

**HOSPITAL
GENERAL**
DR. SALVADOR
ZUBIRÁN ANCHONDO

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

**SECRETARÍA DE SALUD - CHIHUAHUA
HOSPITAL GENERAL «DR. SALVADOR ZUBIRÁN ANCHONDO»**

**TESINA DE INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL
PARA OBTENER TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

**«UTILIDAD DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS BNP Y NT-PROBNP COMO
BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA DISPLASIA
BRONCOPULMONAR MODERADA A GRAVE EN PACIENTES PRETÉRMINO»**

PRESENTA:

DRA. CARLA ROCÍO RODRÍGUEZ LLAMAS

DIRECTOR DE TESIS

DRA. LUZ DE LOURDES CABALLERO HOLGUIN

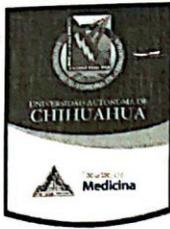
ASESORES

DR. DANIEL ROSAS DAHER

MEDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA

CHIHUAHUA, CHIHUAHUA. ENERO DEL 2023.

AUTORIZACIONES



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

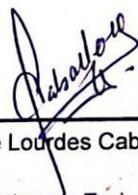
«UTILIDAD DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS BNP Y NT-PROBNP COMO BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR MODERADA A GRAVE EN PACIENTES PRETÉRMINO»



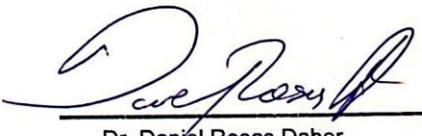
Dr. Said Alejandro de la Cruz Rey
Secretario de Investigación de Posgrado
Facultad de Medicina



Dra. Rosa Emma Martínez Sandoval
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Hospital General Salvador Zubiran Anchondo



Dra. Luz de Lourdes Caballero Holguin
Directora de Tesis
Jefa del Servicio de Pediatría
Hospital General Salvador Zubiran Anchondo



Dr. Daniel Rosas Daher
Asesor de tesis
Médico Adscrito de Cardiología Pediátrica



Dra. Carla Rocio Rodríguez Llamas
Médico Egresado de la Especialidad de
Pediatría Médica

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Le dedico el resultado de este trabajo a mis padres, quienes me han acompañado en cada paso de este camino, me apoyaron, celebraron los buenos momentos y me dieron fuerza en los no tan buenos. A mi madre, gracias por enseñarme a afrontar las dificultades, a creer en mí, a siempre ver el lado positivo de las cosas; y por que cuando más te necesite siempre estuviste ahí para que yo lograra alcanzar mis metas .

A mi padre, gracias por ser mi ejemplo a seguir, por tus cuidados y tus palabras de aliento; me enseñaste que cuando uno desea algo, no hay pretextos para no lograrlo. También quiero dedicar este trabajo a mi hija Mía, por llegar a alegrar mi vida e inspirarme a ser mejor; eres mi motor cada día

Quiero dedicar y agradecer también a mis hermanos por creer en mí, y siempre hacer todo lo imposible por lograr que me sintiera acompañada por ellos en todo momento, aun en la distancia.

RESUMEN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad multifactorial, la cual es una de causas de mortalidad y morbilidad en los recién nacidos de manera prematura. Varios estudios realizados en pacientes y animales han identificado una variedad de biomarcadores de susceptibilidad al DBP que tienen el potencial de hacer un diagnóstico temprano y permitir prevenir la progresión de la enfermedad, evitando o disminuyendo sus efectos y secuelas en niños y adultos.

Recientemente, la búsqueda de biomarcadores se ha extendido a biofluidos, incluidos sangre, orina, etc. Además, se encontraron biomarcadores relacionados con la aparición y gravedad de la enfermedad. Los péptidos natriuréticos, como BNP y NT-pro-BNP, han destacado en la prevención y descripción del estado actual del paciente con DBP. Además, estos péptidos proveen una descripción de la mejora del paciente con DBP durante el tratamiento de esta. Por ello, la generación de herramientas para la detección temprana de pacientes con riesgo de DBP garantizará el uso de tratamientos más eficaces y personalizados con medicamentos, soporte respiratorio, nutrición y procedimientos de atención preventiva que mejorarán los resultados de la enfermedad

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN	11
2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS.....	13
4.1. OBJETIVO GENERAL	13
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
5. MARCO TEÓRICO.....	14
5.1. DEFINICIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR	14
5.1.1 Clasificación de la displasia broncopulmonar	15
5.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR	16
5.1.1 Displasia broncopulmonar en México	17
5.2.2 Factores de riesgo de la displasia broncopulmonar.....	18
5.3. ETIOLOGÍA DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR	20
5.4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR.....	22
5.4.1. Alteración en el desarrollo normal de los pulmones	22
5.5. MANIFESTACIONES CLINICAS.....	24
5.6. DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR	

5.7.	TRATAMIENTO EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR	28
5.7.1	Tratamiento preventivo	31
5.8.	BIOMARCADORES EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR	32
5.8.1	Biomarcadores en orina.....	33
5.8.3	Biomarcadores en líquido de lavado broncoalveolar	35
5.8.3	Biomarcadores genéticos	37
5.8.4	Biomarcadores en sangre.....	37
6.	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	44
	TIPO DE ESTUDIO.....	44
	UNIVERSO DE TRABAJO Y UBICACIÓN DE DESARROLLO DEL TRABAJO....	44
	POBLACIÓN DE ESTUDIO	44
	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	44
	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	45
	Criterios de inclusión.....	45
	Criterios de exclusión	45
	LIMITACIONES	45
	IMPLICACIONES ÉTICAS	45
7.	RESULTADOS.....	47
	IMPORTANCIA DE BIOMARCADORES	48
	PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	49

Péptido Natriurético Atrial (ANP)	50
Péptido Natriurético de tipo C	51
Peptido Natriuretico Cerebral (BNP)	51
Receptores de los Péptidos NatriuréticoS	53
Mecanismo de acción de los péptidos natriuréticos.....	54
Péptidos Natriurético como biomarcadores en la displasia broncopulmonar	55
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	60
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Las tres fases de la inflamación pulmonar que contribuyen a la displasia broncopulmonar en bebés prematuros.	18
Figura 2. Etapas del desarrollo pulmonar.	25
Figura 3. Cronología de las definiciones de displasia broncopulmonar.	26
Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de revisión sistemática.	48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición y tipos de displasia broncopulmonar.	16
Tabla 2. Biomarcadores de DBP en sangre.	38

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores retos clínicos para las unidades de cuidado intensivo neonatales (UCIN), es el manejo respiratorio de los recién nacidos prematuros (RNP), ya que algunos pueden presentar síndrome de dificultad respiratorio o signos de distrés respiratorio. En estos casos, la atención temprana es crucial para aumentar las posibilidades de supervivencia de la RNP, ya que esta atención reduce el riesgo de complicaciones en el período neonatal, como la displasia broncopulmonar o la enfermedad pulmonar crónica, que pueden causar un deterioro severo durante la infancia e incluso en la edad adulta si no se tratan (Backes et al., 2018).

En el pulmón en desarrollo, un equilibrio inadecuado entre lesión y reparación provoca una enfermedad crónica conocida como displasia broncopulmonar (DBP). Cuando se trata de complicaciones respiratorias, los bebés prematuros tienen mayor riesgo de displasia broncopulmonar. Las mejoras clínicas en la atención prenatal, en la sala de partos y neonatal no han eliminado la dificultad de la DBP para los bebés en las UCIN (DiLorenzo et al., 2019).

Durante la infancia, la DBP es la principal causa de enfermedad respiratoria crónica y sigue siendo una causa importante de morbilidad médica, pulmonar y del neurodesarrollo a largo plazo, lo que aumenta tanto el costo de la atención como la demanda de servicios médicos y educativos (Álvarez-Fuente et al., 2017; Feins et al., 2021).

La patogenia de DBP es multifactorial e implica inflamación, lesión pulmonar, toxicidad por oxígeno y predisposición genética, aunque la contribución relativa de cada uno y su interacción no se ha aclarado por completo(Vyas-Read et al., 2022).

Uno de los intereses de investigación se centra en la posibilidad de describir biomarcadores que puedan identificar a los recién nacidos con mayor riesgo de DBP, estableciendo estrategias preventivas y ensayos de tratamiento temprano para disminuir el riesgo neonatal(Gilfillan et al., 2021).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

Aunque múltiples estudios se han centrado en la identificación de marcadores genéticos y epigenéticos para predecir y prevenir la DBP, hasta la fecha no se han informado buenos marcadores genéticos predictivos. Recientemente, la búsqueda de biomarcadores se ha extendido a biofluidos, incluidos sangre, orina, etc. Estos estudios lograron identificar asociaciones de biomarcadores con la aparición y la gravedad de la enfermedad. La mayoría de los marcadores informados son proteínas, pero los investigadores también encontraron rastros de gases, metabolitos y miRNAs. Por otro lado, los análisis funcionales y computacionales han revelado que estos están involucrados en vías asociadas con la inmunidad, la inflamación y el estrés oxidativo. La generación de herramientas para la detección temprana de pacientes con riesgo de DBP garantizará el uso de tratamientos más eficaces y personalizados con medicamentos, soporte respiratorio, nutrición y procedimientos de atención preventiva que mejorarán los resultados de la enfermedad.

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad de los péptidos natriuréticos BNP y NT-proBNP como biomarcadores para el diagnóstico temprano de la displasia broncopulmonar moderada a grave en pacientes pretérmino?

3. JUSTIFICACIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad multifactorial que sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en el recién nacido prematuro. Varios estudios realizados en pacientes y animales han identificado una variedad de biomarcadores de susceptibilidad a la DBP que tienen el potencial de hacer un diagnóstico temprano y permitir prevenir la progresión de la enfermedad, evitando o disminuyendo sus efectos y secuelas en niños y adultos. Hasta ahora se han identificado biomarcadores en varios fluidos corporales. Estos incluyen sangre, orina, suero, aspirados traqueales y lavado pulmonar. Además, los péptidos natriuréticos se han descrito como potencialmente útiles en el diagnóstico precoz y la gravedad de la DBP en el recién nacido. Estos péptidos incluyen BNP y NT-proBNP. Esta información, combinada con los datos obtenidos de estudios genéticos y epigenéticos, contribuirá al desarrollo de herramientas de diagnóstico más eficaces, al descubrimiento de vías moleculares asociadas con el desarrollo y la progresión de la enfermedad, ya la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

4. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar en la literatura el uso de los péptidos natriuréticos BNP y NT-pro-BNP como biomarcadores para el diagnóstico temprano de la displasia broncopulmonar moderada a grave en pacientes pretérmino

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar el uso de biomarcadores BNP y NT-pro-BNP durante el diagnóstico de DBP leve, moderada y severa
- Describir la relevancia del uso de biomarcadores BNP y NT-pro-BNP en el diagnóstico como herramienta de prevención de DBP
- Describir la relevancia del uso de los biomarcadores BNP y NT-pro-BNP como herramienta de descripción del estado actual y mejora del paciente con DBP

5. MARCO TEÓRICO

5.1. DEFINICIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La ventilación mecánica de presión no positiva al final de la espiración y las altas concentraciones de oxígeno suplementario fueron descritas por primera vez por Northway, Rosen y Porter en 1967 como la causa de una enfermedad pulmonar fatal en bebés prematuros con enfermedad de la membrana hialina, enfermedad actualmente llamada como síndrome de dificultad respiratorio (SDR). En esa época, la supervivencia era reducida a pesar de un grado relativamente leve de prematuridad (edad gestacional media, 34 semanas); no obstante, los sobrevivientes presentaban una recuperación lenta y prolongada de la lesión del parénquima pulmonar y de las vías respiratorias. Los autores denominaron a este nuevo síndrome como displasia broncopulmonar (DBP; también conocida como enfermedad pulmonar crónica), sobre la base de las características histopatológicas de las vías respiratorias (Thébaud et al., 2019).

Los bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria que requieren ventilación mecánica y altas concentraciones de oxígeno desarrollan una afección pulmonar grave conocida como displasia broncopulmonar (DBP). La patología y tratamiento de la DBP ha evolucionado en respuesta de las mejoras en la atención perinatal y neonatal de los bebés prematuros, incluidos los esteroides prenatales, el uso posnatal de surfactante exógeno y nuevos modos de soporte ventilatorio mecánico; y estrategias ventilatorias más conservadoras o suaves (Backes et al., 2018).

La forma clásica (antigua) de DBP se caracteriza por heterogeneidad con lesiones epiteliales graves de las vías respiratorias como metaplasia escamosa, hiperplasia marcada del músculo liso de las vías respiratorias, fibrosis extensa del septo alveolar y remodelación hipertensiva de las arterias pulmonares. Por otro lado, la DBP actual (nueva) se caracteriza por una menor heterogeneidad, cuya característica fundamental es la interrupción del crecimiento pulmonar distal, con una gran estructura alveolar simplificada, un lecho vascular reducido y dismórfico con lesiones epiteliales raras y un leve engrosamiento del músculo liso de las vías respiratorias (Mahgoub et al., 2017).

Shennan *et al.* (1988) propusieron que la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad definía mejor la DBP y predecía mejor el deterioro de la función pulmonar durante la infancia en esos lactantes que la necesidad de oxígeno al mes de vida, bajo peso al nacer y edad gestacional menor de 32 semanas (Mahgoub et al., 2017).

5.1.1 Clasificación de la displasia broncopulmonar

Se han propuesto cambios a esta definición por varias razones. Usando la necesidad de oxígeno y/o apoyo respiratorio a las 36 semanas de edad para categorizar la gravedad de la enfermedad, los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. definieron la DBP como la necesidad de suministro de oxígeno durante 28 días en junio de 2000. bebés prematuros nacidos a las 32 semanas de edad gestacional o 56 días después del último período menstrual de la madre (**Tabla 1**) (Dysart et al., 2019).

Tabla 1. Definición y tipos de displasia broncopulmonar.

