

# CLUB DE REVISTAS

Neumología pediátrica

Stephanie Sánchez Villa

Residente de pediatría

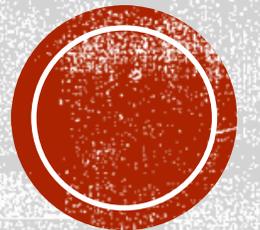
UdeA



# CLINICAL PHENOTYPES AND MANAGEMENT CONCEPTS FOR SEVERE, ESTABLISHED BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

J.W. Logan, S.K. Lynch, J. Curtiss, E.G. Shepherd

Paediatric Respiratory Reviews (2018)





## INTRODUCCIÓN

- Los fenotipos de displasia broncopulmonar más comunes han cambiado con los avances en la atención neonatal.
- La progresión y el resultado de la enfermedad están relacionados con la suma de exposiciones prenatales, perinatales y postnatales que interfieren con el crecimiento y desarrollo pulmonar.
- La estrategia de tratamiento óptima minimizará las exposiciones que interfieren con el crecimiento pulmonar y conducen a un estado pro-crecimiento.

A pesar de los avances en la atención, la DBP sigue siendo la complicación más común de la prematuridad.

El espectro de los fenotipos ha evolucionado con el tiempo.

El fenotipo moderno típicamente ha interrumpido el desarrollo alveolar, las vías aéreas conductoras y la vasculatura pulmonar.

La histología de los fenotipos más leves se caracteriza por un patrón homogéneo de hiperinflación mínima, menos alvéolos más grandes y menos fibrosis.

# **DBP: EVOLUCIÓN DE LOS FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD Y DEL FENOTIPO DEL NACIMIENTO.**



Los bebés con un fenotipo más grave tienen una imagen más heterogénea:

Menos alvéolos, lo que sugiere una interrupción del tabique alveolar

Más hiperinflación alternando con áreas de atelectasia e hiperplasia (fibrosis).

Unos pocos con enfermedad muy grave ha alterado el desarrollo microvascular con DBP e hipertensión.

## **DBP: EVOLUCIÓN DE LOS FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD Y DEL FENOTIPO DEL NACIMIENTO.**





La gravedad y la progresión de la enfermedad son bastante complejas y están relacionadas con factores que modifican el crecimiento y desarrollo pulmonar.



La infección intrauterina, la preeclampsia, el tabaquismo materno y la HT materna pueden detener el desarrollo pulmonar antes del nacimiento.



Genética y / o factores endógenos también tienen un papel en la patogénesis de DBP.

# FISIOPATOLOGÍA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD





1990: DBP resulta de una alteración en el desarrollo pulmonar y que factores de riesgo prenatales como RCIU.



RCIU tienen una interrupción de crecimiento somático, incluido el de los pulmones.



El fenotipo resultante es diferente y, a menudo, más severo que el de RN con PAEG.

## FISIOPATOLOGÍA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD



# FISIOPATOLOGÍA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

- Los bebés expuestos a esteroides prenatales pueden tener una mejor función pulmonar y mejores resultados que los bebés no expuestos.

# FISIOPATOLOGÍA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

- Exposiciones postnatales :
  - La bacteriemia / sepsis
  - La enterocolitis necrosante
  - La ventilación mecánica prolongada
  - La exposición al oxígeno suplementario
- Las células inflamatorias se encuentran en concentraciones más altas en los espacios aéreos y en el intersticio de los niños que desarrollan DBP
- Tener biomarcadores de inflamación se asocia a mayor riesgo de desarrollar DBP.



