

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efectividad del uso de diuréticos en recién nacidos pretérmino con displasia broncopulmonar: Revisión sistemática.

Diana Carolina Zona Rubio

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Maestría en Ciencias -Farmacología
Bogotá, Colombia
2019

Efectividad del uso de diuréticos en recién nacidos pretérmino con displasia broncopulmonar: Revisión sistemática.

Diana Carolina Zona Rubio

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias Farmacología

Director (a):

Gloria Zoraya Camelo Barreto
Química Farmacéutica, MSc. en Educación y Atención Farmacéutica

Línea de Investigación:

Atención Farmacéutica en diferentes grupos poblacionales

Grupo de Investigación:

Fortalecimiento Institucional de Servicios Farmacéuticos

Universidad Nacional de Colombia
Maestría en Ciencias -Farmacología
Bogotá, Colombia

2019

*A mi mamá, a mi esposo y a Emiliano y Enrique,
gracias por acompañarme y apoyarme
incondicionalmente.*

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia por permitirme realizar mi formación de maestría, a la profesora Gloria Zoraya Camelo Barreto por su direccionamiento y apoyo incondicional, también por enseñarme y guiarme en la consecución de habilidades que me serán útiles en mi vida académica, profesional y personal. A la Doctora Adriana Montealegre por su orientación en la elaboración del protocolo del proyecto. A la Doctora Derly Escobar por ayudarme como revisora y por su apoyo y a Lina Rincón por su asesoría metodológica, por su colaboración como revisora y por su apoyo. Y finalmente a la biblioteca central de la Universidad Nacional de Colombia.

Resumen

La displasia broncopulmonar (DBP) es la enfermedad pulmonar crónica que frecuentemente afecta a los recién nacidos de muy bajo peso. Un 20 % de dicha población es diagnosticada con DBP (1), y aproximadamente el 1.5% de todos los recién nacidos desarrollan DBP durante su estancia hospitalaria, a nivel global (2). Debido a la heterogeneidad de la enfermedad se hace difícil encontrar un tratamiento adecuado para su manejo. Dentro de las alternativas terapéuticas se encuentran los diuréticos. Este trabajo buscó determinar la efectividad y seguridad del uso de diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de DBP en la mejoría de la mecánica pulmonar mediante una revisión sistemática, siguiendo los métodos de Cochrane. Se identificaron un total de 414 títulos en las bases de datos, luego de la aplicación de los criterios de inclusión, se analizaron 3 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs). Los resultados encontrados muestran que la mejoría en la función pulmonar no se mantiene en el tiempo luego de finalizada o interrumpida la terapia diurética. Por otra parte, se encontró mejoría en la función pulmonar, luego de la administración de furosemida nebulizada, sin efectos sistémicos importantes. Adicionalmente, el uso de clorotiazida y espironolactona no incrementa el requerimiento de electrolitos suplementarios y no muestra cambios en la respuesta de la función pulmonar. En consecuencia, no se recomienda el uso de estos medicamentos como manejo a largo plazo.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica, neonato, recién nacidos, diuréticos, ensayos clínicos controlados, efectividad.

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the chronic lung disease that frequently affects very low birth weight infants. 20% of said population is diagnosed with BPD (1), and approximately 1.5% of all newborns develop BPD during their hospital stay, globally (2). Due to the heterogeneity of the disease it is difficult to find an adequate treatment for its management. Diuretics are among the therapeutic alternatives. This work aimed to determine the effectiveness and safety of the use of diuretics in preterm newborn patients diagnosed with BPD in the improvement of pulmonary mechanics through a systematic review, following the Cochrane methods. A total of 414 titles were identified in the databases, after application of the inclusion criteria, 3 were analyzed (randomized controlled clinical trials (RCTs)). The results show that the improvement in lung function is not maintained in. On the other hand, improvement in pulmonary function was found after the administration of aerosolized furosemide, without significant systemic effects. In addition, the use of chlorothiazide and spironolactone does not increase the electrolyte requirement. It does not show changes in the pulmonary function response; therefore, the use of these medications as long-term management is not recommended.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, chronic pulmonary disease, newborn, premature, diuretics, clinical trial, randomize and efficacy.

Contenido

| | Pág. |
|--|------------|
| Resumen | IX |
| Lista de figuras | XIV |
| Lista de tablas | XV |
| Lista de Símbolos y abreviaturas | XVI |
| Introducción | 1 |
| 1. Justificación | 3 |
| 1.1 Planteamiento del problema..... | 5 |
| 1.2 Pregunta de investigación | 6 |
| 1.3 Objetivos..... | 7 |
| 1.3.1 General | 7 |
| 1.3.2 Objetivos específicos..... | 7 |
| 2. Marco teórico | 9 |
| 2.1 Definiciones de displasia broncopulmonar (DBP) | 9 |
| 2.2 Incidencia..... | 10 |
| 2.3 Fisiopatología | 11 |
| 2.3.1 La Inflamación | 12 |
| 2.3.2 La ventilación mecánica | 12 |
| 2.3.3 La exposición a oxígeno (DBP clásica) | 12 |
| 2.4 Cambios patológicos | 13 |
| 2.4.1 Elementos predisponentes..... | 13 |
| 2.4.2 Presentación clínica | 13 |
| 2.4.3 Hallazgos radiológicos..... | 13 |
| 2.4.4 Prevención de la DBP | 14 |
| 2.4.5 Soporte ventilatorio..... | 14 |
| 2.5 Mejoría de la función pulmonar | 15 |
| 2.5.1 Terapia farmacológica..... | 15 |
| 2.5.2 Furosemida..... | 15 |
| 2.5.3 Hidroclorotiazida y espironolactona | 16 |
| 2.5.4 Broncodilatadores..... | 16 |
| 2.5.5 Agentes anticolinérgicos | 16 |
| 2.5.6 Metilxantinas..... | 17 |
| 2.5.7 Corticoesteroides..... | 17 |
| 2.5.8 Corticoesteroides nebulizados | 17 |
| 2.5.9 Crecimiento y nutrición | 17 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2.5.10 | Planificación del egreso | 18 |
| 2.5.11 | Pronóstico | 18 |
| 2.5.12 | Resultado pulmonar | 18 |
| 2.5.13 | Resultados del desarrollo neurológico | 19 |
| 2.6 | Mecánica pulmonar | 19 |
| 2.6.1 | Resistencia pulmonar (Rrs)..... | 19 |
| 2.6.2 | Distensibilidad pulmonar (Crs) | 21 |
| 2.6.3 | Distensibilidad estática | 21 |
| 2.6.4 | Distensibilidad dinámica..... | 22 |
| 2.6.5 | Presión media de la vía aérea | 23 |
| 3. | Metodología..... | 25 |
| 3.1 | Identificación y búsqueda de información..... | 25 |
| 3.2 | Selección de estudios..... | 26 |
| 3.3 | Criterios de elegibilidad | 27 |
| 3.3.1 | Tipos de estudios | 27 |
| 3.3.2 | Tipos de participantes | 27 |
| 3.3.3 | Tipos de intervenciones | 27 |
| | Esta revisión incluyó estudios que evaluaran la administración de uno o más diuréticos, ya sea diuréticos de asa, tipo tiazídicos o tipo ahorradores de potasio. | |
| | 27 | |
| 3.3.4 | Comparadores | 27 |
| 3.3.5 | Tipos de medidas de resultado | 27 |
| 3.3.6 | Criterios de Exclusión..... | 28 |
| 3.4 | Recolección y extracción de los datos | 28 |
| 3.4.1 | Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos..... | 29 |
| 3.5 | Análisis estadístico | 30 |
| 3.5.1 | Medición del efecto del tratamiento | 30 |
| 3.5.2 | Unidad de análisis: evaluación de la heterogeneidad | 30 |
| 3.5.3 | Evaluación de sesgo de publicación | 30 |
| 3.5.4 | Síntesis de datos | 30 |
| 3.5.5 | Análisis de subgrupos | 30 |
| 3.6 | Análisis de Sensibilidad..... | 31 |
| 4. | Resultados | 33 |
| 4.1 | Resultados de la búsqueda..... | 33 |
| 4.2 | Descripción de los estudios..... | 35 |
| 4.2.1 | Kao, et al. 1994 (56) | 35 |
| 4.2.2 | Ohki, et al. 1997 (57) | 37 |
| 4.2.3 | Hoffman, et al. 2000 (58)..... | 38 |
| 4.3 | Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos..... | 47 |
| 4.3.1 | Kao, et al. 1994 (56) | 47 |
| 4.3.2 | Ohki, et al. 1997 (57)..... | 47 |
| 4.3.3 | Hoffman, et al. 2000 (58)..... | 48 |
| 4.4 | Efectos de las intervenciones..... | 53 |
| 4.4.1 | Priorización de desenlaces | 53 |
| 4.4.2 | Mejoría de la mecánica pulmonar | 57 |
| 4.4.3 | Complicaciones | 59 |
| 5. | Discusión..... | 61 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.1 | La DBP y el desarrollo pulmonar en recién nacidos pretérmino. | 61 |
| 5.2 | Tratamiento farmacológico para la DPB y sus efectos sobre la mecánica pulmonar. | 64 |
| 5.3 | Resultados de la revisión | 65 |
| 5.4 | Manejo de la DBP alrededor del mundo | 71 |
| 5.5 | Limitaciones de esta revisión sistemática | 76 |
| 5.6 | Fortalezas de la revisión | 76 |
| 6. | Conclusiones y Recomendaciones | 77 |
| 6.1 | Conclusiones | 77 |
| 6.2 | Recomendaciones | 78 |
| A. | Anexo: Cuestionario para la priorización de desenlaces | 79 |
| B. | Anexo: Estrategia de Búsqueda | 81 |
| | Bibliografía | 89 |

Lista de figuras

| | Pág. |
|---|-------------|
| Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA | 34 |

Lista de tablas

| | Pág. |
|--|-------------|
| Tabla 1. Valores normales y aumentados de resistencia pulmonar | 20 |
| Tabla 2. Valores esperados de la distensibilidad pulmonar según las características del recién nacido..... | 23 |
| Tabla 3. Pregunta de investigación - estrategia PICO..... | 26 |
| Tabla 4 Características de los estudios incluidos | 35 |
| Tabla 6 Tabla de evidencia de los estudios incluidos..... | 40 |
| Tabla 7 Herramientas para evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos (60) | 48 |

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

| Abreviatura | Término |
|--------------------|---|
| <i>AV</i> | Ventilación Asistida |
| <i>BiPAP</i> | Presión Positiva en la vía aérea Bifásica |
| <i>CCTR</i> | The Cochrane Controlled Trials Register |
| <i>CPAP</i> | Presión Positiva Continua en la vía aérea |
| <i>CRF</i> | Capacidad residual funcional |
| <i>Crs</i> | Distensibilidad estática |
| <i>DBP</i> | Displasia Broncopulmonar |
| <i>DRE</i> | Distensibilidad Respiratoria Estática |
| <i>ECCA</i> | Ensayo Clínico controlado Aleatorizado |
| <i>EPC</i> | Enfermedad Pulmonar crónica |
| <i>EPOC</i> | Enfermedad Obstructiva Crónica |
| <i>FiO2</i> | Fracción Inspirada de Oxígeno |
| <i>LPM</i> | Litros Por Minuto |
| <i>MESH</i> | Medical Subject Headings |
| <i>O2</i> | Oxígeno |
| <i>PaCo2</i> | Presión arterial de Co2 |
| <i>PaO2</i> | Presión arterial de oxígeno |
| <i>PFP</i> | Prueba de función pulmonar |
| <i>PMA</i> | Edad posmenstrual |
| <i>Rrs</i> | Resistencia de la Vía Aérea |
| <i>VT</i> | Volumen tidal |
| <i>UCIN</i> | Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal |
| <i>UNICEF</i> | Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia |
| <i>VM</i> | Ventilación Mecánica |

Introducción

La displasia broncopulmonar (DBP), o también llamada enfermedad pulmonar crónica (EPC), es una patología multifactorial, consecuencia de la exposición del pulmón inmaduro de los recién nacidos pretérmino (menores a 37 semanas de gestación) a factores ambientales (oxígeno, infecciones, inflamación, barotrauma, volutrauma). Esta enfermedad fue descrita por primera vez por William Northway en 1967, y se caracteriza principalmente por la dificultad en el retiro del oxígeno, además de cambios clínicos y radiológicos, que reflejan una afección pulmonar crónica. Dentro de los cambios pulmonares se encuentran la presencia de inflamación, atelectasias, enfisema, y fibrosis del músculo liso bronquial (1).

La DBP es la enfermedad pulmonar crónica que frecuentemente afecta a los recién nacidos de muy bajo peso. Un 20% de dicha población es diagnosticada con DBP (1), y aproximadamente el 1,5% de todos los recién nacidos desarrollan DBP durante su estancia hospitalaria a nivel global (2). Debido a la heterogeneidad de la enfermedad se hace difícil encontrar un tratamiento adecuado para su manejo. Sin embargo, se han descrito múltiples estrategias para dicho fin, entre ellas, el uso de surfactante profiláctico, corticoides, broncodilatadores Beta 2, y la ventilación mecánica protectora.

Además de los tratamientos referenciados, se encuentra uno de los más controvertidos, que es el uso de diuréticos, utilizados en pacientes con DBP que presentan sobrecarga hídrica. Dentro de los diuréticos más usados está la furosemida (1 mg/kg/dosis IV o IM, 1-2 mg/kg/dosis), que se cree podría disminuir los requerimientos de oxígeno suplementario y mejorar el funcionamiento pulmonar. Sin embargo, la verdadera efectividad de estos medicamentos en el manejo de la DBP y sus efectos adversos en la población de recién nacidos, son aun inciertos y considerando su amplio uso, es necesario generar evidencia científica que permita orientar la toma de decisiones en el manejo de esta entidad diagnóstica.

Actualmente, la Medicina Basada en la Evidencia, principalmente mediante revisiones sistemáticas y metaanálisis, juega un papel importante en las instituciones de atención en salud y en la toma de decisiones relacionada. Los profesionales de la salud la revisan para mantenerse actualizados en su campo y la utilizan como un punto de partida para el desarrollo de guías de práctica clínica (3).

Teniendo en cuenta esta tendencia y las dudas alrededor del uso de diuréticos en la DBP, el objetivo de este trabajo fue determinar la efectividad y seguridad del uso de diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar en la mejoría de la mecánica pulmonar mediante una revisión sistemática de la literatura.

1. Justificación

La DPB es diagnosticada en el 20% de los recién nacidos menores de 30 semanas y de 1500 gr (1). Aproximadamente el 1,5% de todos los recién nacidos a nivel mundial desarrollan DBP durante su estancia hospitalaria (2). En un estudio realizado en el Hospital Universitario del Valle, Evaristo García de Cali, Colombia, durante el 2008, se encontró que de los 1501 recién nacidos que ingresaron, 48 desarrollaron DBP. De estos pacientes el 43,8% tenían un peso menor a los 1000 gr, el 52,1% se encontraban entre 1001-1500 gr y el 4% con peso por encima de los 1500 gr. Este estudio también evidenció que, desde su ingreso, el 86% de los recién nacidos requirió ventilación mecánica y solo el 4% no recibió soporte ventilatorio, o presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) nasal y se les administro únicamente oxígeno suplementario. Los recién nacidos que requirieron CPAP nasal fueron el 60%, quienes requirieron adicionalmente soporte ventilatorio invasivo. De los recién nacidos diagnosticados con DBP, el 43,8% fueron dados de alta con oxígeno domiciliario y necesidad de monitoreo ambulatorio(4).

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en la Guía de Práctica Clínica del recién nacido con trastorno respiratorio de 2013, describe que el 98% de las muertes neonatales ocurren en países en vía de desarrollo. Dentro de las causas, las infecciones severas tienen un porcentaje del 36%, siendo la neumonía la más prevalente con un 26%. Este porcentaje se relaciona directamente con trastornos respiratorios neonatales. La gravedad e incidencia aumenta en los recién nacidos menores de 32 semanas, con una frecuencia del 50%. La presencia de DBP aumenta significativamente el costo económico del manejo de los recién nacidos, debido a las rehospitalizaciones por síndromes obstructivos e infecciones respiratorias a repetición (5).

En el 2005, la UNICEF reportó para Colombia una incidencia de prematuridad del 13%. En una corte realizada por la Universidad Pontificia Javeriana, diseñada para determinar la incidencia y factores asociados al desarrollo de la DBP en Bogotá, Colombia, se incluyeron 14 unidades de cuidado intensivo neonatal, encontrándose que la incidencia de la DBP fue del 54% de los recién nacidos con edad gestacional menor o igual a 34 semanas, de los cuales 16% desarrollaron DBP moderada a grave. De las unidades participantes 12 difirieron en la incidencia de la DBP debido a las diferencias en las guías de procedimientos, lo cual tuvo un efecto directo sobre las tasas de mortalidad, incidencia y gravedad de la enfermedad (6).

En un estudio de prevalencia realizado en 8 hospitales en Estados Unidos, donde evaluaron el manejo de la DBP, encontraron un uso significativo de diuréticos para el tratamiento de la DBP (28–87%; $p = 0,018$) (7). Por otra parte, la guía clínica para la Displasia Broncopulmonar del prematuro de Santiago de Chile de 2009 describe que el uso de diuréticos (furosemida) es la mejor elección para el manejo de la sobrecarga hídrica pulmonar, con un grado de recomendación 1A (8), sin embargo, al evaluar la guía con la herramienta Agree II (9) se encontró que en general es una Guía de muy baja calidad, especialmente en el aspecto metodológico, generando particularmente esta recomendación por consenso informal de expertos y basados únicamente en una revisión Cochrane de la cual tampoco se reporta su calidad metodológica.