Edad gestacional	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Edad al diagnóstico	36 semanas edad corregida o alta domiciliaria	Entre 28 y 56 días de vida o alta domiciliaria
Tratamiento con O₂ >21% por más de 28 días		
DBP leve	Respirando aire ambiental a las 36 semanas de edad corregida o al alta	Respirando aire ambiental a los 56 días de vida o alta
DBP moderada	Necesidad de oxígeno <30% a las 36 semanas de edad corregida o al alta	Necesidad de oxígeno <30% a los 56 días de vida o al alta
DBP severa	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a las 36 semanas edad corregida o alta	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a los 56 días de vida o alta

Tomado y adaptado de (Higgins et al., 2018).

5.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Es bien sabido que existen variaciones significativas en la incidencia de DBP entre las UCIN, ya que están implicados el inicio y uso de ventilación mecánica (VM) en el período neonatal. La prevalencia de la displasia broncopulmonar puede verse influida por una variedad de otras formas de tratamiento, incluidas las restricciones dietéticas y de líquidos, así como las medidas adoptadas para reducir la probabilidad de infecciones nosocomiales (Gilfillan et al., 2021; Horbar et al., 2017).

Durante las últimas décadas, ha habido una mejora significativa en la atención perinatal con introducción de surfactante exógeno y ventilación suave para reducir la lesión pulmonar; pero, por otro lado, ha aumentado la supervivencia de los recién nacidos extremadamente prematuros. Por tanto, la incidencia de DBP no ha cambiado y sigue siendo la morbilidad tardía más común del parto prematuro. La incidencia de DBP en diferentes países es similar: la DBP en Estados Unidos de América afecta de 10,000 a 15,000 niños anualmente, incluyendo aproximadamente 50% de los recién nacidos de peso menor a 1000 gr. Una característica importante que se ha observado, es que, en los países de medianos y bajos ingresos, la DBP es más frecuente y más grave, y se presenta en prematuros más maduros (Vyas-Read et al., 2022).

5.1.1 Displasia broncopulmonar en México

De acuerdo con el Instituto Nacional de Perinatología en México, entre el 20% y el 40% de los recién nacidos que pesan menos de 1,500 g y entre el 40% y el 60% de los recién nacidos que pesan menos de 1,000 g son diagnosticados con DBP. Además, los bebés prematuros que pesan menos de 1500 g a los 28 días a menudo necesitan soporte de oxígeno, y este número se reduce al 40-30% a las 36-38 semanas corregidas de gestación. Los bebés prematuros que pesan entre 500 y 750 gramos tienen un 52 % de posibilidades de desarrollar DBP, mientras que los que pesan entre 1250 y 1500 gramos tienen un 7 % de posibilidades (Gaitán et al., 2019).

5.2.2 Factores de riesgo de la displasia broncopulmonar

Como un estado inflamatorio del nacimiento prematuro, la displasia broncopulmonar se produce cuando se interrumpe el desarrollo de las vías respiratorias y la vasculatura de los pulmones. El fenotipado de la inflamación prematura y la displasia broncopulmonar se puede dividir en tres fases, desde el embarazo hasta la transición perinatal y la reanimación, y el curso neonatal (**Figura 1**) (Vyas-Read et al., 2022).

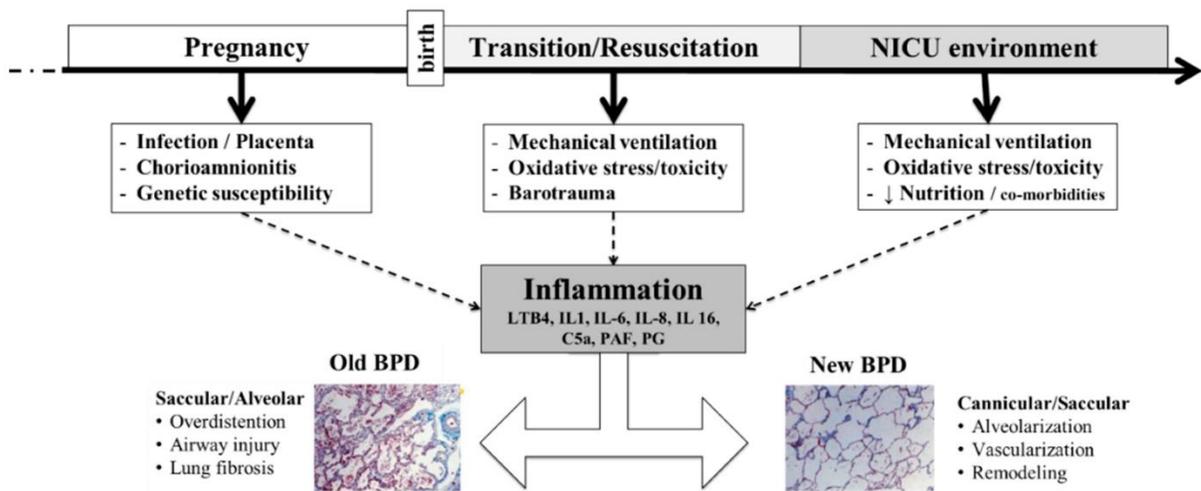


Figura 1. Las tres fases de la inflamación pulmonar que contribuyen a la displasia broncopulmonar en bebés prematuros.

Tomado de Vyas-Read et al., 2022.

Durante el embarazo, la placenta enfrenta varias perturbaciones proinflamatorias que incluyen infección, corioamnionitis, genética e incluso procesos epigenéticos. Al nacer, los pulmones prematuros pueden necesitar ventilación mecánica, lo que posteriormente los pone en riesgo de estrés oxidativo y toxicidad, e incluso de barotrauma. A lo largo del curso de la UCIN, las exposiciones continuas a la

ventilación mecánica pueden complicarse aún más por la dificultad para cumplir los objetivos nutricionales, así como por la exposición a comorbilidades comunes de la prematuridad. En conjunto, estos factores promueven la liberación de una multitud de marcadores inflamatorios y contribuyen aún más al desarrollo de la DBP. La DBP «clásica» o «antigua» está muy influenciada por la lesión pulmonar, la inflamación y la fibrosis; mientras tanto, la DBP «nueva» es una función de la detención del desarrollo alveolar o remodelación vascular(Omar et al., 2022).

Los bebés que nacen en una edad gestacional más temprana tienen un mayor riesgo de desarrollar DBP, y muchos de los mismos factores neonatales y posnatales que contribuyen al desarrollo de DBP grave también se han relacionado con el desarrollo de hipertensión pulmonar (HP) y estenosis de las venas pulmonares (PVS)(Lagatta et al., 2018; Weismann et al., 2017).

Sin embargo, la comprensión de las interacciones inflamatorias entre BPD y PVS comienza con la aclaración de los mecanismos celulares y moleculares implicados en todo el espectro de PVS(Vanderlaan & Caldarone, 2021). A nivel celular, el cambio patológico clave que impulsa la estenosis intraluminal es la proliferación de la íntima en la pared del vaso. La proliferación de fibroblastos y miofibroblastos y el depósito de matriz dentro de las paredes de las venas pulmonares conducen a un engrosamiento notable de la íntima. A nivel molecular, el factor de crecimiento endotelial vascular o las vías de señalización de VEGF se han identificado como objetivos de interés en la patología venosa pulmonar(Masaki et al., 2020).

Los bebés prematuros también tienen riesgo de aspiración crónica y, además de exacerbar los diferentes fenotipos de DBP, recientemente se demostró que los bebés con PVS con aspiración clínica tenían casi cinco veces más probabilidades de una respuesta deficiente al tratamiento que los pacientes sin aspiración. La aspiración puede disminuir la elastancia pulmonar y provocar hiper-inflamación de las vías respiratorias, lo que puede causar tracción en las venas pulmonares y aumentar la tensión de cizallamiento en las paredes de los vasos. Este proceso promoverá la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos y dará lugar a la proliferación celular intraluminal y la EVP recurrente(Niccum et al., 2021).

5.3. ETIOLOGÍA DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La DBP tiene una etiopatogenia compleja, y los factores de riesgo originales identificados por Northway hace casi cuatro décadas siguen siendo significativos en la actualidad. Debido a esto, la prematuridad, el SDR, los niveles altos de oxígeno y la lesión causada por la ventilación mecánica siguen siendo factores cruciales en la aparición de la DBP. Los últimos años también han demostrado que factores como la inflamación o infección, la administración excesiva de líquidos, el edema pulmonar, la persistencia o reapertura del conducto arterioso, el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, los sistemas antioxidantes inmaduros, las deficiencias nutricionales, la insuficiencia suprarrenal temprana y la predisposición genética juegan un papel. en la patogénesis de esta condición(Pierro et al., 2022).

La DBP parece ser la vía final común de lesión pulmonar. Inicialmente se creyó que era consecuencia de un trauma directo por ventilación mecánica y oxígeno-toxicidad. A medida que la presentación clínica de la DBP ha cambiado, y la dependencia del oxígeno se ha desarrollado en la ausencia de SDR o la exposición inicial al oxígeno, la inflamación ha surgido como el proceso central de la enfermedad. La inmadurez anatómica y del desarrollo modifican la respuesta de los pulmones al trauma y la inflamación. La evidencia de una respuesta inflamatoria que acompaña al SDR, incluidas las células inflamatorias activadas, los mediadores inflamatorios y las citocinas, persiste en los lactantes que desarrollan DBP(Maitre et al., 2015).

La patogenia de la DBP es compleja y de naturaleza multifactorial. Los factores conocidos que interrumpen el desarrollo vascular y alveolar pulmonar se pueden dividir en causas prenatales, peri y posnatales. Dentro de los factores ante y perinatales, la susceptibilidad genética, la inmadurez de la homeostasis del surfactante, las infecciones intrauterinas y perinatales y la restricción del crecimiento pulmonar por insuficiencia placentaria son factores centrales que impactan en el desarrollo de DBP. Las terapias posnatales de ventilación mecánica y oxigenoterapia que salvan vidas inducen una respuesta inflamatoria pulmonar. El desarrollo pulmonar se ve afectado aún más por la sobrecarga de líquidos y los déficits nutricionales(Pierro et al., 2022).

5.4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Las estructuras alveolares grandes y muy grandes ahora son características de la DBP, a diferencia de la fibrosis, la metaplasia epitelial escamosa y la hipertrofia del músculo liso en las vías respiratorias y las arteriolas pulmonares que se observan en la enfermedad original descrita por Northway *et al.* así como una celularidad intersticial variable y fibroproliferación, una estructura capilar pulmonar anormal y suministro deficiente de oxígeno (Maitre *et al.*, 2015).

5.4.1. Alteración en el desarrollo normal de los pulmones

El desarrollo fisiológico del pulmón es un proceso altamente orquestado que al final permite el intercambio de gases entre las partes conductoras de aire del pulmón y los vasos sanguíneos. Las etapas del desarrollo pulmonar se pueden dividir en embrionario, pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar. Durante la etapa embrionaria, la yema pulmonar se separa del intestino seguida de la morfogénesis ramificada en la etapa pseudo-glandular hasta las 17 semanas de gestación. La etapa pseudo-glandular es seguida por la etapa canalicular que continúa hasta el límite de viabilidad alrededor de las 24 semanas. La etapa canalicular se caracteriza por la formación de las ramas terminales del árbol bronquial, diferenciación de las células tipo I y tipo II, excrecencia vascular y adelgazamiento de la mesénquima. La etapa sacular posterior se caracteriza principalmente por la formación de los espacios aéreos terminales primitivos, el adelgazamiento del tejido conectivo entre el espacio aéreo y los vasos pulmonares y el comienzo de la producción de surfactante.

La etapa sacular está marcada por una mejora espectacular de los requisitos previos para el intercambio de gases, y cualquier alteración de este período vulnerable conducirá a importantes limitaciones del intercambio de gases(Shennan et al., 1988; Vyas-Read et al., 2022).

El nacimiento prematuro en la fase temprana de la etapa sacular conduce a la interrupción del desarrollo pulmonar. La respuesta pulmonar proinflamatoria que es provocada por infección, la ventilación mecánica y la oxigenoterapia impacta negativamente en estos pasos críticos, lo que da como resultado un número reducido de alvéolos, una superficie reducida para el intercambio de gases y estructuras alveolares simplificadas. Estas deficiencias tienen consecuencias dramáticas para el intercambio de gases y muchos prematuros necesitan períodos prolongados de ventilación mecánica, soporte respiratorio y suministro de oxígeno. El desarrollo posterior de los pulmones durante la etapa alveolar no puede inducir un crecimiento de recuperación que conduce a limitaciones importantes de la función pulmonar que persisten hasta la edad adulta(Higgins et al., 2018).

Las alteraciones del desarrollo de las partes conductoras de aire del pulmón van acompañadas de una distorsión más o menos grave del desarrollo vascular pulmonar. Esta doble patología se confirmó en cortes de tejido pulmonar de pacientes con DBP grave y conduce a la situación clínica de una doble limitación del intercambio gaseoso debido a una restricción de la superficie pulmonar y una red capilar reducida. Las restricciones más severas de la función pulmonar corren un

mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar que es de relevancia clínica hasta en el 25% de los prematuros con el diagnóstico de DBP(Martin et al., 2015).

5.5. MANIFESTACIONES CLINICAS

En los bebés prematuros, la DBP es la complicación a largo plazo más común. Las lesiones patológicas en la vía aérea, como hipertrofia del músculo liso y áreas de fibrosis intercaladas con cambios enfisematosos, fueron descritas por primera vez por Northway en 1967 como una complicación del SDR en recién nacidos sometidos a VM agresiva. La inmadurez pulmonar, el daño pulmonar agudo por una variedad de agentes prenatales y posnatales y los procesos de reparación pulmonar deteriorados se consideran en la descripción de Northway de la patogenia de la DBP(Buendía et al., 2022).

Los cambios clínicos (polipnea, aumento del trabajo respiratorio, gases en sangre, hipercapnia y baja saturación de oxígeno) y radiológicos (edema pulmonar y, en casos graves, áreas de hiperinflación y condensación alveolar) son indicativos de una enfermedad pulmonar crónica (Gilfillan et al., 2021).

