special editorial. Classification system and case definition for SarsCov 2 infection in pregnant women, fetus and neonates. *AOGS.* 2020;99: 565-8568. DOI: 10.1111/aogs.13870
12. United States of America, Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR. / August 14, 2020; / Vol. 69: / No. 32 1081. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html.
13. Han MS, Choi EH, Chang SH, Jin BL, Lee EJ, Kim BN et al. Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr.* 2020;Pediatr2020:e203988. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.3988
14. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174:(7):722-725. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
15. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020 ;382:(17):1663-651665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
16. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:(6):689-96696. doi:10.1016/S1473-3099(20)30198-5
17. Dong Y, Mo X, Hu Y y col. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020; 145: (6): e20200702.
18. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond).* 2020 ;52:(6):427-9429. doi: 10.1080/23744235.2020.1747634.
19. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179:(7):1029-461046. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7.
20. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020; 323: (14):1335. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344
21. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382:(12):1177-91179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
22. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:(7809):465-9469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
23. LisboaBastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. COVID-19 antibody testing. Diagnostic accuracy of three serological tests. Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370: m 2516. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2516)
24. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296:(2):E32-E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
25. Sofia S, Boccataonda A, Montanari M, Spampinato M, D'ardes D, Cocco G, et al. Thoracic ultrasound and SARS-COVID-19: a pictorial essay. *J Ultrasound.* 2020;23:(2):217-21221. doi: 10.1007/s40477-020-00458-7
26. Breakey N, Escher R. D dimer and mortality in COVID-19: a self-fulfilling prophecy or a pathophysiology clue? *Swiss Med Wkly* 2020; 150: w20293. doi: 10.4414/smw.2020.20293
27. Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido En relación con la infección por SARS CoV2. Versión 6.2. https://www.seneo.es/index.php/bibliografia-covid-seneo
28. Interim guidance on breastfeeding for a mother confirmed or under investigation for COVID 19, CDC. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html
29. Davanzo R, Mosca F. Il neonato di madre IL NEONATO DI MADRE COVID-19: Indicazioni dalla Società Italiana di Neonatologia INDICAZIONI DALLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEONATOLOGIA. *Medico e Bambino Pagine Elettroniche* 2020;23(4):79-86 https://www.medicoebambino.com/?id=IPS2004_10.html

30. van Kampen J, van de Vijver D, Fraaij P, Haagmans B, Lamers M, Okba N, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. (Preprint) Medrxiv. 2020. Available at:<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.20125310v1external icon>
31. Salvatore CM, Han JH, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:721-27. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30235-2)
32. Li Na, Wang X, Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA Shedding: Not a Rare Phenomenon. *J Med Virol*. 2020;Viro2020:10.1002/jmv.25952. doi: 10.1002/jmv.25952.
33. Liu WD, Chang SY, Wang JT, Tsai MJ, Hung CC, Hsu CL, et al. Prolonged Virus Shedding Even After Seroconversion in a Patient With COVID-19. *J Infect*. 2020 Apr 10;S0163-4453(20)30190-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.063
34. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. MMWR / August 10, 2020 Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
35. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR / June 28, 2020. Interim Guidance for Implementing Home Care of People Not Requiring Hospitalization for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-home-care.html>

Capítulo 8. Impacto de la investigación con modelo animal en el pulmón neonatal

Dr. Daniel Mota Rojas

Dr. Julio Martínez Burnes

Dra. Dina Villanueva García

INTRODUCCIÓN

Los trastornos respiratorios neonatales representan la mayoría de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos en el periodo neonatal inmediato. Los recién nacidos (RN) con dificultad respiratoria deben ser evaluados con prontitud y precisión, en ocasiones, la dificultad respiratoria neonatal pone en peligro la vida y requiere una intervención inmediata. Las causas de la dificultad respiratoria en el recién nacido son numerosas y se deben a procesos pulmonares o no pulmonares. La estabilización inicial del recién nacido, mediante el manejo de las vías respiratorias, la respiración y la circulación, tienen prioridad. Por lo que los protocolos de manejo y tratamiento de los diferentes trastornos respiratorios del neonato son de suma importancia. Dentro de los trastornos respiratorios más importantes se incluye la Displasia Broncopulmonar (DBP), Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) y Síndrome de Aspiración de Meconio (SAM) que pueden complicarse con Hipertensión Arterial Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN).

Al tratarse de problemas de frecuente presentación, con alta morbilidad y mortalidad en humanos, es vital desarrollar estudios en modelos animales para posteriormente extrapolarlos a medicina humana. Existen diferentes modelos animales que se han usado en la investigación del pulmón del neonato y que ofrecen ventajas y limitaciones. Los modelos dependen del tipo de trastorno respiratorio, edad a la que se presentan, la fisiopatología y las ventajas que la especie ofrece. Por lo que hay modelos murinos con ventajas de ser reproducibles, con accesibilidad, menor costo, lo que hace que sean muy utilizados para ciertas enfermedades, mientras que modelos de especies más grandes como ovinos o lechones ofrecen ma-

yores ventajas de manejo para estudios de causas mecánicas y obstructivas. Por lo tanto, los modelos animales se vuelven esenciales para el entendimiento de la fisiopatología de las diferentes alteraciones respiratorias del neonato. Sin embargo, existen retos por resolver como el que hay desórdenes en los RN pretérmino expuestos a diferentes estímulos *in utero* y los modelos animales son en animales normales. Otro reto es que la mayoría de los modelos se desarrollan en animales jóvenes o adultos, por la facilidad de inoculación o manejo, cuando los desórdenes mencionados se presentan desde la vida fetal o neonatal.

Las terapias dirigidas a vías específicas que son efectivas en modelos animales son más difíciles de extrapolar en una terapia segura y efectiva en recién nacidos prematuros (RNP) debido a las limitaciones de la investigación clínica en esta población. Sin embargo, los modelos animales han tenido y tendrán un papel fundamental en el perfeccionamiento de nuestra comprensión de la fisiopatología de la lesión y reparación pulmonar en el futuro. Las estrategias de investigación deben incluir modelos más complejos y controlados, con lesiones pulmonares fetales y/o neonatales múltiples y secuenciales, que faciliten su aplicación al bienestar del neonato. El objetivo de este capítulo es describir los hallazgos científicos del modelo animal en síndromes que afectan el pulmón del recién nacido, con énfasis en afecciones como: HPPN, DBP, SDR y SAM.

Hipertensión arterial pulmonar persistente neonatal. Hallazgos recientes en modelo animal

La hipertensión arterial pulmonar persistente neonatal, es un síndrome con alteración de la transición

vascular de la circulación fetal a la neonatal. Se define como la dificultad para que se lleve a cabo una relajación vascular pulmonar normal al nacimiento o poco tiempo después del mismo que puede estar relacionada con disfunción ventricular derecha.¹

La HPPN es una enfermedad multifactorial que incrementa la mortalidad en el neonato como consecuencia de insuficiencia cardíaca.² En humanos se define como la presión arterial pulmonar por arriba de 25 mm/Hg en descanso.³ Es una condición que se desarrolla en el 12 al 39 % de los RNP que hayan presentado displasia broncopulmonar⁴⁻⁷ y con un alto porcentaje de mortalidad que va del 30 al 48 %.⁸ La hipertensión pulmonar asociada con la insuficiencia cardíaca derecha es una complicación frecuente de la displasia broncopulmonar en RNP. Su fisiopatología incluye disminución de los vasos sanguíneos pulmonares, disfunción de las células endoteliales, incremento en la remodelación de las arterias pulmonares⁹ y al estar asociada con DBP, involucra alteraciones de la serotonina.^{10,11}

Los términos hipertensión pulmonar neonatal e hipertensión arterial pulmonar persistente neonatal se han usado indistintamente, aunque en neonatología humana se utiliza con mayor frecuencia HPPN, para describir a un RN con cianosis en los primeros días de vida en ausencia de una lesión cardíaca congénita estructural o de hemoglobinopatía. La hipertensión pulmonar en el neonato puede ser primaria (idiopática) o secundaria a enfermedad del parénquima pulmonar (síndrome de aspiración de meconio, deficiencia de factor tensioactivo o displasia alveolocapilar), hipoplasia pulmonar grave, policitemia, hipoglucemia, sepsis o ingestión materna de inhibidores de las prostaglandinas.²

Al tratarse de un problema de frecuente presentación, con alta morbilidad y mortalidad en humanos, se torna sumamente importante desarrollar estudios en modelos animales para posteriormente extrapolarlos a me-

dicina humana. La presente revisión busca agrupar la información concerniente a la HPPN, su prevención y fisiopatología, tanto en humanos, como en modelos animales, para comprender su desarrollo y sus posibles tratamientos.

TRATAMIENTOS Y HALLAZGOS DE LA HPPN EN MODELOS ANIMALES

En la actualidad, los tratamientos farmacológicos son una recomendación frecuente para la mayoría de las causas de hipertensión arterial pulmonar neonatal.² El óxido nítrico inhalado (ONi) y el sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa-5 que condiciona un incremento del ONi), son los tratamientos más frecuentemente utilizados cuando se presenta HPPN.³ Desafortunadamente, el 30 % de los recién nacidos con HPNN no responden al ONi. Sin embargo, se emplean diversos tratamientos. (Ver capítulo 6, subtema Estrategias actuales en Hipertensión arterial pulmonar neonatal). Estudios no controlados sobre el uso de sildenafil en neonatos han informado una mejoría en la resistencia vascular pulmonar y una mayor supervivencia. La evidencia demuestra que el tratamiento con sildenafil redujo significativamente la mortalidad en comparación con el placebo. Sin embargo, cuando este fármaco se utilizó como terapia adyuvante, no se observó una disminución de la mortalidad en los RNs con HPPN.² En cerdos, se ha visto que el PDNO (1,2-propandiol mono-orgánico Nitrites) de manera intravenosa, es un potente vasodilatador que ayuda a contrarrestar la hipertensión pulmonar (HP).³

En un estudio realizado por Menon y colaboradores⁶ en ratones, se les mantuvo en un estado de hiperoxia durante 14 días y por medio de morfometría, pruebas de expresión de los genes y las proteínas y ecocardiografía, se determinó el aumento de la inflamación, el estrés oxidativo y el desarrollo de hipertensión pulmonar, los cuales se vieron disminuidos al proporcionarles

a los ratones endotelio ERK2 (*extracellular signal-regulated kinases*) y con esto, mitigaron la incidencia de la DBP y la HP en los ratones neonatos.⁶

En los neonatos, las cuentas elevadas en las plaquetas pueden ayudar a predecir la predisposición de DBP moderada y grave, que comúnmente se encuentra asociada con la HPPN.¹² Recordemos que las plaquetas son pequeñas células anucleadas derivadas de los megacariocitos y que son esenciales para llevar a cabo la homeostasis. Del mismo modo, son mediadores de la regulación de la inmunidad, de la inflamación vascular y de la cicatrización de heridas.¹³

En otro experimento realizado con ratones, Menon y colaboradores⁶ concluyeron que la administración de Adrenomedullin (péptido presente en altas concentraciones en los órganos altamente vascularizados) ayuda a modular la iniciación de las lesiones pulmonares, al contrarrestar la hiperoxia que provoca la DBP e HP al promover la angiogénesis pulmonar en infantes.⁶

Por otro lado, Delaney *et al.*¹⁰ evaluaron la importancia del superóxido dismutasa extracelular (EC-SOD) en ratones, concluyendo que ayuda a disminuir la densidad de los vasos y aumenta el desarrollo muscular del endotelio vascular.