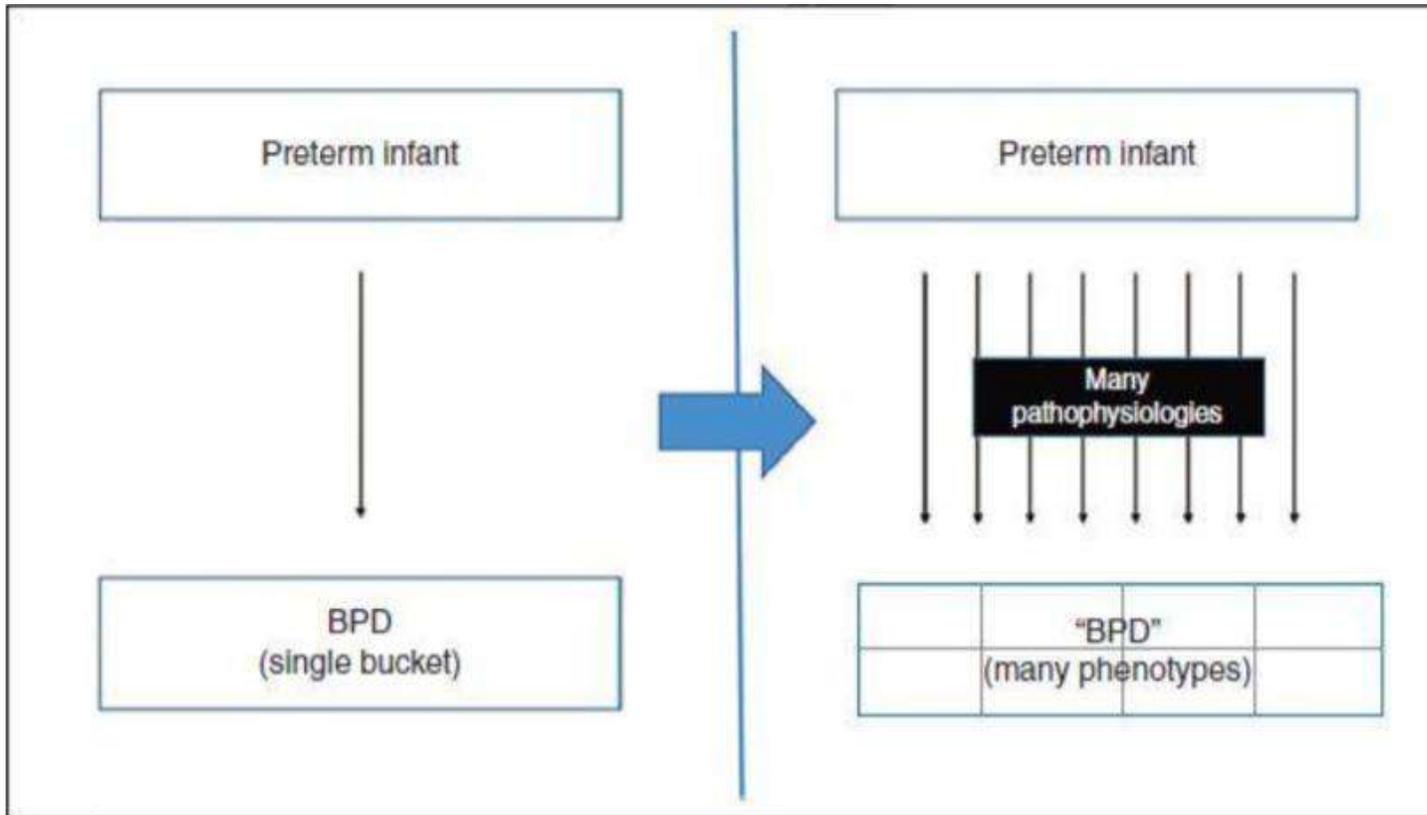
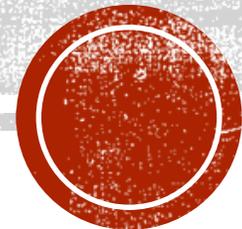
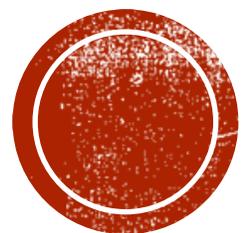


Figure 1. Complex pathophysiology of BPD (with permission: Pediatric Research, Nature Publishing Group, and Ri Ryan, MD, Medical University of South Carolina, Charleston, SC).