5.6. DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

El parto prematuro y sus complicaciones, como la displasia broncopulmonar, se han visto disminuidas por el desarrollo de la atención perinatal en las últimas décadas. La descripción original de Northway de 1967 de DBP(Northway et al., 2010), incluía un

principal sello histopatológico, así como un alto grado de fibrosis e inflamación como consecuencia de las estrategias ventilatorias agresivas en un pulmón relativamente maduro en la etapa sacular del desarrollo pulmonar (32-36 semanas) de gestación) (**Figura 2**). Con base en los hallazgos de la radiografía de tórax y los cambios histopatológicos, Northway clasificó cuatro etapas de la enfermedad pulmonar, con la fase crónica que se desarrolla después de los 28 días de vida (Pierro et al., 2022).

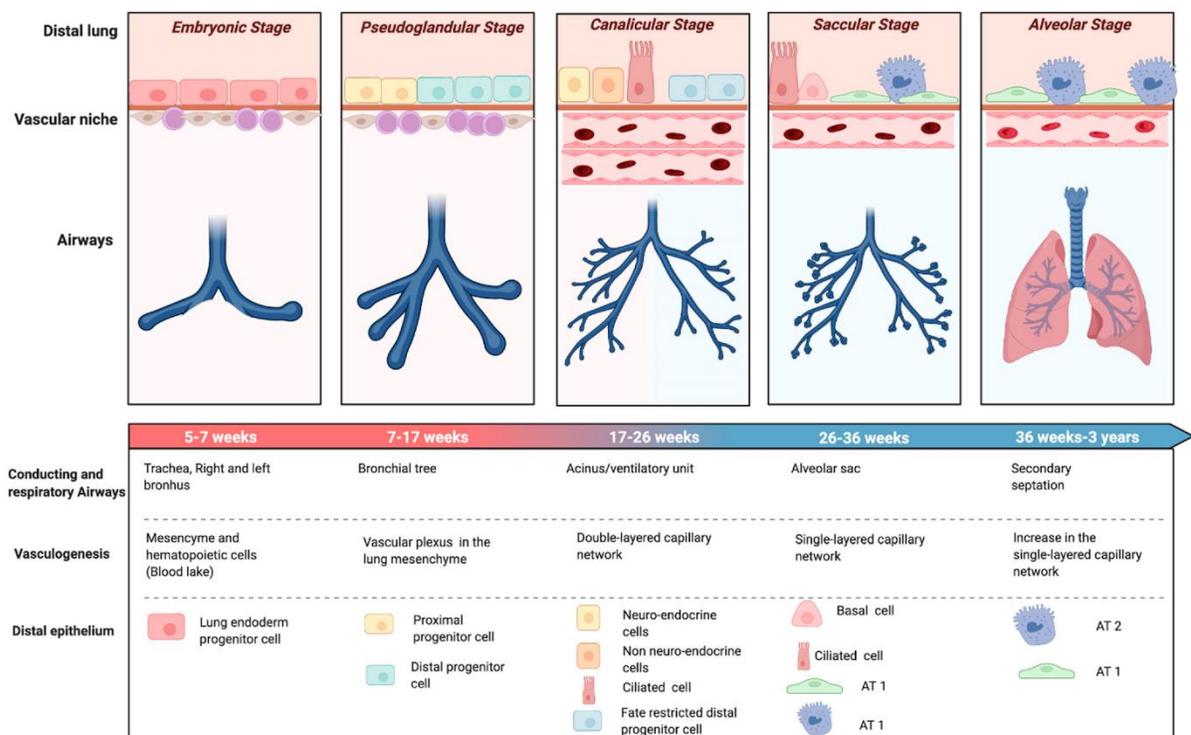


Figura 2. Etapas del desarrollo pulmonar.

Evolución de las vías respiratorias, componentes epiteliales y vasculares del pulmón distal a través del desarrollo pulmonar. Abreviaturas: Células alveolares de tipo 1 (AT1), Células alveolares de tipo 2 (AT2)

Adaptado de Pierro et al., 2022.

El impacto de la lesión pulmonar inducida por ventilador (VILI) se ha mitigado gracias a los avances en la atención prenatal y neonatal, como los corticosteroides prenatales, la terapia de reemplazo de surfactante o modos de ventilación más suaves, lo que permite la supervivencia de los bebés nacidos a una edad más prematura. Se encontró que la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de edad no es un predictor confiable de DBP en el grupo de recién nacidos prematuros recientemente estudiados que requieren cuidados en la UCIN. Con esta nueva evidencia disponible, se eligió la edad posmenstrual de 36 semanas como el nuevo punto de corte para la dependencia de oxígeno en los diagnósticos de DBP. (Figura 3)(McGoldrick et al., 2020).

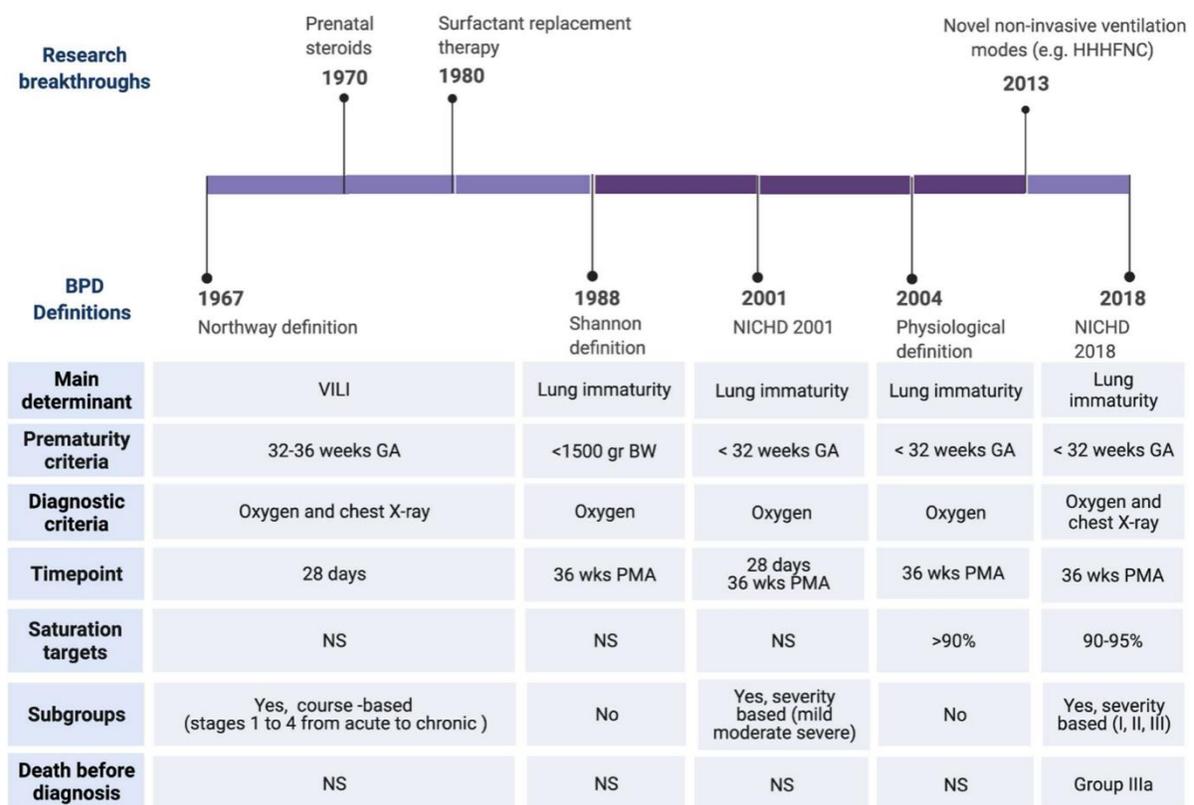


Figura 3. Cronología de las definiciones de displasia broncopulmonar.

Superior: gran avance clínico que ha influido en el cambio de las definiciones de TLP. Inferior: Principales diferencias entre las definiciones. Abreviaturas: Cánula nasal de flujo alto, humidificada y calentada (HHNC), Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD), lesión pulmonar inducida por ventilador (VILI), peso al nacer (BW), edad gestacional (GA), edad posmenstrual (PAM). (Pierro et al., 2022).

En este momento, también se introdujo la terminología de enfermedad pulmonar crónica como alternativa a la DBP. En 1999, Jobe acuñó el término «nueva DBP» para describir las características de una afección caracterizada principalmente por la detención del desarrollo pulmonar en la etapa canalicular (**Figura 2**)(Pierro et al., 2022).

En un taller organizado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) en 2001, se discutió y se revisó nuevamente la definición de DBP (**Figura 3**) (Sun et al., 2022). El nacimiento antes de las 32 semanas de gestación y el soporte continuo de oxígeno después de los 28 días de vida (o la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de PMA) fueron dos de los criterios del NICHD de 2001 para el diagnóstico de DBP. Según la cantidad de oxígeno o apoyo ventilatorio necesario a las 36 semanas de edad posmenstrual, la definición del NICHD de 2001 también clasificó la DBP en leve, moderada y grave. La definición también se revisó para incorporar una nueva prueba fisiológica conocida como "prueba de desafío con aire ambiental". De acuerdo con este criterio fisiológico, a las 36 semanas de edad posmenstrual (PMA), a un bebé se le diagnostica DBP si su saturación de oxígeno

cae por debajo del 90 % después de estar sin oxígeno suplementario durante una hora(Walsh et al., 2004).

5.7. TRATAMIENTO EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Existe un acuerdo generalizado sobre las vías causales complejas que subyacen al DBP, pero los esfuerzos hasta la fecha no han logrado frenar significativamente la prevalencia del trastorno. Por esta razón, se necesitan con urgencia medidas para prevenir la aparición de DBP. Cuando se atiende a una mujer embarazada que tiene un alto riesgo de dar a luz prematuramente, los esteroides reducen el riesgo de SDR, la mortalidad neonatal y la morbilidad a aproximadamente la mitad, pero no tienen efecto sobre la DBP, incluso cuando se usan junto con surfactante. No está claro cuál es el mejor modo de ventilación, pero una estrategia basada en estudios fisiológicos es minimizar la hipocapnia, el volutrauma y la toxicidad del oxígeno al minimizar el volumen corriente y la concentración de oxígeno inspirado(Pasha et al., 2018).

Los métodos alternativos para disminuir la probabilidad de muerte cerebral después de la reanimación incluyen el uso temprano de presión positiva nasal continua en las vías respiratorias (CPAP) y evitar la intubación y la ventilación mecánica (Yang et al., 2022). Se ha informado que los recién nacidos prematuros con un peso al nacer entre 500 y 1500 g que se someten a intubación endotraqueal temprana y ventilación mecánica tienen un mayor riesgo de desarrollar DBP. Además, reducir el uso de ventilación mecánica y favorecer la CPAP nasal con o sin surfactante también es

eficaz para reducir la prevalencia de DBP en lactantes con alto riesgo de padecer la afección(Stocks et al., 2022).

Los bebés prematuros pueden beneficiarse de la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) en lugar de la intubación y la ventilación mecánica, según investigaciones anteriores. Dado que el neumotórax es un riesgo común en los lactantes sometidos a CPAP, se demostró que los surfactantes fueron eficaces para reducir la fuga de aire. Sobre la base de estos estudios, se puede concluir que dichos enfoques (CPAP y surfactantes) deben aplicarse en poblaciones que probablemente se beneficien de ellos, mientras que deben ser monitoreados de cerca por eventos adversos(Kalikkot Thekkeveedu et al., 2022).

En un metanálisis se demostró que la suplementación con vitamina A para normalizar los niveles de retinol sérico disminuye la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de gestación, pero no tiene efecto en los resultados a largo plazo. Los niveles de vitamina A deben vigilarse de cerca y a pesar de los prometedores resultados a corto plazo de la suplementación, aún no se han confirmado sus efectos a largo plazo sobre los resultados neurológicos y pulmonares, lo que limita su aplicabilidad(Jefferies et al., 2012).

El tratamiento con corticosteroides, que se sabe que reduce la inflamación en los pulmones, que está presente en bebés con riesgo de desarrollar DBP o que ya han establecido DBP, es controvertido. Se ha demostrado consistentemente que los corticosteroides reducen la inflamación en los pulmones y las células inflamatorias en

muestras traqueales de bebés con displasia broncopulmonar y mejoran la función pulmonar y el intercambio de gases(Jefferies et al., 2012).

Se ha demostrado que la administración sistémica de corticosteroides dentro de las 96 horas posteriores al nacimiento reduce la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días y 36 semanas de gestación. Sin embargo, existen preocupaciones significativas sobre los posibles efectos adversos de los corticosteroides en la estructura pulmonar, el desarrollo físico y mental y el riesgo de mortalidad(Watterberg et al., 2010).

Los organismos científicos como la Academia Estadounidense de Pediatría desaconsejan enfáticamente el uso temprano y rutinario de corticosteroides para bebés prematuros. Según la investigación con recién nacidos que recibieron altas dosis de dexametasona desde los primeros días de vida y durante un período prolongado, se concluyeron resultados negativos. El uso de esteroides por períodos breves sigue siendo un tema de debate e investigación debido a la incertidumbre sobre sus riesgos y beneficios. Se ha recomendado ampliamente que los bebés con enfermedad pulmonar grave y persistente que dependen de un ventilador reciban esteroides solo después de la primera semana de vida, y luego solo en dosis bajas y durante un período corto de 5 a 7 días(Hennelly et al., 2021).

Otro tratamiento disponible para la DBP es el óxido nítrico. Se ha demostrado que la inhalación de óxido nítrico mejora la estructura pulmonar en varios experimentos. Sin embargo, un ensayo clínico no apoyó el uso de óxido nítrico inhalado para prevenir la

displasia broncopulmonar en bebés prematuros. Un ensayo clínico adicional que investiga los efectos del óxido nítrico inhalado en bebés con displasia broncopulmonar progresiva está actualmente reclutando participantes(Fischer et al., 2021).

La inhalación de óxido nítrico es un tratamiento fundamental para los recién nacidos prematuros con hipertensión pulmonar e hipoplasia. Es la mejor opción para tratar la hipertensión pulmonar y es completamente segura. El tratamiento óptimo para los recién nacidos prematuros con hipoxemia asociada con hipertensión pulmonar es el óxido nítrico inhalado. El óxido nítrico inhalado en una concentración de 5 ppm es seguro para usar durante la primera semana de vida. Sin embargo, el óxido nítrico inhalado en dosis altas puede estar relacionado con un mayor riesgo de hemorragia intracraneal en bebés prematuros con un peso al nacer de 750 g(Pasha et al., 2018).