Adicionalmente sugiere que debe usarse únicamente en periodos cortos (3-7 días) en presencia de edema pulmonar, que no responde a restricción de volumen y con descompensación de la DBP. La dosis recomendada dependerá de la edad gestacional y la respuesta, procurando empezar con dosis bajas para evitar efectos secundarios. En caso de necesitar dosis altas de furosemida se deberán vigilar los niveles de potasio y la excreción de calcio. Otros diuréticos utilizados son los tiazídicos los cuales tienen una efectividad dudosa. Estos medicamentos deberán ser suspendidos al alta, además se descartará la presencia de nefrocalcinosis realizando una ecografía renal (10).

Debido a la falta de un consenso en cuanto a las guías de manejo de esta patología, la ambigüedad y ausencia de la evidencia de alta calidad y a las repercusiones que acarrea tanto para los pacientes como para el sistema de salud de cada país, se hizo necesario realizar esta revisión sistemática cuyo fin fue resolver la controversia acerca del tratamiento

de esta patología, proveer información confiable sobre el uso de estos medicamentos en la patología revisada y contribuir al desarrollo social, académico y científico del país.

1.1 Planteamiento del problema

La DBP es una enfermedad crónica, que afecta a los recién nacidos pretérmino, quienes secundario a su inmadurez pulmonar requieren altas concentraciones de oxígeno (O₂), ventilación mecánica (VM) prolongada y presiones inspiratorias elevadas en la vía aérea. La displasia broncopulmonar genera un daño difuso en el parénquima pulmonar con presencia de fibrosis, inflamación e hipertrofia del músculo liso bronquial (11). Entre los prematuros nacidos en las últimas dos décadas, la supervivencia ha aumentado significativamente para los bebés nacidos a las 23 y 24 semanas de gestación; sin embargo, sigue habiendo una morbilidad significativa (12, 13).

Por otro lado para los lactantes de 25 a 28 semanas de gestación, la supervivencia ha mejorado con disminución de la morbilidad, pero con una alta tasa de DBP (12, 13). A pesar del uso creciente de esteroides prenatales, la administración de surfactante después del nacimiento, y mejores estrategias de ventilación, la DBP sigue siendo la principal morbilidad a largo plazo en esta población de pacientes (14). La DBP se define como un requerimiento de O₂ a los 28 días de edad y se subclasifica según la gravedad a las 36 semanas de edad postmenstrual (PMA) para bebés nacidos <32 semanas de gestación (15, 16). Si bien esta subclasificación a las 36 semanas de PMA ha conducido a una mejor comprensión de la progresión de la DBP, existen algunas limitaciones con estas subclasificaciones.

Agregado a lo anterior el diagnóstico de DBP grave comprende tres subgrupos: grupo A O₂ \geq 30% de oxígeno suplementario (FiO₂); grupo B: ventilación asistida (AV), incluye cánula nasal de alto flujo de más de 2 L por minuto (LPM), CPAP y presión positiva bifásica en la vía aérea (BiPAP) o soporte de ventilación invasivo mediante una traqueostomía o tubo endotraqueal para administrar la presión de soporte, con <30% de oxígeno suplementario (FiO₂); Grupo C (O₂/AV): requerimiento de AV y oxígeno suplementario >30%. Estudios recientes han sugerido que el curso clínico de la DBP severa es muy diferente en comparación con el de la BPD leve a moderada (16). Los recién nacidos con DBP severa tienen un mayor riesgo de morbilidad en los primeros años de vida en comparación con sus contrapartes con enfermedad leve o BPD moderada (17). Además,

existe una creciente evidencia de que la predisposición genética puede desempeñar un papel en el desarrollo y la reparación de los pulmones, lo que lleva a una DBP severa (18).

Las subcategorías de la DBP podrían requerir mayor aporte de oxígeno, lo cual apoya la hipótesis de que puede haber un problema con la perfusión sanguínea y la ventilación de oxígeno en la unidad alveolar (19). La necesidad de soporte ventilatorio no invasivo, sin un requerimiento significativo de oxígeno, implicaría una limitación en la vía aérea, probablemente broncomalacia y/o hiperreactividad de las vías respiratorias, pero con una unidad alveolar intacta. Estas patologías implican un aumento en la estancia hospitalaria, los costos asociados y la mortalidad en este grupo de pacientes. La heterogeneidad de la patología dificulta su tratamiento y debido a su impacto en la supervivencia de los recién nacidos, se hace necesario encontrar evidencia que respalde las diferentes estrategias para su manejo.

Uno de los tratamientos para la DBP más controvertidos es el uso de diuréticos, el cual es frecuentemente utilizado en la actualidad en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) en Colombia. Debido a la falta de estudios en Colombia, y a nivel internacional que describan el tratamiento adecuado para esta enfermedad, fue necesario realizar una búsqueda amplia y sistemática de evidencia aportada por estudios primarios como ensayos clínicos aleatorios, para respaldar o descartar esta estrategia.

1.2 Pregunta de investigación

Teniendo en cuenta lo anterior se planteó la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes recién nacidos pretérmino, con diagnóstico de displasia broncopulmonar, ¿cuál es la efectividad del uso de diuréticos en comparación con otros tratamientos, placebo o ningún tratamiento?

1.3 Objetivos

1.3.1 General

Determinar la efectividad y seguridad del uso de diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar en la mejoría de la mecánica pulmonar mediante una revisión sistemática

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar los cambios en la distensibilidad y resistencia pulmonar asociada al uso de diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar
- Determinar los cambios en la presión media de la vía aérea reportados con el uso de diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar.
- Determinar la necesidad y duración de la ventilación mecánica asociada al uso de diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar.
- Determinar la necesidad y duración de la administración de oxígeno o asistencia ventilatoria asociada al uso de diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar.
- Determinar la mortalidad y las complicaciones reportadas con el uso de diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar.

2.Marco teórico

2.1 Definiciones de displasia broncopulmonar (DBP)

Northway en 1967 la describe como una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por dependencia de oxígeno por un período mayor a 28 días, que se produce como consecuencia de la exposición del pulmón inmaduro del prematuro a noxas ambientales (O₂, infecciones, barotrauma (daño pulmonar secundario a presiones altas en el pulmón), volutrauma (daño pulmonar secundario a volumen excesivo dentro del pulmón)” (20).

Este mismo autor al analizar las radiografías de tórax, encontró características relacionadas a atelectasias, fibrosis e hiperinsuflación en los recién nacidos pretérmino, que habían presentado enfermedad por déficit de surfactante, síndrome de dificultad respiratoria y cuyo manejo fue la VM o altas concentraciones de oxígeno por periodos prolongados (20). La patogénesis, epidemiología y tratamiento de la DBP ha cambiado drásticamente en los últimos 50 años.

Según Zenk, 2009 es una enfermedad pulmonar crónica, secundaria a la disfunción respiratoria en los primeros días de vida, que puede tener diferentes etiologías como el síndrome de distrés respiratorio, el síndrome de aspiración de meconio, entre otras(21). Esta patología también puede ser llamada enfermedad pulmonar crónica de la prematurez. La nueva DBP ha sido descrita en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer y ocurre en recién nacidos que inicialmente no tenían o tenían soporte ventilatorio o de oxígeno bajo (22, 23).

La DBP es definida como la dependencia de oxígeno hasta los 28 días de vida; su severidad está relacionada con la disfunción pulmonar en estados temprano de la vida; se asocia con la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida en recién

nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional y a los 56 días de edad en paciente con edad gestacional mayor. La DBP se clasifica teniendo en cuenta la edad del recién nacido y el tipo de soporte requerido para mantener una saturación de oxígeno normal (89%) (24). Se presenta a continuación la clasificación de la DBP:

- **DBP leve:** recién nacidos de 28 días o 36 semanas de edad corregida con Fio₂ al 21%.
- **DBP moderada:** recién nacidos de 28 días o 36 semanas de edad corregida con Fio₂ a 30%
- **DBP severa:** recién nacidos de 28 días o 36 semanas de edad corregida con requerimiento de oxígeno con Fio₂ 30%, CPAP o VM (25).

2.2 Incidencia

La incidencia de la DBP se ve influenciada por varios factores de riesgo, de los cuales el más importante es la madurez pulmonar. La incidencia de la DBP aumenta a medida que el peso y la edad gestacional disminuyen, y afecta al 30% de los recién nacidos con pesos menores a 1000 g. Adicionalmente se relaciona con la variabilidad en las prácticas clínicas para el manejo de la ventilación mecánica en los diferentes centros médicos. En una cohorte realizada por la Pontificia Universidad Javeriana en 14 UCIN de Bogotá, Colombia se encontró que la incidencia de la DBP era del 54% de todos los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación (6).

Los avances tecnológicos, las estrategias de VM neonatal, mejores cuidados en la UCIN, junto con la maduración pulmonar prenatal y la administración de surfactante exógeno han dado como resultado un aumento en la supervivencia de recién nacidos de edad gestacional menor e inmaduros, quienes en el pasado no sobrevivían. Los recién nacidos pretérmino con más probabilidades de desarrollar DBP son aquellos que nacen en la etapa de desarrollo pulmonar canicular (24-26 semanas de gestación), en ese momento empieza el desarrollo alveolar y vascular distal (26).

La exposición del pulmón inmaduro a altas concentraciones de oxígeno y presiones elevadas los ha llevado a una inestabilidad respiratoria de la prematuridad. Junto con esta,

se presenta una inmadurez en los centros respiratorios con presencia de apneas, edema pulmonar secundario a la persistencia del ductus arterioso, infecciones pulmonares, atelectasias e hipoventilación: lo anterior, produce en el pulmón un deterioro en la distensibilidad (Crs) y aumento de la resistencia en la vía aérea (Rrs) (25).

Las lesiones histopatológicas de la antigua DBP se han sustituido en la nueva DBP la cual se presenta en recién nacidos pretérmino extremo y se caracteriza por cambios patológicos en grandes estructuras alveolares, configuración capilar dismórfica, detención en el desarrollo alveolar y capilar, aumento de la fibrosis intersticial y vasculatura pulmonar anormal (23). Estos cambios dan como resultado una obstrucción del flujo aéreo en la edad adulta y constituyen una causa del origen temprano de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Aunque la epidemiología y patología de la DBP han cambiado, el diagnóstico aún se basa en el nivel de soporte requerido por el recién nacido a las 36 semanas de edad postmenstrual (26).

Los recién nacidos cumplen con los criterios diagnósticos si: requieren oxígeno suplementario durante los primeros 28 días de vida o requieren oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad corregida, también dependerá del nivel de oxígeno requerido. Por ende, aplicando los criterios anteriores se clasificará como leve moderado o severo (27).

2.3 Fisiopatología

La DBP se origina por la respuesta inadecuada del sistema pulmonar de los recién nacidos pretérmino o a término a las noxas perinatales. Se ha descrito mundialmente como una enfermedad multifactorial, pero se asocia principalmente a una lesión pulmonar secundaria a barotrauma, volutrauma e hiperoxia; adicionalmente a la detención en el crecimiento alveolar y vascular durante el desarrollo pulmonar, conllevando a una organización vascular anormal. Otros factores identificados como genéticos son: la inflamación e infecciones, y desordenes vasculares debidos al parto prematuro. Se ha demostrado ampliamente tanto en experimentos in vivo, como por los hallazgos histopatológicos en recién nacidos con lesiones hiperóxicas, quienes presentan inflamación con incremento de polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos, presencia de necrosis de los neumocitos tipo I e hiperplasia de los neumocitos tipo II, que la toxicidad por oxígeno tiene un rol importante

en su aparición. También se presenta aumento de los fibroblastos en el intersticio. Las estrategias de manejo varían desde el destete temprano del oxígeno y la VM, surfactante exógeno profiláctico, broncodilatadores, esteroides, vitamina A y cafeína (27).

A continuación, se describen los factores que más contribuyen en la aparición de la DBP:

2.3.1 La Inflamación

Una respuesta inflamatoria exagerada (exudado pulmonar con gran cantidad de células proinflamatorias, citoquinas, macrófagos y leucocitos) que ocurre en las primeras horas de vida del recién nacido (quien posteriormente desarrollara DBP) (28).

2.3.2 La ventilación mecánica

Volutrauma/barotrauma es uno de los factores de riesgo claves en la aparición de la DBP ya que disminuir el tiempo de la VM o utilizar ventilación mecánica no invasiva con interfase nasal, junto con el uso de metilxantinas (Cafeína) conlleva a disminuir los días de VM y a menor uso de esteroides postnatales (28).

2.3.3 La exposición a oxígeno (DBP clásica)

la displasia broncopulmonar clásica se presentaba frecuentemente cuando no se tenía disponible el tratamiento con surfactante pulmonar exógeno y se asociaba con una exposición prolongada (más de 150 horas) a una FiO₂ mayor a 60% debido a que esta tiene efectos importantes sobre el tejido pulmonar como: la proliferación de neumocitos tipo II y fibroblastos, alteraciones en la producción del surfactante, aumento de las células inflamatorias y citoquinas, aumento de los depósitos de colágeno, detiene la alveolarización y la densidad microvascular. Actualmente con la opción de administrar surfactante pulmonar exógeno y los avances en la VM neonatal, la exposición a altas concentraciones de oxígeno es limitada, por lo cual se ha evidenciado una nueva fisiopatología de la DBP y se asocia a la dependencia de VM y oxígeno suplementario en las primeras 2 semanas de vida (23, 25).

2.4 Cambios patológicos

Se evidencia que los pulmones de los recién nacidos que actualmente presentan DBP tienen unas vías aéreas con apariencia “normal”, presentan menor fibrosis y una inflamación uniforme, sin embargo, presentan una septación deficiente, conduciendo a alveolos en poca cantidad, pero de gran tamaño con una reducción de la capilarización pulmonar lo que podría producir hipertensión pulmonar (25).

2.4.1 Elementos predisponentes

La prematuridad, raza blanca, sexo masculino, corioamnionitis y el incremento en la supervivencia de recién nacidos con pesos extremadamente bajos al nacer. Otros factores de riesgo asociados son: síndrome de dificultad respiratoria, administración temprana de líquidos endovenosos, ductus arterioso persistente con compromiso hemodinámico, sepsis, oxigenoterapia y deficiencia de vitamina A (24).

2.4.2 Presentación clínica

La DBP se sospecha en recién nacidos con deterioro en la función pulmonar progresiva e idiopática. Los recién nacidos quienes desarrollan DBP frecuentemente requieren oxigenoterapia o VM más allá de su primera semana de vida. Los casos de DBP severa usualmente se asocian a retraso en el crecimiento, edema pulmonar e hiperreactividad bronquial (29).

2.4.3 Hallazgos radiológicos

Los hallazgos radiológicos pueden ser bastante variables. La presentación más frecuente es aparición de infiltrados y pérdida de volumen pulmonar en neonatos muy inmaduros al nacer y con necesidades persistentes de oxígeno. En otros pacientes, se ve una imagen diferente, que concuerda con la descrita originalmente por Northway: atelectasias irregulares entremezcladas con áreas quísticas e hiperinsuflación pulmonar grave. Debido a que estos hallazgos persisten durante un período prolongado, los nuevos cambios (por ejemplo, una infección secundaria) son difíciles de detectar sin la comparación con radiografías anteriores (29).

2.4.4 Prevención de la DBP

En primer lugar, se deben evitar en cuanto sea posible los partos prematuros y síndromes de dificultad respiratoria, por lo tanto, se debe incluir una mejor atención prenatal y administración de corticoides prenatales. Adicionalmente reducir la exposición a factores de riesgo, como la administración de altas concentraciones de oxígeno tolerando una saturación de O₂ al 90-95%. Por otra parte, en las estrategias de VM se debe minimizar el uso de volumen tidal excesivo (4-6ml/kg); una administración adecuada de líquidos, manejo para el cierre del ductus arterioso persistente y un aporte calórico adecuado (30).

La administración temprana de surfactante exógeno junto con la pronta extubación e inicio de CPAP pueden ser estrategias efectivas y eficaces. La suplementación con vitamina A promueve el crecimiento del recién nacido y tiene un efecto beneficioso a largo plazo en el desarrollo neurológico y pulmonar. Las metilxantinas como la cafeína disminuyen la frecuencia de apnea y la duración de la VM, lo que conduce a una disminución en las tasas de DBP. De igual manera el óxido nítrico ha demostrado reducir el tono vascular pulmonar siendo de gran utilidad para el manejo de la hipertensión pulmonar (25).

2.4.5 Soporte ventilatorio

Oxígeno suplementario: es importante mantener una adecuada oxigenación en los recién nacidos con DBP para prevenir la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia. Sin embargo, el oxígeno debe suministrarse en cuanto sea posible en bajas concentraciones para minimizar su toxicidad. La saturación de oxígeno debe ser monitoreada durante diferentes actividades del niño incluyendo: descanso, sueño y alimentación, y debe mantenerse en el rango de 90-95%. El monitoreo de gasometría arterial es importante para la evaluación del pH, Presión arterial de Co₂ (Paco₂), Presión arterial de oxígeno (Pao₂) y bicarbonato; esta nos va a permitir seguir las tendencias de estas. Adicionalmente la VM debe utilizarse únicamente cuando este indicada, administrándose con bajas presiones y concentraciones de oxígeno, con el fin de minimizar la lesión pulmonar inducida por el ventilador. De igual forma, el CPAP es útil como terapia coadyuvante en la extubación del paciente (26).

2.5 Mejoría de la función pulmonar

2.5.1 Terapia farmacológica

Una de las estrategias más debatidas es el uso de diuréticos; en estudios realizados dentro las UCIN, estos han demostrado, muy buenos desenlaces con relación a la mejoría de la distensibilidad y disminución de la resistencia pulmonar, facilitando considerablemente el manejo de la sobrecarga hídrica, sin embargo, este efecto pudiera ser transitorio y tras suspender la administración del medicamento desaparecer (29, 30). En la actualidad se desconoce el mecanismo específico por el cual la función pulmonar mejora tras la administración de diuréticos; este efecto se asocia a su mecanismo diurético y sus efectos vasculares (31).

