



*Factores de riesgo y nuevos tratamientos en Displasia Broncopulmonar en prematuros extremos*

*Risk factors and new treatments in Bronchopulmonary Dysplasia in extremely premature infants*

*Fatores de risco e novos tratamentos na Displasia Broncopulmonar em prematuros extremos*

Ana Solis-Armijos <sup>I</sup>  
[ag.solis@uta.edu.ec](mailto:ag.solis@uta.edu.ec)

<https://orcid.org/0009-0007-3973-1547>

Dennis Ismael Segovia-Sarango <sup>II</sup>  
[dennis.seg143@gmail.com](mailto:dennis.seg143@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0009-0187-9751>

Sofía Carolina Martínez-Pérez <sup>III</sup>  
[sc.martinez@uta.edu.ec](mailto:sc.martinez@uta.edu.ec)

<https://orcid.org/0009-0008-1124-0831>

Paulina Jacqueline Moyano-Sailema <sup>IV</sup>  
[Ua.paulinams62@uniandes.edu.ec](mailto:Ua.paulinams62@uniandes.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0001-9692-6761>

**Correspondencia:** [ag.solis@uta.edu.ec](mailto:ag.solis@uta.edu.ec)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 11 de junio de 2024 \* **Aceptado:** 25 de julio de 2024 \* **Publicado:** 22 de agosto de 2024

- I. Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- II. Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador.
- III. Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- IV. Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador.

## Resumen

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que afecta principalmente a los neonatos prematuros. Se caracteriza por la necesidad prolongada de oxígeno y ventilación mecánica debido a alteraciones en el desarrollo pulmonar. El principal factor de riesgo es la prematuridad; la evolución y tratamiento se observó que el uso de surfactante exógeno mejoraba la oxigenación y la supervivencia de los neonatos prematuros. Aunque el uso de surfactante redujo la mortalidad, aumentó la incidencia de neumonía crónica y DBP. La DBP se manifiesta con graves alteraciones respiratorias, estructurales y funcionales. La intención de esta actualización es comunicar los avances en la investigación de la DBP y las nuevas terapias descritas bajo la revisión de la literatura en las principales bases de datos de impacto mundial.

**Palabras clave:** Displasia Bronco Pulmonar; Prematuros Extremos; Surfactante; Factores de Riesgo; Ventilación Mecánica; Nuevos tratamientos.

## Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease that primarily affects premature neonates. It is characterized by the prolonged need for oxygen and mechanical ventilation due to alterations in lung development. The main risk factor is prematurity; the evolution and treatment showed that the use of exogenous surfactant improved oxygenation and survival of premature neonates. Although the use of surfactant reduced mortality, it increased the incidence of chronic pneumonia and BPD. BPD manifests with severe respiratory, structural and functional alterations. The intention of this update is to communicate the advances in BPD research and the new therapies described by reviewing the literature in the main databases of global impact.

**Keywords:** Bronchopulmonary Dysplasia; Extreme Premature Infants; Surfactant; Risk Factors; Mechanical Ventilation; New Treatments.

## Resumo

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma doença pulmonar crónica que afeta principalmente os recém-nascidos prematuros. Caracteriza-se pela necessidade prolongada de oxigénio e ventilação mecânica devido a alterações do desenvolvimento pulmonar. O principal fator de risco é a prematuridade; A evolução e o tratamento mostraram que o uso do surfactante exógeno melhorou a oxigenação e a sobrevivência dos neonatos prematuros. Embora o uso de surfactante tenha

reduzido a mortalidade, aumentou a incidência de pneumonia crônica e DBP. A DBP manifesta-se por alterações respiratórias, estruturais e funcionais graves. A intenção desta atualização é comunicar os avanços na investigação sobre a TPB e as novas terapêuticas descritas sob a revisão da literatura nas principais bases de dados de impacto global.

**Palavras-chave:** Displasia Broncopulmonar; Prematuros Extremos; Surfactante; Fatores de Risco; Ventilação Mecânica; Novos tratamentos.

## Introducción

### Introducción a la Displasia Broncopulmonar (DBP)

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad prevenible que afecta entre un 30 y 80 % de los prematuros extremos sobrevivientes y reduce significativamente la calidad de vida de quienes la padecen (6,7). Su incidencia también ha crecido significativamente a lo largo del tiempo, en especial en los prematuros extremos. La prematuridad es su principal factor de riesgo, por lo cual su prevención se hace con el manejo de las pacientes de riesgo. <sup>1,2</sup>

La DBP fue descrita por primera vez por Northway en el año 1966 como una entidad propia del neonato prematuro que sufría daño pulmonar relacionado con altos niveles de oxígeno y que se caracterizaba por presencia de cambios en la radiografía de tórax a las 48 horas de vida. Luego de la publicación de Northway, se sucedieron otros reportes que demostraban que esta enfermedad era mucho más común y más compleja que un simple efecto del oxígeno. Posteriormente, entre 15 a 17 años después de ocurrida la publicación original de Northway, se demostró que el uso de surfactante exógeno y su administración por vía traqueal mejoraba la oxigenación y la sobrevida de los neonatos prematuros con insuficiencia respiratoria. Este concepto cambió toda la dinámica en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria (SDR), mejorando sin duda los resultados a corto plazo, aunque inicialmente el uso de surfactante pareció incrementar la sobrevida y generar complicaciones pulmonares crónicas. La mortalidad de los grandes prematuros disminuyó considerablemente a lo largo del mundo, pero se incrementaron las tasas de neumonía crónica, incluyendo a la que en un principio se denominó displasia broncopulmonar. <sup>3,4</sup>

La disminución de la mortalidad en los prematuros extremos ha llevado a un aumento de pacientes con compromiso respiratorio crónico, llevando a una situación respiratoria tardía de más de 2 semanas con más de 28 días de vida ex útero. Esto, asociado a las consecuencias del alto oxígeno

y ventilación mecánica, podría asociarse a la inmadurez del pulmón, dando como resultado un nuevo tipo de displasia broncopulmonar, clasificable entonces como ANTIGUA, que ocurriría en los prematuros inmaduros antes de la terapia surfactante y luego A NUEVA, asociada por disrupción pulmonar a reiteradas inflamaciones y altos volúmenes corrientes en ventilación mecánica.<sup>5</sup>