5.7.1 Tratamiento preventivo

Una próxima terapia para la prevención del desarrollo de DBP es la suplementación de enzimas antioxidantes recombinantes humanas. Ciertos estudios realizados en bebés prematuros concluyeron que la lesión pulmonar grave y los cambios inflamatorios pueden mitigarse y el requerimiento de ventilación mecánica puede reducirse sin efectos adversos asociados mediante la administración intratraqueal profiláctica de superóxido dismutasa de CuZn humana recombinante (rhSOD)(Poonyagariyagorn et al., 2014; Sakaria & Dhanireddy, 2022).

Los recién nacidos prematuros con alto riesgo de desarrollar DBP (peso al nacer 600-1200 g) que recibieron rhSOD intratraqueal profiláctico tuvieron menos eventos respiratorios como sibilancias, asma e infecciones respiratorias. controlados por un placebo en un orden aleatorio. La evidencia experimental sugiere que la rhSOD puede proteger los pulmones de los bebés prematuros de alto riesgo del daño permanente causado por la oxigenoterapia. Se necesita más investigación para determinar si los beneficios terapéuticos de las terapias con células madre superan los riesgos(Poonyagariyagorn et al., 2014; Vosdoganes et al., 2012).

5.8. BIOMARCADORES EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

A pesar de los avances en el tratamiento, la mortalidad y la morbilidad de los lactantes prematuros debidas a la DBP, una enfermedad multifactorial, siguen siendo significativas. Varios estudios en pacientes y animales han identificado una amplia gama de biomarcadores de susceptibilidad a laDBP, que algún día podrían usarse para diagnosticar el trastorno temprano y detener su desarrollo, previniendo o mitigando así los efectos negativos de la enfermedad y las consecuencias a largo plazo en los jóvenes y adultos. Sangre, orina, suero, aspirados traqueales y lavado broncoalveolar son solo algunos de los biofluidos que se han probado y se ha encontrado que contienen biomarcadores. Las herramientas de diagnóstico más precisas, la identificación de las vías moleculares implicadas en el desarrollo y la progresión de la enfermedad y los nuevos objetivos terapéuticos se beneficiarán de este conocimiento cuando se combine con el de los estudios genéticos y epigenéticos.

5.8.1 Biomarcadores en orina

En los últimos años, el estudio de la metabolómica (metabolitos de baja masa molecular) en muestras biológicas ha sido relevante en el proceso de descripción fenotípica de las enfermedades neonatales (Fanos et al., 2013).

Un estudio que evaluó los niveles de metabolitos en muestras de orina recolectadas entre 24 y 36 h después del nacimiento en 36 bebés prematuros encontró niveles elevados de cuatro metabolitos: lactato, taurina, N óxido de trimetilamina (TMAO), mioinositol y niveles reducidos de gluconato en DBP vs. pacientes con DBP. Con base en estos resultados, se sugirió que ocurre un aumento en la respiración anaeróbica durante el curso de la DBP, como lo indica el aumento en el lactato. El TMAO y la taurina participan en los procesos de osmorregulación y estabilización de la membrana, y la taurina tiene funciones conocidas en la desintoxicación, la apoptosis y la homeostasis del calcio. Curiosamente, los investigadores concluyeron que la DBP es una enfermedad congénita asociada con factores genéticos y problemas de epigenética intrauterina (Fanos et al., 2014).

Un biomarcador muy exitoso evaluado en orina de pacientes con DBP es la β -2-microglobulina (B2M), debido a su asociación con el antígeno de histocompatibilidad humano (HLA) en enfermedades inflamatorias. Un estudio realizado en 96 bebés prematuros encontró niveles más altos de B2M en orina en pacientes con BPD en las primeras 48 h de nacimiento, lo que indica que B2M podría servir como un biomarcador para DBP (Shima et al., 2010).

Con la toxicidad del oxígeno como contribuyente significativo de la fisiopatología de la DBP, algunos estudios tenían como objetivo identificar los productos de metabolitos de la lesión oxidante en la orina. En un estudio, se midió F2-isoprostano (F2-IsoP), un metabolito formado por la peroxidación lipídica de las membranas celulares, en 40 bebés prematuros con y sin BPD, pero no se encontró un valor significativo de F2-IsoP en el período neonatal(Reuter et al., 2007).

En otro estudio, se evaluaron el leucotrieno E4 (LTE4) y la 8-hidroxiguanosina (8-OHdG), dos marcadores de lesión oxidante, en la orina de 60 bebés prematuros. LTE4 resulta de la degradación de las membranas celulares y ha sido estudiado como un marcador de severidad del asma, y 8-OHdG es un biomarcador de daño en el ADN. Los resultados mostraron niveles elevados de 8-OHdG, pero no de LTE4, en DBP moderada/grave en el día 7, y niveles más altos de LTE4 en pacientes diagnosticados con DBP atípica. Estos hallazgos respaldaron la hipótesis de que los procesos inflamatorios desempeñan un papel más central en la patogenia de la DBP atípica, mientras que el daño oxidativo del ADN se relacionó con la DBP clásica(Joung et al., 2011).

Finalmente, el sistema de células neuroendocrinas pulmonares (PNEC), como las células solitarias y los grupos innervados, y los cuerpos neuroepiteliales (NEB) producen una variedad de neuropéptidos (bombesina, calcitonina) y aminas (5-HT). El papel de estas células especializadas ahora comienza a apreciarse en el pulmón normal pero también en enfermedades pulmonares, como la DBP. Por lo

tanto, se ha propuesto que los neuropéptidos secretados por este sistema podrían servir potencialmente como biomarcadores del daño neural asociado con DBP (Cutz et al., 2009).

En conclusión, los biomarcadores de orina sobresalen sobre otros fluidos debido a su alta estabilidad proteica, gran tamaño de muestra y recolección no invasiva. Sin embargo, faltan datos sobre los perfiles de proteína urinaria de los recién nacidos prematuros, lo que facilitaría la normalización directa de la expresión de biomarcadores, y la orina sufre una amplia variedad de variabilidad en la concentración de proteína. De acuerdo con la investigación mencionada anteriormente, la β -2-microglobulina es un biomarcador prometedor con alta sensibilidad y especificidad que puede ayudar en la detección temprana de DBP en recién nacidos (Rivera et al., 2016).

5.8.3 Biomarcadores en líquido de lavado broncoalveolar

Para comprender mejor los eventos celulares y moleculares que ocurren localmente en el pulmón durante el curso de la DBP, un grupo de investigación evaluó los cambios de proteínas en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF) de bebés prematuros con DBP. El estudio encontró que los pacientes con edad gestacional más baja (23 a 25 semanas) tenían niveles elevados de anexina-3, proteína A2 asociada al surfactante (SFTP-A2) y proteínas séricas, como albúmina, serotransferrina y clusterina. Estos pacientes también tenían niveles reducidos de proteínas relacionadas con la señalización de calcio, inhibidor de elastasa leucocitaria, canal intracelular de cloruro (CLICL1) y calcifosina (CAPS) en

comparación con pacientes con mayor GA (26 a 29 semanas). Por el contrario, las mediciones de BALF en pacientes con DBP frente a pacientes sin DBP revelaron niveles más altos de CAPS y niveles más bajos de calcio y proteína de unión a integrina-1 (CIB1) en pacientes con TLP grave frente a pacientes leves (Magagnotti et al., 2013).

CAPS está asociado con la regulación de la proliferación celular, la diferenciación celular y la secreción de surfactante. Las proteínas relacionadas con la señalización del calcio regulan la diferenciación epitelial y el desarrollo de la barrera aire-sangre. SFTP-A2 tiene funciones reguladoras conocidas en la secreción de fosfolípidos de surfactante; y tanto SFTP-A2 como la anexina-3 son inhibidores de la fosfolipasa A2 (PLA2), que está implicada en la inflamación y el catabolismo del surfactante. Por lo tanto, en la DBP, la regulación a la baja de CIB1 podría afectar la señalización del calcio en las células pulmonares, lo que contribuye a la disfunción pulmonar durante el curso de la DBP (Magagnotti et al., 2013).

La endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor proinflamatorio que se expresa en altas concentraciones en el pulmón. Un estudio evaluó la expresión de ET-1, IL-6 e IL-8 en aspirados traqueales (TA) de bebés prematuros con y sin BPD, en varios momentos. Los niveles de ET-1, IL-6 e IL-8 aumentaron gradualmente del día 1 al 7 de vida en los TA del grupo TLP, pero no en los controles. Además, los recuentos de leucocitos en TA también fueron más altos en el grupo BPD (Bhandari et al., 2016).

Juntos, estos estudios han identificado biomarcadores en los fluidos pulmonares que probablemente estén asociados con cambios locales en la expresión génica. Sin

embargo, la obtención de estas muestras es más invasiva y requiere la intubación del paciente, lo que limita su uso y la disponibilidad de controles adecuados en los estudios. Creemos que estas moléculas representan no solo potentes herramientas potenciales para el diagnóstico de enfermedades, sino también dianas terapéuticas para fármacos que actúan localmente en el pulmón(Rivera et al., 2016).

5.8.3 Biomarcadores genéticos

Los científicos han especulado que la DBP es una enfermedad genética durante décadas. Numerosos grupos de investigación realizaron estudios de genotipado de ADN en familias, gemelos e individuos (Hallman & Haataja, 2006). Sin embargo, la gran mayoría de los estudios no han podido encontrar ningún vínculo genético entre el DBP y su aparición o gravedad. Los investigadores compararon 44 SNP en los genes IL-6, IL-6R, gp130 (IL-6ST), IL-10, factor de necrosis tumoral (TNF) y receptor de glucocorticoides (NR3C1) usando muestras de ADN de pacientes con DBP de diferentes poblaciones (North finlandeses, canadienses y húngaros), pero no encontraron asociaciones con la susceptibilidad a la DBP (Huusko et al., 2014).

5.8.4 Biomarcadores en sangre

La **Tabla 2** muestra que la mayoría de los biomarcadores sanguíneos son proteínas, que son moléculas involucradas en la inmunidad, la inflamación y el estrés oxidativo. Además, se ha comparado la información disponible sobre el tamaño de la muestra del paciente, el fenotipo de la enfermedad, los criterios de clasificación, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de cada biomarcador en función de

nuestra revisión de la literatura que identifica estos biomarcadores en varias poblaciones.

Tabla 2. Biomarcadores de DBP en sangre.

Disease	Biomarker(s)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	p-Value	AUC	Reference
BPD	CC16	82.6	85.7	<0.01	0.913	(64)
BPD	KL-6 (1 week)	87	79	<0.05	0.8307	(65)
BPD	KL-6 (2 weeks)	82	84	<0.05	0.8995	(65)
BPD	NGAL	85	94	<0.01	0.91	(66)
BPD	ETCO	92	80	0.05	0.96	(67)
BPD	ETCO	75	97	<0.01	0.97	(68)
CLD	ETCO	72	100	<0.05	0.87	(69)
BPD	CO-Hb	75	88.9	0.002	0.882	(70)
BPD	suPAR	84.6	88	<0.001	0.902	(71)
BPD	AFP	-	-	-	-	(72)
BPD	hCG	-	-	-	-	(72)
BPD	uE3	-	-	-	-	(72)
BPD	MMP-9	-	-	0.057	-	(73)
BPD	IL-6	86	51	0.003	0.849	(73)
BPD	gp130	82	51	0.048	-	(73)
BPD	PLGF	95	53	<0.001	-	(74)
BPD	Endostatin	-	-	0.029	-	(75)
BPD	NT-pro-BNP	-	-	0.006	-	(76)
BPD	BNP	85.7	76.1	0.028	0.8	(77)
BPD	rs3771150 (IL-18RAP)	-	-	0.012	-	(78)
BPD	rs3771171 (IL-18R1)	-	-	0.07	-	(78)
BPD	rs1245560 (SPOCK2)	-	-	-	-	(79)
BPD	rs1049269 (SPOCK2)	-	-	-	-	(79)
BPD	miR-133b, miR-7, miR-152, and miR-30a-3p	80	87	<0.01	0.91	(80)
BPD	miR-206	-	-	<0.01	-	(81)
BPD	miR-219	-	-	-	-	(82)
BPD	F2-isoprostane	-	-	0.53	-	(83)
BPD	8-OHdG (day 3)	62.9	82.4	0.037	0.037	(84)
BPD	8-OHdG (day 7)	61	85.7	0.02	0.770	(84)
BPD	β -2-microglobulin	83	73	0.0001	0.800	(85)
BPD	myoinositol	-	-	-	-	(86)
BPD	lactate	-	-	-	-	(86)
BPD	taurine	-	-	-	-	(86)
BPD	TMAO	-	-	-	-	(86)
"New" BPD	IL-6	-	-	0.11	-	(87)
"New" BPD	IL-8	-	-	0.25	-	(87)
"New" BPD	IL-10	-	-	0.15	-	(87)
"New" BPD	PDGF	-	-	0.42	-	(87)
"New" BPD	VEGF	-	-	0.67	-	(87)
"New" BPD	TGF	-	-	0.38	-	(87)
"New" BPD	MCP	-	-	0.93	-	(87)
BPD-PH	ADMA	-	-	0.02	-	(88)
BPD-PH	rs2781666 (arginase I)	-	-	0.047	-	(89)

Tomado de Rivera et al., 2016.

KL-6, CC16 y NGAL

Una revisión sistemática de más de 500 artículos identificó nueve estudios que propusieron suero Krebs von den Lungen (KL-6), proteína secretora de células Clara

(CC16) y lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) como predictores extremadamente buenos para el diagnóstico temprano de DBP (Zhang et al., 2013).