CONSIDERACIONES FINALES

La presentación de la HPPN es multifactorial, además, incrementa la mortalidad en el neonato como consecuencia de insuficiencia cardíaca. Al ser una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad en recién nacidos, se busca a toda costa, desarrollar modelos anatómicos que posteriormente puedan generar investigaciones aplicables en humanos, ya que en diversos artículos mencionan que, en los modelos animales se encuentran hallazgos favorables, pero al ser trasladados a medicina humana, no se encuentran los mismos resultados.

Existe gran diversidad de tratamientos para contrarrestar la HPPN. Sin embargo, la evidencia aún es insuficiente para establecer conclusiones sobre la eficacia de los vasodilatadores, tales como ONi y sildenafil, comparados con otros fármacos para el tratamiento de la HPPN. Se requieren nuevos estudios, con una mejor calidad metodológica y a largo plazo, ya que se desconoce el efecto del uso por tiempo prolongado de los tratamientos sugeridos por los diversos autores consultados.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR. HALLAZGOS RECIENTES EN EL MODELO ANIMAL

El pulmón es el órgano clave en el intercambio gaseoso en mamíferos, ya que se encarga del transporte de oxígeno del aire inspirado hacia la circulación y del dióxido de carbono hacia afuera del organismo.¹⁴ Cuando hay lesiones en los pulmones, dicho intercambio gaseoso no es el adecuado, como sucede en el caso de la DBP.¹⁵

La displasia broncopulmonar, es una enfermedad pulmonar crónica, que se presenta comúnmente en RNP, a pesar de los avances en cuidados intensivos en neonatos. Se trata de un proceso complejo y multifactorial, que afecta el crecimiento alveolar y el desarrollo vascular de los pulmones de los RNP.¹⁶ Esta enfermedad, además puede causar consecuencias impredecibles en la familia y en la sociedad, ya que se trata de un padecimiento que trae a largo plazo un pronóstico reservado para los RNP. Por ello, su patogénesis y los métodos de prevención son hoy en día, uno de los temas con mayor interés en la investigación actual y el hecho de establecer un modelo animal adecuado para su estudio, es la clave para su investigación.¹⁷

La regulación del tono vascular pulmonar se ve gravemente afectada en DBP por una superficie vascular reducida, mecanismos de reparación inmaduros, varias

citocinas inflamatorias y la presencia de sobrecarga de volumen cuando hay un conducto arterioso permeable concomitante. En el RNP de muy bajo peso durante las etapas canalicular y sacular pulmonar, parece interrumpirse la programación del desarrollo normal alveolar y vascular, dando como resultado la Nueva DBP, caracterizada por la simplificación alveolar, los capilares dismórficos y aumento de las células del músculo liso vascular y de las vías respiratorias. Se observa, depósito anormal de los componentes de la matriz extracelular (por ejemplo, elastina y colágeno) y acumulación de líquido intersticial.¹⁸

Los animales al nacer generalmente no presentan alteraciones en sus pulmones, en cambio, los pulmones de los humanos RN se encuentran expuestos a procesos inflamatorios intrauterinos, anomalías del desarrollo, administración prenatal de esteroides y el aún escaso conocimiento que se tiene de los efectos que surgen cuando hay partos prematuros en humanos. Por todo lo anterior, los modelos animales han sido esenciales para definir y explicar los mediadores fenotípicos que pueden llegar a desencadenar displasia broncopulmonar.¹⁹

En esta sección se pretende integrar los hallazgos científicos generados en humanos y en animales, para comprender el desarrollo y presentación de la DBP, y definir cuál pudiera ser el mejor modelo animal que pueda ser usado para realizar estudios que sean aplicables en medicina humana.

MODELOS ANIMALES USADOS PARA EL ESTUDIO DE LA DBP

A lo largo de la historia de la investigación realizada en modelos animales, se han utilizado, tanto modelos animales de gran tamaño (babuinos y ovejas), como modelos animales de tamaño pequeño (ratones y ratas). Los de gran tamaño aportan la oportunidad de realizar estudios fisiológicos que involucran la patogé-

nesis de las enfermedades en neonatos prematuros. Por otro lado, los modelos animales de tamaño pequeño proporcionan la oportunidad de manipularlos molecular o genéticamente para revelar los mecanismos que causan impacto en los pulmones inmaduros de las crías recién nacidas.²⁰

Dentro de los modelos animales más empleados en la investigación de la DPB podemos citar a los ratones,¹⁹ ratas,²¹ conejos,²² ovejas,²³ cerdos pretérmino,²⁴ primates no humanos²⁵ y babuinos.²⁶

Mientras que los ratones y las ratas a término se emplean en la investigación básica de los mecanismos de enfermedades específicas,²⁷ los babuinos y cerdos prematuros dan una noción de las aplicaciones clínicas y al parecer los conejos pudieran ser los modelos animales más útiles, debido a que pueden emplearse en ambos sentidos^{22,28} además de que su tamaño es mediano y esto facilita mucho su manejo en muchas de las investigaciones y disminuir los costos.²⁵

Tanto las ratas como los ratones son animales muy pequeños al momento del nacimiento, lo cual representa una enorme dificultad para intubarlos o para la administración de medicamentos intravenosos (por lo que se les aplican comúnmente de manera intraperitoneal) y esto los hace modelos animales no adecuados para todos los estudios.²⁹

Los cerdos de pretérmino exhiben una ventilación inadecuada, junto con riesgos clínicos comparables con el desarrollo del SDR, por ello, los modelos de las ovejas y los primates no humanos representan una alternativa.²⁵

Por otro lado, los babuinos han sido modelos animales utilizados a partir de 1980,³⁰ en la investigación de enfermedades infecciosas, cardiovasculares, obesidad, hipertensión, entre otras, ya que las etapas del desarrollo intrauterino de los pulmones, cerebro, riñones y adrenales son muy similares en ellos y en

los fetos de humano. Sin embargo, los primates no humanos tienen altos costos económicos de manejo, además de que, por cuestiones éticas, se ha descontinuado su uso como modelos animales para estudio de la DBP.²⁶

Debido a los rápidos avances de la tecnología, los estudios *in vitro* son más utilizados, por cuestiones éticas, en la actualidad no es posible realizar experimentos en animales totalmente sanos, sin alguna justificación de peso.³²

TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR DBP: HALLAZGOS RECIENTES

Algunos de los tratamientos recientes que se han empleado para ayudar a contrarrestar la DBP son: la terapia de reemplazo con células madre, intervenciones pulmonares tempranas con la aplicación de surfactante, la ventilación nasal de alta frecuencia y la terapia con surfactante unida a antioxidantes, medicamentos antiinflamatorios²⁶ y la administración de óxido nítrico.³³⁻³⁵ Sin embargo, en una revisión hecha por Jobe,¹⁹ se concluyó que, de 47 estudios realizados con diversas terapias con medicamentos, tan solo ocho mostraron beneficios con cinco de los agentes utilizados: vitamina A, cafeína, dexametasona, inositol y claritromicina.

Es lógico pensar que los antioxidantes puedan ser de ayuda al ser suplementados en RNP, debido a que las enzimas antioxidantes disminuyen cuando hay nacimientos de pretérmino.³⁶ Se ha visto que la vitamina A puede tener efectos antioxidantes al mejorar el crecimiento de los capilares de septos y alvéolos en corderos prematuros que han tenido que ser ventilados, además, modula el metabolismo de la elastina y el desarrollo de los factores del crecimiento vascular.³⁷ En un estudio realizado por Endesfelder y colaboradores,³⁸ se observó que, además de los antagonistas de

los receptores de adenosina, la cafeína demostró ser un potente antioxidante que ayuda a modular la hiperoxia inducida por el estrés oxidativo que se presenta en la DBP, del mismo modo, notaron que los radicales libres producidos por el estrés oxidativo, parecen ser el mecanismo biológico que desencadena las enfermedades del RN.³⁸

De acuerdo con Roberts y Dalziel,³⁹ la administración prenatal de esteroides disminuye la incidencia y gravedad del SDR y también la mortalidad en RNP; sin embargo, esto no disminuye la incidencia de DBP.

En cuanto al tratamiento con ONi, en diversos estudios se ha observado que ayuda a disminuir la hipertensión y mejora el crecimiento pulmonar en ratas recién nacidas que sufrieron hipoxia^{34,35} y en ovejas se ha observado en aquellas que han requerido ventilación mecánica. La administración de ONi ha disminuido la acumulación de neutrófilos y con ello el edema pulmonar.³³ En un estudio realizado en ovejas de pretérmino por Albertine,²³ se les administró ONi (5-15 ppm) continuamente, al final de esas 3 semanas el conteo radial alveolar y la densidad de la superficie capilar fueron mayores con respecto a las ovejas que no recibieron dicha inhalación. Por el contrario, en humanos no se ha visto que la administración de ONi presente beneficios significativos en la prevención de DBP en niños prematuros.⁴⁰

El inositol no ha recibido mucha atención en los modelos animales experimentales de DBP y la claritromicina administrada por sí sola ha demostrado ser poco efectiva para contrarrestar la toxicidad por oxígeno en la maduración posnatal de las ratas.⁴¹ Sin embargo, a pesar de que muchos de los tratamientos utilizados en modelos animales en roedores a término, ovejas prematuras y primates, han sido enfocados en disminuir algunas células inflamatorias o en disminuir el daño causado por la ventilación asistida y han proporcionado beneficios en animales, al ser probados clínicamente en humanos no han mostrado los mismos resultados.¹⁹

CONSIDERACIONES FINALES

Es importante continuar con la investigación de las causas, la fisiopatogenia, así como los métodos para prevenir y tratar la DBP. Del mismo modo, establecer un modelo animal que se adapte y que se asemeje al humano, es vital para poder aplicar exitosamente los hallazgos y tratamientos que se ha visto que en animales ayudan a mejorar esta situación. Se puede decir, de acuerdo con lo consultado, que algunos animales pudieran ser mejores modelos que otros para el estudio de determinadas lesiones, por ejemplo, los ratones y las ratas de término se emplean en la investigación básica de los mecanismos de enfermedades específicas, los babuinos y corderos prematuros dan una noción de las aplicaciones clínicas y al parecer los conejos pudieran ser los modelos animales más útiles, tanto para entender el desarrollo de la enfermedad, como para estudiar las aplicaciones clínicas de los tratamientos. Pero si hablamos de costos, ética, tiempo y disponibilidad, los ratones siguen siendo el modelo animal más utilizado para el estudio de la DBP. Sin embargo, hasta el momento, en los estudios realizados se ha visto que, en la mayoría de los casos, los tratamientos que ayudan a disminuir la incidencia de DBP en modelos animales y en humanos no han dado resultados prometedores, ya que pueden ayudar a disminuir la mortalidad de los niños prematuros, pero no ayudan a disminuir la tasa de presentación de DBP y todas las complicaciones que, a la larga este padecimiento conlleva.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA POR DEFICIENCIA DE SURFACTANTE EN MODELO ANIMAL

El SDR, anteriormente llamado *enfermedad de membranas hialinas*⁴², surge cuando hay un déficit transitorio de surfactante, ya sea por disminución de la síntesis, por alteraciones cualitativas o por su inacti-

vación. Pero ¿cómo es que la ausencia o disminución de surfactante ocasiona SDR? Al haber una pérdida de la función tensoactiva se produce colapso alveolar y con ello, se dificulta la ventilación y se altera la relación existente entre la ventilación y la perfusión.⁴³ El pulmón se hace más rígido y tiende rápidamente a colapsarse, aumentando el trabajo y el esfuerzo respiratorio, lo que dificulta la ventilación y el intercambio gaseoso. Se observa inicialmente cianosis por hipoxemia y se retiene CO₂ por hipoventilación alveolar. En este punto, se producen en el pulmón microatelectasias, edema, congestión vascular y lesión del epitelio respiratorio, sobre todo en los bronquiolos terminales. Hay una disminución de la distensibilidad pulmonar, lo que aumenta el trabajo respiratorio, el diafragma y los músculos intercostales se fatigan y esto conlleva a retención de CO₂ y acidosis respiratoria.⁴⁴