Los diuréticos son utilizados en pacientes con DBP que se encuentren en sobrecarga hídrica. Dentro de los diuréticos más utilizados se encuentra la furosemida (1 mg/kg/dosis IV o IM, 1-2 mg/ kg/dosis PO), que se cree contribuye en la disminución de los requerimientos de oxígeno suplementario y mejora el funcionamiento pulmonar. Para el manejo de la fase crónica o administración a largo plazo actualmente se utiliza la combinación de un diurético tiazídico con espironolactona o con furosemida. Debido a que el requerimiento de estos medicamentos es prolongado pueden presentarse complicaciones importantes como el trastorno electrolítico, disminución del volumen y alcalosis metabólica. Estos efectos secundarios se manejan con la administración de cloruro de potasio y ajustando las dosis de los diuréticos. Otra complicación asociada específicamente a la furosemida es la hipercalciuria y nefrocalcinosis(32).

2.5.2 Furosemida

Es un potente diurético de asa útil para la diuresis rápida, se asocia con efectos secundarios como alteraciones electrolíticas, interferencias en la capacidad de la unión bilirrubina-albumina, calciuria con desmineralización ósea y formación de cálculos renales y ototoxicidad. Cuando se utiliza en periodos prolongados, podría ser necesaria la suplementación de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺) (33, 34).

2.5.3 Hidroclorotiazida y espironolactona

Se podría lograr una buena respuesta diurética. Aunque es menos potente que el efecto de la furosemida, esta combinación suele ser más adecuada para el tratamiento crónico por la reducción de efectos secundarios. Puede ser la combinación diurética de elección cuando el efecto calciúrico de la furosemida ha llevado al desarrollo de nefrocalcinosis (35, 36).

2.5.4 Broncodilatadores

Los agonistas Beta2 (salbutamol entre otros) producen mejoría en la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso en recién nacidos con DBP que presentan aumento del tono de las vías respiratorias, su efecto suele ser limitado en el tiempo. Debido a los efectos secundarios como taquicardia, hipertensión, hiperglucemia y posibles arritmias, su uso debe limitarse al tratamiento de las exacerbaciones agudas de la DBP (37).

2.5.5 Agentes anticolinérgicos

El anticolinérgico más estudiado y disponible es el bromuro de ipratropio. Su efecto broncodilatador es similar al del salbutamol; la terapia combinada tiene un mejor efecto que administrados individualmente (11, 37).

2.5.6 Metilxantinas

Sus acciones beneficiosas incluyen la relajación del músculo liso de las vías aéreas, mejoría de la contractilidad diafragmática, estimulación respiratoria central y leves efectos diuréticos. Los efectos secundarios son bastantes comunes y pueden incluir irritabilidad del sistema nervioso central, reflujo gastroesofágico e irritación gastrointestinal. La prevención de la apnea es la razón principal en los recién nacidos para la administración con metilxantinas (cafeína principalmente) (13, 25).

2.5.7 Corticoesteroides

Aunque muy eficiente, el uso de esteroides postnatales debe limitarse a los recién nacidos que corren un alto riesgo de mortalidad secundaria a una enfermedad pulmonar grave y que no puedan ser destetados de la VM después de los 7 días de edad. Los padres deben ser informados del uso de esteroides postnatales ya que podrían asociarse con un deterioro en el neurodesarrollo y una mayor incidencia de parálisis cerebral. Aunque la dexametasona ha sido el esteroide postnatal más estudiado para tratar la DBP, se han propuesto diversos regímenes terapéuticos utilizando otros esteroides más leves, con la esperanza de disminuir los efectos adversos observados. Sin embargo, los efectos beneficiosos leves de estos esteroides en la extubación, la duración de la VM, la DBP y la muerte no se han estudiado prospectivamente (33, 36).

2.5.8 Corticoesteroides nebulizados

Se han observado menos efectos secundarios que las formas oral o parenteral, pero son menos eficaces en el tratamiento de la DBP (36).

2.5.9 Crecimiento y nutrición

Debido a que el crecimiento es esencial para la recuperación de la DBP, una ingesta nutricional adecuada es crucial. Los recién nacidos con DBP frecuentemente tienen un requerimiento calórico de 120-150 kcal/kg/d o más, debido al aumento de los gastos metabólicos. La fórmula concentrada es a menudo necesaria para proporcionar suficientes

calorías y prevenir el edema pulmonar. Además, la suplementación específica de micronutrientes, como la terapia antioxidante, también puede mejorar el estado pulmonar y nutricional (22, 25).

2.5.10 Planificación del egreso

En algunas ocasiones el oxígeno suplementario se puede retirar antes del alta de la UCIN. Sin embargo, la oxigenoterapia domiciliaria puede ser una alternativa segura a la hospitalización a largo plazo. La necesidad de monitoreo respiratorio, cardíaco y de oxígeno domiciliario debe decidirse de manera individual, pero generalmente se recomienda para los niños que reciben oxígeno en casa. Todos los padres deben ser instruidos en las señales de alarma para acudir a los servicios de emergencia (38).

2.5.11 Pronóstico

El pronóstico para los recién nacidos con DBP depende del grado de disfunción pulmonar y de la presencia de otras afecciones médicas. La mayoría de las muertes ocurren en el primer año de vida como resultado de falla cardiorrespiratoria, sepsis, infección respiratoria o síndrome de muerte súbita (22, 38).

2.5.12 Resultado pulmonar

El resultado a corto plazo de los recién nacidos con DBP, incluyendo aquellos que requieren oxígeno domiciliario, es sorprendentemente bueno. El retiro de oxígeno suele ser posible antes del primer año, y demuestran un aumento en la recuperación a medida que su estado pulmonar mejora. Sin embargo, en el primer año de vida, la rehospitalización es necesaria en cerca del 30% de los pacientes para el tratamiento de infecciones respiratorias. Aunque las infecciones de las vías respiratorias superiores probablemente no son más comunes en los recién nacidos con DBP que en los recién nacidos normales, es más probable que se asocien con síntomas respiratorios importantes. La mayoría de los adolescentes y adultos jóvenes que tuvieron DBP moderada a grave en la infancia

tienen algún grado de disfunción pulmonar, que consiste en obstrucción de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial e hiperinsuflación (25).

2.5.13 Resultados del desarrollo neurológico

Los niños con DBP moderada a grave parecen estar en un mayor riesgo de deterioro del desarrollo neurológico en comparación con niños sin DBP. La disfunción neuromotora y cognitiva parecen ser las más comunes. Además, los niños con DBP pueden estar en mayor riesgo de deterioro auditivo significativo y retinopatía del prematuro. También están en riesgo de problemas posteriores, incluyendo problemas de aprendizaje, déficit de atención y problemas de conducta (36).

2.6 Mecánica pulmonar

2.6.1 Resistencia pulmonar (Rrs)

La resistencia al flujo aéreo se debe a la fricción entre las moléculas del gas y las estructuras de la vía aérea (resistencia de la vía aérea), y también por la fricción entre el tejido pulmonar y la caja torácica (resistencia del tejido pulmonar). La Rrs representa aproximadamente el 80% del total de la resistencia del sistema respiratorio, la resistencia del tejido y la fuerza inercial suman el 20% restante (39).

En el recién nacido la resistencia nasal representa casi la mitad del total de la Rrs. El gas se moviliza solo en respuesta de un gradiente de presión, durante un flujo de gas laminar la diferencia de presión necesaria para movilizar el gas a través de la vía aérea será menor; el flujo de gas se vuelve turbulento en los sitios de ramificación de la vía aérea, en los sitios de obstrucción y en presencia de flujos altos (37).

Dado lo anterior, el flujo turbulento se presenta más en las vías aéreas centrales donde el volumen de flujo es más alto, que en la periferia del pulmón donde el flujo es menor debido a que el gas es distribuido en diferentes bronquiolos y sacos alveolares. En el pulmón se pueden encontrar los dos tipos de flujo, por lo tanto, la caída de la presión se puede calcular: es posible predecir la diferencia entre los flujos laminar y turbulentos, para

determinar el sitio de obstrucción en la vía aérea. Si la obstrucción a la entrada del gas es la vía aérea central, el flujo turbulento será el más afectado (37).

Debido a que el flujo turbulento depende de la densidad del aire, permitiendo que el paciente respire más fácilmente gases con menor densidad, como en la mezcla de helio con oxígeno en la cual la baja densidad del helio facilita el paso del aire, disminuyendo la resistencia al paso del flujo de gas. Si el sitio de obstrucción al flujo es periférico la densidad del gas no afecta la resistencia al flujo de gas. La insuflación pulmonar aumenta la longitud de la vía aérea aumentando la resistencia; sin embargo, la insuflación pulmonar aumenta el diámetro de la vía aérea disminuyendo de esta manera la resistencia que se opone a la entrada del gas (39).

Por otra parte, la resistencia del tejido pulmonar es mayor en los neonatos debido en primer lugar al menor diámetro de las vías aéreas, menor volumen pulmonar, menor peso pulmonar y a la relativamente mayor cantidad de líquido intersticial. Teniendo en cuenta lo anterior el más mínimo cambio en las condiciones pulmonares del recién nacido, aumentan de manera significativa la Rrs. Luego de la administración de furosemida se ha observado una reducción en la resistencia del tejido pulmonar y de la vía aérea, la cual se asocia a los efectos vasculares de este medicamento (37). Los valores esperados se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores normales y aumentados de resistencia pulmonar

| Resistencia cm H₂O/L/sec | | |
|--|--------|--------------------------|
| Unidad de Medida | NORMAL | AUMENTADA |
| | Normal | Displasia broncopulmonar |
| Resistencia cm H ₂ O/L/sec | 25-50 | 30-170 |

Fuente: Realizada por los autores

2.6.2 Distensibilidad pulmonar (Crs)

La distensibilidad o “compliance” se define como el cambio de presión resultante de un cambio en el volumen, lo que es igual al delta de presión sobre el delta de volumen. La relación entre la presión y el volumen puede ser monitoreada, y de esta manera examinar sus cambios; para lograr una adecuada interacción entre la ventilación alveolar y los capilares pulmonares, maximizando la eficiencia de la VM; su objetivo será entonces evitar hiperinsuflar el alvéolo y comprimir el capilar lo cual conduciría a un aumento en la resistencia vascular pulmonar (37).

Si estas condiciones no se controlan correctamente en un pulmón que se encuentra hiperinsuflado, la aplicación de un exceso de presión o de volumen puede contribuir significativamente a la aparición de lesiones pulmonares como volutrauma y barotrauma, y comprometer el retorno venoso debido a que ese exceso de presión se trasmite al espacio pleural colapsando los vasos sanguíneos. Como resultado se observará una caída o disminución rápida de la Crs de la pared torácica con una insuflación pulmonar excesiva (39).

Por otra parte, en patologías con déficit de surfactante se encuentran volúmenes pulmonares bajos, lo cual requerirá mayor presión para alcanzar un volumen pulmonar adecuado y mantener las necesidades fisiológicas del paciente. Por otro lado, se observarán volúmenes pulmonares altos en patologías pulmonares obstructivas como la DBP debido a la resistencia que se presenta en la salida del gas, lo anterior producirá un aumento en la presión. Las dos situaciones volumen pulmonar alto o bajo se traducen en una alteración o disminución de la Crs (39).

2.6.3 Distensibilidad estática

Cuando la medición de la distensibilidad se realiza en condiciones estáticas (sin movimiento del flujo de gas), esta reflejará las propiedades elásticas del pulmón. La medida de la distensibilidad estática se logra determinando el cambio en la presión transpulmonar luego de insuflar el pulmón con un volumen de gas conocido, como resultado se obtendrán las propiedades elásticas del pulmón y la caja torácica. En los neonatos la pared torácica

es muy distensible, por lo cual se logran grandes cambios en el volumen con pequeños cambios en la presión (37).

2.6.4 Distensibilidad dinámica

Si la distensibilidad se mide durante la respiración continua, se define como dinámica, esta refleja no solamente las propiedades elásticas del pulmón si no también el componente resistivo. Se mide el cambio en la presión desde el final de la expiración hasta el final de la inspiración con un volumen conocido, este valor es el de la distensibilidad dinámica (37).

Debido a las altas frecuencias respiratorias que manejan los neonatos y tomando en consideración que la distensibilidad dinámica depende de la frecuencia respiratoria, la distensibilidad dinámica puede ser desestimada por la distensibilidad estática, esta última ofrecería un valor más confiable, especialmente en neonatos con enfermedad pulmonar obstructiva (39).

Las altas frecuencias respiratorias de los neonatos prematuros con déficit de surfactante compensan la inestabilidad de la pared torácica, debido a los cortos tiempos espiratorios que generarían un atrapamiento de gas lo cual completaría el volumen pulmonar (39).

En algunas condiciones clínicas como el colapso alveolar, atelectasias, edema intersticial y la presencia de mediadores de la inflamación, se deteriora la distensibilidad llevando a una necesidad de altas presiones y altas concentraciones de oxígeno, para mantener un volumen pulmonar y un adecuado intercambio gaseoso, lo cual resultaría en una lesión pulmonar. Con una distensibilidad normal, se necesitarán pequeños cambios de presión para movilizar grandes volúmenes, con una distensibilidad baja se necesitan grandes cambios de presión para movilizar pequeños volúmenes (37). Los valores esperados se describen en la Tabla 2. Valores esperados de la distensibilidad pulmonar según las características del recién nacido.

2.6.5 Presión media de la vía aérea

Es la presión promedio registrada durante un ciclo respiratorio completo, la cual se asocia con la presión total aplicada tanto en inspiración como en espiración. Esta es importante en el momento de monitorizar los efectos benéficos e indeseables durante el manejo con VM, y se verá influenciada por los factores determinantes de la ventilación (37).

La presión media de la vía aérea determina el volumen pulmonar y condiciona la oxigenación, junto con la concentración de oxígeno. Aunque esta presión podría obtenerse matemáticamente, los ventiladores actuales la determinan de forma automática y muestran su valor de forma continua (39).

Tabla 2. Valores esperados de la distensibilidad pulmonar según las características del recién nacido.

| Distensibilidad mL/cm H₂O | | | | |
|---|---|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Unidad de medida | NORMAL | | DISMINUIDA | |
| | Recién nacido normal con adecuado peso al nacer y edad gestacional. | Recién nacido pretérmino extremo. | Displasia broncopulmonar | Síndrome de dificultad respiratoria |
| Distensibilidad mL/cm H ₂ O | 1.0-2.0 | 0.5-1.0 | 0.2-0.8 | 0.3-0.6 |

Fuente: Realizada por los autores.

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices definidas en el manual de Cochrane (40).

3.1 Identificación y búsqueda de información

Los estudios incluidos en la revisión fueron identificados a partir de una búsqueda realizada hasta agosto de 2018 en las bases de datos electrónicas: MEDLINE, mediante el buscador Ovid, EMBASE, The Cochrane Controlled Register of Trials (Central), the Cochrane Database of Systematic Reviews | (CDSR) y LILACS, sin filtros de idioma o fecha, ni otra restricción. La estrategia de búsqueda fue desarrollada usando términos de texto libre, términos de acuerdo con el vocabulario homologado por el Medical Subject Headings (MeSH) y términos Emtree: bronchopulmonary dysplasia, chronic lung disease, lung displasia, pulmonary function, newborn, infant, premature, diuretics, diuretic agent, review, systematic review, meta-analysis, clinical trial, controlled trial, randomized controlled trial.

Adicionalmente, mediante búsqueda manual, se identificaron artículos en las referencias de la evidencia encontrada, para ampliar la búsqueda. Se incluyó búsqueda de tesis, documentos de eventos científicos y resúmenes así como documentos sugeridos por expertos. La estrategia de búsqueda completa para cada base de datos puede encontrarse en el Anexo B. El protocolo de esta revisión fue desarrollado como parte de trabajo de tesis de maestría y fue radicado en la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia.

Tabla 3. Pregunta de investigación - estrategia PICO

| Población | Comparador | Intervenciones | Desenlaces |
|--|---|----------------|--|
| Recién Nacidos Pretérmino con Diagnostico de Displasia Broncopulmonar. | Otros tratamientos, Placebo o ningún tratamiento. | Diuréticos | Mortalidad Distensibilidad y resistencia pulmonar Cambios en la presión media de vía aérea Retiro de ventilación mecánica Retiro de oxígeno Necesidad de Asistencia ventilatoria Complicaciones (Hipopotasemia e hipocloremia) |

Fuente: Realizada por los autores.

3.2 Selección de estudios

A partir de los resultados de búsqueda, se realizó revisión de título y resumen por tres investigadores (DZ, LR y DE) de manera independiente, para identificar estudios que potencialmente podrían ser incluidos. De los artículos identificados se obtuvo el texto completo y fueron revisados de nuevo por tres investigadores (DZ, LR y DE) para determinar su inclusión, también de manera independiente, definiendo discrepancias mediante consenso. Se excluyeron los textos que no cumplían con los criterios de inclusión definidos, en la cual un tercer autor resolvió las discrepancias. Los estudios debían cumplir los siguientes criterios para ser seleccionados.

3.3 Criterios de elegibilidad

3.3.1 Tipos de estudios

Para la evaluación de la efectividad se consideró incluir en primera instancia estudios secundarios, tipo revisiones sistemáticas de la literatura, con o sin metaanálisis, de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ensayos clínicos controlados (ECC) o estudios observacionales. Cuando este tipo de estudios no fueran encontrados, se consideró la inclusión de ECA, ya sea de tipo grupo paralelo, cross-over, factorial o antes y después.

3.3.2 Tipos de participantes

Los participantes que se tuvieron en cuenta en los estudios analizados fueron:

- Los recién nacidos (30 días de edad corregida) pretérmino (menores a 37 semanas de edad gestacional)
- Diagnóstico de Displasia Broncopulmonar, leve, moderada o severa.
- Con dependencia de oxígeno (>21% de oxígeno para lograr una oximetría >90% o PaO₂ >50 mm Hg) a los 28 días de vida o 36 semanas de edad corregida o dependencia del ventilador mecánico secundaria a la enfermedad pulmonar.