MUC1, es una glicoproteína expresada y secretada preferentemente por neumocitos tipo II y células epiteliales bronquiales, cuya expresión se ha correlacionado con la presencia y gravedad de varias enfermedades pulmonares. En un estudio prospectivo, la sangre del cordón umbilical (CB) y el plasma KL-6 se identificaron como biomarcadores potenciales para la DBP. El estudio incluyó a 135 recién nacidos prematuros con una EG <32 semanas; divididos en dos grupos: EG < 28 semanas ($n = 42$) y EG > 28 semanas ($n = 93$). Los niveles plasmáticos de KL-6 de al menos 199 U/mL a la 1 semana de vida, o 232 U/mL a las 2 semanas de vida fueron excelentes predictores de DBP moderada/grave a <28 semanas de EG (Fathi et al., 2012; Ogihara et al., 2006).

La proteína secretora de células Clara, también conocida como CC10 o CCSP, es una proteína secretada por el epitelio traqueobronquial que se ha identificado como marcador de lesión epitelial pulmonar. Un estudio que comparó los niveles de CC16 en sangre en recién nacidos con ventilación mecánica identificó concentraciones séricas de CC16 más altas en bebés que desarrollaron DBP tan pronto como 2 horas después del nacimiento. Los niveles séricos elevados de CC16 a las 72 h después del nacimiento fueron altamente predictivos del desarrollo de DBP (Kropski et al., 2009; Sarafidis et al., 2008).

La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, también conocida como lipocalina-2, es una glicoproteína expresada por granulocitos cuya expresión se ha encontrado asociada con enfermedades respiratorias e inflamatorias. En un estudio de 36 bebés prematuros, los niveles séricos de NGAL de ≥ 82 ng/mL al nacer fueron predictores de DBP en pacientes con EG < 31 semanas (Inoue et al., 2013; Xu & Venge, 2000).

ETCO y CO

Varios estudios han evaluado el monóxido de carbono al final de la espiración (ETCO) como un buen biomarcador para DBP. Las mediciones secuenciales de ETCO en una población de bebés prematuros ($n = 50$) nacidos con EG < 32 semanas revelaron niveles más altos de ETCO en bebés que desarrollaron DBP ($n = 14$). Los niveles de ETCO de $> 2,15$ ppm en el día 14 después del nacimiento fueron predictores potenciales de DPB. Un segundo estudio del mismo grupo evaluó a 78 bebés prematuros con EG < 33 semanas, clasificados en DBP leve ($n = 12$), DBP moderado ($n = 15$), DBP grave ($n = 12$) y sin DBP ($n = 39$). ETCO en el día 14 fue un buen predictor de DBP con alta sensibilidad y especificidad (Inoue et al., 2013).

Dado que el monóxido de carbono (CO) se produce de forma endógena durante los procesos de estrés oxidativo y la liberación de citocinas proinflamatorias. Un estudio evaluó el potencial del CO plasmático como biomarcador de DBP utilizando carboxihemoglobina (CO-Hb) como medida de CO en la sangre. Este estudio identificó niveles plasmáticos de CO-Hb significativamente más altos en lactantes con displasia broncopulmonar moderada/grave frente a los que no presentan displasia broncopulmonar leve o no ($n = 25$), y concluyó que la CO-Hb podría

utilizarse como biomarcador de daño oxidativo e inflamación. en el pulmón de los bebés prematuros(Ohta & Yachie, 2016; Tokuriki et al., 2015).

sST2, IL-33 y suPAR

Un grupo de investigadores estudió el potencial de tres biomarcadores solubles para la predicción de DBP en BC umbilical y en sangre periférica (SP): ST2 soluble (sST2), interleucina 33 (IL-33) y receptor activador de plasminógeno de uroquinasa soluble (suPAR). El gen ST2 produce una forma secretada soluble (sST2) y una forma transmembrana (ST2L) del receptor de IL-1 en células Th2, mastocitos y macrófagos(Luk et al., 2017).

Un estudio evaluó las concentraciones de IL-33, sST2 y suPAR en una cohorte de 38 bebés prematuros (EG \leq 32 semanas) con y sin BPD, y encontró niveles significativamente más altos de PB-suPAR y PB-sST2 en pacientes con BPD, pero sin niveles significativos de CB de estos marcadores. Los pacientes con niveles de PB-suPAR $>1,55$ ng/mL tenían un mayor riesgo de desarrollar DBP(Tunc et al., 2014).

IL-6, IL-6R, gp130 y MMP-9

Un estudio independiente realizado en CB de 134 bebés prematuros evaluó el potencial de la interleucina-6 (IL-6), su receptor IL-6R, gp130 soluble y metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) como biomarcadores de DBP. La IL-6 es una citocina involucrada en la inflamación, la regulación inmunitaria, la hematopoyesis y la oncogénesis. IL-6 se une a IL-6R, que se asocia con la proteína de membrana transductora de señales gp130 (una molécula que tiene una membrana y una forma

soluble), con una activación consecutiva de cascadas de señalización aguas abajo que dan como resultado la regulación de la expresión génica. MMP-9 actúa como factor de defensa frente al daño pulmonar y la inflamación en modelos animales(Hunter & Jones, 2015; Kishimoto, 2010).

El estudio encontró mayores niveles de estos biomarcadores en el grupo de DPB, con niveles más altos de IL-6 y gp130 soluble correlacionados con el mayor riesgo de DPB. Niveles de IL-6 de 46,125 pg/mL fueron buenos predictores de DBP en lactantes con EG < 28,5 semanas. Sin embargo, un estudio separado que comparó el suero de pacientes diagnosticados con la definición de DBP «antigua» versus «nueva» encontró niveles elevados de factores profibróticos/angiogénicos [factor de crecimiento transformante-beta1 (TGFβ-1); fracción BB de PDGF, PDGF-BB y VEGF] y niveles reducidos de IL-6 en pacientes con «DBP nuevo», pero sin diferencias en los pacientes con «DBP antiguo»(Tian et al., 2014; Vento et al., 2006).

BNP

Finalmente, y lo más importante para los propósitos de esta tesis, algunos estudios han encontrado una correlación significativa entre el péptido natriurético tipo B (BNP) y el diagnóstico de DBP debido a la asociación de DBP con disfunción diastólica y la alteración del índice de rendimiento miocárdico del ventrículo izquierdo, en recién nacidos prematuros (Yates et al., 2008).Ya que, las concentraciones plasmáticas de pro-BNP N-terminal (NT-pro-BNP) son significativamente más altas en el grupo de DBP (3208 pg/dL) en comparación con el grupo control (1122 pg/dL) en un estudio de bebés que desarrollaron DBP a las 4 semanas de edad. Los altos niveles de NT-

pro-BNP observados en el grupo de control generaron preocupación, ya que estos niveles no se habían observado en bebés nacidos a término en estudios anteriores(Naeem et al., 2020).

En un estudio diferente, se evaluó el potencial del BNP como biomarcador de la gravedad de la DBP en 60 bebés prematuros (EG < 32 semanas). El estudio reveló niveles más altos de BNP en plasma en pacientes con DBP moderada y grave en GA = 36 ± 2 semanas o en el momento del alta. Como resultado, se propusieron niveles plasmáticos de BNP de 24,4 pg/ml a las 36 semanas de EG como un biomarcador predictivo de la gravedad de la DBP(Kalra et al., 2014).

6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO DE ESTUDIO

Revisión narrativa de la literatura científica.

UNIVERSO DE TRABAJO Y UBICACIÓN DE DESARROLLO DEL TRABAJO

Artículos científicos dedicados a la displasia broncopulmonar, biomarcadores de DBP, BNP y NT-pro-BNP durante la DBP.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Artículos científicos dedicados a la displasia broncopulmonar, biomarcadores de DBP, BNP y NT-pro-BNP durante la DBP.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos y estudios científicos relacionados con el tratamiento de la Displasia Broncopulmonar. Dicha búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scielo y Google Scholar, así como en revistas científicas de especialidad.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda en las bases de datos fueron displasia broncopulmonar, biomarcadores de DBP, BNP y NT-pro-BNP durante la DBP.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- En cuanto a los criterios de inclusión se tomaron en cuenta todos los artículos que trataran sobre la displasia broncopulmonar, biomarcadores de DBP, BNP y NT-pro-BNP durante la DBP.
- La búsqueda incluyó únicamente artículos en español e inglés, así como aquellos que tuvieran una antigüedad de no más de 10 años.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron todos aquellos artículos cuyos experimentos hayan sido en animales y no en seres humanos.
- Estudios que no respondieron a la pregunta de investigación.
- Estudios de reportes o series de casos, revisiones, opiniones de expertos, comunicaciones personales, resúmenes en congresos, tesis y disertaciones.

LIMITACIONES

Se limita únicamente a los tratamientos actualmente aprobados y a la revisión de literatura en las bases de datos usadas, así como al uso de artículos libres para su lectura.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Las implicaciones éticas son mínimas, ya que se trata de un trabajo de investigación documental, donde se respetarán los derechos de autor.

La displasia broncopulmonar es un grave problema de la medicina en el cual el recién nacido puede fallecer.

Con el dilema planteado, el trabajo de tesina se enfoca a saber más de la displasia broncopulmonar y el uso de biomarcadores durante la DBP, siempre pensando en su beneficio como la alternativa de la ética médica, sin dejar de lado la no-maleficencia y la autonomía como principios básicos de la ética.

El realizar una revisión bibliográfica se convierte en un compromiso moral que tendrá un beneficio con la aportación de artículos que revisaré y con la actualización del conocimiento cumplo parte de mi compromiso moral que como médica desempeñaré en el marco ético.

7. RESULTADOS

En la búsqueda inicial se obtuvieron 116 artículos, de los cuales posterior a la lectura de los títulos y de los resúmenes de estos se eligieron 100. Posteriormente se procedió a la lectura de cada uno de los 100 artículos, de estos se descartaron 58, mediante la lectura de título y resumen. De los 42 restantes, se leyeron por completo y se descartaron 22, no abordaban el diagnóstico y uso de BNP y NT-pro-BNP durante la DBP, dejando únicamente 20 artículos, los cuales se consideró que eran los que incluían la información de relevancia para el tema a desarrollar.

Con la estrategia de búsqueda antes descrita, se encontraron en la literatura un total de 100 registros (es decir, artículos originales, de revisión, comunicaciones personales, cartas al editor, fe de erratas, etc.) en las bases de datos Pubmed-Medline, Scopus, Web ofScience, LILACS, Cochrane, SIGN, NICE y Scielo. A continuación, de la búsqueda manual de referencias, utilizando las bibliografías de los estudios recuperados, se identificaron 16 registros adicionales.

Un resumen de la metodología de búsqueda se muestra en la **Figura 4**.

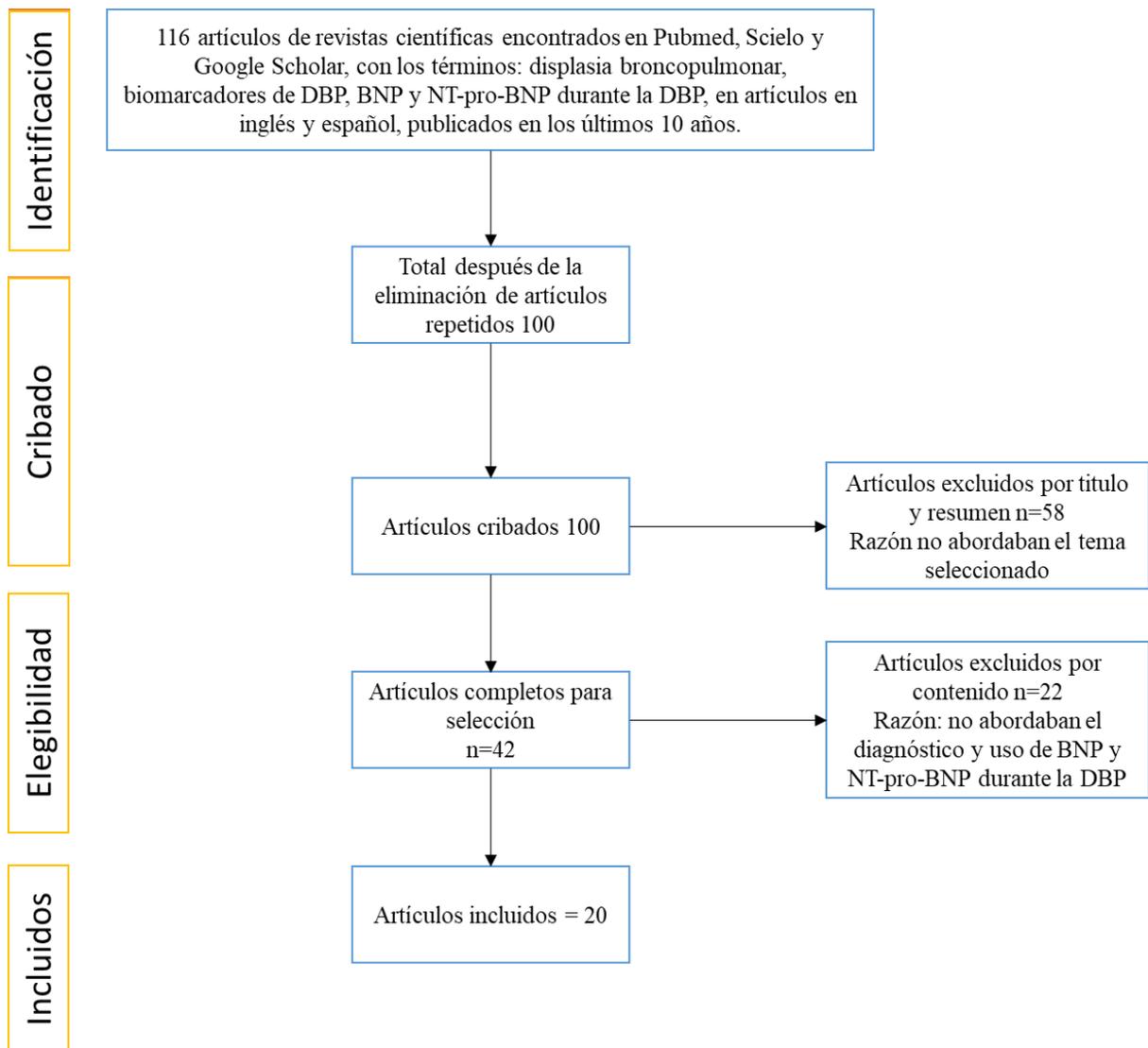


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de revisión sistemática.

Fuente: elaboración propia.