# FISIOPATOLOGÍA





# PRINCIPIOS GENERALES



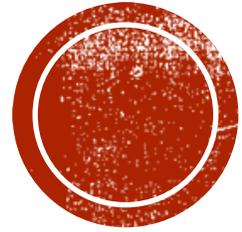
## MODELO ESTANDAR DE ATENCIÓN

<ul style="list-style-type: none"><li>• Destete rápido del soporte ventilatorio</li><li>• Frecuentes extracciones de laboratorio</li><li>• Atención inconsistente</li><li>• Cambios frecuentes en la atención</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Corticosteroides</li><li>• La restricción de líquidos</li><li>• Uso de diuréticos</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Estrategias de cuidado agudo</li><li>• Pueden ser inapropiadas para un niño con fisiología estática como la de DBP severa y establecida</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Impacto negativo en el crecimiento y la nutrición posnatal.</li></ul>

- **Fundamento:** Proporcionar un soporte óptimo para el crecimiento pulmonar y cerebral.

# PRINCIPIOS GENERALES





# ESTRATEGIAS DE APOYO RESPIRATORIO

DBP tipo 1:

Tienen un defecto de difusión leve

Requiere oxígeno por cánula nasal o presión positiva continua en las vías respiratorias.

DBP tipo 2:

Requieren ventilación mecánica.

Corren mayor riesgo de consecuencias adversas pulmonares y neurocognitivas,

Puede ser necesaria una traqueotomía

## ESTRATEGIAS DE APOYO RESPIRATORIO





## ESTRATEGIAS DE APOYO RESPIRATORIO

- Independiente del fenotipo, el aparato de soporte debe coincidir con la fisiología de la enfermedad.
- Maximizar las exposiciones positivas, incluido el aparato de soporte respiratorio, las saturaciones de oxígeno y la nutrición.
- Minimizar las exposiciones negativas como los corticosteroides sistémicos y los procedimientos dolorosos.



## ESTRATEGIAS DE APOYO RESPIRATORIO

- Signos positivos del desarrollo: estado de alerta silencioso, podría proporcionar la garantía de un soporte adecuado.
- Las demandas metabólicas también deben cumplirse para lograr un estado pro-crecimiento o anabólico
- DBP severa : ha encontrado útil pensar en términos de estabilidad clínica y progreso a lo largo de un continuo, desde el diagnóstico a las 36 semanas de EGC hasta la convalecencia.