En la actualidad, el SDR continúa siendo un problema significativo para los RNP, a pesar de que, con el paso de los años, su abordaje ha ayudado a incrementar la supervivencia de los RNs más pequeños, aún se presentan en algunos centros hospitalarios tasas inaceptables de DBP, en parte debido a que se ha reducido el uso posnatal de esteroides.⁴⁵ Se trata de un padecimiento que genera mucha preocupación en el ámbito de medicina humana, ya que, hablando en cifras, el SDR constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños de menos de 1 año de edad.⁴⁶ Además, el 80 % de los RNP de 28 semanas de gestación (SG) y el 90 % de 24 SG, desarrollan SDR⁴⁷, y se ha visto hasta un 40 % de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos.⁴⁸ Aunado a esto, un alto porcentaje de los RNs afectados con SDR (5-25 %) desarrollará enfermedad pulmonar crónica o DBP.⁴⁹ Por ello, el uso tanto de progesterona,⁵⁰ como de cercclajes cervicales (traqueoplastia)⁵¹ para prevenir nacimientos prematuros y uso de esteroides prenatal⁵² así como surfactante de manera profiláctica, se utiliza para minimizar la probabilidad de desarrollar SDR y posteriormente DBP.^{47,53}

Al tratarse de un problema de frecuente presentación, con alta morbilidad y mortalidad en humanos, se ha considerado sumamente importante desarrollar estudios en modelos animales para posteriormente extrapolarlos a los humanos. En este apartado se mencionan los hallazgos científicos generados en humanos y en animales, para comprender el desarrollo del SDR y su posible tratamiento preventivo y curativo.

ETIOLOGÍA DEL SDR, BASADA EN MODELOS ANIMALES

La evidencia epidemiológica, clínica y bioquímica sugiere que la etiología del SDR es multifactorial, con un importante componente genético, aunque también se puede atribuir a la toxicidad por exceso de oxígeno, barotrauma, inmadurez en el desarrollo y deficiencias en la madre durante la gestación.⁴⁹ La importancia de la proteína del surfactante B (SP-B) está claramente ejemplificada en los estudios realizados en ratones por Clark *et al.*,^{54,55} en donde el gen responsable de la producción de la SP-B fue experimentalmente removido. A pesar de que los pulmones de los ratones a los que se les removió dicho gen, se desarrollaron de manera normal, presentaron atelectasias al nacimiento y estos ratones murieron debido a insuficiencia respiratoria.^{54,55} El hecho de que el organismo no produzca adecuadamente la SP-B, es el resultado de una enfermedad autosómica recesiva, que conlleva a una insuficiencia respiratoria fatal y a una proteinosis congénita alveolar.⁵⁶ Por otro lado, existen reportes que explican el hecho de que una mala alimentación en la madre pueda ocasionar problemas en los fetos y RNs en todos los órganos, incluidos los pulmones. En un estudio realizado en ratones por Smoothy y colaboradores⁵⁷ se observó que las dietas altas en grasas comprometen la supervivencia y el adecuado desarrollo pulmonar en el recién nacido. Del mismo modo, la obesidad puede desencadenar múltiples problemas, tales como inflamación sistémica y asma en los RNs.⁵⁸ Se sabe que los machos tienen mayor predisposición a nacer prematuramente

y con ello, desarrollar problemas pulmonares posteriores por procesos infecciosos. Sin embargo, de acuerdo con Nguyen y colaboradores,⁵⁹ en un experimento que realizaron en ratones hembras y machos, encontraron que la respuesta inmune al ser expuestos a lipopolisacáridos (LPS) después del nacimiento, fue similar en ambos, por lo que concluyeron que el sexo no influye de manera significativa en la predisposición de presentar SDR.

Surfactante

El surfactante es un agente tensioactivo cuyos componentes son una compleja estructura de agregados macromoleculares de fosfolípidos, carbohidratos, neutrolípidos y proteínas específicas, que es esencial para el funcionamiento pulmonar normal.⁶⁰ Su principal función es disminuir la tensión superficial entre el aire y el agua que reviste los alvéolos y con ello, disminuir el trabajo requerido para insuflarlos y prevenir el colapso alveolar durante la exhalación.^{61,62} Está formado por fosfolípidos en un 85-90 % (siendo el principal el dipalmitoilfosfatidilcolina, DPPC, del 70 al 80 % del total), lípidos neutros y glucolípidos entre un 8 a un 12 % de las proteínas y 2 % de carbohidratos.⁶³ El surfactante es producido por los neumocitos tipo II del alvéolo y es almacenado en los cuerpos laminares y después es transportado por exocitosis a la capa líquida del alvéolo.⁴⁹

Los surfactantes se clasifican de acuerdo a su origen en naturales y sintéticos. Los naturales son obtenidos de tejidos pulmonares de bovinos y porcinos, siendo los más conocidos: beractant, surfactant, calfactant, SF-RII, BLES (bovinos) y poractant (porcino).⁶⁴ Los sintéticos tienen la ventaja de contener péptidos recombinantes y fosfolípidos, los más conocidos son el colfosceril, SPCR, ALEC, surfaxin y el lucinactant.⁶⁵ El primer surfactante que se empleó en medicina humana fue uno derivado de tejido pulmonar de vacas, el cual contenía lípidos, proteínas y dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).⁶⁶

Terapia con surfactante

La terapia con surfactante juega un papel esencial en el manejo de SDR ya que, se reduce la presencia de neumotórax y con ello, se aumenta la tasa de supervivencia.⁴⁷ Con el paso del tiempo, las técnicas de aplicación del surfactante han ido cambiando, desde la aplicación por medio de bolos (intubación y ventilación mecánica),⁶⁷ pasando por el método de la intubación, aplicación de surfactante y extubación (InSurE), vías aéreas nasales con presión positiva (nCPAP)⁶⁸ y recientemente por medio de nebulizaciones.^{69,70}

Para la administración del surfactante, en un estudio realizado por Rey-Santano y colaboradores,⁷⁰ en lechones recién nacidos, se concluyó que la aplicación de surfactante porcino con un nebulizador a dosis de 400 mg/kg, ayudó a disminuir el riesgo de insuficiencia respiratoria 72 horas después de su administración. Por todo lo anterior, al parecer con las técnicas menos invasivas en la actualidad se busca disminuir las posibles complicaciones que con las técnicas invasivas pudieran surgir.

MODELOS ANIMALES PARA ESTUDIAR SDR

Los ratones de laboratorio han sido, desde hace muchos años, el modelo animal más usado en el campo de las ciencias biomédicas y son, además, el modelo de elección en el campo de nuevas vías de señalización de surfactante²⁷ la investigación inmunológica y de infecciones, así como para la elaboración de vacunas y aplicación de terapias a lo largo del mundo.^{71,72}

A la fecha, se han realizado un sin número de estudios utilizando modelos animales para posteriormente aplicar los hallazgos en medicina humana. Solo por mencionar algunos, se ha visto que, en borregos, una

manera de minimizar la presentación de dificultad respiratoria en RNs, se logra al seccionar el cordón umbilical hasta asegurarse que el RN haya inspirado u oxigenado sus pulmones por primera vez.⁷³

En conejos prematuros, Guo y colaboradores,⁶⁴ realizaron la comparación de dos tipos de surfactante: poractant y calfsurf, encontrando que el surfactante de origen porcino ayudó a disminuir las tasas de mortalidad mejorando la expansión alveolar, disminuyendo el fluido pulmonar y protegiendo el parénquima pulmonar, comparándolo con el surfactante de origen bovino.

Respecto a estudios con el modelo animal, se ha utilizado a los corderos,⁷⁴⁻⁷⁵ conejos⁷⁷ y cerdos en múltiples estudios para evaluar diversos surfactantes aplicados por medio de nebulizaciones en RNs con SDR.⁷⁰

Está ampliamente demostrado el importante papel del surfactante en la patogenia del SDR en humanos y animales. Además, los resultados obtenidos en los distintos trabajos científicos son prometedores y han demostrado mejoría en el manejo ventilatorio. Sin embargo, un punto importante a considerar es que el reemplazo con surfactante podría mejorar el intercambio gaseoso pulmonar, pero no curar la lesión subyacente.

En la actualidad se buscan técnicas que sean lo menos invasivas posibles y que ayuden a disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad de los RNs. Al ser menos invasivas, lo que se desea es que haya menos posibilidad de lesiones secundarias al manejo o administración de determinados fármacos. En este sentido, los modelos animales son invaluable para determinar la eficacia de ciertos tratamientos y posteriormente aplicarlos en medicina humana y es aquí donde aún queda mucho por experimentar y desarrollar multidisciplinariamente y en conjunto, médicos veterinarios y especialistas en medicina humana.

HALLAZGOS CIENTÍFICOS DEL SÍNDROME DE ASPIRACIÓN DE MECONIO EN MODELOS ANIMALES

El SAM se define como la disfunción respiratoria en un recién nacido con Líquido Amniótico Teñido con Meconio (LATM), con hallazgos radiográficos compatibles y cuyos síntomas no pueden ser explicados de otra manera.⁷⁸ En Estados Unidos de América, la frecuencia de casos con Líquido Amniótico (LA) teñido con meconio ha variado del 5.6 % al 24.6 %. El SAM ha ocurrido en el 1.7 % al 35.8 % de neonatos con LA teñido con meconio, el 4 % de todos los nacidos vivos. La mortalidad ocurrió en el 4.9 % al 37 % de los recién nacidos con SAM.⁷⁹ El SAM permanece como causa importante de disfunción respiratoria neonatal a pesar de avances en el conocimiento de su fisiopatología y de nuevas terapias sobre todo en países no industrializados. El conocimiento básico del SAM, del efecto del meconio y alteraciones en pulmón proviene principalmente de estudios clínicos y de resultados de modelos animales experimentales.^{80,81} Los conceptos y conocimientos sobre el SAM han evolucionado en las últimas décadas.⁸² En este capítulo se revisan los modelos animales experimentales del SAM y su contribución al estudio de la fisiopatología, cambios en el pulmón neonatal y a su manejo y tratamiento.