### **Definición y características clínicas de la DBP**

La displasia broncopulmonar (DBP) es la secuela pulmonar crónica más frecuente que presentan los recién nacidos prematuros, originándose en una alteración del desarrollo pulmonar que aparece en el periodo perinatal y está caracterizada por la existencia de graves alteraciones respiratorias, estructurales y funcionales contributivas al fallo de desconexión de la ventilación, que hacen necesaria la administración de oxígeno y una atención médica prolongada y agresiva, y que origina necesidad de medicación, enfermedades respiratorias persistentes y un déficit del crecimiento pulmonar y alveolar duradero. La definición clásica de DBP exigía la administración de oxígeno a los 28 días de vida. Ninguna de las dos clasificaciones citadas tiene en cuenta recién nacidos que, bien por tener edad gestacional igual o mayor de 32 semanas o por no precisar oxígeno durante los 28 primeros días de vida, acceden a su domicilio antes del día 28 y, por tanto, no pueden ser clasificados como afectados de DBP.

El desarrollo de la DBP está influenciado por factores que aparecen en el periodo antes del nacimiento y hasta el alta hospitalaria, estos son los factores perinatales: edad gestacional, crecimiento fetal ponderal y postnatal, ventilación mecánica con presión positiva las primeras horas o días de vida para tratar el síndrome de dificultad respiratoria, particularmente, las horas o días de ventilación durante el periodo inmediatamente posterior al nacimiento y el tiempo de duración del empleo de una fracción inspirada de oxígeno alta ( $FIO_2 > 0,21$ ) o la administración de oxígeno mediante una presión inspiratoria de gas adicional en cualquier soporte respiratorio a lo largo de la estancia en neonatología hasta el alta hospitalaria. Por todo esto algunos autores catalogan como distinto la DBP de la semana (antes llamada ligera) de aquella otra que precisa de oxígeno en circunstancias de DBP al alta.<sup>1,2</sup>

## **Epidemiología y prevalencia en prematuros extremos**

La prevalencia de DBP es alta en prematuros de extremo bajo peso al nacer. El prematuro extremo es uno de los grandes desafíos en Neonatología, ya que este término se constituye como mínimo en el 60% de la población de pacientes críticos. A pesar de la disminución observada entre los que más pesos presentan, se constató que esta tendencia no disminuye si analizamos a los niños menores de 1.500 gramos. La mayoría de los prematuros son menores de 1.000 gramos, aunque hoy en día también se incluyen a los menores de 750 y 500 gramos. Las tasas de supervivencia actuales de este grupo de menores prematuros extremos han aumentado significativamente en los últimos años, sin embargo, el riesgo de morbilidad relacionado principalmente a la inmadurez sigue afectando a la mayoría de los supervivientes. La DBP es la complicación pulmonar más común que sufren los prematuros extremos que sobreviven, resultante principalmente de los daños sufridos por la inmadurez.

Un estudio realizado en la Clínica Santa María describió a cerca de 125 recién nacidos con menos de 33 semanas de edad gestacional en forma retrospectiva, con el objetivo de diferenciar un grupo de RN que presentara DBP de aquellos que no la desarrollaran. El estudio revela que más del 50% de los niños que pesaron menos de 1500 y más de 1000 gramos cumplían con los criterios para ser diagnosticados con DBP. Martínez et al. encontraron que la edad gestacional al nacer, el peso al nacer y la necesidad de ventilación mecánica durante los primeros 3 días de vida eran factores de riesgo significativos para el desarrollo de DBP en prematuros extremos. <sup>6</sup>

## **Factores determinantes**

- Oxigenoterapia
- Volutrauma
- Barotrauma (PIP elevado)

## **Factores predisponentes**

- Inmadurez pulmonar
- Corioamnionitis
- Infección perinatal (U. Urealyticum, C trachomatis, Citomegalovirus)
- Enfisema pulmonar intersticial

- PaCO<sub>2</sub> bajo durante el tratamiento de la EMH
- Persistencia del ductus arterioso
- Inadecuada actividad de enzimas antioxidantes y deficiencia de radicales libres.
- Alteración del sistema elastasa-proteasa.
- Anormalidades de la SP-A y anticuerpos SP-A (SAS)
- Administración temprana excesiva de líquido
- Deficiencia del inositol.
- Aumento de la vasopresina y disminución de la liberación del péptido atrial
- Desnutrición
- Fallo del surfactante después de una respuesta visceral buena.
- Hiperreactividad familiar de la vía aérea
- Sexo masculino

**En la actualidad** se considera que la principal "causa" de displasia broncopulmonar es la inflamación e hiperreactividad de la vía aérea. Inicialmente, la lesión bronquial está dada por la inflamación subyacente a la enfermedad de la membrana hialina (EMH) y por el barotrauma e impulso trauma secundario a la ventilación mecánica. La injuria bronquial induce una liberación secundaria de especies reactivas como radicales libres de oxígeno, que son capaces de lesionar tanto la vía aérea como las estructuras circundantes (como el tejido conjuntivo peri-bronquial). <sup>7,8</sup>

### **Factores de riesgo prenatales**

Si uno de los factores fundamentales en el desarrollo de DBP es la prematuridad, no hay que olvidar que existen otros **factores prenatales** que pueden condicionar el desarrollo de DBP. Por ejemplo, el aporte cualitativo y cuantitativo de surfactante es un factor progestágeno, puesto que éste se empieza a secretar hacia la semana 8-12, alcanzando niveles significativos hacia las semanas 22-24. Se han relacionado igualmente otras situaciones como oligoamnios (14%-26%) que puede condicionar el desarrollo de neumonías estériles y el consiguiente incremento de DBP.