# ESTADO PRO-CRECIMIENTO

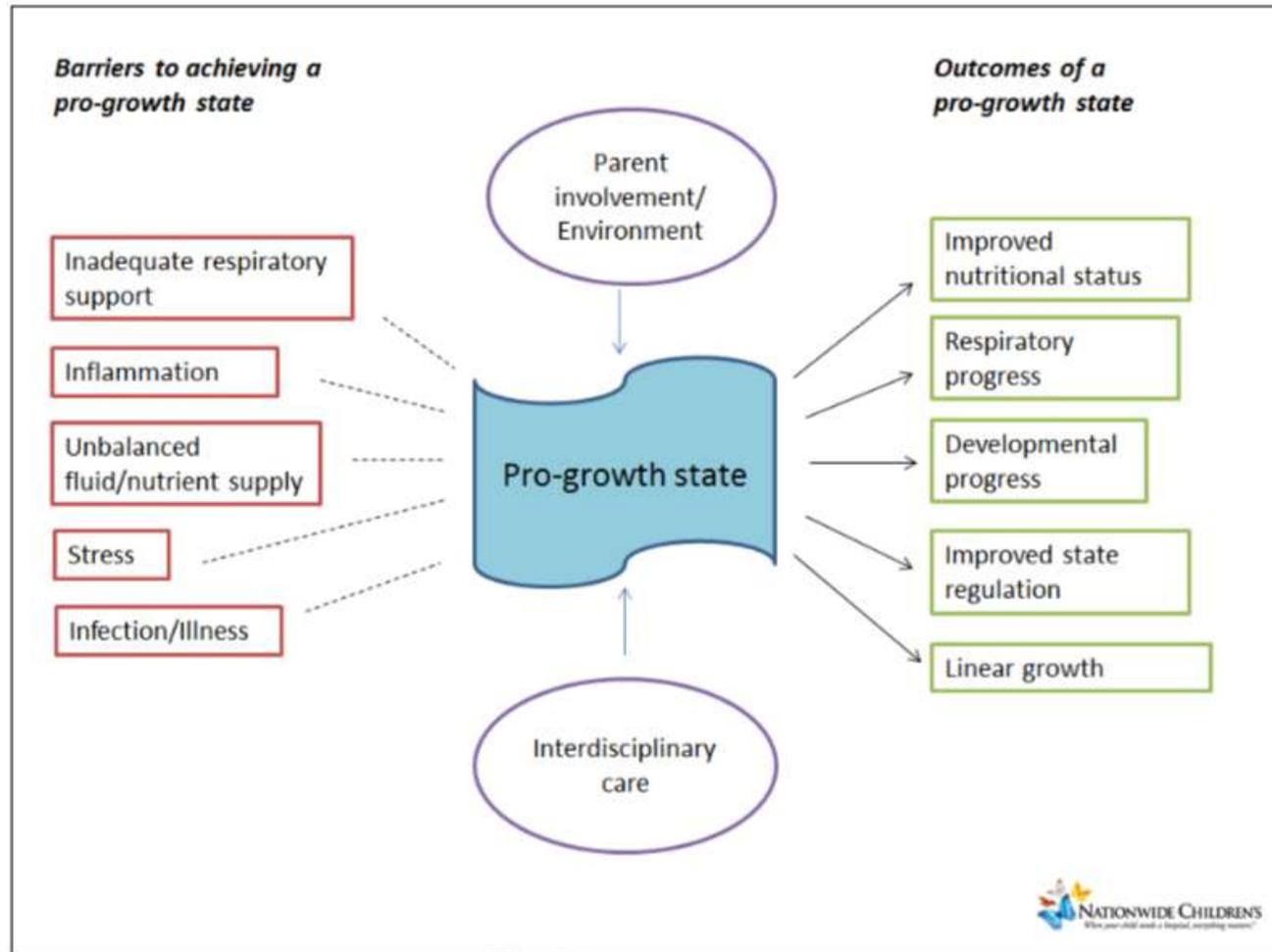


Figure 2. Management of severe Type 2 BPD: achieving a pro-growth state.

- Estado clínico en el que hay un período constante de estabilidad.
- Uso mínimo de exposiciones que interfieren con el crecimiento y desarrollo pulmonar
- Estabilización de la inflamación.



Phase I (Unstable) → →	Phase II (Transitional) → →	Phase III (Pro-growth) → →	Phase IV (Convalescence) → →
Ventilator mgmt based on most likely physiology:	Adjust vent support for increased activity	Wean vent support while maintaining activity	Transition to home or referring center
<b>Characteristics:</b> High O2 requirement Frequent desaturations Air-trapping IV sedation/paralysis +/- high steroids > 1.5 mg/kg +/- Pulm Hypertension	<b>Characteristics:</b> Tolerating off paralysis Weaning enteric sedatives P-HTN stable, decreasing Steroids < 1mg/kg/day Emerging developmental state: tolerates cares	<b>Characteristics:</b> PS/CPAP trials or PIP weans Maintains develop activities Tolerates postural activity Good linear growth Low steroids: <0.2/kg Wt/Lg ratio improving	<b>Characteristics:</b> Mist collar and $FI_{O_2} \leq 0.4$ , PS/CPAP, or LTV Happy child, consistent interactions Weaning bronchodilators, and diuretics
<b>Physiology:</b> unstable, long time const, ? obstructive • Hypoxemia, $FI_{O_2} > 0.6$ • V/Q mismatch • A/W obstruction • P-HTN often active	<b>Physiology:</b> still labile at times, fragile. • Stable sats, $FI_{O_2} \leq 0.4$ • P-HTN improving • A/W obstruction active • +/- airway concerns	<b>Physiology:</b> stable, with tolerance of cares, activities. • $FI_{O_2} < 40\%$ and stable • P-HTN stable or resolved • A/W obstruction resolving • Airway secure	<b>Physiology:</b> stable at all times except for illness. • $FI_{O_2} 0.3$ or less • A/W obstruction $\leftrightarrow$ • Stable w/ postural cares • Good linear growth
<b>Transition to Phase II:</b> • Oxygenation improve • Work of breathing still concerning at times • Wean steroids < 1/kg • Central lines out • Pulm HTN improved	<b>Transition to Phase III:</b> • Off IV sedation • Oxygenation improves • Work of breathing better • Steroids $\leq 0.2mg/kg$ • Growth velocity still poor	<b>Transition to Phase IV:</b> • Stable oxygenation • Secure airway • Comfortable breathing • Developmental progress • Progress on less sedative • Good growth velocity	<b>Transition toward D/C:</b> • Off sedatives • Off steroids (or) on hydrocortisone basal • Excellent growth • Parental teaching • Disposition pending