3.3.3 Tipos de intervenciones

Esta revisión incluyó estudios que evaluaran la administración de uno o más diuréticos, ya sea diuréticos de asa, tipo tiazídicos o tipo ahorradores de potasio.

3.3.4 Comparadores

Otros tratamientos: broncodilatadores, agentes anticolinérgicos, corticoesteroides IV o nebulizados, metilxantinas, placebo o ningún tratamiento.

3.3.5 Tipos de medidas de resultado

Para determinar los desenlaces a evaluar dentro de la presente revisión sistemática se realizó una actividad de priorización de desenlaces, invitando a expertos en temas

relacionados con la pregunta de investigación, de diferentes áreas, solicitando evaluar cada desenlace propuesto por el grupo investigador, mediante una calificación en escala tipo Likert, que va de 1 a 9, donde 1 correspondió a la más baja importancia dada a un desenlace y 9 corresponde a la más alta importancia. Los desenlaces calificados entre 1 y 3 fueron aquellos de importancia limitada, los calificados entre 4-6 fueron aquellos importantes, pero no críticos para tomar una decisión, y los calificados entre 7-9 fueron críticos para tomar una decisión.

La actividad se desarrolló mediante una encuesta anónima (Anexo A), que incluyó todos los desenlaces planteados. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva, mediante el cálculo de medianas y solo aquellos desenlaces puntuados entre 7-9, es decir considerados críticos, fueron tenidos en cuenta en el proceso de selección de la evidencia. Los demás desenlaces fueron analizados solo si en los estudios seleccionados se reportaban.

3.3.6 Criterios de Exclusión

- Pacientes con Malformaciones congénitas o infecciones
- Paciente con Indicaciones del uso de diuréticos diferentes a la DBP
- Paciente con inestabilidad hemodinámica o estado crítico.
- Cardiopatías congénitas.
- Insuficiencia renal.

3.4 Recolección y extracción de los datos

La extracción de datos se realizó mediante un formulario diseñado para tal fin, diligenciado de manera independiente por tres investigadores (DZ, LR, DE), siguiendo el método estándar sugerido por Cochrane Collaboration descrito en su Manual(40).

Se extrajeron los siguientes datos:

- Información general del estudio, como el título, autores, año de publicación, país.
- Características del estudio: diseño, ámbito del estudio, criterios de inclusión, criterios de exclusión.

- Características de la población estudiada y las características basales de los grupos de intervención y control (edad, sexo, tipo de criterios de clasificación, la duración de la enfermedad, presencia de comorbilidad, tratamientos simultáneos) y los números de cada grupo.
- Características de la intervención como dosis, vía de administración y duración del tratamiento.
- Los eventos adversos identificados
- Desenlaces como: distensibilidad dinámica pulmonar, resistencia de la vía aérea, volumen corriente (VT), presión media de la vía aérea, duración de la VM o suplementación de O₂ y balance electrolítico
- Las medidas de resumen riesgo relativo, riesgo Odds, intervalos de confianza y los valores de p, tasa de abandono y las razones de retirada. Se elaboró un cuadro de operacionalización de variables con las variables a revisar en el estudio.

3.4.1 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizó de acuerdo al tipo de diseño. Se consideró el uso de la herramienta AMSTAR 2 para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas (41); para evaluar los ECA se consideró el uso de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo *de la Colaboración COCHRANE* (40) La evaluación se realizó por los investigadores (DZ, LR, y DE) de manera independiente considerando: generación de la secuencia, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y personal médico, evaluación ciega de resultados, datos de resultado incompletos, notificación selectiva de resultados y otros sesgos. Las valoraciones de riesgo bajo, alto o poco claro, fueron dadas, justificando cada una de las respuestas, según lo consignado en cada estudio. Como lo recomienda la Colaboración Cochrane, todos los estudios, independiente de su calidad, fueron incluidos en el análisis (Ver tabla 5).

3.5 Análisis estadístico

3.5.1 Medición del efecto del tratamiento

Se contempló la combinación de resultados en un meta-análisis cuando el reporte de los resultados de los estudios seleccionados lo permitiera. Se consideró analizar los datos dicotómicos mediante medidas de Riesgo Relativo (RR) resumido con un intervalo de confianza del 95%; para los desenlaces cuantitativos, el uso de meta-análisis de diferencia de medias, y una diferencia de medias estandarizada para combinar los estudios con la misma medida de desenlace pero utilizando diferentes métodos.

3.5.2 Unidad de análisis: evaluación de la heterogeneidad

Se contempló evaluar la heterogeneidad estadística de cada meta-análisis utilizando las pruebas de Chi^2 e I^2 , con sus correspondientes p-valores. Se considera heterogeneidad importante si la prueba de I^2 es mayor al 40% o el valor de P de la prueba de Chi^2 es menor o igual a 0,1.

3.5.3 Evaluación de sesgo de publicación

Si se sospecha un sesgo de reporte, y se cuentan con al menos 10 estudios por comparación se intentará graficar un Funnel Plot.

3.5.4 Síntesis de datos

Se consideró realizar meta-análisis de efectos fijos para combinar los datos cuando fuera razonable asumir que los estudios estiman el mismo efecto del tratamiento. En caso de heterogeneidad clínica suficiente como para sospechar que los efectos del tratamiento difirieran entre los estudios, o si se detectara heterogeneidad estadística, se contempló el uso de meta-análisis de efectos aleatorios para producir una medida de resumen.

3.5.5 Análisis de subgrupos

Se contempló análisis de resultados por los siguientes subgrupos, cuando hubiera información disponible en los estudios incluidos:

- **Edad:** por grupos de edad gestacional, considerando que un análisis retrospectivo realizado por Schmalisch, et al, encontró que la proporción de diagnóstico de la DBP era mayor cuando los recién nacidos eran de menor edad gestacional y peso al nacer; la proporción de esos bebés que tenían un peso extremadamente bajo al nacer (<1000 g) era casi 3 veces mayor que en el grupo de control. Además, se evidenció que a menor peso y edad gestacional los cambios estructurales en el pulmón eran mayores y su respuesta al tratamiento era menor (42).
- **Severidad de la DBP:** Severidad de la DBP: por nivel de severidad (leve, moderado y severo), debido a que se ha asociado con baja respuesta al tratamiento en las fases más avanzadas de la patología, lo cual podría enmascarar resultados positivos para fases iniciales (43).
- **Grupos de diuréticos:** por grupos de diuréticos utilizados como diuréticos de asa, tiazídicos o ahorradores de potasio, considerando que en una revisión sistemática de Cochrane realizada por Brion, L. P. et al, se describe que la furosemida es más efectiva para el manejo del síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido, pero de igual manera sus efectos adversos son más comunes y graves, en comparación con la hidroclorotiazida y espironolactona, las cuales no son tan potentes y sus efectos adversos son menos frecuentes (32).

3.6 Análisis de Sensibilidad

Se consideró realizar un análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de la calidad del estudio (asignación al azar, ocultamiento de la asignación y el cegamiento) sobre las estimaciones globales del efecto.

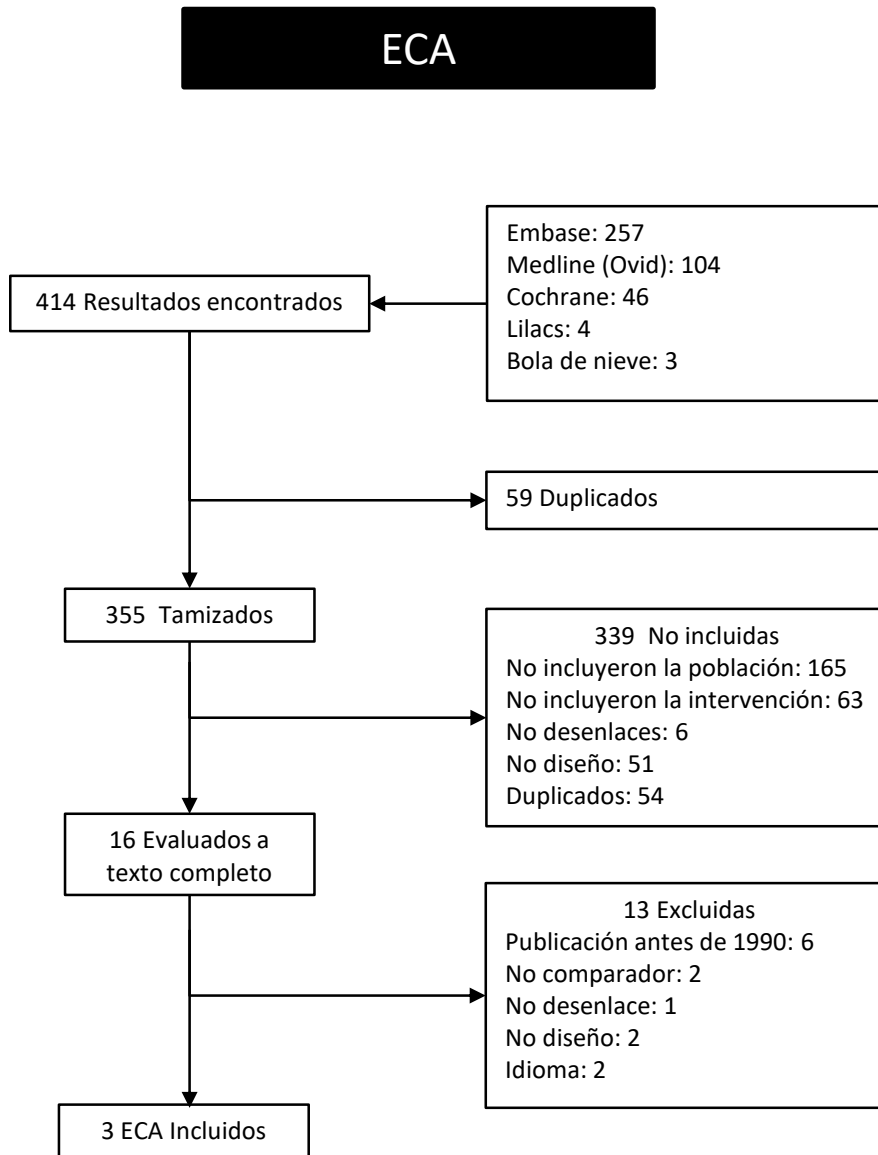
4. Resultados

La búsqueda realizada entre julio y agosto de 2018, integrando a la estrategia definida, los términos recomendados por McMaster con mayor sensibilidad y especificidad para recuperar revisiones sistemáticas, arrojó un total de 121 referencias, provenientes 39 de Embase, 52 de Medline, 13 de Cochrane y 17 de Lilacs. Luego de integrar las búsquedas se encontraron 23 duplicados que fueron eliminados. Se tamizaron entonces 98 referencias, a título y resumen, encontrando que no existen artículos que permitan, de acuerdo a los criterios de inclusión definidos, responder la pregunta de investigación. En consecuencia con lo establecido a priori, se integraron a la estrategia los términos sugeridos para recuperar ensayos clínicos aleatorizados, encontrando en total 414 referencias. Referencias identificadas mediante bola de nieve fueron también integradas. Ningún experto consultado proporcionó referencias adicionales. Luego de eliminar duplicados e integrar las bases de datos, se tamizaron 355 referencias. Los resultados detallados se muestran en la figura 1.

4.1 Resultados de la búsqueda

Finalmente fueron considerados 16 estudios para esta revisión, de los cuales, cinco estudios no correspondieron a ECA (43-47), ocho estudios aleatorizados más fueron excluidos, uno por no reportar los desenlaces principales de interés a esta revisión (48), dos por no corresponder a las comparaciones definidas (49, 50), y cinco más por publicación en fechas anteriores a la fecha definida en el protocolo, correspondiente a 1990 (51-55). De este modo, esta revisión incluyó el análisis de 3 ECA (56-58).

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: Modificado por el Autor Principal (3).

4.2 Descripción de los estudios

Las características principales de los estudios se muestran en la Tabla 4. Dentro de los diuréticos evaluados se encuentran la furosemida y la espironolactona en combinación con clorotiazida; dentro de los comparadores se encuentran placebos, en algunos casos administrados después de ciclos cortos del medicamento activo o en combinación con el medicamento no evaluado. Todos los estudios incluyeron pacientes con evidencia de EPC o DBP. No se reportan análisis por subgrupos en ningún estudio.

Tabla 4 Características de los estudios incluidos

| Autor, año | País | Diseño de estudio | Edad gestacional en semanas (Media +/- DE) | Peso al nacer (g) | Sexo (M/F) |
|----------------------|-----------|-------------------|--|---|------------|
| Kao, 1994 | EE.U U | ECA | GI: 12.1 +/- 3.9 GC: 11.1 +/- 4.0 | GI: 0.96 +/- 0.40; GC: 1.03 +/- 0.58 | 31/12 |
| Ohki, 1997 | Japón | ECA cross-over | 26.5 +/- 1.9 | 798 +/- 225 | 2/6 |
| Hoffman, 2000 | EE.U U | ECA | GI: 26.1 +/- 1.4 GC: 26.2 +/- 1.7 | GI: 838 +/- 204 GC: 859 +/- 160 | NR |

4.2.1 Kao, et al. 1994 (56)

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir clorotiazida (Diuril), 40 mg/kg por día y espironolactona (Aldactone), 4 mg/kg por día por vía oral o medicaciones de placebo dispensados en frascos, con volumen y dosis idénticos a los de los diuréticos. En el grupo de diuréticos ambos medicamentos fueron divididos en dos dosis por día y en ambos grupos los medicamentos fueron administrados mientras el paciente requiriera oxígeno suplementario. La aleatorización se realizó de 3-5 días después de haber suspendido el uso de diuréticos, momento en el que se midió la función pulmonar. La inclusión se llevó a cabo entre junio de 1989 y junio de 1992 en la unidad de cuidados intensivos neonatal del Children's Hospital Oakland. En total se incluyeron 49 pacientes, pero seis debieron ser

retirados del estudio por causas justificadas, tres en cada grupo de estudio, dejando 43 niños para análisis, 22 en el grupo de diuréticos y 21 en el placebo.

Se reporta que todos los pacientes recibieron oxígeno suplementario hasta que ya no lo necesitaron para mantener su saturación de oxígeno entre el 90% y el 95% en todo momento. Ambos medicamentos, diuréticos o placebo, fueron administrados hasta que el niño requiriera oxígeno suplementario; con la evidencia de estabilidad durante una semana, las dosis se redujeron durante un periodo de 1 a 2 semanas y luego se suspendieron. En cuanto a las características basales tomadas en la primera prueba de función pulmonar (PFP), los pacientes fueron comparables, excepto en el flujo máximo espiratorio en capacidad residual funcional (CRF), que fue significativamente menor en el grupo diurético ($p < 0,005$).

Por consideraciones éticas se permitió que cualquier paciente del estudio recibiera furosemida a juicio del médico neonatólogo. Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses luego de su inclusión, con PFP en serie, evaluación clínica y pruebas de gases arteriales. El estado clínico fue evaluada en este estudio de acuerdo a la puntuación respiratoria modificada descrita por Toce, et al (59).

En los desenlaces de requerimiento de oxígeno suplementario, duración de la terapia con medicamentos, número de días entre la entrada y la salida de UCIN, rehospitalización por deterioro respiratorio antes de un año de edad corregida, peso y talla a 1 año de edad corregida después del parto y nefrocalcinosis, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Dos pacientes del grupo de diuréticos recibieron electrolitos suplementarios mientras recibían diuréticos, en comparación con ninguno del grupo placebo. El número de deficiencias auditivas también fue comparable entre los grupos, 2/22 en el grupo de diuréticos y 1/21 en el grupo placebo.

En cuanto a la administración de furosemida, 3 pacientes de 22 del grupo de diurético y 9 de 21 del grupo placebo, recibieron al menos una dosis. Diferencias significativas se encontraron en la cantidad de dosis de administración (10 dosis $p < 0,05$ y 50 dosis en 3 pacientes del grupo placebo y ninguno del grupo diuréticos).

En general, de acuerdo a los resultados del estudio, se encontró que la terapia con diuréticos a largo plazo en lactantes estables con DBP, dependientes de oxígeno y luego de la extubación:

- Muestra resultados favorables sobre la función pulmonar, disminuyendo el requerimiento de la FiO₂.
- No muestra disminución en la cantidad días que se requiere oxígeno suplementario.
- La mejora en la función pulmonar no se mantiene en el tiempo luego de finalizada o interrumpida la terapia.

4.2.2 Ohki, et al. 1997 (57)

Este estudio fue desarrollado en Hokkitsu, Japón, en el Centro Médico Infantil de Gunma e incluyó neonatos de muy bajo peso al nacer admitidos en esta institución entre enero de 1994 y junio de 1995. Corresponde a un diseño cross-over, en donde 8 neonatos fueron aleatorizados a recibir primero 2 mg/kg de furosemida diluida con solución salina al 0,9% hasta 3 ml seguido de solución salina al 0,9%, o al orden inverso, todos a intervalos de 48 horas, con el objetivo de evaluar si la furosemida aerosolizada tiene efecto sobre la función pulmonar sin aumentar la diuresis en neonatos con ECP. Para esto se realizaron PFP antes y una y dos horas después de la inhalación de furosemida y placebo. Durante el estudio se controló la saturación de oxígeno con un pulsómetro. Para mantener el nivel de saturación de oxígeno entre 87 y 95%, se controló la concentración de oxígeno. El gasto urinario se evaluó durante 24 horas y los niveles de electrolitos séricos se midieron justo antes y 48 horas después de cada inhalación.