**Factores de riesgo postnatales** 2.2.1 Ventilación mecánica. Aunque muchos fueron los esfuerzos, el éxito en el desarrollo y la utilización de las técnicas de respiración mecánica no han conseguido disminuir, proporcionalmente, la incidencia de DBP. El impacto que ésta tuvo fue el de aliviar los síntomas y signos ya establecidos. Muchos estudios eran necesarios hasta decidir el momento y la forma apropiada para iniciar con estos nuevos tratamientos de apoyo. La utilización de la

ventilación mecánica en la actualidad difiere de lo que vendría a representar el anterior concepto de utilizarla en el momento de iniciar el tratamiento con oxígeno continuo prolongado y suprimirla cuando fuera posible la utilización de los gases cribados, utilizando unas altas concentraciones (FiO<sub>2</sub>) de estos y otras altas presiones en los músculos inspiratorios. Por el contrario, se admite el inicio con resucitador, procedimientos respiratorios que no comporten la utilización de la ventilación del circuito, siempre que no haya necesidad de hacer entubación e iniciar las presiones con oxígeno elevadas. Durante estos procedimientos, introducir la sonda de entubación cónico-metálica en el tubo cuyo extremo se encuentra próximo al paciente o en el tubo mismo.<sup>9,10</sup>

### **Factores de riesgo perinatales**

La persistencia de la función ductal (patente) de manera prolongada y durante todo el periodo perinatal es un factor de riesgo para el desarrollo de DBP.

Factores de riesgo perinatales. La persistencia de la función ductal (patente) de manera prolongada y durante todo el periodo perinatal es un factor de riesgo para el desarrollo de DBP. El tamaño de TVP (transición vitelínea) condiciona en parte su operatividad, aunque otros factores intrínsecos sobre la inmadurez de músculo liso del conducto como son las citoquinas inflamatorias y la falta de citoquinas antiinflamatorias serán los que de verdad determinen su persistencia. La falta de TVP (falla del ductus arterioso), que supone un estado de disminución del riego sanguíneo pulmonar unido a un metabolismo que obliga a un mayor flujo (hipermetabolismo), es también considerado factor de riesgo para la DBP.<sup>11,12</sup>

### **Factores de riesgo postnatales**

El riesgo de BPD aumenta con la inmadurez pulmonar, la ventilación mecánica (VM), la administración de O<sub>2</sub>, o a comunión de ambos. Macrosoma, sexo masculino, placas y bajas concentraciones de surfactante en el líquido (L/S de la trada etiopatogénica antes descrita, el único factor modificable es L/S). Los causales son múltiples y se relacionan con la gestación de niños portadores de características pulmonares inmaduras, por la patología subyacente que llevó al PRM o, más frecuente aún, por el efecto adverso de los tratamientos instituidos.

Los sobrevivientes de la BPD tienen una mayor necesidad de cuidados médico-sociales incluso luego de su excesiva capacidad en comparación con los otros prematuros, aún con los inmaduros

a término. Su morbilidad es en gran medida dependiente de la severidad de formas demasiado frecuentes de acuerdo con el tiempo: hiperreactividad bronquial, decrecimientos y aumento de las resistencias de las vías aéreas con problemas de conducción, malformaciones y perjuicios en el desarrollo del espacio aéreo. Atelectasias, disminución de la superficie de intercambio, menor cantidad de vasos superiores a estos factores está la presión que desarrolla el aire retenido en el pulmón sobre los vasos de menor calibre tendencia a que dichas arterias se compriman en el contacto con los bronquios hipertrofiados, agravando el cuadro de capacitor vascular disminuido y por consiguiente, este ciclo vicioso se exagera. <sup>5,13</sup>

### **Fisiopatología de la Displasia Broncopulmonar**

En los recién nacidos prematuros extremos, incluso con estrategias para reducir la lesión pulmonar, la patología relacionada con el daño del epitelio distal y la posible lesión concomitante del sistema vascular pulmonar favorece el desarrollo de la displasia broncopulmonar (DBP) como una enfermedad crónica en los prematuros.

Los recién nacidos prematuros extremos pueden presentar DBP evolutiva (sintomática y progresiva) o DBP tardía, que no es una DBP evolutiva, sino que se comporta como una enfermedad obstructiva similar al enfisema en los prematuros (no hay bronquiolitis previa o infección del espacio aéreo proximal) que obstruye los bronquios de las vías respiratorias más pequeñas, generando hiperinsuflación o enfisema. Es probable que el daño pulmonar progresivo en los prematuros, con asistencia de oxígeno y tecnología, sea mediado por una mala interacción entre el sistema endotelial dañado en primera instancia e inmaduro en el caso de los prematuros, y el epitelio. En este contexto, se han identificado numerosos posibles regímenes experimentales para prevenir la DBP, incluyendo la modulación de la oxigenación (oxígeno en cantidades moderadas, terapia intermedia sin oxígeno como sustituto de la fuga de aire/oxígeno), la ventilación mecánica con protección gaseosa (Volumen Garantizado) y sistemas de monitoreo/equilibrio automatizados (sistemas reguladores o ventilación asistida por Volumen Garantizado con resucitadores automáticos). Además, se han identificado situaciones clínicas iniciales o tempranas en los prematuros extremos que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar DBP, ya sea directamente o solo en la vía aérea alveolar-colectora. <sup>14,15,16</sup>



## **Desarrollo pulmonar normal y alteraciones en prematuros extremos**

Nuestros pulmones se desarrollan a partir de una yema pulmonar que es poco profunda en el plano cavernoso del intestino anterior dorsal. Este tejido crecerá lateralmente hacia el centro y continuará dividiéndose para formar las ramificaciones del árbol bronquial, que consisten en cada vez más conductos que terminarán finalmente en los conductos alveolares y en los sacos alveolares. Después, los sacos alveolares darán lugar a los neumocitos tipo I, que serán más importantes en el caso de intercambio gaseoso, y al tipo II, que secretan surfactante, un elemento necesario para mantener la fuerza de retracción de las nuevas unidades alveolares, que en esta etapa tienen poca actividad antiséptica.