Fisiopatología

El meconio es un material verde viscoso y estéril compuesto de una mezcla de secreciones gastrointestinales, bilis, ácidos biliares, moco, jugo pancreático, *detritus* celulares, sangre, líquido amniótico deglutido, lanugo y vernix caseosa.^{79,83} El pasaje de meconio *in utero* no es común en condiciones normales debido a la ausencia de peristalsis intestinal por niveles bajos de motilina, buen tono del esfínter anal y a un tapón de meconio viscoso en el recto. La hipoxia *in utero* causa redistribución de sangre en el feto con peristalsis intestinal incrementada y relajación del tono del esfín-

ter anal, permitiendo el pasaje de meconio.^{79,84} Actualmente se sabe que la estimulación neural parasimpática transitoria debido a la compresión de la cabeza o el cordón umbilical, los niveles más altos de motilina y el aumento de la inervación colinérgica a mayor edad de gestación explican una mayor incidencia de LATM en RN a término y posttérmino.^{82,84} Aparte de la maduración fetal, el estrés en el útero con la hipoxia fetal resultante y la acidosis produce relajación del esfínter anal, lo que conduce al paso de meconio. Por lo que la presencia de meconio en el LA se considera un indicador de madurez fetal, de hipoxia fetal o acidosis. El líquido amniótico con meconio puede ser aspirado por el *jadeo* del feto *in utero* o con las primeras respiraciones al nacer. Después de la aspiración de meconio, una cascada de eventos complejos ocurre llevando al desarrollo del SAM, relacionados con la cantidad y viscosidad del meconio.⁸⁵

A pesar de los avances en investigación, la fisiopatología del SAM es compleja y no totalmente entendida. Varios mecanismos se han asociado en la patogénesis de la hipoxemia y disminución en la distensibilidad pulmonar. La fisiopatología del SAM asociada a las propiedades del meconio incluye principalmente mecanismos o efectos obstructivos de vías aéreas, inflamatorios e inactivación de surfactante.^{82,85}

Las propiedades obstructivas del meconio resultan en obstrucción mecánica de vías aéreas, con atelectasia y consolidación, un desajuste en la perfusión-ventilación, o un efecto de válvula con atrapamiento de aire, atelectasia alternando con áreas de sobredistensión alveolar.⁸²

Otros mecanismos son el inflamatorio causado por el efecto químico irritativo de las sales biliares induciendo una neumonitis química, activación de macrófagos y producción de radicales de oxígeno o efecto de mediadores de inflamación y disminución de la fagocitosis de macrófagos alveolares.⁸⁶ El meconio es un quimioatrayente de neutrófilos y macrófagos

que provoca su acumulación en los alvéolos y las vías respiratorias pocas horas después de la aspiración. La consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α , la interleucina 1β y la interleucina 8, puede dañar directamente el parénquima pulmonar o provocar una fuga vascular, lo que causa una neumonitis tóxica con edema pulmonar hemorrágico.⁷⁸ En numerosos estudios se ha demostrado apoptosis, infiltración celular, activación de macrófagos alveolares con generación de aniones superóxido, aumento de la respuesta de las vías respiratorias o aumento de las concentraciones de citocinas (IL6 y fosfolipasa A2 pancreática) en el lavado broncoalveolar de pulmones de conejos instilados con meconio.⁸⁷⁻⁸⁹ Un estudio reciente de Hofer y colaboradores,⁹⁰ demostró que el SAM grave está estrechamente relacionado con valores altos de proteína C reactiva y un recuento bajo de leucocitos totales y neutrófilos absolutos, lo que indica el papel de la inflamación en la patogenia del SAM.

En cuanto al mecanismo de inactivación del surfactante se ha demostrado que los componentes del meconio (colesterol y ácidos biliares) inactivan el surfactante pulmonar cambiando la viscosidad y ultraestructura, fragmentando la dipalmitoilfosfatidilcolina y acelerando su conversión de grandes agregados tensioactivos en formas pequeñas y menos activas. También disminuye los niveles de las proteínas A y B del surfactante y daña directamente a los neumocitos tipo II, lo que reduce la producción de surfactante.⁹¹ En resumen, la disfunción del surfactante debido al efecto directo del meconio o de la inhibición por componentes inflamatorios juegan un papel importante en la patogenia del colapso alveolar, característico del SAM.⁸⁵

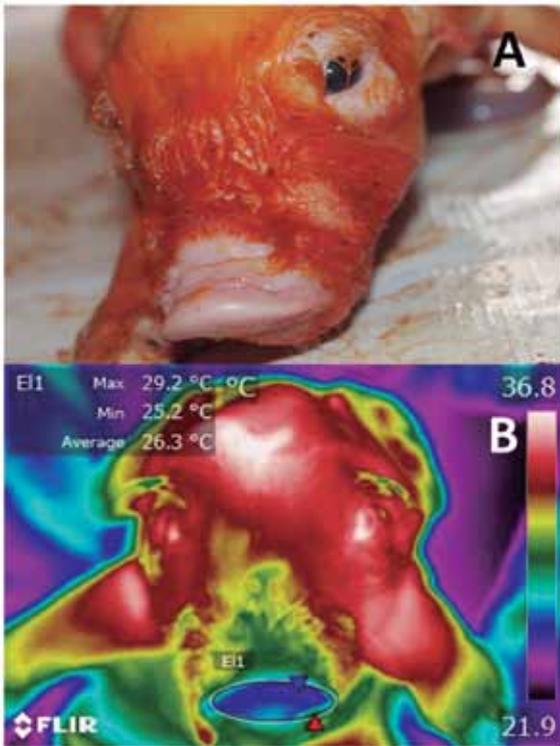
Una hipótesis reciente sugiere que el meconio activa los dos principales sistemas de reconocimiento de la inmunidad innata, los receptores tipo Toll (TLR) y el sistema del complemento, lo que conduce no solo a una disfunción pulmonar sino también a una respuesta inflamatoria sistémica.⁹²

Los mecanismos mencionados favorecen la hipoxemia, acidosis e hipercapnia, produciendo al final HPPN.

Modelos animales del SAM

La mayoría de la información morfológica pulmonar publicada asociada con la aspiración de LA y meconio en pulmones proviene de descripciones en humanos y de modelos animales.^{80,81,93,94} En la Figura 6 A se puede apreciar el efecto de la aspiración y tinción de meconio en los parámetros fisiológicos del lechón RN.⁸⁰ En la Figura 6 B se muestran los cambios de la microcirculación dérmica por medio de termografía infrarroja en un modelo de hipotermia en el neonato porcino.⁹⁴

Así como en muchas otras enfermedades de humanos, se ha hecho la reproducción del SAM experimentalmente en animales de laboratorio y bajo condiciones controladas para estudiar la fisiopatología y su efecto en pulmón, así como la cronología de las lesiones pulmonares. Diferentes especies animales se han usado como modelos del SAM, incluyendo los primeros modelos en conejos desde 1949,^{86,87,89,95} en cobayo,⁹⁶ ratas,^{97,98} perros,⁹⁹⁻¹⁰¹ cerdos,¹⁰²⁻¹⁰⁴ ovejas,¹⁰⁵ gatos,¹⁰⁶ babuinos¹⁰⁷ y ratones.¹⁰⁸ La misma patogénesis y lesiones del SAM como en humanos han sido exitosamente demostradas en modelos animales. Es importante señalar que los investigadores en muchos estudios experimentales sobre la patología de SAM han utilizado animales de laboratorio adultos sin tener en cuenta el hecho de que SAM es una enfermedad del RN y sin considerar las diferencias en la respuesta inflamatoria entre fetos, neonatos y animales adultos.¹⁰⁹ Además, no se ha evaluado adecuadamente la importancia de utilizar meconio heterólogo en lugar de homólogo en modelos experimentales del SAM. Por lo que existe la necesidad de modelos animales neonatales para evaluar el daño y respuesta inflamatoria, entender la patogénesis y prevenir el SAM.



F6

[A]. Modelo animal en experimentación, se aprecia un neonato porcino teñido con meconio en piel grado severo. El neonato presentó una apnea persistente durante 3 minutos post-expulsión que ocasionó acidosis metabólica y un pH sanguíneo menor de 7.1. El 90 % de los recién nacidos vivos que lo hacen con cordón umbilical roto, teñidos de meconio en piel en tono color amarillo verdoso, débiles, con un pH umbilical menor de 7, glucosa menor de 30 mg/dL y temperatura menor de 36.5 °C, mueren en las primeras 24 horas posparto. [B]. Termografía infrarroja de un neonato porcino hipotérmico en experimentación que se ha mantenido con la piel húmeda con líquido amniótico durante 5 minutos después de su expulsión. Nótese un descenso rápido de la temperatura por evaporación evidenciado por los cambios en la microcirculación dérmica del hocico que se observa con tonalidad azulada, el cual muestra una temperatura promedio de 26.3 °C, esto es 3 °C menor que la temperatura de esta misma región inmediatamente al nacer.

Modelos animales para el estudio del efecto inflamatorio del meconio

Las ratas son una de las especies animales preferidas para la investigación experimental de pulmones por su costo razonable, fáciles de criar en entornos libres de enfermedades, disponibles en fuentes comerciales y son genéticamente homogéneas. Como resultado del uso generalizado de ratas en la investigación pulmonar, existe abundante información sobre métodos de fijación pulmonar, morfología pulmonar, patología pulmonar, estudio de ultraestructura y morfometría.¹¹⁰

Por las propiedades fisicoquímicas de algunos tipos de inóculo como el meconio, la mayoría de los investigadores utilizan la Inoculación Intratraqueal (IIT), que administra el inóculo directamente a los pulmones independientemente del tamaño de partícula y la viscosidad. El método IIT es bastante simple y se puede administrar una amplia gama de dosis de tratamiento en la región distal del pulmón de los animales de laboratorio. La IIT transoral se utiliza habitualmente en ratas adultas, pero no en neonatos, en los que se requieren técnicas más invasivas, como la incisión quirúrgica y la intubación transtraqueal. Sin embargo, la inoculación intratraqueal de ratas neonatales es posible mediante el uso de un laringoscopio modificado para iluminación transoral, sin complicaciones y con una distribución generalizada de inóculo en los pulmones.¹¹¹

En modelos del SAM con inoculación intratraqueal (Figura 6) se han utilizado los lavados bronquioalveolares para cuantificar la magnitud y la relación del daño pulmonar agudo y la respuesta inflamatoria del pulmón en ratas neonatos de 7 días de edad inoculadas con líquido amniótico y meconio homólogo (20 %). El líquido amniótico no indujo cambios importantes, en cambio el meconio provocó una respuesta inflamatoria aguda con flujo significativo de neutrófilos a espacios aéreos, daño pasajero al epitelio alveolar caracterizado por incremento en enzimas indicado-

ras de daño en el lavado alanina transaminasa (ALT), gamma-glutamyl-transferasa (GGT) y lactato deshidrogenasa (LD), provocó además aumento en permeabilidad vascular con incremento en proteína total.¹¹²

Aunque muchos investigadores han descrito el aspecto microscópico detallado de los pulmones de los RN que sucumben a un episodio agudo de SAM, existe una falta de información sobre el efecto a largo plazo que tiene el meconio aspirado en el pulmón por razones obvias de no factibilidad de seguimiento posterior de lesiones pulmonares en pacientes supervivientes al SAM.¹¹³ Esta escasez de información es particularmente intrigante ya que se han reportado signos clínicos retardados como HPPN, hiperreactividad de las vías respiratorias, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias y alto riesgo de infección pulmonar en RNs con antecedentes de SAM.^{79,113} Martínez y colaboradores¹¹⁴ estudiaron los cambios microscópicos pulmonares debido al efecto a corto y largo plazo de la inoculación intratraqueal de meconio en pulmones de ratas de siete días de nacidas. Los resultados mostraron que la inoculación intratraqueal de meconio indujo una alveolitis exudativa aguda caracterizada por reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, atelectasia, hiperinsuflación y engrosamiento de septos alveolares. Los cambios a largo plazo consistieron en una alveolitis histocítica multifocal persistente con formación de células gigantes, fibroblastos, bronquiolitis con focos de calcificación ocasionales, que algunos se recubrieron con células epiteliales cuboidales y el meconio permaneció visible hasta los 112 días de la inoculación. El modelo en ratas neonatos permitió el primer estudio experimental del efecto a largo plazo del meconio en pulmón de neonatos.¹¹⁴

De manera experimental, se han reproducido lesiones pulmonares similares a las reportadas en SAM espontáneo en condiciones de laboratorio con inoculaciones intratraqueales de meconio en conejos⁸⁶ y lechones.^{102,104} y se ha descrito en ellos otro importante efecto de la aspiración de meconio como lo es el daño

directo al pulmón provocado por las sales biliares, una condición conocida como neumonitis química. Los estudios experimentales en animales de laboratorio han demostrado que la respuesta inflamatoria se concentra en bronquiolos terminales y alvéolos donde los neutrófilos y macrófagos se encuentran típicamente en los casos espontáneos de MAS.⁸⁶ El estudio clásico de Tyler y colaboradores,⁸⁶ sugirió también que los efectos químicos del meconio inducen engrosamiento de la pared alveolar. De manera similar, el trabajo de Martínez-Burnes y colaboradores,¹¹⁴ demostró un engrosamiento microscópico de la pared alveolar en ratas neonatos inoculadas por vía intratraqueal con meconio.