IMPORTANCIA DE BIOMARCADORES

Aunque múltiples estudios se han centrado en la identificación de marcadores genéticos y epigenéticos para predecir y prevenir el DBP, hasta la fecha no se han informado buenos marcadores genéticos predictivos. Recientemente, la búsqueda de biomarcadores se ha extendido a biofluidos, incluidos sangre, orina, etc., y estos

estudios lograron identificar asociaciones de biomarcadores con la aparición y la gravedad de la enfermedad. Aunque la mayoría de los marcadores reportados son de naturaleza proteica, también se encontraron otras moléculas como gases, metabolitos y miRNAs asociados con la DBP. Los análisis funcionales y computacionales han revelado que estos están involucrados en vías asociadas con la inmunidad, la inflamación y el estrés oxidativo. La generación de herramientas para la detección temprana de pacientes con riesgo de DBP garantizará el uso de tratamientos más eficaces y personalizados con medicamentos, soporte respiratorio, nutrición y procedimientos de atención preventiva que mejorarán los resultados de la enfermedad (Rivera et al., 2016).

Aquí se discutirá el uso de los BNP y NT-pro-BNP como biomarcadores en el diagnóstico de la displasia broncopulmonar.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

La implantación de extractos de tejido auricular en ratas condujo a una pérdida masiva de agua, como documentaron De Bold *et al.* en 1981. Como resultado, se aisló y clonó el péptido natriurético atrial, el pionero de una familia de péptidos con una potente actividad natriurética, diurética y vasodilatadora. Desde entonces, muchos investigadores han contribuido a nuestra comprensión de la familia de péptidos natriuréticos, los receptores con los que interactúan y las acciones celulares que utilizan para regular los procesos fisiológicos (Alcidi et al., 2022).

El péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP) son todos miembros de la familia de péptidos natriuréticos. Cada uno tiene su propio gen que codifica el precursor de la prohormona. Cada péptido tiene su propio patrón distinto de distribución y regulación a través de diferentes tejidos. Iniciado principalmente por la dilatación ventricular, este sistema tiene efectos hemodinámicos y miocárdicos beneficiosos, siendo este último el más intrigante desde un punto de vista funcional porque inhibe en lugar de inducir la progresión de la insuficiencia cardíaca(Hendriks et al., 2022).

Péptido Natriurético Atrial (ANP)

Los miocitos auriculares son responsables de la producción primaria de un péptido llamado péptido natriurético auricular. La endotelina, la arginina, la vasopresina y las catecolaminas son solo algunas de las hormonas y neurotransmisores que estimulan directamente la secreción del péptido natriurético atrial. El principal estímulo para su liberación es un aumento de la tensión en la pared auricular, que a su vez refleja un aumento del volumen intravascular. El péptido natriurético auricular es una proteína de 126 aminoácidos codificada por un transcrito de ARN mensajero que tiene un tamaño de aproximadamente 1 kb(Lemaitre et al., 2022).

La escisión del péptido natriurético pro-atrial humano libera un fragmento aminoterminal de 98 aminoácidos, así como un fragmento carboxi-terminal de 28 aminoácidos, que es el péptido natriurético auricular maduro. Ambos fragmentos circulan en el plasma y sus concentraciones aumentan en pacientes con aumento del volumen intravascular, como en pacientes con falla cardíaca congestiva. Fragmentos

de la molécula amino-terminal también están presentes en el plasma, y algunos datos sugieren acciones biológicas similares a las del péptido natriurético atrial. El tejido ventricular adulto normal, el tejido ventricular fetal y neonatal y la hipertrofia ventricular producen trazas de péptido natriurético auricular. Cuando un paciente tiene insuficiencia cardíaca congestiva, sus niveles de ANP pueden aumentar en un factor de 10 a 30 veces (Lemaitre et al., 2022; Rubattu & Gallo, 2022).

Péptido Natriurético de tipo C

El tercer miembro de esta familia es el péptido natriurético tipo C. Se ha descubierto que hay dos moléculas de péptido natriurético de tipo C diferentes, con longitudes de 22 y 53 aminoácidos, respectivamente, que funcionan *in vivo*. La forma de 22 aminoácidos se encuentra dentro de la porción carboxi-terminal de la forma de 53 aminoácidos; ambos se derivan de la forma pro-tipo C del péptido natriurético tipo C, pero de diferentes maneras. El péptido de 22 aminoácidos tiene más actividad biológica que la forma de 53 aminoácidos y se encuentra principalmente en el cerebro, la hipófisis anterior, los riñones, las células del endotelio vascular y el plasma. La concentración plasmática de péptido natriurético de tipo C es muy baja (Lemaitre et al., 2022; Pandey, 2021).

Peptido Natriuretico Cerebral (BNP)

Después de ser identificado inicialmente en extractos de cerebro porcino, se encontró el péptido natriurético cerebral en los ventrículos de pacientes que experimentaban estrés cardíaco en concentraciones 200–300 veces más altas (Pandey, 2021).

Expresado principalmente en los ventrículos en respuesta a una sobrecarga de volumen o presión, el péptido natriurético cerebral (BNP) es un péptido de 32 aminoácidos con homología estructural con el péptido natriurético auricular. El pre-pro-BNP de 134 aminoácidos se escinde en el pro-BNP de 108 aminoácidos, que luego es escindido por la serina proteasa furina en dos polipéptidos de importancia clínica: el fragmento N-terminal de 76 aminoácidos y N-terminal pro-péptido natriurético cerebral (NT-pro-BNP) de 32 aminoácidos (Choi & Fernández, 2021).

El BNP desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial sistémica y la natriuresis. Se utiliza de forma rutinaria en el diagnóstico y pronóstico de insuficiencia cardíaca congestiva en adultos. Las concentraciones altas de BNP y NT-pro-BNP se han demostrado previamente en lactantes y niños con cardiopatía y recién nacidos con conducto arterioso persistente (PCA), Hipertensión pulmonar (HTP) persistente y como guía para el tratamiento profiláctico de PCA con indometacina.

La vida media del péptido natriurético auricular es de solo 2 a 3 minutos, mientras que la del péptido natriurético cerebral es de 20 a 22 minutos, lo cual es una distinción importante. La cuantificación de los péptidos natriuréticos cerebrales y el propéptido natriurético cerebral N-terminal es más relevante clínicamente en estos momentos debido a su estabilidad en el medio sanguíneo, lo que permite la medición en serie (Bohn et al., 2021).

RECEPTORES DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los efectos de los péptidos natriuréticos están mediados por la unión a receptores de alta afinidad en las superficies de sus células diana. Hay tres receptores de péptidos natriuréticos conocidos (NPR-A, NPR-B y NPR-C), y NPR-C también se denomina receptor de aclaramiento natriurético. Numerosos efectos cardiovasculares y renales de los péptidos natriuréticos están mediados por su unión a receptores específicos en la membrana de varios tejidos diana, incluidas las glándulas, las suprarrenales, el músculo liso vascular y el cerebro, que tienen una actividad enzimática (guanilato ciclasa) dependiente del GMP cíclico (cGMP). El receptor NPR-A, que se encuentra principalmente en el endotelio de los grandes vasos, se une a los péptidos natriuréticos auriculares y cerebrales, con preferencia por el péptido natriurético auricular, y produce un importante efecto vasodilatador, así como efectos antagónicos sobre el sistema renina-angiotensina. Al actuar a nivel de las células renales, reduciendo la liberación de renina, y en las suprarrenales. También se ha descrito como efecto el movimiento de líquido desde el espacio intravascular hacia el intersticio, lo que provoca una disminución del volumen sanguíneo e hipotensión. mediada por cGMP(Pandey, 2021).

También acoplado al guanilato ciclasa, el receptor NPR-B se encuentra principalmente en el cerebro, tiene una baja afinidad por los péptidos y puede causar vasodilatación(Pandey, 2011).

Los péptidos natriuréticos son eliminados por el receptor de aclaramiento natriurético (NPR-C), que se encuentra principalmente en el riñón y en los vasos sanguíneos. Este receptor se une a los péptidos natriuréticos con la misma fuerza, independientemente de la identidad del péptido, y luego se exporta a la membrana celular después de ser absorbido por endocitosis y degradado por enzimas (Pandey, 2011).

Los péptidos natriuréticos circulantes también son inactivados por escisión por endopeptidasas neutras presente dentro de las células de los túbulos renales y de las células vasculares (Pandey, 2018).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Cuando están presentes en cantidades suficientes, los péptidos natriuréticos protegen el sistema cardiovascular de la sobrecarga de volumen por varios medios diferentes, que incluyen:

Efectos cardiovasculares

Disminución en la presión arterial, resultado de una reducción en la precarga cardíaca causada por extravasación del líquido intravascular al compartimento extravascular.

Disminuyen las resistencias vasculares periféricas. Produce relajación del músculo liso vascular, causada por estímulo de los barorreceptores, por la supresión de la

liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas autónomas, y especialmente por la supresión del sistema nervioso simpático(Malachias et al., 2022).

Efectos renales

Estimulación de la natriuresis/ diuresis por efectos directos en los túbulos

Supresión del eje renina-angiotensina(Pandey, 2018).

Efectos sobre el sistema nervioso central

Inhibe la actividad del sistema nervioso simpático

Disminuye la sensación de sed(Alcidi et al., 2022).

PÉPTIDOS NATRIURÉTICO COMO BIOMARCADORES EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Northway describió por primera vez la DBP en bebés prematuros que fueron sometidos a ventilación mecánica hace 50 años. Sus tasas de supervivencia han mejorado desde entonces. Con una incidencia del 17%, una prevalencia que aumenta con la severidad de la DBP (33% en DBP severa), y un factor de mortalidad (hasta un 48% de mortalidad a los 2 años con HP por DBP), el remodelado vascular anormal es una característica de esta patología. Dado que este es el caso, el conocimiento de los procedimientos de diagnóstico y las opciones de tratamiento es crucial(Valenzuela et al., 2017).

Cuando el ventrículo está bajo estrés, libera una hormona peptídica llamada péptido natriurético tipo B (BNP). A medida que pasa el tiempo, más y más pacientes con HP relacionada con DBP están siendo monitoreados con BNP o su prohormona, N-terminal pre-BNP (NTproBNP). Son poco comunes, pero se pueden encontrar en pacientes con BNP bajo a pesar de la evidencia ecocardiográfica de HP y en recién nacidos con BNP elevado cuyo ecocardiograma no mostró un aumento significativo en la presión del ventrículo derecho (Valenzuela et al., 2017).

Estudios recientes han encontrado una fuerte correlación entre niveles altos de BNP en plasma y DBP severa. Por el contrario, el NT-proBNP se asoció con una DBP de elevada mortalidad, lo que sugiere que la medición de estos en recién nacidos con DBP puede ayudar en la estratificación del riesgo y la implementación de otras terapias dirigidas. (Kalra et al., 2014; Sellmer et al., 2015).

En otro estudio relacionaron el nivel de BNP y DBP en bebés prematuros diagnosticados con DBP. Se incluyeron 34 recién nacidos prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación sin cardiopatía ni enfermedades infecciosas. Se midió el NT-pro-BNP sérico en todos los recién nacidos a las 4 semanas de edad. En los lactantes diagnosticados con DBP (n = 11), las mediciones se repitieron a las 6 y 8 semanas de edad con el cuidado habitual. En comparación con los recién nacidos sanos, las concentraciones iniciales de NT-pro-BNP en los bebés prematuros fueron más altas en aquellos que desarrollaron DBP. Hubo una correlación significativa entre las concentraciones de NT-pro-BNP y la gravedad de la dificultad respiratoria medida por varios métodos. En niños con BPD, las concentraciones de NT-pro-BNP

disminuyeron significativamente con el tiempo. Los bebés prematuros tienen niveles altos de NT-pro-BNP en todos los meses de su vida. Las concentraciones de NT-pro-BNP son significativamente más altas en bebés con BPD y disminuyen con el tiempo (Joseph et al., 2010).

Sin embargo, Kan *et al.* reunieron a 70 bebés nacidos a las 30 semanas de gestación o antes. El día 28 postnatal, se evaluaron los niveles plasmáticos de NT-proBNP. Los bebés se dividieron en dos grupos: aquellos sin DBP o leves (Grupo 1) y aquellos con DBP moderada o severa (Grupo 2). En comparación con el Grupo 1, la mediana (rango intercuartílico) del nivel plasmático de NT-proBNP en el Grupo 2 fue de 845 pg/ml (553, 1632), con una diferencia significativa de $P = 0,02$. En general, NT-proBNP fue capaz de predecir con precisión la presencia de DBP de moderada a grave (Khan et al., 2020).

También fue informado por Rodríguez-Blanco *et al.* que la medición de los niveles de NT-proBNP en bebés prematuros con conducto arterioso permeable entre los días 5 y 10 de vida podría ser útil para identificar a aquellos con alto riesgo de DBP o muerte y pueden ser útiles para enfoques personalizados para el mantenimiento de la salud y el tratamiento de enfermedades (Rodríguez-Blanco et al., 2018).

Los bebés prematuros, especialmente aquellos con bajo peso al nacer, tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves debido al conducto arterioso permeable (CAP). Una derivación significativa del circuito sistémico al circuito pulmonar provoca

un aumento del flujo sanguíneo pulmonar y una disminución del flujo sanguíneo sistémico en la CAP hemodinámicamente (hs-CAP). Un riesgo grave de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y perfusión renal anormal se asocia con una caída diastólica en la circulación sistémica. El desarrollo rápido de displasia broncopulmonar y el posterior empeoramiento del síndrome de dificultad respiratoria están asociados con un flujo sanguíneo pulmonar elevado (Hamrick et al., 2020).

Como describen Parra-Bravo et al. en 2021, BNP puede ser útil en el diagnóstico y manejo de CAP-hs y su progresión hacia DBP. Se contaron los resultados de 29 pacientes. La prueba de Spearman reveló una correlación significativa ($r = 0,71$; IC 95% = 0,45-0,87; $p < 0,001$) entre la relación CAP/peso y los niveles de BNP. Con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 92% ($p < 0,001$), el punto de corte óptimo de BNP para predecir CAP-hs fue de 486,5 pg/mL. Concluyeron que el punto de corte de BNP estaba relacionado con la presencia de CAP-hs, y que esta relación servía para evitar la aparición de DBP en los lactantes (Parra-Bravo et al., 2020).