El desarrollo del pulmón humano tiene lugar en una serie de estadios prenatales en los que el compartimentaje del pulmón humano en unidades de tipo con escasas diferenciaciones estructurales parece propiciar el estímulo para su individualización, formando de forma ascendente las llamadas ramas alveolares primordiales. Cada rama crecerá lateralmente para dar lugar a los futuros conductos dilatados alveolares (sacos), en el extremo de los cuales se formará, con una particular pleura, el capilar alveolar. Cada conjunto conducto alveolar + saco + capilar lo denominaremos lobulillos primarios, que por el momento son similares a los futuros lobulillos asépticos, aunque por el conducto alveolar que va a quedar meramente fibroso y funcionalmente inactivo, no definimos un verdadero conducto alveolar. Finalmente, el desarrollo del pulmón prosigue tras el nacimiento para alcanzar su estructura adulta y es posible que la lesión de esta parte final también sea responsable de una capacidad muy limitada de regeneración en el pulmón adulto frente a la que conocemos en otros epitelios.<sup>17,18</sup>

## **Inflamación y daño pulmonar en la DBP**

Después de que se identificara la asociación de la ventilación mecánica y la DBP, Benaron y colaboradores en 2009 demostraron que la exposición precoz de los pulmones, en fetos de cordero, con un hiperpulmón a diferentes concentraciones de oxígeno, conlleva un estallido hiper oxidativo y liberación de mediadores inflamatorios, lo que se asocian de forma temprana a una condición de hiperoxemia. Este hallazgo evidencia que el daño oxidativo y mediador no son independientes y que múltiples insultos tempranos inducen a muchas vías en donde las intervenciones terapéuticas deberán apuntar, además de ratificar un concepto incidiendo en otros trabajos celebrados que

promueve que característicamente la DBP tiene un origen multifactorial; y la inflamación no es el único, tampoco lo es la premeuración o en este caso el hiperpulmón asociado a la hiperoxia, sino que fundamentalmente la lesión respiratoria crónica se sustenta en otro de los cuatro pilares de la fisiopatología de la DBP, como es la propia inmadurez del pulmón que tiene la prematuridad, siendo los cuatro el último: inflamación pulmonar en cuyo abordaje se quiere y debe incidir la presente revisión bibliográfica a objeto de contrastar distintas terapias citadas en una misma revisión.

En 1968 Avery y colaboradores excluyeron del término DBP a un grupo de neonatos que sufrieron lesión pulmonar similar a aquellos en quienes el diagnóstico de DBP sí fue realizado, pero su génesis no fue debida a la ventilación mecánica sino a la administración prenatal de corticoides para mejorar su desarrollo pulmonar, lo que abrió el campo hacia nuevas vías terapéuticas en el problema y, por tanto, al diagnóstico de DBP estrechamente ligado a los pródromos tempranos acaecidos en la etapa final de la gestación, la prematuridad y, por ende, la inmadurez del pulmón.

### **Diagnóstico y clasificación de la Displasia Broncopulmonar**

Se debe realizar una anamnesis clínica detallada, puntualizando datos significativos del embarazo, comorbilidades maternas prenatales, edad gestacional (EG), anomalías congénitas, periodo de reanimación neonatal, manipulación con ventilación mecánica (VM), terapias de gases (óxido nítrico, NO) y patrón de saturación arterial de O<sub>2</sub>, tratamientos con corticoides, aine, antibióticos y soporte a la insuficiencia cardiaca. Antecedentes de infecciones y examen físico cardiovascular, toma del perfeccionado se establece una vez que el niño parte de peso (P), talla y perímetro cefálico, así como su EG. Ya que sólo se conocen variables para niños pretérmino de 24 semanas, la mayoría de los pacientes se manifiestan en TA de moderada y después de la estancia hospitalaria.

Alguna vez liberados disfraz de EPOC u otra afección respiratoria, siendo imprescindible considerar la EG del niño y el porcentaje de oxígeno de la atmósfera ambiental. NOASHI se definen los criterios en que se debe basar la radiografía de tórax para el diagnóstico de DBP. El radiólogo realiza lectura subjetiva basada principalmente en tres aspectos; transparencia parenquimatosa, lesiones quísticas y patrón cicatrizal peribroncovascular. Al observar una mayor opacidad pulmonar ante un decremento de la vascularidad periférica se visualiza la gradación de la severidad de la lesión alveolar, mientras que en el patrón oclusivo se puede establecer si la lesión es debida a plugging, aire-ductos cerrados, a áreas de distensión llamativa (sus-bendily-barsh cuo-segue) o

disminución severa de pequeñas arterias pulmonares (TAEP) y macizas (TAMP). Los especialistas acordaron que las lesiones compatibles con DBP solo podían ser áreas de atelectasia.<sup>19,20</sup>

### **Criterios diagnósticos clínicos y radiológicos**

La cronicidad en la oxigenoterapia resulta un factor de riesgo en la aparición de DBP, según distintos autores. Las definiciones de cronificación varían de un autor a otro, siendo frecuentemente entre las 3-4 semanas en las que no se ha descontinuado la oxigenoterapia en un periodo, pudiendo llegar hasta definir a DBP como cualquier enfermedad respiratoria crónica hasta en los 28 días de vida. Los más optimistas sitúan en torno al 25 al 30% de los recién nacidos prematuros con una edad gestacional  $\geq 29$  semanas que siguen necesitando oxigenoterapia al mes de vida, al cual sólo se denomina DBP si ambas circunstancias concurren (36% 8 sem por Rogers), ya que la enfermedad que se observan después de 2 sem SO<sub>2</sub> o 4 semanas MV, es la enfermedad pulmonar crónica del prematuro (y no DBP). Menos del 10% de los prematuros con una edad gestacional  $< 28$  semanas a los que se les administra oxígeno siguen haciéndolo al aparecer el 36 sem. Lo importante es ir extrayendo el oxígeno con vistas a evitar la lesión ocular, del crecimiento y los procesos infecciosos.

Se propone un diagnóstico de Displasia broncopulmonar (DBP) basado en criterios clínicos a los 28 días de vida extrauterina. Los primeros reportes de DBP en la literatura definieron por primera vez radiográficamente la enfermedad basándose en alteraciones producidas por la administración de ambas (neumotórax, neumatocele, enfisema intersticial y alveolar, obstrucción de bronquios por ambos) y posteriormente radiológicas en neonatos prematuros. A lo largo de los últimos 5-6 años, los avances en técnica diagnóstica han sido destacables, facilitándonos un diagnóstico más precoz y certero. 2

### **Clasificación según gravedad y evolución**

Las definiciones utilizadas en el mundo con respecto a clasificar a los pacientes con displasia, las europeas se basaron en 2 artículos. En el primero se aportó un modelo matemático mesentérico en el cual se definió como DISPLASIA moderada la (DLP) que presentaban los recién nacidos (RN) con gestación igual o mayor a 30 semanas y que fallecieron después de más de 7 días y antes de

los 36 días del nacimiento. La DLP grave se definió para aquellos pacientes que superaron los criterios del modelo, por casos de sobrevida.