El estudio reporta resultados para distensibilidad respiratoria estática (DRE), Rrs y VT, comparando para cada intervención entre la línea de base y los valores obtenidos a la hora y a las dos horas, así como entre intervenciones. Se encontraron diferencias significativas en distensibilidad respiratoria estática después de la furosemida, a la hora ($p=0.014$) y a las dos horas ($p=0.022$), pero no después del placebo, reportando así diferencias significativas entre los grupos, a la hora ($p=0,009$) y a las dos horas ($p=0,023$). Igualmente se encontró en el VT, después de la furosemida, a la hora ($p=0.004$) y a las dos horas

($p=0.023$), pero no después del placebo, reportando también diferencias significativas entre las intervenciones, a la hora ($p=0,009$) y a las dos horas ($p=0,027$).

En cuanto a la Rrs no se encontraron diferencias ni entre la línea de base y los dos momentos evaluados ni entre las intervenciones. Los niveles de suero de sodio, suero de cloruro y pH no mostraron cambios significativos después la inhalación de furosemida o placebo. Todos los neonatos mostraron incrementos en DRE y VT una hora después de la inhalación de furosemida en valores absolutos, excepto un bebé que no mostró respuesta a la hora, pero sí a las 2 horas.

Considerando que dos pacientes no mostraron síndrome de distrés respiratorio pero si inmadurez pulmonar, se analizaron de manera separada los resultados de los otros seis pacientes que desarrollaron EPC después del síndrome de distrés respiratorio por separado encontrando que la DRE y el VT también aumentaron significativamente después de la inhalación de furosemida ($p=0.0057$ y $p=0.0026$, respectivamente).

Los resultados de este estudio muestran que la terapia de neonatos de bajo peso y requerimiento de ventilación mecánica con furosemida aerosolizada:

- Muestra mejoría en la función pulmonar, con incrementos en la DRE y el VT luego de la inhalación de furosemida, a la hora y a las dos horas de la inhalación.
- No hay diferencias importantes en el gasto urinario, los niveles de sodio de cloro sérico ni en los niveles de pH.

4.2.3 Hoffman, et al. 2000 (58)

Se aleatorizaron en total 33 neonatos, con edad postconcepcional de 26 a 36 semanas, a una combinación de 20 mg/kg de clorotiazida por dosis, por vía oral dos veces al día y 1.5 mg/kg de espironolactona por dosis, por vía oral dos veces al día o a una combinación de 20 mg/kg de clorotiazida por dosis, por vía oral dos veces al día y placebo, dejando 17 neonatos en el grupo de espironolactona y 16 en el grupo placebo. Se realizaron PFP, determinaciones de electrolitos en suero obtenidas de muestras capilares del talón, ingesta y salida de líquidos, saturaciones de oxígeno y necesidad y cantidad de suplementos

dietéticos de cloruro de sodio o de cloruro de potasio, en el día 0 o línea de base y en el día 14 del estudio.

Las pruebas se realizaron 3-5 días después de la última dosis de furosemida, para garantizar aclaramiento renal. Al momento de la línea de base, seis neonatos fueron intubados y requirieron ventilación mecánica, 4 del grupo de espironolactona y dos del grupo placebo. Todos los neonatos recibieron metilxantina durante el estudio y 12 en cada grupo recibieron una dosis baja y decreciente de dexametasona durante el período de estudio. Para las pruebas de función pulmonar, los pacientes no fueron sedados, y fueron colocados en posición supina con la cabeza en una posición neutral.

Los pacientes de ambos grupos fueron comparables en todas las características basales evaluadas, entre las que cuentan peso al nacer, edad gestacional, edad postconcepcional al momento de entrar al estudio y escala Apgar, excepto peso promedio ($p=0.04$), considerado que la diferencia no es clínicamente significativa. Los parámetros de función pulmonar tampoco mostraron diferencias en la línea de base y a los 14 días de iniciado el estudio.

No se encontraron diferencias en la ingesta total de líquidos entre los grupos oscilando entre 140 y 160 ml/kg por día, ni en la función renal en el día 14, evaluada mediante creatinina sérica ($0.5 + 0.2$ vs $0.5 + 0.1$ mg/dl). De otra parte, a pesar de que los desenlaces relevantes para la presente revisión están relacionados con la función pulmonar, el desenlace principal del estudio fue la evaluación de necesidad de suplementos de sodio o potasio. Se encontró que durante el periodo de estudio los neonatos recibieron en el grupo de espironolactona 40.6 ± 39.2 mEq/kg de suplemento de cloruro de sodio en comparación con 32.4 ± 42.8 mEq/kg en el grupo placebo ($p>0.05$). En cuanto al suplemento de cloruro de potasio los neonatos recibieron 15.2 ± 20.5 mEq/kg y 12.8 ± 15.8 mEq/kg ($p>0.05$), respectivamente.

De acuerdo con los resultados del estudio, se encontró que en neonatos EPC y la indicación de diuréticos orales, la adición de espironolactona al tratamiento con clorotiazida:

- No incrementa el requerimiento de electrolitos suplementarios.
- No muestra cambios en la respuesta de función pulmonar.

Tabla 5 Tabla de evidencia de los estudios incluidos.

| Kao, et al. (1994) Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygendependent bronchopulmonary displasia (56) | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | POBLACIÓN | INTERVENCIÓN | COMPARADOR | DESENLACE | RESULTADOS |
| <p>INCLUSIÓN:</p> <p>Neonatos con BDP dependientes de oxígeno después de la extubación con apariencia radiográfica típica de la BPD en estadio III o IV de Northway, que hayan recibido asistencia mecánica ventilatoria durante más de 1 mes, mantenidos estables después de la extubación durante más de 1 semana, que pesaran más de 1,5 kg y requirieran oxígeno suplementario con una fracción de oxígeno inspirado de 0.30 a 0.50.</p> <p>EXCLUSIÓN:</p> <p>Deformidades de la caja torácica, cardiopatía congénita o anomalías cromosómicas.</p> | <p>49 Neonatos con BDP</p> <p>En el grupo de intervención con diuréticos se incluyeron 22 neonatos.</p> <p>En el grupo placebo se incluyó 21 neonatos.</p> <p>Seis fueron retirados del estudio, 3 en cada grupo</p> <p>En total 43 neonatos fueron analizados</p> | <p>Clorotiazida (Diuril), 40mg/kg por día y espironolactona (Aldactone), 4mg/kg por día por vía oral.</p> <p>Ambos medicamentos fueron divididos en dos dosis por día.</p> <p>Todos los bebés recibieron oxígeno suplementario hasta que ya no lo necesitaron para mantener su saturación de oxígeno entre el 90% y el 95% en todo momento.</p> <p>Los medicamentos (diuréticos o placebo) se continuaron mientras el bebé requiriera oxígeno suplementario.</p> | <p>Medicamentos dispensados en frascos, con volumen y dosis idénticos a los de los diuréticos.</p> <p>Todos los bebés recibieron oxígeno suplementario hasta que ya no lo necesitaron para mantener su saturación de oxígeno entre el 90% y el 95% en todo momento.</p> <p>Los medicamentos (diuréticos o placebo) se continuaron mientras el bebé requiriera oxígeno suplementario.</p> | <p>Distensibilidad pulmonar dinámica - DPD</p> <p>Resistencia de la vía aérea - RVA</p> <p>Cambios en volumen de gas torácico - VGT</p> <p>Capacidad residual funcional - CRF</p> <p>Razón CRF/VGT</p> <p>Flujo máximo espirado - FME en CRF</p> <p>Puntuación respiratoria modificada - PRM</p> <p>Fracción de oxígeno inspirado - FiO2</p> | <p>DPD :</p> <p>Grupo intervención: Incremento de 46% entre PFP I y PFP II (p<0.001)</p> <p>Disminución de 22% en destete entre la PFP II y III (p<0.01)</p> <p>Grupo control: No hubo cambios significativos</p> <p>RVA:</p> <p>Grupo intervención: Disminución del 31% entre PFP I y II (p <0.05)</p> <p>Aumento del 48% entre PFP II y III (p <0.05).</p> <p>Grupo control: No hubo cambios significativos.</p> <p>VGT:</p> <p>DISTENSIBILIDAD</p> <p>Grupo intervención: Mejoró entre PFP I y IV (p <0.01)</p> |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | <p>Grupo control: Mejóro entre PFP I y III (p <0.001)</p> <p>CRF: DISTENSIBILIDAD</p> <hr/> <p>Grupo intervención: Cambio entre PFP IV y V (p <0.01)</p> <p>Grupo control: No hubo cambios significativos</p> <p>RAZÓN CRF/VGT: DISTENSIBILIDAD</p> <hr/> <p>Grupo intervención: Mejoría de 0,89 ± 0,18</p> <p>Grupo control: Mejoría de 0,97 ± 0,11</p> <p>FME EN CRF: RESISTENCIA</p> <hr/> <p>Grupo intervención: Menor en PFP I (p<0,005)</p> <p>Grupo control: No hubo cambios significativos</p> <p>PRM: NECESIDAD DE OXÍGENO O VENTILACIÓN</p> <hr/> <p>Grupo intervención: Mejóro entre PFP I y II (p <0.05)</p> |
|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | <p>Grupo control: No hubo cambios significativos</p> <p>En ambos grupos, la PRM en PFP III, IV y V mejoró en relación a PFP I ($p < 0.05$)</p> <p>FI02: NECESIDAD DE OXIGENO O VENTILACIÓN</p> <hr/> <p>($p < 0.01$)</p> <p>Grupo intervención: Disminuyó 0.35 ± 0.1 a 0.23 ± 0.02</p> <p>Grupo control: Disminuyó 0.37 ± 0.16 a 0.29 ± 0.11</p> |
|---|--|---|--|--|---|
| <p>Conclusiones: Los resultados mostraron que la terapia diurética a largo plazo en lactantes estables con displasia broncopulmonar dependiente de oxígeno, después de la extubación, mejora su función pulmonar y disminuye su requerimiento de oxígeno inspirado fraccional, pero no disminuye la cantidad de días que requieren oxígeno suplementario. La mejora en la función pulmonar asociada con la terapia diurética no se mantiene después de que el tratamiento se interrumpe.</p> | | | | | |
| <p>Ohki, et al. (1997) The effect of aerosolized furosemide in infants with chronic lung disease (57)</p> | | | | | |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | POBLACIÓN | INTERVENCIÓN | COMPARADOR | DESENLACE | RESULTADOS |
| <p>INCLUSIÓN:</p> <p>Neonatos de muy bajo peso al nacer admitidos en el Centro Médico Infantil de Gunma (Hokkitsu, Japón), con dificultad respiratoria que requiere ventilación mecánica durante más de 14 días después nacimiento; peso al nacer < 1500 g;</p> | <p>8 neonatos incluidos, que fueron su propio control en un diseño cross-over.</p> | <p>Furosemida 2 mg/kg diluida con solución salina al 0,9% hasta 3 ml, a intervalos de 48 horas.</p> | <p>Solución salina al 0,9% a intervalos de 48 horas.</p> | <p>Aumento en distensibilidad respiratoria estática – DRE (Línea de base: $0.82 \text{ ml/cmH}_2\text{O/kg}$)</p> <p>Aumento en resistencia respiratoria – RR (Línea de base: $143.5 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$)</p> <p>Mejoría en volumen tidal o corriente – MVT (Línea de base:</p> | <p>DRE:</p> <p>Entre grupos: A la 1h: $p=0,009$ A las 2h: $p=0,023$</p> <p>Grupo intervención: A la 1h: 24.3% ($p=0.014$) A las 2h: 23.2% ($p=0.022$)</p> <p>Grupo control:</p> |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| <p>evidencia radiográfica de tórax de enfermedad crónica pulmonar; consentimiento informado por escrito de ambos padres.</p> <p>EXCLUSIÓN:</p> <p>Administración de medicamentos diuréticos al menos 48h antes del inicio del estudio</p> <p>Evidencia de malformaciones congénitas, ductus arterioso permeable, cardiopatía congénita, sepsis o neumonía</p> | | | | <p>8.1ml/kg). Distensibilidad</p> <p>Gasto urinario. Complicaciones</p> <p>Niveles de cloro séricos</p> <p>Niveles de sodio</p> <p>Niveles de Ph</p> <p>Complicaciones</p> | <p>A la 1h: p>0.999 A las 2h: p>0.999</p> <p>RESISTENCIA RESPIRATORIA</p> <hr/> <p>Entre grupos: p>0.05</p> <p>Grupo intervención: A la 1h: p>0.999 A las 2h: p=0.996</p> <p>Grupo control: A la 1h: p=0.981 A las 2h: p=0.281</p> <p>MEJORÍA EN VOLUMEN TIDAL</p> <hr/> <p>Entre grupos: A la 1h: p=0,009 A las 2h: p=0,027</p> <p>Grupo intervención: A la 1h: 3.8% (p=0.004) A las 2h: 28.7% (p=0.023)</p> <p>Grupo control: A la 1h: p>0.999 A las 2h: p>0.994</p> <p>GASTO URINARIO</p> <hr/> <p>p = 0.23</p> <p>Grupo intervención: 3.0 ± 0.7 ml/kg/h</p> |
|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | <p>Grupo control: 3.7 ± 0.8 ml/kg/h</p> <p>NIVELES DE CLORO SÉRICO</p> <hr/> <p>p >0.05</p> <p>Grupo intervención: 93.8 ± 4.2</p> <p>Grupo control: 94.8 ± 4.4</p> <p>NIVELES DE SODIO</p> <hr/> <p>P=0.87</p> <p>Grupo intervención: 133.9 ± 3.9</p> <p>Grupo control: 134.9 ± 2.8</p> <p>NIVELES DE PH</p> <hr/> <p>p > 0.05</p> <p>Grupo intervención: 7.39 ± 0.03</p> <p>Grupo control: 7.39 ± 0.02</p> |
|---|--|--|--|---|--|
| Conclusiones: Los resultados mostraron que la furosemida en aerosol mejoró la función pulmonar en lactantes con enfermedad crónica pulmonar sin diuresis excesiva. | | | | | |
| Hoffman, et al. (2000) Pulmonary Function and Electrolyte Balance Following Spironolactone Treatment in Preterm Infants With Chronic Lung Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial (58) | | | | | |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | POBLACIÓN | INTERVENCIÓN | COMPARADOR | DESENLACE | RESULTADOS |
| <p>INCLUSIÓN:</p> <p>Neonatos edad postconcepcional de 26 a 36 semanas con presencia de enfermedad pulmonar crónica (definida por la</p> | <p>33 neonatos incluidos</p> <p>17 en el grupo de espironolactona</p> <p>16 en el grupo de placebo</p> | <p>Combinación de clorotiazida (20 mg/kg por dosis por vía oral dos veces al día) y espironolactona (1.5 mg/kg por dosis por vía</p> | <p>Clorotiazida (20 mg/kg por dosis por vía oral dos veces al día) y un placebo.</p> | <p>Necesidad de suplementos de sodio o potasio</p> <p>Distensibilidad pulmonar dinámica - DPD</p> | <p>CLORURO DE SODIO:</p> <hr/> <p>p>0.05</p> <p>Grupo intervención: Basal: 132.1 ± 4.5</p> |

| | | | | | |
|---|--|--------------------------------|--|--|---|
| <p>dependencia del oxígeno más allá de los 28 días de vida coexistente con anomalías radiográficas características) y decisión del médico tratante de prescribir diuréticos orales.</p> <p>EXCLUSIÓN:</p> <p>Recibir en el momento de la inscripción la primera porción de un tratamiento con dexametasona (0,1 a 0,5 mg/kg por día), hiperalimentación, líquidos intravenosos o furosemida, o si se conocían anomalías renales.</p> | | <p>oral dos veces al día).</p> | | <p>Resistencia pulmonar total - RPT</p> <p>Volumen tidal o corriente - VT Distensibilidad</p> <p>Fracción de oxígeno inspirado - FiO2 Necesidad de oxígeno o ventilación</p> | <p>Día 14: 134.4 ± 2.5</p> <p>Grupo control: Basal: 133.6 ± 3.9 Día 14: 136.3 ± 3.0</p> <p>CLORURO DE POTASIO :</p> <p>p>0.05</p> <p>Grupo intervención: Basal: 4.9 ± 1.3 Día 14: 5.0 ± 0.5</p> <p>Grupo control: Placebo: Basal: 4.3 ± 0.86 Día 14: 4.9 ± 0.9</p> <p>DPD :</p> <p>p>0.05</p> <p>Grupo intervención: Basal: 1.14 ± 0.37 Día 14: 1.11 ± 0.37 Porcentaje de cambio: 4,7%</p> <p>Grupo control: Basal: 1.15 ± 0.40 Día 14: 0.99 ± 0.40 Porcentaje de cambio: 8,7%</p> <p>RPT:</p> <p>p>0.05</p> <p>Grupo intervención: Basal: 52.5 ± 24.3</p> |
|---|--|--------------------------------|--|--|---|

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| | | | | | <p>Día 14: 49.7 ± 23.2 Porcentaje de cambio: 5,2%</p> <p>Grupo control: Basal: 56.8 ± 20.1 Día 14: 60.6 ± 35.7 Porcentaje de cambio: 14,8%</p> <p>VT:</p> <hr/> <p>p>0.05</p> <p>Grupo intervención: Basal: 6.9 ± 1.7 Día 14: 6.4 ± 2.1</p> <p>Grupo control: Basal: 6.0 ± 1.7 Día 14: 6.1 ± 1.5 7</p> <p>FiO2:</p> <hr/> <p>p>0.05</p> <p>Grupo intervención: Basal: 0.31 ± 0.11 Día 14: 0.31 ± 0.19</p> <p>Grupo control: Basal: 0.27 ± 0.06 Día 14: 0.3 ± 0.13</p> |
| <p>Conclusiones: Los resultados mostraron que la adición de espironolactona no redujo el requerimiento de electrolitos suplementarios, ni mejoró la mecánica pulmonar o el equilibrio electrolítico.</p> | | | | | |

4.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

La evaluación general del riesgo de los tres estudios incluidos fue cuestionable, ya que para unos casos no se reportaron claramente algunos componentes. En general se encontraron problemas relacionados con la generación de la secuencia de asignación de los sujetos y los pequeños tamaños de muestra en los estudios, no se consideró que las pérdidas afectarán los resultados. Una descripción detallada de la evaluación del riesgo se encuentra en la tabla 7. Las descripciones detalladas se describen a continuación:

4.3.1 Kao, et al. 1994 (56)

La generación de la secuencia y el ocultamiento de la asignación no fueron reportados. Se informa que solo un investigador conocía la secuencia de asignación y que los medicamentos fueron dispensados en envases idénticos. Luego de la asignación, seis pacientes fueron retirados del estudio, cinco porque los padres solicitaron conocer la asignación al medicamento, y uno porque los padres se cambiaron de Estado. Se reporta que las pruebas de función pulmonar fueron realizadas luego de 3-5 días de la última dosis de furosemida, período de lavado que garantiza que los resultados obtenidos no sean fisiológicamente explicados por el fármaco.