Las concentraciones séricas de BNP y de NT-pro-BNP se correlacionan con el grado de CAP y con el carácter hemodinámicamente significativo (Buddhe et al., 2012). Los dos péptidos proporcionan una información equivalente sobre la magnitud del CAP (König et al., 2015). En cuanto a la correlación del BNP con el CAP-hs, se estima una sensibilidad de 0,88 (IC [95%]: 0,76-0,95), una especificidad de 0,92 (0,81-0,97); mientras que para el NT-pro-BNP la sensibilidad era de 0,90 (0,79- 0,96) y la especificidad de 0,84 (0,77-0,90). La variabilidad de los kits de medición y de las concentraciones en los distintos estudios no permite establecer un valor umbral que

defina un CAP-hs. Los valores disminuyen después del cierre del conducto(Kulkarni et al., 2015).

La medición de biomarcadores no es una herramienta de diagnóstico, pero puede ayudar a monitorear a los pacientes y, en última instancia, evaluar la respuesta a terapias específicas. Sin embargo, también están elevados en otros trastornos que provocan un aumento de la tensión de la pared ventricular, como la hipertensión sistémica, el conducto arterioso permeable y la disfunción del ventrículo izquierdo.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La DBP es una enfermedad multifactorial que sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en el recién nacido prematuro. Varios estudios realizados en pacientes y animales han identificado una variedad de biomarcadores de susceptibilidad al DBP que tienen el potencial de hacer un diagnóstico temprano y permitir prevenir la progresión de la enfermedad, evitando o disminuyendo sus efectos y secuelas en niños y adultos.

Los péptidos natriuréticos como BNP y NT-pro-BNP han destacado en la prevención y descripción del estado actual del paciente con DBP. Además, estos péptidos proveen una descripción de la mejora del paciente con DBP durante el tratamiento de esta. Por ello, la generación de herramientas para la detección temprana de pacientes con riesgo de DBP garantizará el uso de tratamientos más eficaces y personalizados con medicamentos, soporte respiratorio, nutrición y procedimientos de atención preventiva que mejorarán los resultados de la enfermedad

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcidi, G., Goffredo, G., Correale, M., Brunetti, N. D., & Iacoviello, M. (2022). Brain Natriuretic Peptide Biomarkers in Current Clinical and Therapeutic Scenarios of Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*, 11(11), 3192. <https://doi.org/10.3390/JCM11113192>
- Álvarez-Fuente, M., Arruza, L., Muro, M., Zozaya, C., Avila, A., López-Ortego, P., González-Armengod, C., Torrent, A., Gavilán, J. L., & del Cerro, M. J. (2017). The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *European Journal of Pediatrics* 2017 176:12, 176(12), 1587–1593. <https://doi.org/10.1007/S00431-017-3009-6>
- Backes, C. H., Nealon, E., Armstrong, A. K., Cua, C. L., Mitchell, C., Krishnan, U., Vanderlaan, R. D., Song, M. K., Viola, N., Smith, C. V., McConnell, P. I., Rivera, B. K., & Bridge, J. (2018). Pulmonary Vein Stenosis in Infants: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *The Journal of Pediatrics*, 198, 36-45.e3. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2018.02.030>
- Bhandari, A., Carroll, C., & Bhandari, V. (2016). BPD Following Preterm Birth: A Model for Chronic Lung Disease and a Substrate for ARDS in Childhood. *Frontiers in Pediatrics*, 4(JUN). <https://doi.org/10.3389/FPED.2016.00060>
- Bohn, M. K., Steele, S., Hall, A., Poonia, J., Jung, B., & Adeli, K. (2021). Cardiac Biomarkers in Pediatrics: An Undervalued Resource. *Clinical Chemistry*, 67(7), 947–958. <https://doi.org/10.1093/CLINCHEM/HVAB063>
- Buddhe, S., Dhuper, S., Kim, R., Weichbrod, L., Mahdi, E., Shah, N., Kona, S., & Sokal, M. (2012). NT-proBNP Levels Improve the Ability of Predicting a Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Birth-Weight Infants. *Journal of Clinical Neonatology*, 1(2), 82. <https://doi.org/10.4103/2249-4847.96758>
- Buendía, J. A., Ramírez_Velasquez, C., & Benjumea-Bedoya, D. (2022). Bronchopulmonary dysplasia: Incidence and severity in premature infants born at high altitude. *Pediatric Pulmonology*, 57(2), 470–475. <https://doi.org/10.1002/PPUL.25763>

- Choi, M. R., & Fernández, B. E. (2021). Protective Renal Effects of Atrial Natriuretic Peptide: Where Are We Now? *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.680213>
- Cutz, E., Yeger, H., & Pan, J. (2009). Pulmonary Neuroendocrine Cell System in Pediatric Lung Disease—Recent Advances: *Http://Dx.Doi.Org/10.2350/07-04-0267.1*, 10(6), 419–435. <https://doi.org/10.2350/07-04-0267.1>
- DiLorenzo, M. P., Santo, A., Rome, J. J., Zhang, H., Faerber, J. A., Mercer-Rosa, L., & Hopper, R. K. (2019). Pulmonary Vein Stenosis: Outcomes in Children With Congenital Heart Disease and Prematurity. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 31(2), 266–273. <https://doi.org/10.1053/J.SEMTCVS.2018.09.027>
- Dysart, K., Gantz, M. G., McDonald, S., Bamat, N. A., Keszler, M., Kirpalani, H., Laughon, M. M., Poindexter, B. B., Duncan, A. F., Yoder, B. A., Eichenwald, E. C., DeMauro, S. B., & Jensen, E. A. (2019). The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants An Evidence-based Approach. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(6), 751–759. https://doi.org/10.1164/RCCM.201812-2348OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF
- Fanos, V., Cristina Pintus, M., Lussu, M., Atzori, L., Noto, A., Stronati, M., Guimaraes, H., Marcialis, M. A., Rocha, G., Moretti, C., Papoff, P., Lacerenza, S., Puddu, S., Giuffrè, M., Serraino, F., Mussap, M., & Corsello, G. (2014). Urinary metabolomics of bronchopulmonary dysplasia (BPD): preliminary data at birth suggest it is a congenital disease. *Http://Doi.Org/10.3109/14767058.2014.955966*, 27, 39–45. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.955966>
- Fanos, V., Iacovidou, N., Puddu, M., Ottonello, G., Noto, A., & Atzori, L. (2013). Metabolomics in neonatal life. *Early Human Development*, 89(SUPPL.1), S7–S10. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(13\)70003-3](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(13)70003-3)
- Fathi, M., Barbasso Helmers, S., Lundberg, I. E., Fathi, A., Helmers, B., & Ie, L. (2012). KL-6: a serological biomarker for interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Journal of Internal Medicine*, 271(6), 589–597.

<https://doi.org/10.1111/J.1365-2796.2011.02459.X>

- Feins, E. N., Callahan, R., & Baird, C. W. (2021). Pulmonary Vein Stenosis-Evolving Surgical Management of a Challenging Disease. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/CHILDREN8080631>
- Fischer, H., Singh, T., Devlin, L., Obi, O., Robinson, T., Schultz, S., Telang, S., & Duncan, S. (2021). A quality improvement project improving the value of iNO utilization in preterm and term infants. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*, 41(1), 164–172. <https://doi.org/10.1038/S41372-020-0768-0>
- Gaitán, A. B., Miranda, Y. S., & Ortiz, C. J. (2019). Guidelines for the treatment and follow-up of children aged two months to 18 years with bronchopulmonary dysplasia. *Neumología y Cirugía de Torax(Mexico)*, 78(4), 371–394. <https://doi.org/10.35366/NT194G>
- Gilfillan, M., Bhandari, A., & Bhandari, V. (2021). Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 375. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N1974>
- Hallman, M., & Haataja, R. (2006). Surfactant Protein Polymorphisms and Neonatal Lung Disease. *Seminars in Perinatology*, 30(6), 350–361. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPERI.2006.09.002>
- Hamrick, S. E. G., Sallmon, H., Rose, A. T., Porras, D., Shelton, E. L., Reese, J., & Hansmann, G. (2020). Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*, 146(5). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2020-1209>
- Hendriks, P. M., van de Groep, L. D., Veen, K. M., van Thor, M. C. J., Meertens, S., Boersma, E., Boomars, K. A., Post, M. C., & van den Bosch, A. E. (2022). Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*, 250, 34–44. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2022.05.006>
- 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>
- Higgins, R. D., Jobe, A. H., Koso-Thomas, M., Bancalari, E., Viscardi, R. M., Hartert,

- T. V., Ryan, R. M., Kallapur, S. G., Steinhorn, R. H., Konduri, G. G., Davis, S. D., Thebaud, B., Clyman, R. I., Collaco, J. M., Martin, C. R., Woods, J. C., Finer, N. N., & Raju, T. N. K. (2018). Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of Pediatrics*, *197*, 300–308. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2018.01.043>
- Horbar, J. D., Edwards, E. M., Greenberg, L. T., Morrow, K. A., Soll, R. F., Buus-Frank, M. E., & Buzas, J. S. (2017). Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatrics*, *171*(3). <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2016.4396>
- Hunter, C. A., & Jones, S. A. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology* *2015* *16*:5, *16*(5), 448–457. <https://doi.org/10.1038/ni.3153>
- Huusko, J. M., Karjalainen, M. K., Mahlman, M., Haataja, R., Kari, M. A., Andersson, S., Toldi, G., Tammela, O., Rämetsä, M., Lavoie, P. M., Hallman, M., Janér, C., Kari, A., Ketola, I., Sankilampi, U., Marttila, R., Lehtonen, L., & Lacaze-Masmonteil, T. (2014). A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Medical Genetics*, *15*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12881-014-0120-7/TABLES/4>
- Inoue, H., Ohga, S., Kusuda, T., Kitajima, J., Kinjo, T., Ochiai, M., Takahata, Y., Honjo, S., & Hara, T. (2013). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Early Human Development*, *89*(6), 425–429. <https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2012.12.011>
- Jefferies, A. L., Lacaze-Masmonteil, T., Newhook, L. A., Peliowski, A., Sorokan, S. T., Stanwick, R., Whyte, H. E. A., Dunn, M. S., Dunn, S., Gagnon, A., Gagnon, R., León, J. A., Ng, E. H., O'Flaherty, P. A., Papile, L. A., & Whyte, R. K. (2012). Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatrics & Child Health*, *17*(10), 573–573. <https://doi.org/10.1093/PCH/17.10.573>
- Joseph, L., Nir, A., Hammerman, C., Goldberg, S., Ben Shalom, E., & Picard, E.

- (2010). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *American Journal of Perinatology*, 27(5), 381–386. <https://doi.org/10.1055/S-0029-1243312>
- Joung, K. E., Kim, H. S., Lee, J., Shim, G. H., Choi, C. W., Kim, E. K., Kim, B. II, & Choi, J. H. (2011). Correlation of urinary inflammatory and oxidative stress markers in very low birth weight infants with subsequent development of bronchopulmonary dysplasia. <Http://Dx.DoI.Org/10.3109/10715762.2011.588229>, 45(9), 1024–1032. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.588229>
- Kalikkot Thekkevedu, R., El-Saie, A., Prakash, V., Katakam, L., & Shivanna, B. (2022). Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/JCM11030557>
- Kalra, V. K., Aggarwal, S., Arora, P., & Natarajan, G. (2014). B-type natriuretic peptide levels in preterm neonates with bronchopulmonary dysplasia: A marker of severity? *Pediatric Pulmonology*, 49(11), 1106–1111. <https://doi.org/10.1002/PPUL.22942>
- Khan, S., Concina, V. A., Schneider, D., Westgate, P., Arriagada, S., & Bada, H. (2020). Role of NT-proBNP in the prediction of moderate to severe Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants. *Pediatric Pulmonology*, 55(2), 376–382. <https://doi.org/10.1002/PPUL.24610>
- Kishimoto, T. (2010). IL-6: from its discovery to clinical applications. *International Immunology*, 22(5), 347–352. <https://doi.org/10.1093/INTIMM/DXQ030>
- König, K., Guy, K. J., Drew, S. M., & Barfield, C. P. (2015). B-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides are equally useful in assessing patent ductus arteriosus in very preterm infants. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 104(4), e139–e142. <https://doi.org/10.1111/APA.12892>
- Kropski, J. A., Fremont, R. D., Calfee, C. S., & Ware, L. B. (2009). Clara Cell Protein (CC16), a Marker of Lung Epithelial Injury, Is Decreased in Plasma and Pulmonary Edema Fluid From Patients With Acute Lung Injury. *CHEST*, 135(6), 1440–1447. <https://doi.org/10.1378/CHEST.08-2465>
- Kulkarni, M., Gokulakrishnan, G., Price, J., Fernandes, C. J., Leeflang, M., & Pammi,