Aunque es bien conocido que SAM induce bronquiolitis y alveolitis, se desconocía si la lesión de las células bronquiolares y alveolares, en particular los neumocitos de tipo I, puede resultar de la exposición directa o la respuesta inflamatoria inducida por el meconio. Martínez-Burnes y colaboradores,¹¹⁵ en un estudio subsecuente evaluaron los cambios ultraestructurales y morfométricos en el pulmón en el modelo de ratas neonatos. Los resultados mostraron que el meconio homólogo en ratas de siete días induce una inflamación aguda formada por el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos al espacio alveolar, el secuestro de neutrófilos y agregación de plaquetas en capilares, edema intersticial y escape de glóbulos rojos y hebras de fibrina hacia el intersticio y el espacio alveolar. El edema intersticial y el secuestro de neutrófilos son en gran parte responsables del aumento significativo temprano del grosor del espacio intersticial seguido de la proliferación de células mesenquimales y neumocitos tipo II. El meconio también indujo la deciliación de las células bronquiolares. Como parte del mecanismo de reparación y efecto del meconio, hay hipertrofia e hiperplasia de neumocitos tipo II y proliferación de células mesenquimales en el intersticio. Esta respuesta fibroblástica causa fibrosis intraalveolar focal.

Una revisión reciente de las ventajas y limitaciones del uso de modelos experimentales para el SDR y el SAM

y su valor para aplicación clínica puede ser consultada en Mokra y Calkovska.¹¹⁶

Modelos animales para el estudio de tratamientos y manejo del SAM

Es importante una mejor comprensión de la fisiopatología del SAM para poder descubrir y explorar tratamientos potenciales. Las Células Epiteliales Alveolares (AEC, por sus siglas en inglés) son el revestimiento de los alvéolos y están compuestas por AEC de tipo I y tipo II que son responsables del intercambio gaseoso y las funciones de barrera. Los de tipo II son particularmente importantes debido a que sintetizan el surfactante pulmonar, reparan después de una lesión pulmonar, mantienen la barrera alveolar-capilar, secretan agentes antimicrobianos, liberan factores que inhiben la proliferación de fibroblastos y juegan un papel clave en el movimiento del agua transepitelial alveolar. Por lo tanto, el daño a las AEC cambia la permeabilidad alveolar y el transporte de líquido a través de la barrera AEC y causa edema pulmonar. Estudios utilizando el modelo de aspiración de meconio en gazapos sugirieron que la aspiración de meconio lesiona las vías respiratorias e induce la muerte de las células epiteliales alveolares por apoptosis y esto puede cambiar la permeabilidad vascular o epitelial.^{87,89}

Desde los trabajos iniciales de Antonowicz y Shwachman en la década de 1970, se demostró que el meconio humano contenía enzimas digestivas pancreáticas e intestinales, posteriormente se demostró que las células alveolares epiteliales humanas se desprendieron en cultivo cuando fueron incubadas con meconio.¹¹⁷

Recientemente el modelo del ratón C57/BL5 inoculado intratraquealmente con meconio y el uso de lavados bronquioalveolares ha contribuido a demostrar que inhibidores de proteasas preservan el pulmón del ratón del colapso de la barrera epitelial inducido por la aspiración de meconio y se han sugerido como posi-

bilidades futuras el uso de inhibidores de proteasas en el tratamiento del SAM.¹⁰⁸

Los modelos animales experimentales del SAM han contribuido al desarrollo y conocimiento de diferentes opciones terapéuticas, enfocadas a las propiedades del meconio y la fisiopatología. En cuanto a las propiedades obstructivas y las alternativas de manejo los modelos iniciales en gatos han apoyado a la comparación de la ventilación mecánica convencional y la ventilación de alta frecuencia en el SAM.¹⁰⁶ Así como también han contribuido con los estudios de ventilación de alta frecuencia en el modelo clásico de los lechones.¹⁰² Para el estudio de la ventilación líquida como alternativa de manejo, los modelos que más han contribuido incluyen los de corderos^{105,118,119} y lechones.¹²⁰⁻¹²³

En cuanto al efecto inhibitor del meconio sobre el surfactante, existen varios modelos, dentro de ellos los modelos de lavado pulmonar con surfactante diluido para remover por un lado el meconio y reestablecer el surfactante, se han usado modelos en conejos adultos y en monos Rhesus,¹²⁴ en lechones,¹²⁵ en conejos neonatos¹²⁶ y en corderos.¹¹⁸

Estudios en el modelo en ratas y en conejos con inoculación intratraqueal de meconio han servido para demostrar con lavados bronquioalveolares terapéuticos con surfactante una mejor preservación de la función pulmonar del neonato con mezclas de porcatant alfa diluido mezclado con dextrán.¹²⁷ El enriquecimiento de surfactante natural modificado porcino con dextrán para lavados pulmonares en conejos también ha demostrado la eliminación de residuos de meconio y mejoramiento de la función respiratoria.¹²⁸

Recientemente un tratamiento combinado de lavado con surfactante seguido de instilación de budesonida IT, mejoró el intercambio de gases, restableció la mecánica pulmonar, atenuó la secreción de citocinas

inflamatorias y disminuyó la gravedad de la lesión pulmonar en un modelo animal de SAM grave en lechones RNs. Por lo tanto, el lavado con surfactante con instilación IT de un esteroide parece proporcionar un efecto sinérgico y beneficioso que puede ser útil para tratar a neonatos humanos con SAM grave.¹²⁹ Sin embargo, el beneficio del uso de esteroides en neonatos no está totalmente claro, además de posibles efectos adversos. Un estudio reciente en el modelo del SAM en lechones con instilación de meconio humano con el objetivo de investigar el efecto de varios tipos de inhibidores de fosfodiesterasas (PDEs) intravenosos y esteroides, sugirió que los esteroides o inhibidores de PDE no selectivos pudieran mejorar la oxigenación en casos graves del SAM, pero el estudio falló en demostrar evidencia conclusiva en cuanto a las lesiones pulmonares con el uso de dichos inhibidores, por lo que se requerirá mayor investigación en el tema.¹³⁰

El modelo de cachorros de menos de 24 horas de nacidos inoculados IT con meconio humano diluido fue usado para investigar el efecto de diferentes dosis de prednisolona sobre los niveles de malondialdehído (MDA), el último producto de la peroxidación de lípidos y determinar el efecto del tratamiento sobre el daño de radicales libres de oxígeno derivados de la inflamación por meconio. Los autores concluyeron que la terapia temprana con prednisolona mejora los parámetros fisiológicos y previene los cambios histológicos pulmonares en cachorros con SAM y que los efectos son más pronunciados con dosis altas de prednisolona.¹⁰¹

En resumen, el lavado con surfactante es una buena opción de aplicación tanto en modelos animales como en pacientes con SAM. Sin embargo, los datos de estudios del beneficio del lavado con surfactante sobre las complicaciones pulmonares del SAM son contradictorios. Por lo que Hui y colaboradores,¹³¹ desarrollaron una actualización de un metanálisis de la literatura publicada tanto en lo obtenido de modelos animales experimentales como en estudios clínicos. Los resultados concluyen que el lavado con surfac-

tante es significativamente efectivo con respecto al índice de oxígeno y días de permanencia con ventilación mecánica comparada con los que no lo recibieron, pero no disminuyeron tiempo de terapia de oxígeno ni permanencia de hospital. Además de que surfactante no incrementa el riesgo de complicaciones. Considerando la variabilidad de los diseños de estudios, estadísticas usadas y tipos de surfactante, los autores sugieren que estudios futuros deberán considerar diseños más controlados.

CONCLUSIONES

La fisiopatología del SAM es compleja y aunque se han establecido varios mecanismos a través del tiempo, todavía permanecen sin esclarecerse totalmente. Los conceptos y hallazgos del SAM van evolucionando conforme avanza la investigación clínica, experimental, de manejo y de tratamientos. Resulta vital el identificar en forma completa los mecanismos de la fisiopatología para poder entender y generar nuevos tratamientos potenciales. Por lo que los modelos animales experimentales del SAM representan una alternativa muy valiosa para esclarecer la fisiopatología, descubrir nuevos tratamientos y reducir el efecto del meconio en el pulmón de neonatos, sus consecuencias y las secuelas del SAM.

Los trastornos respiratorios del neonato por su morbilidad, mortalidad y necesidad de atención inmediata requieren de estudios en modelos animales que permitan el entendimiento de los mecanismos de daño y su fisiopatología para poder establecer nuevas medidas de manejo y de tratamiento. Los modelos animales son de suma importancia y han contribuido significativamente al estudio del daño pulmonar, mecanismos, y la exploración de terapias que permitan su aplicación a medicina humana. Existen diferentes modelos animales de acuerdo con el tipo de trastorno respiratorio, con diferentes especies y con ventajas y limitaciones. Por las características de presentación

de los trastornos en bebés pretérmino, término y pos-término, se requieren modelos animales que simulen las mismas condiciones, ya que muchos se realizan en animales jóvenes o adultos. Aunque los modelos han contribuido al conocimiento de los trastornos respiratorios en el neonato, son necesarios modelos y diseños de estudios más controlados que permitan más fácilmente extrapolarse y contribuir al bienestar del neonato.

REFERENCIAS

1. Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2013;106:169-77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.005>
2. Márquez-González H, Ríos DI, Jean Tron MG, Barajas-Nava LA. Use of sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77:202-6.
3. Hurtsén AS, Nilsson IZ, Dogan EM, Nilsson KF. A comparative study of inhaled nitric oxide and an intravenously administered nitric oxide donor in acute pulmonary hypertension. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:635-45.
4. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:87-95. doi: 10.1164/rccm.201409-1594OC
5. Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EMW, Hillege HL, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32:258-67267. doi: 10.1111/ppe.12444.
6. Menon RT, Shrestha AK, Barrios R, Reynolds C, Shivanna B. Tie-2 cre-mediated deficiency of extracellular signal-regulated kinase 2 potentiates experimental bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension in neonatal mice. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2408. doi: 10.3390/ijms21072408.
7. Critser PJ, Higano NS, Lang SM, Kingma PS, Fleck RJ, Hirsch R, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging derived septal curvature in neonates with bronchopulmonary dysplasia associated pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22:1-7. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00643-x>
8. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andradeb O, Lacro R V., Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: Clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007;20:1260-9. doi: 10.1542/peds.2007-0971
9. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn R. An update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia (BPD)-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol*. 2018;42:432-43.443. doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.005.
10. Delaney C, Wright RH, Tang JR, Woods C, Villegas L, Sherlock L, Savani RC, Abman SH, Nozik-Grayck E. Lack of EC-SOD worsens alveolar and vascular development in a neonatal mouse model of bleomycin-induced bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Pediatr Res*. 2015;78:634-40. doi: 10.1038/pr.2015.166.
11. Alvira CM. Aberrant Pulmonary Vascular Growth and Remodeling in Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:21. doi: 10.3389/fmed.2016.00021
12. Chen X, Li H, Qiu X, Yang C, Walther FJ. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *BMC Pediatr*. 2019;19:138. doi: 10.1186/s12887-019-1515-6.
13. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*. 2015;29:153-62. doi: 10.1016/j.blre.2014.10.003
14. Hsia CC, Hyde DM, Weibel ER. Lung Structure and the Intrinsic Challenges of Gas Exchange. *Compr Physiol*. 2016;6:827-95. doi: 10.1002/cphy.c150028.
15. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006;367:(9520):1421-31. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68615-7
16. Althouse MH, Stewart C, Jiang W, Moorthy B, Lingappan K. Impact of Early Life Antibiotic Exposure and Neonatal Hypoxia on the Murine Microbiome and Lung Injury. *Sci Rep*. 2019;9:14992. doi: 10.1038/s41598-019-51506-0
17. Zhang X, Chu X, Weng B, Gong X, Cai C. An Innovative Model of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Front Pediatr*. 2020;8:271. doi: 10.3389/fped.2020.00271
18. Altit G, Dancea A, Renaud C, Perreault T, Lands LC, Sant'Anna G. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia - A review of the literature. *Paediatr Respir Rev*. 2017;23:16-26. doi: 10.1016/j.prrv.2016.11.002
19. Jobe AH. Animal Models, Learning Lessons to Prevent and Treat Neonatal Chronic Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:49. doi: 10.3389/fmed.2015.00049
20. Madurga A, Miziková I, Ruiz-Camp J, Morty RE. Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305:L893-905. doi: 10.1152/ajplung.00267.2013