4.3.2 Ohki, et al. 1997 (57)

No se reporta información sobre generación de secuencia de aleatorización ni el ocultamiento de la misma. En relación al cegamiento, el personal de enfermería de la unidad de atención a cargo del cuidado de los pacientes incluidos y encargado de la preparación y administración de los medicamentos, no informó a los investigadores la asignación, hasta finalizado el análisis. Ocho neonatos fueron incluidos en el estudio y no se reportaron pérdidas.

4.3.3 Hoffman, et al. 2000 (58)

No se menciona la generación de la secuencia ni el método de aleatorización, pero se informa que las dosis de los medicamentos, (intervención y placebo), fueron preparadas en alícuotas de unidades idénticas, con presentaciones iguales y se enmascaró la prescripción informando indicación de clorotiazida y medicamento de estudio. Para cegar el estudio solo los farmacéuticos conocieron la asignación. Todos los desenlaces medidos fueron reportados y no se reportan pérdidas, y en cambio se superó en la inclusión el tamaño de muestra calculado.

Tabla 6 Herramientas para evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos (60)

| <i>Kao, et al. 1994. Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen dependent bronchopulmonary dysplasia (56)</i> | | |
|--|---|------------------------------------|
| Dominio | Descripción | Valoración de los revisores |
| Sesgo de selección | | |
| Generación de la secuencia | No se reporta generación de la secuencia. | Alto riesgo de sesgo |
| Ocultamiento de la asignación | No se reporta el ocultamiento de la asignación. | Alto riesgo de sesgo |
| Sesgo de realización | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | El estudio se reporta como doble ciego. Se entiende que el paciente (neonato) está ciego al tratamiento y se entiende que también los padres, ya que se reporta que uno fue retirado porque los padres solicitaron conocer a que grupo estaba asignado el bebé. Además todo el equipo de atención estaba ciego. Se reporta que solo un investigador conocía la secuencia de asignación. Adicionalmente, los | Bajo riesgo de sesgo |

| | | |
|--|---|----------------------|
| | medicamentos fueron dispensados en envases de apariencia idéntica. | |
| Sesgo de detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | Se reporta que solo un investigador conocía la secuencia. | Bajo riesgo de sesgo |
| Sesgo de desgaste | | |
| Datos de resultado incompletos. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | Se reportan 6 pérdidas justificadas y semejantes entre grupos. Los análisis se realizan con los 43 pacientes restantes. | Bajo riesgo de sesgo |
| Sesgo de notificación | | |
| Notificación selectiva de los resultados. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | Los desenlaces reportados corresponden a los mencionados en el objetivo, presentados en detalle tanto en métodos, técnicas e instrumentos usados para medirlos, como en los resultados. | Bajo riesgo de sesgo |
| Otros sesgos | | |
| Otras fuentes de sesgo | No se reportan conflictos de intereses sin embargo el estudio fue financiado | Bajo riesgo de sesgo |

| | | |
|--|---|--|
| | por un grant de investigación otorgado por American Lung Association. | |
|--|---|--|

| Ohki, et al. 1997. The effect of aerosolized furosemide in infants with chronic lung disease (57) | | |
|---|--|------------------------------------|
| Dominio | Descripción | Valoración de los revisores |
| Sesgo de selección | | |
| Generación de la secuencia | No se proporciona información | Alto riesgo de sesgo |
| Ocultamiento de la asignación | No se proporciona información | Alto riesgo de sesgo |
| Sesgo de realización | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | El personal de enfermería en la unidad de atención preparó las soluciones y no informó a los autores hasta que se completó el análisis de los datos. | Bajo riesgo de sesgo |
| Sesgo de detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | El personal de enfermería en la unidad de atención preparó las soluciones y no informó a los autores hasta que se completó el análisis de los datos. | Alto riesgo de sesgo |
| Sesgo de desgaste | | |
| Datos de resultado incompletos. Se debería evaluar cada resultado | No se reportan datos incompletos, ni análisis diferencial por exclusiones. | Bajo riesgo de sesgo |

| | | |
|---|---|----------------------|
| principal (o cada clase de resultado) | | |
| Sesgo de notificación | | |
| Notificación selectiva de los resultados. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | Los desenlaces propuestos son reportados | Bajo riesgo de sesgo |
| Otros sesgos | | |
| Otras fuentes de sesgo | En relación al diseño cruzado del ensayo no se reportan tiempos de lavado, como se cruzaron, aleatorizaron o asignaron. | Alto riesgo de sesgo |

| Hoffman, et al. 2000. Pulmonary Function and Electrolyte Balance Following Spironolactone Treatment in Preterm Infants With Chronic Lung Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial (58) | | |
|--|---|------------------------------------|
| Dominio | Descripción | Valoración de los revisores |
| Sesgo de selección | | |
| Generación de la secuencia | No se menciona la generación de la secuencia ni el método de aleatorización. | Alto riesgo de sesgo |
| Ocultamiento de la asignación | Las dosis de placebo y espironolactona se prepararon en alícuotas de unidades idénticas con volúmenes y colores iguales de la solución. Adicionalmente en las ordenes se prescribió "clorotiazida" y "medicación de estudio" para enmascarar la asignación. | Bajo riesgo de sesgo |
| Sesgo de realización | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | Solo los farmacéuticos conocían el esquema de aleatorización. | Bajo riesgo de sesgo |
| Sesgo de detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | Solo los farmacéuticos conocían el esquema de aleatorización. | Bajo riesgo de sesgo |

| Sesgo de desgaste | | |
|---|--|----------------------|
| Datos de resultado incompletos. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | Se reporta el cálculo de tamaño de muestra, siendo de 15 para cada grupo y se reportan datos y análisis para 33 pacientes que fueron reclutados. | Bajo riesgo de sesgo |
| Sesgo de notificación | | |
| Notificación selectiva de los resultados. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado) | Los desenlaces reportados corresponden a los mencionados en el objetivo, sin embargo, estos se presentan más detallados, aunque se desconoce si estos fueron pre-establecidos en un protocolo previo. | Bajo riesgo de sesgo |
| Otros sesgos | | |
| Otras fuentes de sesgo | Se reporta que el trabajo fue financiado por el Newborn Pediatrics Research Fund. D. J. H. y financiado en parte por una beca de capacitación de los Institutos Nacionales de Salud. Parece que no existen otros riesgos de sesgo. | Bajo riesgo de sesgo |

4.4 Efectos de las intervenciones

4.4.1 Priorización de desenlaces

En la definición de los desenlaces se realizó un proceso de priorización, que permitió identificar cuáles eran relevantes, importantes, o prioritarios para los expertos temáticos y clínicos, de modo que permitiera guiar la toma de decisiones frente a los resultados reportados. Se diseñó un cuestionario que permitió evaluar cada desenlace definido,

calificando a través de una escala tipo Likert, que iba de 1 a 9, donde 1 correspondía a la más baja importancia dada a un desenlace y 9 correspondía a la más alta importancia. Los desenlaces calificados entre 1 y 3 correspondieron a aquellos de importancia limitada, los calificados entre 4-6 a aquellos importantes, pero no críticos para tomar una decisión, y los calificados entre 7-9 son considerados críticos para tomar una decisión.

Ocho expertos temáticos diligenciaron la encuesta de priorización de desenlaces. Una vez se tuvieron los cuestionarios diligenciados se realizó la consolidación de la información en una plantilla Excel 2010 y se obtuvieron las medianas de calificación para cada desenlace.

Se encontró que en mayor porcentaje los desenlaces fueron ubicados en la categoría de críticos para tomar decisiones (47,6%), principalmente dentro de los desenlaces definidos como de mejoría, pero no así en los desenlaces relacionados con las complicaciones, en donde solo 2 de 7 fueron clasificados como críticos. Con un porcentaje de 42,9% los desenlaces fueron definidos como importantes y solo el 9,5% fueron clasificados como no importantes, ambos relacionados con complicaciones.

A continuación, se presentan la mediana de la evaluación proporcionada por los expertos para los desenlaces definidos.

- **Mejoría a corto plazo**

| Desenlace | | Mediana | Definición |
|--|-------------------------------|----------------|-------------------|
| Mejoría de la mecánica pulmonar | Mejoría de la distensibilidad | 8 | Crítico |
| | Resistencia pulmonar | 8 | Crítico |
| Cambios en la presión media de vía aérea | | 8 | Crítico |
| Necesidad de ventilación mecánica | | 7 | Crítico |
| Necesidad de presión positiva continua en la vía aérea | | 6,5 | Importante |
| Intolerancia a la extubación | | 6 | Importante |
| Retiro de oxígeno suplementario | | 6 | Importante |

- **Mejoría a largo plazo**

| Desenlace | | Mediana | Definición |
|---|--|----------------|-------------------|
| Disminución en la mortalidad | | 7 | Crítico |
| Disminución de la duración de la necesidad de administración de oxígeno | | 7 | Crítico |
| Disminución de la asistencia ventilatoria | | 8 | Crítico |
| Disminución de la estancia durante el primer año de vida | | 6 | Importante |
| Número de re-hospitalizaciones durante el primer año de vida | | 5 | Importante |

- **Complicaciones**

| Desenlace | Mediana | Definición |
|--------------------------|----------------|-------------------|
| Hipovolemia | 6 | Importante |
| Alcalosis | 6,5 | Importante |
| Hiponatremia | 6,5 | Importante |
| Hipopotasemia | 7 | Crítico |
| Hipocloremia | 7 | Crítico |
| Pérdida de la audición | 3,5 | No importante |
| Trastorno Neurosensorial | 3 | No importante |

- **Desenlaces sugeridos por los encuestados**

| Desenlace | Mediana | Definición |
|---------------------------|----------------|-------------------|
| Deshidratación (Sugerido) | 6,5 | Importante |
| Hipotensión (Sugerido) | 7 | Crítico |

Se reportan entonces los desenlaces de acuerdo a la importancia calificada. Dentro de los desenlaces calificados como críticos que no fueron evaluados en ningún estudio, se encuentran los cambios en la presión media de la vía aérea y la necesidad de ventilación mecánica, definidos como desenlaces a corto plazo, y la disminución de la asistencia ventilatoria, la disminución en la mortalidad y la disminución en la duración de la necesidad de administración de oxígeno, definidos como desenlaces a largo plazo.

Entre los desenlaces categorizados como importantes no se encontraron resultados para necesidad de presión positiva continua en la vía aérea, intolerancia a la extubación o retiro de oxígeno suplementario, definidos como desenlaces a corto plazo, así como para disminución de la estancia durante el primer año de vida y número de re-hospitalizaciones durante el primer año de vida, definidos como desenlaces a largo plazo, aunque este último se reportó en el estudio de Kao (56), pero se definió como necesidad de suplemento de oxígeno en los pacientes dados de alta. Para los desenlaces relacionados con las complicaciones, no se encontró evaluación en ningún estudio para hipovolemia, alcalosis específicamente o trastorno neurosensorial. Para los desenlaces sugeridos por los expertos consultados no se encontró reporte en ningún estudio.

Los desenlaces evaluados en cada estudio, así como sus resultados, son presentados en las tablas de evidencia tabla 6. Los desenlaces de interés para la presente revisión son descritos a continuación.

4.4.2 Mejoría de la mecánica pulmonar

- **Mejoría a corto plazo**

Distensibilidad Pulmonar

En el estudio de Kao (56), la combinación de clorotiazida con espironolactona logró incremento en la distensibilidad pulmonar significativamente en 46% ($p < 0.001$) entre las PFP I (realizadas antes de la aleatorización) y la PFP II (realizadas 4 semanas después de la entrada en el estudio y mientras el paciente recibiera la medicación del estudio) y disminución del 22% ($p < 0.01$) entre las PFP II y III (realizadas una semana después del retiro de oxígeno suplementario y de la medicación del estudio). Entre las demás PFP realizadas en el grupo de espironolactona no se encontraron diferencias significativas. En el grupo placebo no se encontraron diferencias entre ninguna PFP. En el estudio de Ohki (57), después de la inhalación de furosemida aerosolizada se logró aumento en la distensibilidad respiratoria estática respecto a la línea de base en un 24,3% a la hora ($p = 0.014$) y en un 23,2% a las dos horas ($p = 0.022$), en contraste con el placebo en donde no se encontraron diferencias. Entre la furosemida y el placebo se encontraron diferencias

significativas en el aumento de la distensibilidad estática respiratoria tanto a la hora de la inhalación ($p=0,009$) como a las dos horas ($p=0,023$). El estudio de Hoffman (58) mostró que la adición de espironolactona al manejo con clorotiazida no genera cambios en la distensibilidad pulmonar dinámica en comparación con solo clorotiazida.

Resistencia Pulmonar

El estudio de Kao (56), mostró que la combinación de clorotiazida con espironolactona logró disminución significativa del 31% ($p < 0.05$) en la resistencia de la vía aérea entre las PFP I y la PFP II y aumento del 48% ($p < 0.05$) entre las PFP II y III en contraste con ausencia de cambios en el grupo placebo. El estudio de Ohki (57), no mostró aumento en la Rr después de la inhalación de furosemida aerosolizada respecto a la línea de base ni en comparación con el placebo en donde tampoco hubo ningún aumento en Rr. En el estudio de Hoffman (58) la resistencia pulmonar total – RPt, no fue mostró cambios luego de la adición de espironolactona al manejo con clorotiazida.

Necesidad de ventilación mecánica

En el estudio de Kao (56) la espironolactona no mostró cambios en el requerimiento de oxígeno suplementario en comparación con el grupo de placebo ni en la re-hospitalización por deterioro respiratorio antes de un año de edad corregida (22 re-hospitalizaciones en 14 bebés del grupo de espironolactona y 19 re-hospitalizaciones en 6 bebés en el grupo placebo) desenlace definido como necesidad de suplemento de oxígeno en pacientes dados de alta.

4.4.3 Complicaciones

- **Hiponatremia**

El estudio de Ohki (57) mostró que los niveles de sodio antes y después de la inhalación de furosemida no cambian significativamente y tampoco antes y después de placebo y que entre las intervenciones no hay diferencias tampoco. Hoffman mostró que la adición de espironolactona no genera cambios en los niveles de cloruro de sodio en comparación con el placebo ni en la línea de base ni en el día 1 de tratamiento.

- **Hipopotasemia**

Hoffman (58) mostró que la adición de espironolactona no genera cambios en los niveles de cloruro de potasio en comparación con el placebo ni en la línea de base ni en el día 1 de tratamiento.

- **Hipocloremia**

Ohki (57) mostró que los niveles de cloro sérico antes y después de la inhalación de furosemida no cambian significativamente y tampoco antes y después de placebo y que entre las intervenciones no hay diferencias tampoco.

En general, Kao (56) reportó que dos de los bebés del grupo de diuréticos recibieron electrolitos suplementarios mientras recibían diuréticos, en comparación con ninguno de los niños del grupo de placebo.

- **Pérdida de la audición**

Kao (56) mostró que la adición de espironolactona no genera cambios en el número de deficiencias auditivas en comparación con el grupo placebo, con 2/22 en grupo de espironolactona y 1/21 en el grupo placebo).

5. Discusión

5.1 La DBP y el desarrollo pulmonar en recién nacidos pretérmino.

La DBP es un retardo en el desarrollo pulmonar que ocurre durante las etapas de crecimiento del neonato. El sistema respiratorio, incluyendo los bronquios, la laringe y el parénquima pulmonar, inicia su desarrollo en la cuarta semana de gestación. El nacimiento prematuro, interrumpe el desarrollo normal pulmonar en el recién nacido, quien al estar expuesto a un medio extrauterino podría padecer DBP. Esta es una enfermedad pulmonar crónica, la cual se asocia al uso de VM y oxigenoterapia prolongadas(61, 62).

Aunque actualmente los prematuros son manejados con medidas de protección pulmonar como: esteroides prenatales, surfactante exógeno y estrategias ventilatorias mínimamente invasivas, entre otras (63) estas aumentaron la sobrevivencia de los bebés. Sin embargo, la DBP permanece como una de las complicaciones más comunes de la prematuridad. Las características de los pacientes que padecen esta patología son el retraso en el desarrollo del acino pulmonar con una alveolarización, depósitos de elastina y vascularización anormales (64). Estas alteraciones pulmonares tienen consecuencias importantes que se extienden más allá de la infancia, y muchas resultan en hiperreactividad bronquial y obstrucción de las vías aéreas(65).

Por otro lado, en los años 90 se redefinió la fisiopatología de la DBP, esto se debió a la aparición y utilización del surfactante exógeno, de donde surgieron dos términos la nueva displasia broncopulmonar y la era postsurfactante. Los recién nacidos con la nueva DBP (27), presentan anomalías en la mecánica pulmonar tras el nacimiento, a través de la niñez y en la adolescencia (66), ya que la prematuridad extrema resulta en un daño alveolar permanente (67).

Se han realizados estudios durante la última década evaluando la progresión de las alteraciones de la mecánica pulmonar detectadas en la estancia en la UCIN del recién nacido (68). En consecuencia, se ha reportado una pobre mecánica pulmonar tanto en recién nacidos pretérmino sanos como en aquellos con DBP, aunque no es claro si únicamente la prematuridad puede explicar las reducción en la mecánica pulmonar observada en la DBP (69).