En el segundo artículo se creó el modelo PRIMER, el cual permitiría predecir la presencia de disLP grave en pacientes extremadamente prematuros.

Es por esto que dentro de la clasificación que maneja DisLP en los RN según NICE, se encuentran:

disLP grado 1 (Sin requisitos);

disLP grado 2 (Requiere pequeña concentración de O<sub>2</sub> <30% o CAF/CPAP);

disLP grado 3 (Requiere FiO<sub>2</sub> > 30% o VMI);

disLP grado 4 (VMI por > 30 días).

Sin embargo, en general la evolución de los pacientes que presentan DisLP, es decir el resultado de esta, o si se presenta DisPe, va a depender de múltiples factores. Por otro lado, dentro de los RR se encuentran aquellos que no se pueden modificar dada la debilidad de la población o situación clínica actual.

Dentro de los modificables o que podrían tener impacto de mejorar o cambiar el pronóstico del paciente, son: nacimiento en Centro de Nivel III o II con cuidado especializado. Entre los factores de riesgo potencialmente modificables mejor descritos y de mayor impacto se encuentran las prácticas en el manejo de la VMI y la nutrición, incluido la "excesiva" administración de alimentación parenteral, exposición a corticoides y el manejo anticipado del paciente grave.

### **Tratamientos convencionales de la Displasia Broncopulmonar**

En primer lugar, se debe optimizar la ventilación mecánica para obtener volúmenes altos, mantener una PCO<sub>2</sub> en normocapnia y una FiO<sub>2</sub> y presiones inspiratorias suficientemente bajas para evitar los efectos deletéreos de la oxigenación híper marcada. Esto provoca aumento del trabajo respiratorio, disminución de la compliancia pulmonar y alteraciones hemodinámicas en el neonato prematuro, debido a la generación de radicales de oxígeno.

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) es una técnica que mantiene volúmenes corrientes bajos, aplicando alta frecuencia elevada (10 veces superior al paso corriente de la sangre pulmonar), generando un flujo serpenteante que posibilita la eliminación de CO<sub>2</sub>. El intercambio gaseoso es principalmente dependiente de la anatomía pulmonar y del gradiente de presión aplicado, por lo que factores desfavorables que puedan modificar esta presión o diámetro (obstrucción, edema, neumotórax) afectarán al intercambio gaseoso, al contrario que en las técnicas

convencionales donde se puede mantener una buena difusión de gases aún con alteración de la configuración anatómica alveolar.

En población de pretérmino extremo, el empleo de este tipo de técnicas es mínimo, apenas con una incidencia del 3% por utilización incorrecta o exclusivas en casos puntuales. En el caso de los corticosteroides y aunque no encuentra diferencias al analizar de manera conjunta sólo los estudios que incluimos en la revisión actual, además de los sesgos señalados por los autores en relación a la medicación concomitante anterior a la profilaxis, consideramos que estos resultados deben ser calculados con cautela, pues el número de evaluaciones de personas con veracidad difusa es muy elevado (356 evaluaciones incluida la variable combinada de mortalidad/DBP).<sup>21,22</sup>

### **Ventilación mecánica y oxigenoterapia**

La ventilación mecánica se debe realizar con parámetros mínimos para tener una PaCO<sub>2</sub> entre 50-70 mmHg, con el pH > 7,30, PaO<sub>2</sub> entre 55-70 mmHg y el %SatO<sub>2</sub> de 90-95 mmHg. El empleo de dosis de óxido nítrico inhalado (iNO) puede mejorar la oxigenación en algunos pacientes con DBP severa, disminuir la FiO<sub>2</sub> y el soporte ventilatorio. Niveles bajos de PaO<sub>2</sub> pueden agravar la hipertensión pulmonar, pudiendo provocar un cor pulmonar e inhibir el crecimiento.

### **Corticosteroides y otros tratamientos farmacológicos**

Es crucial también en este punto precisar que el uso de esteroides está siendo cada vez más perfeccionado, buscando dosis, duración de la terapia y vías de administración que disminuyan el riesgo de efectos adversos. Actualmente existe suficiente evidencia que demuestra que el uso de esteroides a partir del día 7 de vida, incluso a través de algún catéter como la vena umbilical, no provoca mayor broncodisplasia, además de demostrar un efecto considerablemente superior a otros métodos farmacológicos. Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados sobre la satisfacción de las madres después del parto y se encontraron dos revisiones sistemáticas, una de las cuales mantenía un metanálisis de cuatro ensayos clínicos que no encontró diferencias de satisfacción de las madres con diferentes intervenciones hospitalarias en el período después del parto.

Las medidas para reducir la BPD en el contexto postnatal varían geográficamente. Si bien no hubo diferencias en la tasa de BPD entre los centros que utilizan con más frecuencia CPAP y aquellos que prefirieron intubar y ventilar a los prematuros para constantes variaciones de FiO<sub>2</sub>, el UK

Neonatal Collaborative elaboró un índice que mide no solo la efectividad del manejo, sino también el consecuente daño broncopulmonar (BPD Index:  $BPD\ Index = BPD\% \times [1 - (PaO_2\ 100/FiO_2)]$ ). Se comprobó que la utilización de concentraciones bajas de oxígeno produce un daño máximo y se propuso evitar este tipo de gestión en los centros con mayor riesgo de BPD y buscar sociedades con la disminución del daño en aquellos con un índice más bajo. 2324