# FASES DE TRATAMIENTO

- Etapas de progreso a lo largo del continuo desde el ingreso hasta el alta
- 4 fases que se correlacionan con marcadores clínicos clave de progreso



# FASE 1 (1-6 MESES)

- Los más tienen deficiencia de nutrientes
  - Paso a destete
  - La sedación y la HTP
  - Alerta de bajada de nutrición
- Las desaturaciones agudas, la fatiga o las reacciones conductuales con actividad mínima sugieren un soporte inadecuado del sistema respiratorio o un desequilibrio de otras medidas de soporte (broncodilatadores, sedación, esteroides, nutrición).

Phase I  
(Unstable)  
→ →  
Ventilator mgmt based  
on most likely physiology:

Characterstics:  
High O2 requirement  
frequent desaturations  
airway trapping  
sedation/paralysis  
high steroids > 1.5 mg/kg  
Pulm Hypertension

Physiology: unstable, long  
duration, ? obstructive  
hypoxemia, FiO2 > 0.6  
V/Q mismatch  
V/W obstruction  
Pulm HTN often active

Transition to Phase II:

- Oxygenation improve
- Work of breathing still concerning at times
- Wean steroids < 1/kg
- Central lines out
- Pulm HTN improved

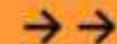


## FASE 2 (3-12 MESES)

- Los objetivos: reducir la fragilidad y mejorar la reserva respiratoria para lograr un estado "pro-crecimiento".
- Mantener un soporte respiratorio adecuado
- Ganancia de reserva fisiológica.
- Los que requieren PP a largo plazo en esta fase considerar traqueotomía
- Es importante el manejo RGE o emesis recurrente.

Al final, debe estar en dosis bajas de Prednisona o sin esteroides, evidencia de tolerancia a las actividades apropiadas para la edad, y ciclos establecidos de sueño-vigilia.

### Phase II (Transitional)



Adjust vent support for increased activity

#### Characteristics:

Tolerating off paralysis  
Weaning enteric sedatives  
P-HTN stable, decreasing  
Steroids < 1mg/kg/day  
Emerging developmental state: tolerates cares

**Physiology:** still labile at times, fragile.

- Stable sats,  $FiO_2 \leq 0.4$
- P-HTN improving
- A/W obstruction active
- +/- airway concerns

#### Transition to Phase III:

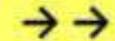
- Off IV sedation
- Oxygenation improves
- Work of breathing better
- Steroids  $\leq 0.2$ mg/kg
- Growth velocity still poor



## FASE 3 (3-15 MESES)

- Oxigenación estable
- Capacidad de permanecer tranquilo e interactivo con los cuidados y las actividades.
- Listo para un destete gradual del soporte respiratorio, dependiendo de la estabilidad lograda en la fase 2.
- P/L mejoran, la inflamación se resuelve y la acumulación de masa corporal magra es consistente.
- Sin esteroides o con dosis muy bajas.

### Phase III (Pro-growth)



Wean vent support while maintaining activity

#### Characteristics:

PS/CPAP trials or PIP weans  
Maintains develop activities  
Tolerates postural activity  
Good linear growth  
Low steroids: <0.2/kg  
Wt/Lg ratio improving

**Physiology:** stable, with tolerance of cares, activities.

- FiO<sub>2</sub> < 40% and stable
- P-HTN stable or resolved
- A/W obstruction resolving
- Airway secure

#### Transition to Phase IV:

- Stable oxygenation
- Secure airway
- Comfortable breathing
- Developmental progress
- Progress on less sedative
- Good growth velocity



# FASE 4

- Estado "convaleciente"
  - El aumento del desarrollo motor
  - Una reserva respiratoria adecuada para eliminar los medicamentos dos veces al día
  - Cambios mínimos en la atención
  - Capacitación de la familia para la atención domiciliaria.
- Cuanto más tiempo esté en Fase 1 o 2, mayor será la duración de la estadía y mayor será el riesgo en el desarrollo.
- Los que no progresan , pensar en : traqueobroncomalacia, deficiencias de proteínas tensioactivas u otros problemas pulmonares congénitos.