21. O'Reilly M, Thébaud B. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term rat models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307:(12):L948-58. doi: 10.1152/ajplung.00160.2014
22. Salaets T, Gie A, Tack B, Deprest J, Toelen J. Modelling Bronchopulmonary Dysplasia in Animals: Arguments for the Preterm Rabbit Model. *Curr Pharm Des.* 2017;23:5887-9015901. doi: 10.2174/1381612823666170926123550
23. Albertine KH. Biomarkers in Lung Diseases: from Pathogenesis to Prediction to New Therapies. Utility of large-animal models of BPD: chronically ventilated preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 308:L983-L1001. doi: 10.1152/ajplung.00178.2014
24. Arrindell EL, Krishnan R, Van Der Merwe M, Caminita F, Howard SC, Zhang J, et al. Lung volume recruitment in a preterm pig model of lung immaturity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309:L1088-L1092 doi:10.1152/ajplung.00292.2015
25. Nardiello C, Mižiková I, Morty RE. Looking ahead: where to next for animal models of bronchopulmonary dysplasia?. *Cell Tissue Res.* 2017; 367:457-468. doi: 10.1007/s00441-016-2534-3.
26. Yoder BA, Coalson JJ. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The preterm baboon models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307:L970-L977. doi: 10.1152/ajplung.00171.2014
27. Villanueva-García D, Wang KT, Nielsen HC, Ramadurai SM. Expression of specific protein kinase C (PKC) isoforms and ligand-specific activation of PKC α in late gestation fetal lung. *Exp Lung Res.* 2007;33:185-96. doi: 10.1080/01902140701385073
28. Boynton BR, Villanueva D, Hammond MD, Vreeland PN, Buckley B, Frantz ID 3rd. Effect of mean airway pressure on gas exchange during high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol.* (1985). 1991;70:701-7. doi: 10.1152/jappl.1991.70.2.701
29. Hussein O, Walters B, Stroetz R, Valencia P, McCall D, Hubmayr RD. Biophysical determinants of alveolar epithelial plasma membrane wounding associated with mechanical ventilation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305:L478-84. doi: 10.1152/ajplung.00437.2012
30. Coalson JJ, Kuehl TJ, Escobedo MB, Hilliard JL, Smith F, Meredith K, Null DM Jr, Walsh W, Johnson D, Robotham JL. A baboon model of bronchopulmonary dysplasia. II. Pathologic features. *Exp Mol Pathol.* 1982;37:335-50. doi: 10.1016/0014-4800(82)90046-6.
31. Escobedo MB, Hilliard JL, Smith F, Meredith K, Walsh W, Johnson D, Coalson JJ, Kuehl TJ, Null DM Jr, Robotham JL. A baboon model of bronchopulmonary dysplasia. I. Clinical features. *Exp Mol Pathol.* 1982;37:323-34. doi: 10.1016/0014-4800(82)90045-4.
32. Lewis KJR, Tibbitt MW, Zhao Y, Branchfield K, Sun X, Balasubramaniam V, et al. In vitro model alveoli from photodegradable microsphere templates. *Biomater Sci.* 2015;3: 821-32. doi: 10.1039/c5bm00034c
33. Kinsella J, Parker T, Galan H, et al. Effects of Inhaled Nitric Oxide on Pulmonary Edema and Lung Neutrophil Accumulation in Severe Experimental Hyaline Membrane Disease. *Pediatr Res.* 1997;41:457-63463 . <https://doi.org/10.1203/00006450-199704000-00002>
34. Lin YJ, Markham NE, Balasubramaniam V, Tang JR, Maxey A, Kinsella JP, et al. Inhaled nitric oxide enhances distal lung growth after exposure to hyperoxia in neonatal rats. *Pediatr Res.* 2005;58:22-9.
35. Auten RL, Mason SN, Whorton MH, Lampe WR, Foster WM, Goldberg RN, et al. Inhaled ethyl nitrite prevents hyperoxia-impaired postnatal alveolar development in newborn rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 76:291-9299. doi: 10.1164/rccm.200605-6620C
36. Frank L, Sosenko IR. Prenatal development of lung antioxidant enzymes in four species. *J Pediatr.* 1987;110:106-10. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80300-1.
37. Albertine KH, Dahl MJ, Gonzales LW, Wang ZM, Metcalfe D, Hyde DM, Plopper CG, Starcher BC, Carlton DP, Bland RD. Chronic lung disease in preterm lambs: effect of daily vitamin A treatment on alveolarization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;299:L59-72. doi: 10.1152/ajplung.00380.2009. Epub 2010 Apr 9
38. Endesfelder S, Strauß E, Scheuer T, Schmitz T, Bühner C. Antioxidative effects of caffeine in a hyperoxia-based rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Respir Res.* 2019;20:88. doi: 10.1186/s12931-019-1063-5
39. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3
40. Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, Dani C, Elbourne D, Field D, et al; Meta-analysis of Preterm Patients on Inhaled Nitric Oxide Collaboration. Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials. *Pediatrics.* 2011;128:729-39. doi: 10.1542/peds.2010-2725
41. Demir K, Kumral A, Duman N, Sarioglu S, Yilmaz O, Yesilirmak DC et al. Clarithromycin, montelukast, and pentoxifylline combination treatment ameliorates experimental neonatal hyperoxic lung injury. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21:407-13. doi: 10.1080/14767050802045715
42. Wang X, Zhang G, Choi CY. Effect of airflow speed and direction on convective heat transfer of standing and reclining cows. *Biosyst Eng.* 2018;167:87-98. doi: 10.1016/j.biosystemseng.2017.12.011

43. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
44. López de Heredia Goya J, Valls Soler A. Síndrome de dificultad respiratoria. *Asoc Española Pediatr* [Internet]. 2008;305-9. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/31.pdf>
45. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314:1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
46. Guyer B, Hoyert DL, Martin JA, Ventura SJ, MacDorman MF, Strobino DM. Annual summary of vital statistics--1998. *Pediatrics*. 1999;104:1229-46. doi: 10.1542/peds.104.6.1229. PMID: 10585972
47. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115:432-50450. doi: 10.1159/000499361
48. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315:788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291
49. Lyra PP, Diniz EM. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62:181-90. doi: 10.1590/s1807-59322007000200014
50. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2019;126:556-567. doi: 10.1111/1471-0528.15566
51. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD008991. doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub3.
52. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3
53. Ríos-Meléndez NA, Garza-Alatorre A. Uso del surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pediatría. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2011;13:37-40. Available from: www.elsevier.es/en/node/2090153
54. Clark JC, Wert SE, Bachurski CJ, Stahlman MT, Stripp BR, Weaver TE, Whitsett JA. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:7794-8. doi: 10.1073/pnas.92.17.7794..
55. Clark JC, Weaver TE, Iwamoto HS, Ikegami M, Jobe AH, Hull WM, Whitsett JA. Decreased lung compliance and air trapping in heterozygous SP-B-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;16:46-52. doi: 10.1165/ajrcmb.16.1.8998078
56. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1993;328:406-10. doi: 10.1056/NEJM199302113280606
57. Smoothy J, Larcombe AN, Chivers EK, Matthews VB, Gorman S. Maternal high fat diet compromises survival and modulates lung development of offspring, and impairs lung function of dams (female mice). *Respir Res*. 2019;20:21. doi: 10.1186/s12931-019-0976-3
58. Rusconi F, Popovic M. Maternal obesity and childhood wheezing and asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2017;22:66-71. doi: 10.1016/j.prrv.2016.08.009
59. Nguyen L, Castro O, De Dios R, Sandoval J, McKenna S, Wright CJ. Sex-differences in LPS-induced neonatal lung injury. *Sci Rep*. 2019;9:8514. doi: 10.1038/s41598-019-44955-0
60. Salinas R, Zapata P. Surfactante pulmonar. In: WM R, . UM, editors. *Neonatología clínica*. México: McGraw-Hill; 2004. pp. 265-74.
61. Goerke J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1408:79-89. doi: 10.1016/s0925-4439(98)00060-x
62. Gengaimuthu K. Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Analytical Report of Our Prospective Dubai Cohort. *Cureus*. 2020;12:e8455. doi: 10.7759/cureus.8455
63. McDonald CL, Ainsworth SB. An update on the use of surfactant in neonates. *Curr Paediatr*. 2004;14:284-9. doi: 10.1016/j.cupe.2004.04.004
64. Guo X, Luo S, Amidani D, Rivetti C, Pieraccini G, Pioselli B, et al. In vitro characterization and in vivo comparison of the pulmonary outcomes of Poractant alfa and Calsurf in ventilated preterm rabbits. *PLoS One*. 2020;15:e0230229. doi: 10.1371/journal.pone.0230229
65. Ramón Jiménez Jiménez J, Castellanos Reyes K. Desarrollo científico del surfactante pulmonar (Scientific development of pulmonary surfactant). *Rev Mex Pediatr*. 2009;76:265-70.
66. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980;1:55-9. doi: 10.1016/s0140-6736(80)90489-4
67. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, et al. Surfactant Therapy and Nasal Conti-