### **Nuevos enfoques terapéuticos en la Displasia Broncopulmonar**

Tanto en unidades neonatales que no disponen de surfactantes exógenos, como en aquellos casos en los que existe fallo o resistencia al tratamiento con los mismos, en uno de los recientes estudios que se han publicado sobre el uso del surfactante por vía inhalada como tratamiento de rescate en los primeros días de vida (SIMV versus SIMV con SEND, Lu 2004), los investigadores demostraron un rápido descenso tanto en la fracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) ( $p < 0.008$ ) como en el número de enfermos que precisaban de administración de óxido nítrico ( $p = 0.04$ ) en un estudio ciego y aleatorio con 52 prematuros de edad gestacional  $\leq 30$  semanas y que precisaron de intubación y ventilación mecánica (VM) durante las primeras horas de vida. Sin embargo, los autores del presente trabajo tienen que retirar 5 enfermos del reciente ensayo al aparecer importantes filtrados en la válvula de los dispositivos de administración del surfactante, antes no apreciado. Tres niños desarrollan taquipnea después de la administración del tensoactivo y 2 de ellos requieren el uso del óxido nítrico (NO) y uno de óxido nítrico y esteroides, por lo que los padres estuvieron considerando que sus niños habían recibido el placebo al no observar mejoría en su edad postnatal.

Por otro lado, Van Overmeire 2007 trata de explorar el efecto de la administración profiláctica de budesonida en las complicaciones asociadas a la displasia broncopulmonar (BPD) de los prematuros extremos. Utilizando un criterio compuesto al final del estudio (BPD, MECREATININEMIA  $< 0.5$  mg/dL en dos determinaciones consecutivas -si presenta  $> 0.5$  mg/dL como al principio del estudio- y/o muerte al final del mismo), demuestran una reducción de complicaciones del 42% ( $p = 0.009$ ) al final del mismo y del 47% a las 36 semanas de EG corregida ( $p = 0.02$ ). Por otro lado, que el furosemide sea un tratamiento efectivo para impedir o suprimir el edema pulmonar aún está bajo debate. Las últimas recomendaciones de Cochrane no aconsejan su uso, a pesar de los resultados positivos en varios trials. Según diarios recientes, ha habido un gran

aumento en su uso y persiste la controversia sobre su uso y los efectos a largo plazo en el desarrollo.  
2526

### **Terapias regenerativas y células madre**

La utilización de terapia con células madre avanza según las últimas investigaciones en neonatos con diversas enfermedades pulmonares y coronarias. Para Villalón, Peñaloza, & Tuma, (2016) las aplicaciones de las células madre en niños con displasia bron-copulmonar (DBP) son las más estudiadas. La descripción del rol inmunomodulador de las células madre mesenquimales poseen potencial regenerativo, modulan la respuesta inmune innata y adquirida y del efecto anti-apoptosis disminuyendo la inflamación e incrementando la reparación tisular a través de un efecto paracrino. Según los autores Rivera, Mera, & Vallejo, (2022) el interés por la utilización de las células madre, ha crecido de forma exponencial en los últimos años a raíz de la identificación, caracterización y aislamiento de las células madre embrionarias humanas y de las expectativas, de alguna forma prematuras gracias a su enorme potencial de diferenciación.

### **Agentes antiinflamatorios y antioxidantes**

En estos pacientes, el tratamiento variado y que ha mostrado eficacia en diferentes estudios es la combinación de corticoesteroides con indometacina. Como el trabajo de Yeh TO, fisiopatológicamente combate la inflamación crónica que deriva en dacrparneumatosi y colabora en la disminución en la secreción de factor 2 de necrosis tumoral por células mononucleares responsables de la mayor parte del daño alveolar, mediante la disminución en la 5-lipoxygenasa, disminuyendo así la movilidad direccional de los neutrófilos hacia el pulmón.

El valorar la eficacia del método que asocia un tratamiento prenatal con corticosteroides y el uso profiláctico de surfactante exógeno en la prevención de la composición de DBP grave (necesidad de ventilación >7 días). Dado el efecto antiinflamatorio del corticosteroide, este podría contribuir a la reducción del proceso inflamatorio crónico que caracteriza a la DBP. Además de su efecto antiinflamatorio, en perros con DBP, el corticosteroide ha demostrado mejorar el desarrollo alveolar. Existe evidencia de que la corticoterapia mantiene el contenido alveolar en lípido durante la etapa canalicular de adultos con DBP en un estudio controlado y aleatorizado caracterizado por

la prevalencia de displasia bronqueoalveolar. El uso de corticosteroide (betametasona) mostró ser protector en pacientes que requirieron altas concentraciones de oxígeno en el ventilador.

Al mencionarse que la DBP es una enfermedad de origen inflamatorio crónico con daño oxidativo de los pulmones de los recién nacidos muy prematuros en gran medida, lo que ha llevado al desarrollo de diversas terapias antiinflamatorias no esteroideas como el metotrexate, el interferón gamma a dosis pacientes generalmente fallecidos. Según el Instituto Physician's Desk Reference, su potencial oncológico en la profática respiratoria aguda posperativa en pacientes con cáncer de pulmón es una contraindicación para su empleo. También se ha tratado con resultados valiosos el uso de azatioprina como agente inmunosupresor (patente en los 70 de Gisvolds) como uso en emociotumoral pulmonar con propdor extrapulmonar (sarcoma de Kaposi). Es decir, el uso de agentes antiinflamatorios como la azitromicina y disminución de la inflamación ocasionada por bacterias no seudomicazicorgacemias en espirometría forzada en niños de 6 años con BPD / DBP (899 días semanas). Su uso disminuye la CXR en comeduras, caciásias y su uso, con disminución de la media de supervivencia para pacientes con fibrosis quística (no ventilados) con infección persistente con *P. aeruginosa*.<sup>29,30</sup>

### **Investigación y avances futuros en la DBP**

- La investigación actual se encuentra centrada en los nuevos tamizajes en población de prematuros; intervenciones antenatales y postnatales en particular con corticoides, vitaminas y diferentes medicaciones que involucren la modificación de las respuestas inflamatorias; además de nuevos avances en la ventilación no invasiva y de monitoreo.
- La Comisión de Investigación del Consorcio Respira de la SENEo está realizando un estudio multicéntrico y prospectivo cuyo objetivo final es registrar el tratamiento y los resultados respiratorios de un grupo de Recién Nacidos Prematuros (RNP) portadores de DBP, continuando que cumplan con los criterios de tratamiento de DBP dados por el Consenso de Río Negro, Argentina, aprobado por el 2º Consenso de Tratamiento Neonatológico de la DBP. La recopilación de los datos se lleva a cabo mediante una CARTA DE RECOGIDA DE DATOS en la que se registrará la estrategia terapéutica que ha decidido el equipo clínico responsable (considerando los recursos de su propio medio) y los distintos resultados respiratorios, mediante la comparación con una cohorte de RNP de similar edad gestacional que no presentan DBP. Además, el registro ayudará a identificar



los diferentes grados de gravedad que presenta una población con DBP, subclasificándolos en base a las diferentes estrategias terapéuticas que se llevan a cabo de forma habitual.