## Phase IV (Convalescence)



Transition to home or referring center

### Characteristics:

Mist collar and  $FiO_2 \leq 0.4$ ,  
PS/CPAP, or LTV  
Happy child, consistent interactions  
Weaning bronchodilators, and diuretics

**Physiology:** stable at all times except for illness.

- $FiO_2$  0.3 or less
- A/W obstruction  $\leftrightarrow$
- Stable w/ postural cares
- Good linear growth

### Transition toward D/C:

- Off sedatives
- Off steroids (or) on hydrocortisone basal
- Excellent growth
- Parental teaching
- Disposition pending



# PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR

- Un estudio reciente de nuestra institución examinó las pruebas de función pulmonar en bebés que no progresaron en la fase de transición tardía (fase II).
- EG: 52 semanas
  - 50% de los bebés tenían fisiología obstructiva
  - el 40% tenía fisiología mixta (obstructiva / restrictiva)
  - el 10% tenía una fisiología puramente restrictiva.
- Rpta al broncodilatador en el 74% de pacientes obstructivos, 63% de mixtos y 25% de restrictivos.
- Los lactantes con enfermedad pulmonar puramente obstructiva, tienden a tener una fase de transición bastante larga y cursos de ventilación muy largos.

# NUTRICION

- La buena nutrición es uno de los factores más importantes en el tratamiento de los recién nacidos con DBP grave.
- Un desafío: Los lactantes con DBP tienen mayores demandas metabólicas, supresión del crecimiento por estrés crónico e inflamación, y exposición a medicamentos que interfieren con el crecimiento somático.
- Lograr un estado nutricional óptimo, en el contexto de un modelo de atención multidisciplinario, se asocia con resultados favorables
- Mejoras significativas en la función pulmonar, se correlacionan con el crecimiento lineal

# OPTIMIZACIÓN DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO

- Minimizar las exposiciones a medicamentos neurotrópicos y corticosteroides es fundamental para mejorar los resultados del desarrollo neurológico en esta población.
- Alentar la participación de los padres, minimizar los procedimientos estresantes y proporcionar estimulación apropiada para la edad.

# USO DE ESTEROIDES Y BETA- AGONISTAS

- La exposición a los corticosteroides perjudica la septación alveolar y el crecimiento pulmonar.
- La obstrucción de la vía aérea superior podría deteriorarse con la exposición a agonistas beta, empeorando así las anomalías de la función respiratoria.
- Precaución en los bebés sospechosos de tener anomalías en las vías respiratorias superiores.

- A pesar de los avances en la atención, la DBP sigue siendo la complicación más común de la prematuridad.
- Ha habido una evolución en los fenotipos más comúnmente observados en los últimos años.
- Dicha evolución deriva de un cambio en la fisiopatología de la enfermedad
- El momento, la duración y la exposición acumulativa a factores que interfieren con el crecimiento y desarrollo pulmonar, tanto temprano como tardío, son importantes en la historia natural de la enfermedad.
- No existe una estrategia de gestión única para el amplio espectro de presentaciones clínicas de DBP.



# CONCLUSIONES

- Optimizar las influencias positivas

- Soporte adecuado de la respiración
- La baja tolerancia a las desaturaciones de oxígeno.
- El logro de una nutrición óptima
- La provisión de un espacio apropiado para el desarrollo

- Minimizar las exposiciones negativas

- Los esteroides sistémicos
- Los procedimientos dolorosos
- Los medicamentos neurotrópicos
- El ambiente estresante.



- Desarrollar una escala de gravedad respiratoria para su uso en las primeras fases de gestión que se correlaciona con los fenotipos, las trayectorias clínicas y los resultados de la DBP.
- Comprender la contribución de la traqueobroncomalacia en lactantes con los fenotipos de DBP más graves.
- Identificar biomarcadores reproducibles de un estado "pro-crecimiento".



**GRACIAS**