- nuous Positive Airway Pressure for Newborns with Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1051-5. doi: 10.1056/NEJM199410203311603
68. Han T, Liu H, Zhang H, Guo M, Zhang X, Duan Y, et al. Minimally Invasive Surfactant Administration for the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Randomized Study in China. *Front Pediatr*. 2020;8:182. doi: 10.3389/fped.2020.00182
 69. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104:F313-F319. doi: 10.1136/archdischild-2018-315051
 70. Rey-Santano C, Mielgo VE, Gomez-Solaetxe MA, Bianco F, Salomone F, Loureiro B. Nebulized Poractant Alfa Reduces the Risk of Respiratory Failure at 72 Hours in Spontaneously Breathing Surfactant-Deficient Newborn Piglets. *Crit Care Med*. 2020;48:e523-e531. doi: 10.1097/CCM.0000000000004318
 71. Ehret T, Torelli F, Klotz C, Pedersen AB, Seeber F. Translational Rodent Models for Research on Parasitic Protozoa-A Review of Confounders and Possibilities. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:238. doi: 10.3389/fcimb.2017.00238.
 72. Knoblaugh SE, Hohl TM, La Perle KMD. Pathology Principles and Practices for Analysis of Animal Models. *ILAR J*. 2018;59:40-50. doi: 10.1093/ilar/ilz001
 73. Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, Gill AW, Davis PG, Te Pas AB, et al. Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PLoS One*. 2015;10:e0117504. doi: 10.1371/journal.pone.0117504
 74. Lewis JF, Ikegami M, Jobe AH, Tabor B. Aerosolized surfactant treatment of preterm lambs. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70:869-76. doi: 10.1152/jappl.1991.70.2.869
 75. Henry MD, Rebello CM, Ikegami M, Jobe AH, Langenback EG, Davis JM. Ultrasonic nebulized in comparison with instilled surfactant treatment of preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:366-75. doi: 10.1164/ajrccm.154.2.8756808
 76. Henry MD, Rebello CM, Ikegami M, Jobe AH, Langenback EG, Davis JM. Ultrasonic nebulized in comparison with instilled surfactant treatment of preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:366-75. doi: 10.1164/ajrccm.154.2.8756808
 77. Dijk PH, Heikamp A, Bambang Oetomo S. Surfactant nebulisation prevents the adverse effects of surfactant therapy on blood pressure and cerebral blood flow in rabbits with severe respiratory failure. *Intensive Care Med*. 1997;23:1077-81. doi: 10.1007/s001340050459
 78. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45:511-29. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70025-0
 79. Srinivasan HB, Vidyasagar D. Meconium aspiration syndrome: current concepts and management. *Compr Ther*. 1999;25:82-9. doi: 10.1007/BF02889600
 80. Castro-Nájera JA, Martínez-Burnes J, Mota-Rojas D, Cuevas-Reyes H, López A, Ramírez-Necoechea R, Gallegos-Sagredo R, Alonso-Spilsbury M. Morphological changes in the lungs of meconium-stained piglets. *J Vet Diagn Invest*. 2006;18:622-7. doi: 10.1177/104063870601800621
 81. Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Alonso-Spilsbury ML, Lopez A, Ramírez-Necoechea R, Trujillo-Ortega ME, et al. Meconium staining of the skin and meconium aspiration in porcine intrapartum stillbirths. *Livest Sci*. 2006;102:155-62.
 82. Goel A, Nangia S. Meconium aspiration syndrome: challenges and solutions. *Res Reports Neonatol*. 2017;7:19-28. DOI <https://doi.org/10.2147/RRN.S78106>
 83. Fanaroff AA. Meconium aspiration syndrome: historical aspects. *J Perinatol*. 2008;28:S3-7. doi: 10.1038/jp.2008.162
 84. Walsh MC, Fanaroff JM. Meconium stained fluid: approach to the mother and the baby. *Clin Perinatol*. 2007;34:653-65, viii. doi: 10.1016/j.clp.2007.10.005
 85. Martínez-Burnes J, Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Ibarra-Rios D, Lezama-García K, Barrios-García H, et al. Meconium aspiration syndrome in mammals. 2019; 14, CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources. CAB International; 2019. DOI 10.1079/PAVSNNR201914013
 86. Tyler DC, Murphy J, Cheney FW. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics*. 1978;62:454-9.
 87. Zagariya AM, Bhat R, Zhabotynsky E, Chari G, Navale S, Xu Q, Keiderling TA, Vidyasagar D. Characterization of serine/cysteine protease inhibitor alpha1-antitripsin from meconium-instilled rabbit lungs. *J Cell Biochem*. 2005;96:137-44. doi: 10.1002/jcb.20492
 88. Kojima T, Hattori K, Fujiwara T, Sasai-Takedatsu M, Kobayashi Y. Meconium-induced lung injury mediated by activation of alveolar macrophages. *Life Sci*. 1994;54:1559-62. doi: 10.1016/0024-3205(94)90026-4
 89. Zagariya A, Bhat R, Chari G, Uhal B, Navale S, Vidyasagar D. Apoptosis of airway epithelial cells in response to meconium. *Life Sci*. 2005;76:1849-58. doi: 10.1016/j.lfs.2004.10.033
 90. Hofer N, Jank K, Strenger V, Pansy J, Resch B. Inflammatory indices in meconium aspiration syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:601-6. doi: 10.1002/ppul.23349
 91. Kopincova J, Calkovska A. Meconium-induced inflammation and surfactant inactivation: specifics of molecular

- mechanisms. *Pediatr Res.* 2016;79:514-21. doi: 10.1038/pr.2015.265
92. Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology.* 2015;107:225-30. doi: 10.1159/000369373
 93. Mota-Rojas D, Rosales AM, Trujillo ME, Orozco H, Ramirez R, Alonso-Spilsbury M. The effects of vetrabutin chlorhydrate and oxytocin on stillbirth rate and asphyxia in swine. *Theriogenology* 2005;64:1889-97. doi: 10.1016/j.theriogenology.2004.12.018
 94. Villanueva-García D, Mota-rojas D, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Mora-Medina P, et al.. Hypothermia in newly born piglets: Mechanisms of thermoregulation and pathophysiology of death. *J Anim Behav Biometeorol.* 2021;9:2101. Published Online: August 30, 2020. <https://doi.org/10.31893/jabb.21001>
 95. al-Mateen KB, Dailey K, Grimes MM, Gutcher GR. Improved oxygenation with exogenous surfactant administration in experimental meconium aspiration syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1994;17:75-80. doi: 10.1002/ppul.1950170202
 96. Jovanovic R, Nguyen HT. Experimental meconium aspiration in guinea pigs. *Obstet Gynecol.* 1989;73:652-6.
 97. Calkovska A, Sun B, Curstedt T, Renheim G, Robertson B. Combined effects of high-frequency ventilation and surfactant treatment in experimental meconium aspiration syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:135-45. doi: 10.1034/j.1399-6576.1999.430204.x
 98. Cleary GM, Antunes MJ, Ciesielka DA, Higgins ST, Spitzer AR, Chander A. Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration. *Pediatrics.* 1997;100:998-1003. doi: 10.1542/peds.100.6.998.
 99. Gooding CA, Gregory GA, Taber P, Wright RR. An experimental model for the study of meconium aspiration of the newborn. *Radiology.* 1971;100:137-40.
 100. Chen C, Toung T, Rogers M. Effect of intra-allveolar meconium on pulmonary surface tensión properties. *Crit Care Med.* 1985;13:233-6. doi: 10.1097/00003246-198504000-00005.
 101. Kirimi E, Tuncer O, Kösem M, Ceylan E, Tas A, Tasal I, Balahoroğlu R, Caksen H. The effects of prednisolone and serum malondialdehyde levels in puppies with experimentally induced meconium aspiration syndrome. *J Int Med Res.* 2003;31:113-22. doi: 10.1177/147323000303100207
 102. Wiswell TE, Foster NH, Slayter M V, Hachey WE. Management of a Piglet Model of the Meconium Aspiration Syndrome With High-Frequency or Conventional Ventilation. *Am J Dis Child.* 1992; 146:1287-93. doi: 10.1001/archpedi.1992.02160230045013.
 103. Soukka H, Rautanen M, Halkola L, Kero P, Kääpä P. Meconium aspiration induces ARDS-like pulmonary response in lungs of ten-week-old pigs. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:205-11. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199703)23:3<205::aid-ppul6>3.0.co;2-m.
 104. Davey AM, Becker JD, Davis JM. Meconium aspiration syndrome: Physiological and inflammatory changes in a newborn piglet model. *Pediatr Pulmonol.* 1993;16:101-8. doi: 10.1002/ppul.1950160205
 105. Foust R, Tran NN, Cox C, Miller TF, Greenspan JS, Wolfson MR, et al. Liquid assisted ventilation: An alternative ventilatory strategy for acute meconium aspiration injury. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:316-22. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199605)21:5<316::AID-PPUL7>3.0.CO;2-K.
 106. Mammel MC, Gordon MJ, Connett JE, Boros SJ. Comparison of high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in a meconium aspiration model. *J Pediatr.* 1983;103:630-4. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80603-9.
 107. Block M F, Kallenberger D A, Kern J D, Nepveux R D. In utero meconium aspiration by the baboon fetus - PubMed. *Obs Gynecol.* 1981;57:137-40.
 108. Ota C, Gopallawa I, Ivanov V, Gewolb IH, Uhal BD. Protection of Meconium-Induced Lung Epithelial Injury by Protease Inhibitors. *J Lung Pulm Respir Res.* 2017;4:1-11.
 109. Sugimoto M, Ando M, Senba H, Tokuomi H. Lung defenses in neonates: effects of bronchial lavage fluids from adult and neonatal rabbits on superoxide production by their alveolar macrophages - PubMed. *J Reticuloendothel Soc.* 1980; 27:595-606..
 110. Pinkerton KE, Barry BE, O'Neil JJ, Raub JA, Pratt PC, Crapo JD. Morphologic changes in the lung during the lifespan of Fischer 344 rats. *Am J Anat.* 1982;164:155-74. doi: 10.1002/aja.1001640206.
 111. Martínez-Burnes J, López A, Lemke K, Dobbin G. Transoral intratracheal inoculation method for use with neonatal rats. *Comp Med.* 2001;51:134-7.
 112. Martínez-Burnes J, López A, Horney B, MacKenzie A, Brimacombe M. Cytologic and biochemical changes associated with inoculation of amniotic fluid and meconium into lungs of neonatal rats. *Am J Vet Res.* 2001;62:1636-41. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.1636.
 113. Wiswell TE, Bent RC. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome: Unresolved issues. *Pediatr Clin North Am [Internet].* 1993;40:955-81. doi: 10.1016/s0031-3955(16)38618-7.
 114. Martínez-Burnes J, López A, Wright GM, Ireland WP, Wadowska DW, Dobbin G V. Microscopic changes induced by the intratracheal inoculation of amniotic fluid and meconium in the lung of neonatal rats. *Histol Histopathol.* 2002; 17:1067-76. doi: 10.14670/HH-17.1067