Así mismo, no se ha establecido como es el crecimiento pulmonar en la DBP o como el pulmón inmaduro se recupera de la enfermedad (68). En una evaluación longitudinal de la mecánica pulmonar de recién nacidos prematuros, se identificó a aquellos pacientes con una recuperación incompleta y que tenían riesgo de desarrollar problemas respiratorios en el futuro (68), los resultados más importantes de este estudio fueron las diferencias en la mecánica pulmonar (distensibilidad, resistencia y volumen tidal) de recién nacidos con y sin DBP. Este estudio mostro que las alteraciones en la mecánica pulmonar al momento del alta hospitalaria en los recién nacidos con DBP, eran más frecuentes que en aquellos sin esta.

Adicionalmente, otros estudios han reportado que los valores de la distensibilidad de neonatos con DBP a la edad de 2-4 meses, eran de 30-50% menores que en los recién nacidos a término. Estas investigaciones también evidenciaron que la resistencia de la vía aérea en estos pacientes era el doble del valor encontrado en los grupos control (70, 71).

Por otro lado, la formación anatómica y fisiológica de los pulmones durante los períodos prenatal y postnatal dependen de una relación compleja entre los factores que controlan el desarrollo vascular y la diferenciación de las vías respiratorias. La prematuridad, la exposición de las células epiteliales y endoteliales de pulmón, el alto nivel de oxígeno, el uso de soporte de ventilación, la presencia de infección y la presencia de un conducto arterioso permeable pueden comprometer el proceso de maduración pulmonar vascular y broncoalveolar, lo que ocasiona complicaciones en una etapa temprana de la vida (DBP) o posterior (72).

Por lo tanto, estas condiciones adversas pueden causar anomalías en la mecánica pulmonar de los niños prematuros y se pueden intensificar en los niños que desarrollan DBP (73). La reducción en la distensibilidad se debe a la limitación elástica de los

pulmones de los bebés con DBP. Hjalmarson et al. (73) informaron que a la edad gestacional de 40 semanas, la distensibilidad del sistema respiratorio de los bebés prematuros sanos nacidos entre 25 y 33 semanas de gestación fue el 73% de la distensibilidad de los niños nacidos a término.

Aunque se ha descrito una mecánica pulmonar anormal en niños con DBP en el momento del alta de la UCIN (66), no se cuenta con un seguimiento longitudinal de la mecánica pulmonar en estos pacientes. El crecimiento del parénquima y de las vías respiratorias durante el primer año de vida pueden resultar en la normalización de la distensibilidad pulmonar y la resistencia (74). Esto probablemente contribuye al aumento brusco de los valores de VT observados en los niños con DBP. Estos valores se encuentran cerca de la normalidad entre los niños sin displasia broncopulmonar en el momento del alta médica.

Por otra parte, un calibre de la vía aérea más pequeño puede ser el resultado de diferencias anatómicas o procesos inflamatorios subclínicos. Los niños con calibre de las vías respiratorias pequeño, que se refleja en el deterioro de la función pulmonar, pueden tener un mayor riesgo de enfermedades respiratorias obstructivas durante los primeros años de vida (74). Durante la infancia, una infección viral puede inducir una reducción en el tamaño de las vías respiratorias periféricas, lo que resultará en sibilancias en niños que ya tienen una condición preexistente de calibre de vía aérea pequeña (74), como en el caso de los niños con DBP. Los resultados de varios estudios mostraron que la función pulmonar mejoraba a medida que el niño crecía, pero la distensibilidad entre los niños con DBP seguía siendo inferior al de los niños sin esta y la resistencia seguía siendo mayor. Esto implica que incluso con el crecimiento, la función pulmonar parece ser el resultado de la prematuridad y de cualquier complicación clínica que se produjo poco después del nacimiento (75).

Esto concuerda con el estudio de Gerhardt et al. (70), quienes informaron que a medida que los niños con displasia broncopulmonar crecían, su distensibilidad mejoraba. Sin embargo, todavía era solo el 80-90% de los valores observados en los controles a las edades de 2-3 años. También se ha demostrado en la literatura que los niños nacidos prematuramente pero sin enfermedad respiratoria tienen flujos espiratorios anormales y que al menos hasta la edad de dos años, estos flujos continúan presentando valores más bajos que los de los controles nacidos a término. La población de recién nacidos

prematuros y portadores de DBP es más susceptible a la morbilidad respiratoria y desarrollo de asma, de acuerdo con la literatura (76, 77). Baraldi y Filipone demostraron que los flujos anormales continuaron hasta la edad adulta. También asocian otras medidas como la CFR y el flujo espiratorio forzado (78).

De acuerdo con lo anterior y dada la directa relación del volumen tidal y la distensibilidad, y de la resistencia de la vía aérea con los flujos pulmonares; para la presente revisión se decidió unificar estos desenlaces. De esta manera se intentó preveer que en los artículos incluidos se midieran uno u otro. Adicionalmente se incluyeron desenlaces como cambios en la presión media, necesidad y duración de oxígeno suplementario o VM. Estos se seleccionaron mediante la priorización de desenlaces con apoyo de los expertos.

5.2 Tratamiento farmacológico para la DPB y sus efectos sobre la mecánica pulmonar.

Como aspecto importante para esta revisión, se tuvo en cuenta que la multifactorialidad de la DBP, se caracteriza principalmente por la dificultad en el retiro del oxígeno, además de cambios clínicos y radiológicos, que reflejan una afección pulmonar crónica. Dentro de los cambios pulmonares se encuentran la presencia de inflamación, atelectasias, enfisema, y fibrosis del músculo liso bronquial (1). Lo cual produce cambios sobre la distensibilidad pulmonar, la resistencia de la vía aérea, el VT y la presión media de la vía aérea. Debido a su heterogeneidad es difícil encontrar un tratamiento específico para su manejo.

Por esa razón, se describen gran variedad de estrategias para este fin, entre las cuales se encuentran: el uso de surfactante profiláctico, corticoides, broncodilatadores Beta 2, y la ventilación mecánica protectora. Además de los tratamientos referenciados, se encuentra el uso de medicamentos diuréticos, los cuales son utilizados en pacientes con DBP que presentan sobrecarga hídrica, la cual afecta directamente a las medidas de la mecánica pulmonar. Actualmente en Colombia no hay un consenso sobre el uso de diuréticos en la DBP, esto lleva a gran controversia y desinformación en su utilización. En la Guía de manejo de DBP de Chile (8), recomiendan el uso de furosemida para el manejo de los

pacientes con esta patología, sin embargo al revisar la calidad de la guía con la herramienta AGREE II (9), esta era dudosa.

De acuerdo con lo anterior, el objetivo que se planteó para esta revisión sistemática fue determinar la efectividad asociada al uso de diuréticos descritos en la literatura, y mostrar cómo, la evidencia aportada por estudios primarios como los ensayos clínicos aleatorios, respalda o descarta su uso.

Para este fin se siguieron los métodos recomendados por el manual Cochrane para revisiones sistemáticas. Luego del análisis de los resultados se encontraron varios puntos a favor y en contra, los cuales se exponen a continuación.

5.3 Resultados de la revisión

Según Kao (56), a pesar de evidenciar cambios en la distensibilidad pulmonar dinámica y la resistencia de la vía aérea, no fue posible demostrar cambios en el VT, el cual es el mejor marcador para medir el atrapamiento aéreo en la BDP y uno de los aspectos de interés en el momento de evaluar la mejoría de esta. Por otro lado, los cambios en la resistencia de la vía aérea en el grupo de diuréticos no se mantuvieron un año después de haber entrado en el estudio lo que refleja la severidad de la enfermedad pulmonar.

Agregado a lo anterior, un ciclo corto de diuréticos podría mejorar la función pulmonar de recién nacidos con DBP, lo que sucede al remover el exceso de fluidos en el intersticio pulmonar. Un estudio realizado por O'Donovan, en recién nacidos con BPD mostró que una dosis única de furosemida causó una diuresis aguda y una disminución asociada de líquido intersticial, pero no a nivel celular o volumen sanguíneo, lo que podría confundir los hallazgos por las dosis recibidas, aunque fueron iguales en ambos grupos (79).

Sin embargo, estos medicamentos también tienen efectos no diuréticos en el pulmón. La furosemida, por ejemplo, disminuye la filtración del líquido transvascular hacia los pulmones; disminuye el cortocircuito intrapulmonar; la fuga capilar pulmonar; disminuye el flujo linfático pulmonar y el flujo de proteínas linfáticas; aumenta la capacitancia venosa

sistémica y pulmonar; y aumenta la presión osmótica coloide sérica en modelos animales (80, 81). La clorotiazida y la furosemida aumentan el flujo linfático del conducto torácico (80, 82).

Agregado a lo anterior, en estudios patológicos, realizados en recién nacidos que murieron de DBP, se muestra la presencia de vasos linfáticos dilatados, edema pulmonar intersticial y aumento del líquido pulmonar (83). Además, las pruebas de función pulmonar no reflejan necesariamente todas las anormalidades pulmonares que contribuyen a la alteración del intercambio gaseoso. Por lo tanto, los cambios en los resultados de PFP no son exactamente cambios paralelos en la necesidad de oxígeno o en el estado clínico. Esto probablemente explica el hecho de que el tratamiento diurético, a pesar de mejorar la función pulmonar, no disminuyó el número total de días de requerimiento de oxígeno.

Si bien, la terapia con espironolactona-clorotiazida luego de la extubación en pacientes oxígeno-dependientes mejora la distensibilidad dinámica pulmonar, la resistencia de la vía aérea, la fracción inspirada de oxígeno y la puntuación respiratoria, esta mejoría no se asocia con la disminución en la duración de su necesidad de oxígeno suplementario ni en un impacto en la función pulmonar a largo plazo.

Así mismo, el hecho de que en el grupo de diuréticos se encontrará un menor flujo espirado máximo significativo en la CRF en PFP I, sugiere que en estos pacientes la patología era más severa y esto puede opacar el resultado diurético sobre la duración de la terapia con oxígeno. De igual manera, el uso de furosemida en el grupo placebo puede opacar una diferencia potencial entre los grupos, sin embargo, en el estudio de Kao (56) analizaron nuevamente los datos, excluyendo los 3 pacientes con más de 50 dosis de furosemida y no se encontraron diferencias apreciables.

El tratamiento individualizado sobre la base de la respuesta clínica y PFP para iniciar y detener el tratamiento con diuréticos parece ser el enfoque más seguro para determinar la duración apropiada del tratamiento con diuréticos en bebés que se encuentran en la fase de recuperación de la DBP moderadamente grave (51). Por otra parte, el estudio de Albersheim (55) reporta que no se encontraron diferencias en la función pulmonar después de 1 semana de tratamiento, tal vez porque en el protocolo de estudio se permitió a los médicos administrar furosemida según lo indicado clínicamente, mientras que el protocolo

diseñado por Kao et al (56), dictó la interrupción de la terapia diurética 48 horas antes del inicio del estudio y sin diuréticos disponibles para el grupo de placebo. La poca diferencia entre los dos grupos a las 8 semanas puede estar relacionada con la realización de pruebas de la función pulmonar solo en los pacientes severamente enfermos y dependientes de un ventilador. Además, la incapacidad para detectar cualquier cambio puede estar relacionada con el hecho de que todas las mediciones se realizaron en sujetos con un tubo endotraqueal, el cual afecta directamente la medición de la Rrs.

También, se sospecha que la razón de la reducción de la ingesta de líquidos en el grupo de placebo a las 4 semanas y a las 8 semanas fue la retención de líquidos clínicamente evidente en estos. El hallazgo de un mayor uso de furosemida en el grupo placebo apoya esta interpretación. Por lo cual, se puede ver que se justifica algún tipo de terapia diurética en el grupo de placebo, y el hecho de que no hubo efectos secundarios graves de la terapia diurética a largo plazo, si se vigila de cerca, se evidencia en el grupo de tratamiento.

Por consiguiente, la conclusión de este estudio fue que en los lactantes con DBP, la terapia con clorotiazida y espironolactona resultó en una mejoría de la distensibilidad pulmonar, con disminución del daño pulmonar y una mayor tasa de supervivencia. El mecanismo de acción puede estar relacionado con la disminución del contenido de líquido intersticial pulmonar. Todos los diuréticos tienen efectos secundarios, pero esta combinación parece ser tolerada. No obstante, este estudio se detuvo tempranamente sin describir los motivos.

- **Comparación de los resultados con estudios anteriores**

Al comparar los resultados de estudios anteriores, se encontró un estudio de Kao 1984 "Effect of oral diuretics on pulmonary mechanics in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia: results of a double-blind crossover sequential trial" (52) en el que estudiaron los efectos de la clorotiazida y la espironolactona administradas durante 1 semana en pacientes con DBP (n= 10) en un ensayo secuencial doble ciego cruzado, donde disminuyó la resistencia media de las vías respiratorias y la distensibilidad pulmonar dinámica promedio aumentó después de 1 semana de terapia diurética.

También estudiaron los efectos de la furosemida administrada por vía intravenosa (1 mg / kg) versus placebo dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento en recién nacidos con DBP que no requerían ventilación u oxígeno suplementario. La resistencia de las vías respiratorias disminuyó 1 hora después de la administración de furosemida y posteriormente volvió a la línea de base, mientras que la distensibilidad dinámica pulmonar aumentó 1 hora después de la administración de furosemida y, posteriormente, también volvió a la línea de base.

De igual manera, McCann et al. realizaron un ensayo controlado de tratamiento con furosemida en la DBP; la prueba de función pulmonar se realizó a las 48 horas y a los 7 días del estudio, momento en el cual se encontró un aumento significativo en la distensibilidad dinámica, la ventilación alveolar y la ventilación minuto en el grupo de tratamiento (53). Por otro lado, Engelhardt et al. estudiaron los efectos de la furosemida al cabo de 1 hora y entre 6 y 10 días después del inicio del tratamiento para la DBP en 16 lactantes que requirieron terapia de oxígeno suplementaria sola. Encontraron una mejoría en distensibilidad pulmonar y la resistencia de las vías respiratorias a la hora y después de 1 semana de tratamiento con furosemida. Sin embargo, no hubo una mejoría constante en el intercambio gaseoso con furosemida, a pesar de las mejoras observadas en la mecánica pulmonar (84).

En contraste con lo anterior, al revisar si la vía de administración tenía un efectos sobre los resultados anteriores. Se encontró que en el estudio de Reiter et al. (50), donde compararon una infusión lenta de furosemida versus su administración en bolo, no encontraron ninguna ventaja para la infusión de furosemida sobre bolo convencional en los prematuros. La inyección en bolo intravenoso fue más costo-efectiva, fácil y tan eficaz como la infusión. Dentro de los efectos adversos, como las alteraciones en los electrolitos séricos, el porcentaje fraccional de excreción de sodio y la presión arterial, no se encontraron diferencias entre los grupos. Ninguno de los pacientes en este estudio tenía deficiencias auditivas en el momento del alta hospitalaria, pero sin mediciones de furosemida en suero o audiometría, inmediatamente después de la terapia con furosemida, no se puede descartar la ototoxicidad.

Además, suponen que la infusión lenta de 6 horas no proporciona una ventaja clínica a los neonatos de menos 30 semanas de gestación. Esto es probablemente debido a la inmadurez de la función renal, la cual es agravada por la ausencia significativa de eliminación no renal. Haciendo que la excreción y la respuesta diurética de un bolo simule la de una infusión lenta (50). Teniendo en cuenta lo anterior, el uso de diuréticos para manejo de la DBP, se asocia a diferentes complicaciones, las cuales superan los beneficios de su utilización.

Por otra parte, el estudio realizado por Ohki et al. fue desarrollado en Hokkitsu, Japón, en el Centro Médico Infantil de Gunma e incluyó neonatos de muy bajo peso al nacer admitidos en esta institución entre enero de 1994 y junio de 1995. Con un diseño cross-over, el objetivo fue evaluar si la furosemida nebulizada tiene efecto sobre la función pulmonar sin aumentar la diuresis en neonatos con ECP. Los resultados de este estudio muestran que la terapia de neonatos de bajo peso y requerimiento de ventilación mecánica con furosemida nebulizada mejora en la función pulmonar, con incrementos en la distensibilidad respiratoria estática y el volumen tidal luego de la inhalación de furosemida, a la hora y a las dos horas de la inhalación (57).

Gracias a su vía de administración no hay diferencias importantes en el gasto urinario, los niveles de sodio de cloro sérico ni en los niveles de pH. Sin embargo, teniendo en consideración el impacto de la presencia de líquido a nivel pulmonar sobre la distensibilidad, en este estudio los recién nacidos tratados con placebo (SSN 0.9%) nebulizado; estarían en desventaja con respecto al grupo de tratamiento. Ya que se les adicionó líquido adicional, sin efecto diurético, lo que pudo afectar negativamente el resultado de la medición de distensibilidad. Como conclusión de este estudio, se evidencia que con la furosemida nebulizada se evitan los efectos o complicaciones sistémicas de este medicamento, lo que hace más seguro su uso.

En otros estudios encontrados, como el realizado por Prabhu et al. (49) en 1997 donde evaluaron los cambios en la función pulmonar tras la administración de furosemida nebulizada e intravenosa, se reporta que no hubo una correlación entre la edad postnatal en el momento del estudio y el volumen tidal o la mejora de la distensibilidad después de la administración de furosemida nebulizada. Los efectos de la furosemida nebulizada en el

volumen tidal y la distensibilidad también fueron independientes de los días en la ventilación mecánica y la edad postconcepcional.