- Basándonos en esto, se propone un estudio observacional que compare el tratamiento de DBP y los resultados respiratorios con un grupo control de similares características, y cuyo seguimiento finalice a los 36 semanas de EG +/- 3 semanas o hasta el alta de la unidad que se produzca antes de esta fecha. Se cree interesante comparar el espectro real de los casos de DBP y los diversos tratamientos que se llevan a cabo en los distintos hospitales de la SENEo. Como centro principal de referencia, invitamos a todos los centros a participar para conocer su casuística y estilos terapéuticos.<sup>31,32</sup>

### **Desafíos en la investigación clínica y básica**

Diversos factores pueden ser considerados como posibles obstáculos para el desarrollo de investigación clínica en neonatología. En neonatología, por las especiales características de las unidades de terapia intensiva neonatal, que actúan como "hospitales dentro del hospital", con una atención altamente tecnificada, la incorporación de nuevos fármacos no ya los almanaques terapéuticos de cada centro sanitario, sino que incluso en toda la práctica clínica diaria, con la excepción de alguna sección especializada en el estudio de diversas enfermedades del prematuro o en la población de prematuros. Dada la falta de medicamento específico para la población de prematuros (tan solo analgesia y sedación) es evidente que las bases fisiopatológicas y farmacocinéticas de los medicamentos en prematuros no están investigadas, por tanto, su uso se ha convertido en empírico, considerándose como tal si se ha utilizado durante un número de años suficientes y aparentemente sin efectos secundarios graves. Los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos no resultan fáciles de obtener en prematuros extremos por la complejidad intrínseca de los mismos. El gran conocimiento alcanzado en los últimos años acerca de la fisiología y marcadores órganos-específico hacen atractivo el desarrollo de nuevos fármacos específicos para el prematuro extremo cuya API no exista o que los excipientes sean, claramente, mejores que los de los fármacos que hasta ahora se usan de forma "empírica" en neonatología. Ambas cosas, fisiopatología y farmacocinética, unido a la extrema fragilidad de los órganos consejos en la neonatología hacen que cualquier fármaco sea potencialmente perjudicial para el paciente. A pesar de esto, es evidente que gran número de los fármacos que usamos en medicina perinatal fueron desarrollados sin que se establecieran previamente la dosis segura o eficaz.

## Perspectivas de nuevos tratamientos y terapias personalizadas

En los últimos años, gracias a las mejoras en el tratamiento clínico de esta patología, ha habido un aumento de la supervivencia de los neonatos prematuros que tienen mayor riesgo de desarrollarla o presentan DCP grave, por lo que se ha vuelto a revisar la prevención primaria, ante la falta de avances terapéuticos. Las intervenciones que han mostrado impacto sobre el desarrollo de DCP es prevenir los factores de riesgo, no invasivos como exponer al recién nacido a camas incubadoras, dar tratamientos antenatales como corticoides o en el momento del parto administrar óxido nítrico o similares. Otra alternativa de prevención primaria es utilizar diferentes tipos de surfactante, así como de alimentación enteral para pasar lo más rápido posible a la nutrición posprandial (así suministramos un mínimo aporte energético, estructural y fibroblástico agregado durante el día). Se están realizando diversos estudios centrados en encontrar un tratamiento efectivo en cuanto a fármacos dirigidos hacia la prevención y correcto tratamiento de la DCP. Se ha visto que, aparte de los corticoides (Dexametasona en tratamiento prenatal y por vía inhalatoria para selección de fármacos con menos efectos adversos sobre el neurodesarrollo del fármacos), existen múltiples fármacos que se están probando en diversos estudios que surgen debido a los múltiples mecanismos fisiopatológicos de la DCP.

Desde el año 2014, una serie de estudios han surgido en la búsqueda de tratamientos farmacológicos eficaces para la prevención y tratamiento de la DCP, promovidos en gran manera por la búsqueda a través de las grandes bases de datos a nivel metabólico, micro-RNA, metilación, existentes en recién nacidos prematuros catalogados con y sin displasia. Paralelamente, las técnicas de medicina personalizada o ensayos con bioinformación prometen abrir el campo a un sin número de nuevas terapéuticas, fármacos y opciones de tratamiento personalizadas, entre ellas en los prematuros con DCP. En la tabla 2, se describen los datos más recientes de las publicaciones, estudios que sean publicado entre abril del 2016 y marzo del 2017.

## Referencias

1. Sikdar, O., Harris, C. y Greenough, A. (2024). Mejora del diagnóstico precoz de la displasia broncopulmonar. *Expert Review of Respiratory Medicine* , 18 (5), 283–294. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.23675842>.