115. Martínez-Burnes J, Lopez A, Wright GM, Ireland WP, Wadowska DW, Dobbin G V. Ultrastructural changes in the lungs of neonatal rats intratracheally inoculated with meconium. *Histol Histopathol.* 2003;18:1081-94. doi: 10.14670/HH-18.1081.
116. Mokra D, Calkovska A. Experimental models of acute lung injury in the newborns. *Physiol Res.* 2017;66:S187-S201. doi: 10.33549/physiolres.933675.
117. Ivanov VA, Gewolb IH, Uhal BD. A new look at the pathogenesis of the meconium aspiration syndrome: A role for fetal pancreatic proteolytic enzymes in epithelial cell detachment. *Pediatr Res.* 2010;68:221-4. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181ebd4c3.
118. Avoine O, Bossé D, Beaudry B, Beaulieu A, Albadine R, Praud JP, et al. Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome. *Crit Care Med.* 2011;39:1097-103. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820ead1a.
119. Gastiasoro-Cuesta E, Alvarez-Diaz FJ, Arnaiz-Renedo A, Fernández-Ruanova B, López-de-Heredia-y-Goya J, Román-Etxebarria L, et al. The cardiovascular effects of partial liquid ventilation in newborn lambs after experimental meconium aspiration. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2:334-9. doi: 10.1097/00130478-200110000-00010
120. Barrington KJ, Singh AJ, Etches PC, Finer NN. Partial liquid ventilation with and without inhaled nitric oxide in a newborn piglet model of meconium aspiration. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1922-7. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9812068.
121. Jeng MJ, Soong WJ, Lee YS. Effective lavage volume of diluted surfactant improves the outcome of meconium aspiration syndrome in newborn piglets. *Pediatr Res.* 2009;66:107-12. doi: 10.1203/PDR.0b013
122. Onasanya BI, Rais-Bahrami K, Rivera O, Seale WR, Short BL. The use of intratracheal pulmonary ventilation and partial liquid ventilation in newborn piglets with meconium aspiration syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2:69-73. doi: 10.1097/00130478-200101000-00014
123. Kuo CY, Hsueh C, Wang CR. Liquid ventilation for treatment of meconium aspiration syndrome in the piglet model. *J Formos Med Assoc.* 1998;97:392-399.
124. Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA, Schraufstatter IU, Hoch RC, Henderson C, et al. Bronchoalveolar lavage with KL4-Surfactant in models of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res.* 1998;44:705-15. doi: 10.1203/00006450-199811000-00013
125. Dargaville PA, Mills JF, Headley BM, Chan Y, Coleman L, Loughnan PM, et al. Therapeutic lung lavage in the piglet model of meconium aspiration syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 15;168:456-63. doi: 10.1164/rccm.200301-1210C.
126. Lyra JC, Mascaretti RS, Precioso AR, Yin C, Tereza M, Adolfo F, et al. Original Research Different Doses of Exogenous Surfactant for Treatment of Meconium Aspiration Syndrome in Newborn Rabbits. *Animals.* 2004; 59:104-12. doi: 10.1590/s0041-87812004000300003
127. Lu KW, Robertson B, Taeusch HW. Dextran or polyethylene glycol added to curosurf for treatment of meconium lung injury in rats. *Biol Neonate.* 2005;88:46-53. doi: 10.1159/000084458.
128. Calkovska A, Mokra D, Drgova A, Zila I, Javorka K. Bronchoalveolar lavage with pulmonary surfactant/dextran mixture improves meconium clearance and lung functions in experimental meconium aspiration syndrome. *Eur J Pediatr.* 2008; 167:851-7. doi: 10.1007/s00431-007-0596-7
129. Lin CH, Jeng MJ, Kuo BIT, Kou YR. Effects of Surfactant Lavage Combined with Intratracheal Budesonide Instillation on Meconium-Injured Piglet Lungs. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17:e287-95. doi: 10.1097/PCC.0000000000000729.
130. Shao JI, Lin CH, Yang YH, Jeng MJ. Effects of intravenous phosphodiesterase inhibitors and corticosteroids on severe meconium aspiration syndrome. *J Chinese Med Assoc.* 2019; 82:568-575. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000063
131. Hui R, Jing-Jing P, Yun-Su Z, Xiao-Yu Z, Xiao-Qing C, Yang Y. Surfactant lavage for neonatal meconium aspiration syndrome-An updated meta-analysis. *J Chin Med Assoc.* 2020; 83:761-773. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000357

Evaluación

1. **La displasia capilar alveolar con mal alineamiento de las venas pulmonares se ha asociado con mutaciones en el gen:**
 - a) *FOXF1*
 - b) *CFTR*
 - c) *SPOCK2*
 - d) *ABCA3*

2. **Mutaciones en este gen se han asociado con la presentación de alteraciones del surfactante de tipo autosómico recesivo:**
 - a) *FOXF1*
 - b) *CFTR*
 - c) *SPOCK2*
 - d) *ABCA3*

3. **Mutaciones en este gen ocasionan fibrosis quística:**
 - a) *FOXF1*
 - b) *CFTR*
 - c) *SPOCK2*
 - d) *ABCA3*

4. **Las alteraciones en el gen *SFTPC* que codifica a la proteína C surfactante, se asocia con el patrón de herencia:**
 - a) Ligada al X recesivo
 - b) Autosómico recesiva
 - c) Autosómico dominante
 - d) Ligada al X dominante

5. **Las alteraciones en el gen *SFTPB*, se asocian con el patrón de herencia:**
 - a) Ligada al X recesiva
 - b) Autosómico recesivo
 - c) Autosómico dominante
 - d) Ligada al X dominante

- 6. El componente del surfactante responsable de la disminución de la tensión superficial pulmonar es:**
- a) Colesterol
 - b) Proteína B
 - c) Fosfatidilglicerol
 - d) Dipalmitoilfosfatidilcolina
- 7. Componente del surfactante que participa en inmunidad innata pulmonar:**
- a) Proteína A
 - b) Proteína B
 - c) Fosfatidilcolina
 - d) Dipalmitoilfosfatidilcolina
- 8. La dosis de la primera aplicación de surfactante de origen porcino es de:**
- a) 100 mg/kg
 - b) 200 mg/kg
 - c) 1 mL/kg
 - d) 4 mL/kg
- 9. Un criterio para retratamiento con surfactante pulmonar es.**
- a) $FiO_2 > 0.4$
 - b) Peso al nacer menor de 750 g
 - c) Infección pulmonar asociada
 - d) Radiografía de tórax con 7 espacios intercostales
- 10. El volumen residual funcional se define como:**
- a) El volumen que queda dentro del pulmón después de una espiración y representa aproximadamente el 25 % de la capacidad pulmonar total
 - b) El volumen que queda dentro del pulmón después de una espiración forzada y representa aproximadamente el 5% de la capacidad pulmonar total
 - c) El volumen que queda dentro del pulmón después de una espiración en ventilación mecánica con PEEP
 - d) El volumen espirado durante la respiración espontánea y representa aproximadamente el 25% de la capacidad pulmonar total
- 11. El volumen corriente de seguridad durante la reanimación del recién nacido prematuro es:**
- a) Inferior a 4 mL/kg
 - b) Inferior a 6-8 mL/kg
 - c) Mayor de 4 mL/kg
 - d) Mayor de 6 mL/kg

- 12. En relación con el uso de volumen garantizado:**
- Aunque su uso es frecuente no ha demostrado beneficios clínicos en los recién nacidos prematuros
 - Solo se puede usar en ventilación mecánica convencional
 - Evita la variabilidad del volumen corriente durante los ciclos respiratorios
 - Solo se puede usar combinado con SIMV
- 13. El daño pulmonar inducido por el respirador se genera fundamentalmente por:**
- El uso de presiones PEEP elevadas
 - El uso de frecuencias respiratorias elevadas
 - Emplear volúmenes corrientes muy bajos
 - Emplear volúmenes corrientes muy elevados
- 14. La ventilación mecánica de alta frecuencia oscilatoria se define por:**
- Usar volúmenes corrientes inferiores a 4 mL/kg
 - Emplear frecuencias respiratorias superiores a 60 respiraciones por minuto
 - Usar frecuencias respiratorias superiores a 120 respiraciones por minuto
 - Usar volúmenes corrientes inferiores al espacio muerto (< 2.7 mL/kg) entregados a frecuencias respiratorias supra-fisiológicas
- 15. Los recién nacidos prematuros con diagnóstico de nueva DBP, ¿en qué etapa de desarrollo pulmonar nacen?**
- Inicio de la embrionaria final de la canalicular
 - Final de la etapa canalicular o al inicio de la sacular
 - Final de la canalicular inicio de la pseudoglandular
 - Final de la canalicular inicio de la alveolar
- 16. Terapia con evidencia alta como manejo preventivo de DBP:**
- Macrólidos
 - Cafeína
 - Esteroides posnatales
 - Ventilación no invasiva
- 17. Se recomienda hacer un ecocardiograma siempre:**
- A la semana de vida
 - Al diagnóstico de DBP
 - A las 32 semanas
 - Antes del alta
- 18. La definición fisiológica de DBP incluye:**
- Ecocardiograma
 - Espirometría
 - Valoración radiográfica
 - Prueba de reducción de oxígeno

- 19. Dentro de los factores de riesgo para neumonía asociada con los cuidados de la salud se encuentran**
- a) Peso bajo, prematurez y uso de aminas
 - b) Estancia hospitalaria prolongada, extubación y uso de opioides
 - c) Días de ventilación mecánica, displasia broncopulmonar y peso > 2500 g
 - d) Enterocolitis necrosante, alimentación parenteral y relajantes musculares
- 20. En relación con la definición de neumonía asociada con ventilador en recién nacidos:**
- a) Se emplea la de los CDC para adultos
 - b) Incluye criterios microbiológicos
 - c) Se emplea la de los CDC para menores de un año
 - d) Existe una definición específica para este grupo
- 21. Las neumonías asociadas con la atención de la salud:**
- a) Aumentan la morbilidad y mortalidad del RN
 - b) No son frecuentes
 - c) Tienen una tasa de mortalidad baja
 - d) No afectan el neurodesarrollo
- 22. El tratamiento antimicrobiano de la neumonía asociada con la atención de la salud:**
- a) Debe incluir por lo menos tres antibióticos
 - b) Depende de los patrones de resistencia locales
 - c) Depende de los resultados de cultivos
 - d) Se elige con base en radiografía de tórax
- 23. Acción preventiva que ha demostrado mayores beneficios:**
- a) Cuidado oral con antisépticos o calostro
 - b) Elevación de la cabeza de la cama 20-30°
 - c) Aspiración con circuito cerrado
 - d) Minimizar los días de ventilación mecánica
- 24. La hipertensión arterial pulmonar se define en > 3 meses como:**
- a) PSVD de 45 mm Hg
 - b) PAPm de >20 mm Hg
 - c) Presión diastólica de la AP > 35 mm Hg
 - d) PSVD > 35 mm Hg
- 25. El control de las RVP *in utero* es un proceso:**
- a) Pasivo determinado por la baja densidad de vasos
 - b) Activo mediado por altas cantidades de óxido nítrico y prostaglandinas
 - c) Pasivo secundario al líquido pulmonar
 - d) Activo mediado por altas cantidades de vasoconstrictores como la endotelina 1

- 26. Vasodilatador pulmonar selectivo que actúa a través de la vía del GMPc:**
- a) Milrinona
 - b) Sildenafil.
 - c) Vasopresina.
 - d) ONi
- 27. Inhibidor de la fosfodiesterasa 5 que actúa sobre la vía del GMPc:**
- a) ONi
 - b) Sildenafil
 - c) Milrinona
 - d) Bosentan
- 28. Herramienta esencial para guiar el manejo y hacer diagnóstico diferencial es:**
- a) Rayos X de tórax
 - b) Gasometría posductal
 - c) Ecocardiograma
 - d) Saturación pre y posductal
- 29. La lactancia materna en el caso de una madre con sospecha o diagnóstico de infección por COVID-19, se sugiere:**
- a) Contraindicada, por el paso del RNA a la leche
 - b) Solo se usará cuando la prueba materna sea negativa
 - c) Se puede considerar buen alimento si el binomio fue positivo
 - d) Debe favorecer su administración siempre
- 30. La prueba de diagnóstico para infección por COVID-19 con mayor sensibilidad es:**
- a) Determinación de IgM específica
 - b) Niveles séricos de IgG significativos
 - c) PCR TR en heces
 - d) PCR TR nasofaríngea
- 31. El alta del recién nacido asintomático con madre que cuenta con prueba positiva, debe hacerse cuando:**
- a) Después de 14 días de la prueba positiva materna
 - b) Con dos pruebas negativas subsecuentes
 - c) IgM se negativice
 - d) No es necesaria prueba de control
- 32. Una prueba de Dímero D mayor de 2000 en un recién nacido, indica:**
- a) Mayor gravedad
 - b) Pronóstico malo
 - c) Debe anticoagularse
 - d) No está definido pronóstico

33. Los modelos animales son importantes en pacientes con DBP para:

- a) Explicar la morbilidad
- b) Entender comportamiento y conducta del RN
- c) Prevenir DBP
- d) Definir y explicar los mediadores fenotípicos que pueden llegar a desencadenar DBP

34. Es un elemento destacado del uso de modelos animales en investigación biomédica porque:

- a) Son fáciles de utilizar y con baja mortalidad
- b) Son esenciales para el conocimiento de la fisiopatología de las alteraciones respiratorias tanto en lesión como en reparación
- c) Las terapias probadas en modelos animales siempre funcionan en recién nacidos
- d) Se pueden manipular sin anestesia y analgesia