- M. (2015). Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics*, *135*(2), e510–e525. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2014-1995>
- Lagatta, J. M., Hysinger, E. B., Zaniletti, I., Wymore, E. M., Vyas-Read, S., Yallapragada, S., Nelin, L. D., Truog, W. E., Padula, M. A., Porta, N. F. M., Savani, R. C., Potoka, K. P., Kawut, S. M., DiGeronimo, R., Natarajan, G., Zhang, H., Grover, T. R., Engle, W. A., & Murthy, K. (2018). The Impact of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia through 1 Year. *The Journal of Pediatrics*, *203*, 218-224.e3. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2018.07.035>
- Lemaitre, M., Jannin, A., Chevalier, B., & Vantyghem, M. C. (2022). The heart, an endocrine gland: Natriuretic peptides. *Annales d'endocrinologie*, *83*(1), 59–62. <https://doi.org/10.1016/J.ANDO.2021.11.006>
- Luk, K. S., Ip, C., Gong, M. Q., Wong, S. H., Wu, W. K. K., Dong, M., Li, G. P., Chan, K. P., Du, Y. M., Liu, T., Wong, M. C. S., Cheong Hui, D. S., & Tse, G. (2017). A meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and clinical outcomes in pulmonary hypertension. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, *14*(12), 766–771. <https://doi.org/10.11909/J.ISSN.1671-5411.2017.12.007>
- Magagnotti, C., Matassa, P. G., Bachi, A., Vendettuoli, V., Fermo, I., Colnaghi, M. R., Carletti, R. M., Mercadante, D., Fattore, E., Mosca, F., & Andolfo, A. (2013). Calcium signaling-related proteins are associated with broncho-pulmonary dysplasia progression. *Journal of Proteomics*, *94*, 401–412. <https://doi.org/10.1016/J.JPROT.2013.10.007>
- Mahgoub, L., Kaddoura, T., Kameny, A. R., Lopez Ortego, P., Vanderlaan, R. D., Kakadekar, A., Dicke, F., Rebeyka, I., Calderone, C. A., Redington, A., del Cerro, M. J., Fineman, J., & Adatia, I. (2017). Pulmonary vein stenosis of ex-premature infants with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia, epidemiology, and survival from a multicenter cohort. *Pediatric Pulmonology*, *52*(8), 1063–1070. <https://doi.org/10.1002/PPUL.23679>
- Maitre, N. L., Ballard, R. A., Ellenberg, J. H., Davis, S. D., Greenberg, J. M., Hamvas, A., & Pryhuber, G. S. (2015). Respiratory consequences of prematurity: evolution

- of a diagnosis and development of a comprehensive approach. *Journal of Perinatology* 2015 35:5, 35(5), 313–321. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.19>
- Malachias, M. V. B., Wijkman, M. O., & Bertoluci, M. C. (2022). NT-proBNP as a predictor of death and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S13098-022-00837-6>
- Martin, R. J., Di Fiore, J. M., & Walsh, M. C. (2015). Hypoxic Episodes in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in Perinatology*, 42(4), 825–838. <https://doi.org/10.1016/J.CLP.2015.08.009>
- Masaki, N., Adachi, O., Katahira, S., Saiki, Y., Horii, A., Kawamoto, S., & Saiki, Y. (2020). Progression of vascular remodeling in pulmonary vein obstruction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 160(3), 777-790.e5. <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2020.01.098>
- McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., & Dalziel, S. R. (2020). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(2). https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.PUB4/MEDIA/CDSR/CD004454/IMAGE_N/NC004454-CMP-002.03.SVG
- Naeem, B., Ayub, A., Aly, A. M., Malloy, M. H., Okorodudu, A. O., & Jain, S. K. (2020). Urinary NT-proBNP as a potential noninvasive biomarker for screening of pulmonary hypertension in preterm infants: a pilot study. *Journal of Perinatology*, 40(4), 628–632. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0581-9>
- Niccum, M., Callahan, R., Gauvreau, K., & Jenkins, K. J. (2021). Aspiration Is Associated with Poor Treatment Response in Pediatric Pulmonary Vein Stenosis. *Children* 2021, Vol. 8, Page 783, 8(9), 783. <https://doi.org/10.3390/CHILDREN8090783>
- Northway, W. H. J., Rosan, R. C., & Porter, D. Y. (2010). Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. <Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJM196702162760701>, 276(7), 357–368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
- Ogihara, T., Hirano, K., Morinobu, T., Kim, H. S., Ogawa, S., Hiroi, M., Oue, S., Ban,

- R., Hira, S., Hasegawa, M., Yamaoka, S., & Yasui, M. (2006). Plasma KL-6 Predicts the Development and Outcome of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Research* 2006 60:5, 60(5), 613–618. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000242361.47408.51>
- Ohta, K., & Yachie, A. (2016). Development of Vascular Biology over the past 10 Years: Heme Oxygenase-1 in Cardiovascular Homeostasis: <Http://Dx.Doi.Org/10.1177/15266028040110S616>, 11(6_suppl), II-140-II–150. <https://doi.org/10.1177/15266028040110S616>
- Omar, S. A., Abdul-Hafez, A., Ibrahim, S., Pillai, N., Abdulmageed, M., Thiruvengataramani, R. P., Mohamed, T., Madhukar, B. V., & Uhal, B. D. (2022). Stem-Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) in Newborns. *Cells* 2022, Vol. 11, Page 1275, 11(8), 1275. <https://doi.org/10.3390/CELLS11081275>
- Pandey, K. N. (2011). Guanylyl cyclase / atrial natriuretic peptide receptor-A: role in the pathophysiology of cardiovascular regulation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 89(8), 557–573. <https://doi.org/10.1139/Y11-054>
- Pandey, K. N. (2018). Molecular and genetic aspects of guanylyl cyclase natriuretic peptide receptor-A in regulation of blood pressure and renal function. *Physiological Genomics*, 50(11), 913–928. <https://doi.org/10.1152/PHYSIOLGENOMICS.00083.2018>
- Pandey, K. N. (2021). Molecular Signaling Mechanisms and Function of Natriuretic Peptide Receptor-A in the Pathophysiology of Cardiovascular Homeostasis. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.693099>
- Parra-Bravo, J. R., Valdovinos-Ponce, M. T., García, H., Núñez-Enríquez, J. C., Jiménez-Cárdenas, M. L., Avilés-Monjaraz, R., & Lavana-Hernández, W. (2020). Péptido natriurético cerebral tipo B como marcador de sobrecarga hemodinámica del conducto arterioso permeable en el recién nacido prematuro. *Archivos de Cardiología de Mexico*, 91(1), 17–24. <https://doi.org/10.24875/ACM.19000398>
- Pasha, A. B., Chen, X. Q., & Zhou, G. P. (2018). Bronchopulmonary dysplasia: Pathogenesis and treatment. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(6), 4315–4321. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6780>

- Pierro, M., Van Mechelen, K., van Westering-Kroon, E., Villamor-Martínez, E., & Villamor, E. (2022). Endotypes of Prematurity and Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia: Toward Personalized Neonatology. *Journal of Personalized Medicine*, 12(5), 687. <https://doi.org/10.3390/JPM12050687>
- Poonyagariyagorn, H. K., Metzger, S., Dikeman, D., Lopez Mercado, A., Malinina, A., Calvi, C., McGrath-Morrow, S., & Neptune, E. R. (2014). Superoxide dismutase 3 dysregulation in a murine model of neonatal lung injury. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 51(3), 380–390. <https://doi.org/10.1165/RCMB.2013-0043OC>
- Reuter, S. D., O'Donovan, D. J., Hegemier, S. E., Smith, E. O., Heird, W. C., & Fernandes, C. J. (2007). Urinary F2-isoprostanes are poor prognostic indicators for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology* 2007 27:5, 27(5), 303–306. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211684>
- Rivera, L., Siddaiah, R., Oji-Mmuo, C., Silveyra, G. R., & Silveyra, P. (2016). Biomarkers for bronchopulmonary dysplasia in the preterm infant. *Frontiers in Pediatrics*, 4(MAR), 33. <https://doi.org/10.3389/FPED.2016.00033/BIBTEX>
- Rodríguez-Blanco, S., Oulego-Eroz, I., Alonso-Quintela, P., Terroba-Seara, S., Jiménez-González, A., & Palau-Benavides, M. (2018). N-terminal-probrain natriuretic peptide as a biomarker of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatric Pulmonology*, 53(8), 1073–1081. <https://doi.org/10.1002/PPUL.24053>
- Rubattu, S., & Gallo, G. (2022). The Natriuretic Peptides for Hypertension Treatment. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention: The Official Journal of the Italian Society of Hypertension*, 29(1), 15–21. <https://doi.org/10.1007/S40292-021-00483-5>
- Sakaria, R. P., & Dhanireddy, R. (2022). Pharmacotherapy in Bronchopulmonary Dysplasia: What Is the Evidence? *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/FPED.2022.820259>
- Sarafidis, K., Stathopoulou, T., Diamanti, E., Soubasi, V., Agakidis, C., Balaska, A., & Drossou, V. (2008). Clara cell secretory protein (CC16) as a peripheral blood biomarker of lung injury in ventilated preterm neonates. *European Journal of*

Pediatrics, 167(11), 1297–1303. <https://doi.org/10.1007/S00431-008-0712-3/FIGURES/2>

Sellmer, A., Hjortdal, V. E., Bjerre, J. V., Schmidt, M. R., McNamara, P. J., Bech, B. H., & Henriksen, T. B. (2015). N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Very Preterm Neonates: A Cohort Study. *PLoS ONE*, 10(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0140079>

Shennan, A. T., Dunn, M. S., Ohlsson, A., Lennox, K., & Hoskins, E. M. (1988). Abnormal Pulmonary Outcomes in Premature Infants: Prediction From Oxygen Requirement in the Neonatal Period. *Pediatrics*, 82(4), 527–532. <https://doi.org/10.1542/PEDS.82.4.527>

Shima, Y., Nishimaki, S., Nakajima, M., Kumasaka, S., & Migita, M. (2010). Urinary β -2-microglobulin as an alternative marker for fetal inflammatory response and development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Journal of Perinatology* 2011 31:5, 31(5), 330–334. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.129>

Stocks, E. F., Jaleel, M., Smithhart, W., Burchfield, P. J., Thomas, A., Mangona, K. L. M., Kapadia, V., Wyckoff, M., Kakkilaya, V., Brenan, S., Brown, L. S., Clark, C., Nelson, D. B., & Brion, L. P. (2022). Decreasing delivery room CPAP-associated pneumothorax at ≥ 35 -week gestational age. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*. <https://doi.org/10.1038/S41372-022-01334-4>

Sun, Y. H., Du, Y., Shen, J. R., Ai, D. Y., Huang, X. Y., Diao, S. H., Lin, S. B., Zhang, R., Yuan, L., Yang, Y. P., He, L. L., Qin, X. J., Zhou, J. G., & Chen, C. (2022). A modified lung ultrasound score to evaluate short-term clinical outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulmonary Medicine*, 22(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12890-022-01885-4/TABLES/2>

Thébaud, B., Goss, K. N., Laughon, M., Whitsett, J. A., Abman, S. H., Steinhorn, R. H., Aschner, J. L., Davis, P. G., McGrath-Morrow, S. A., Soll, R. F., & Jobe, A. H. (2019). Bronchopulmonary dysplasia. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 78. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>

Tian, X. Y., Zhang, X. D., Li, Q. L., Shen, Y., & Zheng, J. (2014). Biological markers in

- cord blood for prediction of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 41(3), 313–318. <https://doi.org/10.12891/ceog16292014>
- Tokuriki, S., Okuno, T., Ohta, G., & Ohshima, Y. (2015). Carboxyhemoglobin formation in preterm infants is related to the subsequent development of bronchopulmonary dysplasia. *Disease Markers*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/620921>
- Tunc, T., Cekmez, F., Yildirim, S., Bulut, O., Ince, Z., Saldir, M., Aydemir, G., Yaman, H., & Coban, A. (2014). Predictive value of soluble urokinase plasminogen activator receptor, soluble ST2, and IL-33 in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research* 2014 75:6, 75(6), 788–792. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.28>
- Valenzuela, D., Moya, F., Luco, M., & Tapia, J. L. (2017). The role of pulmonary hypertension on bronchopulmonary dysplasia. *Revista Chilena de Pediatría*, 88(6), 699–706. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000600699>
- Vanderlaan, R. D., & Caldarone, C. A. (2021). Pulmonary Vein Stenosis: Incremental Knowledge Gains to Improve Outcomes. *Children* 2021, Vol. 8, Page 481, 8(6), 481. <https://doi.org/10.3390/CHILDREN8060481>
- Vento, G., Capoluongo, E., Matassa, P. G., Concolino, P., Vendettuoli, V., Vaccarella, C., Frezza, S., Zuppi, C., Romagnoli, C., & Ameglio, F. (2006). Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: Correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Medicine*, 32(5), 723–730. <https://doi.org/10.1007/S00134-006-0138-1/TABLES/5>
- Vosdoganes, P., Lim, R., Moss, T. J. M., & Wallace, E. M. (2012). Cell therapy: a novel treatment approach for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 130(4), 727–737. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2011-2576>
- Vyas-Read, S., Varghese, N. P., Suthar, D., Backes, C., Lakshminrusimha, S., Petit, C. J., & Levy, P. T. (2022). Prematurity and Pulmonary Vein Stenosis: The Role of Parenchymal Lung Disease and Pulmonary Vascular Disease. *Children* 2022, Vol. 9, Page 713, 9(5), 713. <https://doi.org/10.3390/CHILDREN9050713>
- Walsh, M. C., Yao, Q., Gettner, P., Hale, E., Collins, M., Hensman, A., Everette, R.,

- Peters, N., Miller, N., Muran, G., Auten, K., Newman, N., Rowan, G., Grisby, C., Arnell, K., Miller, L., Ball, B., & McDavid, G. (2004). Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *Pediatrics*, *114*(5), 1305–1311. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2004-0204>
- Watterberg, K. L., Papile, L. A., Adamkin, D. H., Baley, J. E., Bhutani, V. K., Carlo, W. A., Kumar, P., Polin, R. A., Tan, R. C., & Wang, K. S. (2010). Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, *126*(4), 800–808. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2010-1534>
- Weismann, C. G., Asnes, J. D., Bazy-Asaad, A., Tolomeo, C., Ehrenkranz, R. A., & Bizzarro, M. J. (2017). Pulmonary hypertension in preterm infants: results of a prospective screening program. *Journal of Perinatology* *2017 37:5*, *37*(5), 572–577. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.255>
- Xu, S., & Venge, P. (2000). Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, *1482*(1–2), 298–307. [https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(00\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00163-1)
- Yang, Y., Yan, W., Ruan, M., Zhang, L., Su, J., Deng, H., & Li, M. (2022). Lung recruitment improves the efficacy of intubation-surfactant-extubation treatment for respiratory distress syndrome in preterm neonates, a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/S12887-021-03096-Y>
- Yates, A. R., Welty, S. E., Gest, A. L., & Cua, C. L. (2008). Myocardial Tissue Doppler Changes in Patients with Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, *152*(6), 766-770.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2007.11.039>
- Zhang, Z. Q., Huang, X. M., & Lu, H. (2013). Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *European Journal of Pediatrics* *2013 173:1*, *173*(1), 15–23. <https://doi.org/10.1007/S00431-013-2148-7>