2. Hennelly, M., Greenberg, R. G., & Aleem, S. (2021). An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 12, 405–419. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S287693>
3. Soto Drasac. Frecuencia de pacientes con displasia broncopulmonar hospitalizados en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.. 2024. unam.mx
4. Gilfillan, M. A., Mejia, M. J., & Bhandari, V. (2024). Prevalence, Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Research and Reports in Neonatology*, 14, 1–33. <https://doi.org/10.2147/RRN.S4059855>.
5. Sikdar, O., Harris, C., & Greenough, A. (2024). Improving early diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 18(5), 283–294. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2367584>
6. Andrea Sucasas Alonso, Sonia Pértega Diaz, Rebeca Sáez Soto & Alejandro Avila-Alvarez. (2022) Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation. *Anales de Pediatría (English Edition)* 96:3, pages 242-251.
7. Siffel, C., Kistler, K. D., Lewis, J. F. M., & Sarda, S. P. (2019). Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(11), 1721–1731. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1646240>
8. Torres R, Humberto W. Factores de riesgo de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos pretérmino del Hospital Regional Docente de Cajamarca, en el año 2019. 2020. 190.116.36.86
9. Salas Garcia S. Impacto de la utilización de leche humana de donante en los resultados hospitalarios de los recién nacidos muy prematuros. 2024. ub.edu
10. Hennelly, M., Greenberg, RG y Aleem, S. (2021). Actualización sobre la prevención y el tratamiento de la displasia broncopulmonar. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* , 12 , 405–419. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S287693>
11. Guo, Y., Pan, J. J., Zhu, W., Wang, M. Z., Liu, T. Y., Wang, X. X., ... Yang, Y. (2024). Hsa\_circ\_0001359 in Serum Exosomes: A Promising Marker to Predict Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Journal of Inflammation Research*, 17, 5025–5037. <https://doi.org/10.2147/JIR.S463330>

12. Sikdar, O., Harris, C. and Greenough, A. (2024) 'Improving early diagnosis of bronchopulmonary dysplasia', *Expert Review of Respiratory Medicine*, 18(5), pp. 283–294. doi: 10.1080/17476348.2024.2367584.
13. Romani Victorio HM. Factores de riesgo asociados a estancia hospitalaria prolongada neonatal en el Hospital Santa Rosa 2015-2019. 2022. unfv.edu.pe
14. Jiménez Montilla S. Análisis y repercusiones de la nutrición en la primera semana de vida sobre el desarrollo neurológico del recién nacido prematuro de muy bajo peso y otras .... 2022. ugr.es
15. Alonso-Ojembarrena A. Valores normales y relación con la displasia broncopulmonar del grosor de línea pleural y el sistema de puntuación ecográfica en recién nacidos. 2021. uca.es
16. Rodríguez Benítez M. Estudio mediante métodos invasivos y no invasivos de parámetros inflamatorios en recién nacidos prematuros con enterocolitis necrotizante. 2023. uco.es
17. Ruiz AM, García MY. Factores asociados a la no adherencia del control prenatal en gestantes. *Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. Salud y Vida*. 2020;4(7):74-96. unirioja.es
18. Elena S. Pershina, Natalia V. Korotaeva, Lyudmila I. Ippolitova & Viktoria O. Ponomareva. (2023) Assessment Of Potential Risk Factors For The Development Of Bronchopulmonary Dysplasia In Deeply Premature Children. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye (Naučno-medicinskij vestnik Central'nogo Černozem'â)* 24:2, pages 69-73.
19. Miller, A. N. et al. (2023) 'Multidisciplinary bronchopulmonary dysplasia care', *Expert Review of Respiratory Medicine*, 17(11), pp. 989–1002. doi: 10.1080/17476348.2023.2283120.
20. Fernández LR, Hernández RG, Guerediaga IS, Gato JM, Fanjul JR, Bilbao VA, Quintela PA, Ojembarrena AA. Utilidad de la ecografía pulmonar en el diagnóstico y seguimiento de la patología respiratoria neonatal. In *Anales de Pediatría* 2022 Mar 1 (Vol. 96, No. 3, pp. 252-e1). Elsevier Doyma. sciencedirect.com
21. Matos-Alviso LJ, Reyes-Hernández KL, López-Navarrete GE, Reyes-Hernández MU, Aguilar-Figueroa ES, Pérez-Pacheco O, Reyes-Gómez U, López-Cruz G, Flores-

- Morillón BC, Quero-Hernández A, Quero-Estrada A. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Salud Jalisco*. 2021 Mar 10;7(3):179-86. [medigraphic.com](http://medigraphic.com)
22. Ito, M. et al. (2024) 'Association of hyaluronan and proteoglycan link protein 1 gene with the need of home oxygen therapy in premature Japanese infants with bronchopulmonary dysplasia', *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 37(1). doi: 10.1080/14767058.2024.2332914.
23. Chaves-Samaniego MJ. Análisis de la importancia de la ganancia de peso postnatal y el área avascular retiniana en la retinopatía del prematuro. 2021. [ugr.es](http://ugr.es)
24. Acosta Rodríguez de Viguri EM. Relación entre los medicamentos usados en la inducción al parto y las enfermedades tempranas del niño con la hipomineralización incisivo molar: ensayo .... Proyecto de investigación:. 2024. [um.es](http://um.es)
25. Potsiurko S, Dobryansky D, Sekretar L, Salabay Z. Randomized noninferiority trial of expectant management versus early treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *American Journal of Perinatology*. 2022 Apr 18. [HTML]
26. Muehlbacher T, Bassler D, Bryant MB. Evidence for the management of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. *Children*. 2021. [mdpi.com](http://mdpi.com)
27. Bonilla ML, Rivera MV, Moreno AÁ, Giraldo VR, Arango IV, Hincapié LF. Morbimortalidad de recién nacidos prematuros extremos en un centro de referencia de Medellín, Colombia durante el período 2014-2019. *Pediatría*. 2023 Jun 28;56(2):e368-. [revistapediatria.org](http://revistapediatria.org)
28. Rayo Centeno HS. ... no invasiva como terapia de rescate en recién nacidos menores de 1500 gramos ingresados en unidad de cuidados intensivos neonatales del HEODRA, 2022 .... 2024. [unanleon.edu.ni](http://unanleon.edu.ni)
29. Harris, C., & Greenough, A. (2023). The prevention and management strategies for neonatal chronic lung disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 17(2), 143–154. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2183842>
30. Gardner SL, Carter BS, Enzman-Hines MI, Niermeyer S, Merenstein y Gardner. *Manual de cuidados intensivos neonatales: Un enfoque interprofesional*. 2021. [HTML]
31. Suárez San Martín S. Factores pronósticos de desarrollo de displasia broncopulmonar. 2024. [uva.es](http://uva.es)

32. Flores Francia EJ. Hallazgos clinicos-epidemiologicos de recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar en Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom durante Enero del .... 2023. ues.edu.sv

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).