Tampoco encontraron cambios en el requisito de FIO₂ antes y dos horas después de la administración intravenosa de furosemida. La presión del ventilador, la frecuencia del ventilador y los valores de saturación de O₂ transcutánea no mostraron diferencias dos horas después de la administración de furosemida antes de usar cualquiera de las dos vías. Estos autores también reportan que la furosemida intravenosa produjo una diuresis significativa con un aumento de las pérdidas de electrolitos en la orina (49). La furosemida nebulizada no tuvo efectos sobre la producción de orina. Hubo una disminución pequeña pero significativa en la excreción de sodio y cloruro después de la administración de la furosemida nebulizada.

En el estudio más reciente incluido en esta revisión de Hoffman, et al. (58) encontraron que en neonatos ECP y la indicación de diuréticos orales, la adición de espironolactona al tratamiento con clorotiazida no incrementa el requerimiento de electrolitos suplementarios y tampoco muestra cambios en la respuesta de función pulmonar.

Agregado a esto, Shankaran Et al. (48) en 1995 donde estudiaron la excreción mineral tras la terapia diurética en recién nacidos prematuros, reportan que en los recién nacidos, se observan pérdidas anormales de calcio, sodio, cloruro y potasio en la orina después de la terapia con furosemida y diuréticos tiazídicos. El efecto diurético, así como las pérdidas de minerales en la orina después de la terapia con furosemida fueron similares o mayores a lo observado por otros investigadores. La pérdida promedio de sodio en los bebés prematuros normonatrélicos alimentados con leche materna es de 0.5 + 0.1 mmol / kg por día; en este estudio, después de una dosis única de furosemida, el promedio inicial de pérdida de sodio durante 8 horas fue de 15,7 mmol / kg por día. Cabe señalar que hubo una amplia gama de valores para las pérdidas urinarias de sodio, potasio, cloruro, calcio y creatinina en los sujetos. Esto puede ser debido al amplio rango de peso al nacer, edad gestacional y edad post-concepcional de los pacientes del estudio.

5.4 Manejo de la DBP alrededor del mundo

Dentro de la búsqueda de este estudio se encontraron revisiones sobre el manejo de la DBP alrededor del mundo. En Alemania por ejemplo describen que el aumento de la permeabilidad microvascular con una posterior formación de edema pulmonar al menos en una etapa más temprana de la enfermedad puede ser la razón para el uso generalizado de diuréticos en bebés con DBP. Se ha demostrado que la furosemida mejora la mecánica pulmonar y el intercambio de gases en lactantes con DBP establecida. En bebés menores de 3 semanas de edad, propensos a desarrollar DBP, los diuréticos de asa tienen efectos inconsistentes o no detectables en la distensibilidad, la resistencia o la oxigenación. Se ha encontrado que el uso agudo y crónico de diuréticos de tubo distal (es decir, tiazidas) solos o en combinación con espironolactona mejora la mecánica pulmonar en lactantes con DBP establecida y reduce la necesidad de furosemida (85).

Los efectos beneficiosos de los fármacos diuréticos sobre la función pulmonar en los bebés con DBP no pueden explicarse únicamente por un aumento de la diuresis. Es posible que los diuréticos ejerzan un efecto directo sobre el balance del líquido pulmonar al alterar el transporte de iones: agua o el tono vascular pulmonar. Sin embargo, todavía hay poca evidencia para apoyar algún beneficio de los diuréticos sistémicos sobre la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica, la terapia de oxígeno o la estancia hospitalaria en bebés que padecen DBP. Por lo tanto, hasta la fecha, un uso de rutina no puede ser recomendado. La furosemida inhalada puede mejorar transitoriamente la función pulmonar en los bebés con BPD, pero la evidencia actual tampoco justifica el uso sostenido de este tipo de terapia (85).

Por otro lado en Estados Unidos, sugieren que los bebés con DBP toleran cantidades excesivas o incluso normales de la ingesta de líquidos y tienen una marcada tendencia a acumular un exceso de líquido en sus pulmones. Este exceso de líquido contribuye a su mala función pulmonar con la exageración de la hipoxemia, la hipercapnia y la dependencia del ventilador. Por este motivo, la ingesta de líquido y sodio se limita al mínimo requerido para proporcionar las calorías necesarias para sus necesidades metabólicas y su

crecimiento. Cuando persiste la evidencia de edema pulmonar a pesar de la restricción de líquidos, la terapia diurética puede usarse con éxito. El uso de diuréticos en bebés con DBP puede asociarse con una mejoría rápida de la distensibilidad y una disminución de la resistencia, pero los gases en la sangre no siempre muestran una mejoría (86).

Se han descrito efectos similares con la administración de furosemida por nebulización. El efecto observado después de la administración de furosemida no se debe completamente al aumento de la eliminación de sodio y agua, pero en parte puede ser secundario a un aumento de la capacitancia venosa y una reducción de la filtración del líquido pulmonar producida por este fármaco. La terapia diurética a largo plazo puede asociarse con varios efectos secundarios que incluyen hipopotasemia, hiponatremia, alcalosis metabólica, hipercalciuria con nefrocalcinosis, hipocloremia y pérdida de la audición (86).

Algunos de estos efectos secundarios pueden reducirse usando una terapia de días alternos con furosemida. Debido a los efectos secundarios y la falta de evidencia de que el uso prolongado de diuréticos cambie la incidencia o la gravedad de la DBP, esta terapia no se recomienda para uso de rutina en los EE. UU, generalmente se deja para los episodios agudos de deterioro asociados con la evidencia de edema pulmonar (86). Los diuréticos tubulares distales, como las tiazidas y las espironolactonas, también se utilizan en los bebés con DBP. La mejoría de la función pulmonar con estos diuréticos es menos consistente que con los diuréticos del asa, pero los efectos secundarios como la nefrocalcinosis y la pérdida de audición pueden ser menos frecuentes que con la furosemida. Por esta razón, estos diuréticos se usan comúnmente en bebés con DBP establecida que reciben terapia diurética durante períodos prolongados.

En contraste con lo anterior en China, menciona que los diuréticos pueden mejorar el estado clínico respiratorio y la mecánica pulmonar en bebés con EPC. La furosemida se usa a veces para el tratamiento de corta duración de los lactantes con EPC con sobrecarga hídrica o insuficiencia cardíaca. La dosis es 0.5—1.0 mg / kg i.v. Cada 6 a 12 h durante 2 a 3 días. El perfil electrolítico se monitoriza diariamente. Debido a los efectos secundarios que incluyen una disminución del volumen, el desequilibrio electrolítico, la osteoplasia, la nefrocalcinosis y la colelitiasis, los diuréticos se usan principalmente en bebés con deterioro repentino o aumento de peso repentino. La ingesta de líquidos también se reduce para evitar la sobrecarga de líquido pulmonar (87).

Para finalizar en Reino Unido, los diuréticos no se usan de forma rutinaria en bebés prematuros no ventilados con enfermedad pulmonar crónica, sin embargo, en ocasiones, el tratamiento con hidroclorotiazida y espironolactona o furosemida IV en bebés no ventilados que requieren altas concentraciones de oxígeno inspirado se considera particularmente donde hay un aumento de peso excesivo. La insuficiencia cardíaca, que es extremadamente rara en la enfermedad pulmonar crónica, también es una indicación para los diuréticos. Los bebés que reciben diuréticos son monitoreados para detectar trastornos electrolíticos (88).

- **Otras revisiones sistemáticas encontradas**

Por otra parte, dentro de los resultados de la búsqueda de esta revisión, se encontraron tres revisiones sistemáticas de Cochrane que correspondieron al tema de interés. Las cuales se describirán a continuación.

La primera realizada por Brion LP, Et al. (89) Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease, donde describen el uso de la furosemida nebulizada comparada con otras vías de administración. La segunda revisión encontrada Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease realizada por Stewart A, Et al.(35) donde estudiaron el uso de esta clase de diuréticos (tiazidicos, metolazona y ahorradores de potasio). Y la tercera Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease, Stewart A, Et al. (34) donde comparan la furosemida oral versus intravenosa.

Cabe aclarar que los resultados de estas revisiones fueron similares a los encontrados en el presente estudio, las diferencias con estas radican principalmente en que en este estudio se buscó la efectividad del uso de diuréticos. Buscando todos los tipos de diuréticos, vías de administración y dosis, en pacientes con VM o con oxígeno suplementario. También se encuentran diferencias importantes en los criterios de selección de los estudios, como lo fueron los comparadores, algunos desenlaces, el idioma y el año de publicación de los estudios incluidos. Y cuyo fin fue también actualizar la información encontrada por las revisiones anteriores.

Como conclusión de esta revisión la asociación entre la DBP, la ingesta elevada de líquidos y el conducto arterioso permeable ha llevado a la creencia de que el edema pulmonar puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la DBP. El edema intersticial pulmonar es uno de los cambios patológicos característicos que se observan en los lactantes con DBP y puede resultar en una mayor distensibilidad pulmonar y en una menor resistencia de las vías respiratorias con el uso de furosemida y diuréticos tiazídicos.

Sin embargo, no hay pruebas de un beneficio en la duración total de la asistencia respiratoria o la estancia hospitalaria con la terapia diurética. Prácticamente no hay información de ensayos controlados aleatorios sobre la seguridad y la efectividad a largo plazo del tratamiento con furosemida en bebés con DBP. Y debido a la larga vida media de los diuréticos de asa en recién nacidos pretérmino, se requiere un período de lavado prolongado para eliminar todo el efecto diurético antes de iniciar un estudio o entre exposiciones en un estudio cruzado. Sin embargo, un período de lavado prolongado puede no ser posible o éticamente aceptable para los pacientes que clínicamente requieren diuréticos.

Varios estudios tuvieron un período de lavado corto o nulo, lo que posiblemente disminuyó el efecto aparente de la administración de diuréticos en el resultado a corto y largo plazo. Los ensayos cruzados no proporcionaron información que descartara un efecto de arrastre (lo que posiblemente arroje una subestimación del efecto real de la administración de diuréticos) y un efecto de período.

Sumado a lo anterior, al evaluar la mortalidad y las complicaciones, el estudio (Kao 1994) que evaluó el efecto del tratamiento crónico con tiazida en pacientes extubados mostró un

aumento significativo en el riesgo de al menos una rehospitalización por deterioro respiratorio hasta un año de edad corregida, pero no en el número de rehospitalizaciones por lactante (56). En el estudio (Albersheim 1989) que evaluó el efecto del tratamiento crónico con tiazida en pacientes intubados mostró una disminución significativa en la mortalidad (90).

Por otra parte, estudios no controlados han sugerido una serie de posibles complicaciones con la terapia diurética que incluyen alteración electrolítica, metabolismo desestabilizado de calcio y fosfato, nefrotoxicidad y ototoxicidad. En particular, el tratamiento con furosemida se asocia con hipercalcuria y nefrocalcinosis. Sin embargo, no hay pruebas de ensayos controlados aleatorios individuales (91). No se reportan efectos adversos (por ejemplo, nefrocalcinosis, pérdida de audición y crecimiento) con la terapia diurética, aunque esto puede reflejar el pequeño número de niños estudiados. Se necesitan estudios adicionales para comparar el efecto de estas modalidades terapéuticas sobre la gravedad y el pronóstico de la EPC, la desmineralización ósea y la toxicidad renal (nefrocalcinosis, nefrolitiasis) (92).

Para finalizar actualmente en la página Clinicaltrials.gov se encuentran registrados en curso tres ECCAS sobre el tema de interés de esta revisión, el primero: *Safety of Furosemide in Premature Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)*, el segundo: *Determining the Effect of Spironolactone on Electrolyte Supplementation in Preterm Infants With Chronic Lung Disease* y el tercero: *Management of Hyponatremia in Preterm Infants on Diuretics*. Estos podrían ser utilizados tras su finalización en la una actualización de este estudio.

5.5 Limitaciones de esta revisión sistemática

Dentro de las limitaciones de esta revisión se encuentran las siguientes: en primer lugar los estudios analizados no reportaron o consideraron los cambios en la presión media de la vía aérea como un desenlace de la terapia, el cual era uno de los desenlaces de interés. La cual es un indicador directo de la oxigenación en el paciente y cambios en esta reflejarían una mejoría en este aspecto. En segundo lugar, la calidad de los estudios encontrados era dudosa, además estos no eran muy recientes y tenían una población pequeña. Adicionalmente los tiempos de seguimiento fueron cortos y no se estudiaron complicaciones o mortalidad asociada, lo cual podría ser debido a las implicaciones éticas de realizar ECA en recién nacidos.

Para finalizar, otra limitación fue la inclusión de solo estudios en inglés, aunque actualmente no hay pruebas de que la exclusión de estudios en otros idiomas de las revisiones sistemáticas publicadas de intervenciones en medicina convencional conduzca a estimaciones sesgadas de la efectividad de una intervención.

5.6 Fortalezas de la revisión

Dentro de las fortalezas del presente estudio se listan las siguientes: la revisión se realizó con una alta calidad, siguiendo el manual de Cochrane (40). Además, para la elección de los objetivos y desenlaces de interés, se realizó una priorización con expertos, en donde se seleccionaron aquellos definidos como críticos. Por otro lado, si bien alrededor del mundo encontramos algunas revisiones (narrativas y sistemáticas) sobre el tema o similares, en algunas la calidad no es la mejor o no se puede evaluar, ya que no presentan los métodos por los cuales fueron realizadas, y en otras era necesaria una actualización. Agregado a esto, actualmente en Colombia no se han realizado estudios sobre el tema y en la Guía de manejo del recién nacido (5), no se encuentra información sobre el tema de esta revisión.

6. Conclusiones y Recomendaciones

6.1 Conclusiones

A partir de los estudios analizados se encontró que si bien la terapia con medicamentos diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar muestra resultados favorables sobre la mecánica pulmonar, la cual se refleja en la medición de distensibilidad, resistencia pulmonar, entre otras variables, esta no se mantiene en el tiempo luego de finalizada o interrumpida. También se evidenció que, aunque disminuye el requerimiento de la fracción inspirada de oxígeno con el uso de diuréticos, esto no muestran una disminución en la cantidad de días de requerimiento de oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica. Por otro lado, los estudios analizados no reportaron o consideraron los cambios en la presión media de la vía aérea como un desenlace de la terapia con medicamentos diuréticos, la cual es un indicador directo de la oxigenación en el paciente y cambios en esta reflejarían una mejoría en este aspecto. Aunque los diuréticos son efectivos en el manejo del distrés respiratorio por edema pulmonar, su efecto a largo plazo sobre la mecánica pulmonar no es significativo.

Dentro de la revisión de las complicaciones reportadas con el uso de diuréticos en pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de displasia broncopulmonar y revisadas en este estudio se encontró que los recién nacidos a los cuales se les administraron estos medicamentos, requirieron suplementación electrolítica para evitar complicaciones mayores. Adicionalmente, no se encontró en la evidencia un impacto sobre la mortalidad o estancia hospitalaria en estos pacientes.

Por ende, dentro de las recomendaciones para su uso, se pueden contemplar las siguientes: la furosemida nebulizada mejora en la función pulmonar con incrementos en la distensibilidad respiratoria estática y VT tras su administración, a la hora y a las dos horas de la inhalación; esto sin generar diferencias importantes en el gasto urinario, los niveles de sodio, de cloro sérico, ni en los niveles de pH. Por otro lado, la clorotiazida y espironolactona, no incrementa el requerimiento de electrolitos suplementarios ni muestra cambios en la respuesta de la mecánica pulmonar. En consecuencia, no se recomienda el uso de estos medicamentos como manejo a largo plazo.

6.2 Recomendaciones

Para estudios posteriores sobre este tema, se recomienda en primer lugar realizar estudios observacionales donde se puedan evidenciar efectos a largo plazo o complicación y mortalidad asociada al uso de diuréticos en DBP. También sería oportuno realizar revisiones sistemáticas sobre el pronóstico de esta patología.

A. Anexo: Cuestionario para la priorización de desenlaces

Priorización de desenlaces

Eficacia de diuréticos en recién nacidos pretérmino con displasia broncopulmonar:

RSL

**CLASIFICACIÓN DE DESENLACES
EFICACIA DEL USO DE DIURETICOS EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO CON DISPLASIA
BRONCOPULMONAR: REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
2018**

A continuación, le solicitamos evaluar cada desenlace propuesto por el grupo investigador, calificando a través de una escala tipo Likert, que va de 1 a 9, donde 1 corresponde a la más baja importancia dada a un desenlace y 9 corresponde a la más alta importancia. Tenga en cuenta que los desenlaces calificados entre 1 y 3 son aquellos de importancia limitada, los calificados entre 4-6 son aquellos importantes, pero no críticos para tomar una decisión, y los calificados entre 7-9 son críticos para tomar una decisión.

Con su colaboración serán definidos los desenlaces a tener en cuenta en la revisión sistemática, decidiendo de acuerdo a las puntuaciones en consenso, aquellos críticos e importantes en la toma de decisiones clínicas de la patología.

La pregunta que se pretende responder es:

En pacientes recién nacidos pre-termino con diagnóstico de displasia broncopulmonar, ¿cuál es la eficacia del uso de diuréticos en comparación con otros tratamientos, placebo o ningún tratamiento?

Por favor marque con una X

Priorización de desenlaces

Eficacia de diuréticos en recién nacidos pretérmino con displasia broncopulmonar: _____

MEJORÍA A CORTO PLAZO

| Desenlace | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|--|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mejoría de la mecánica pulmonar | Mejoría de la distensibilidad | | | | | | | | | |
| | Resistencia pulmonar | | | | | | | | | |
| Cambios en la presión media de vía aérea | | | | | | | | | | |
| Necesidad de ventilación mecánica | | | | | | | | | | |
| Necesidad de presión positiva continua en la vía aérea | | | | | | | | | | |
| Intolerancia a la extubación | | | | | | | | | | |
| Retiro de oxígeno suplementario | | | | | | | | | | |

MEJORÍA A LARGO PLAZO

| Desenlace | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Disminución en la mortalidad | | | | | | | | | | |
| Disminución de la duración de la necesidad de administración de oxígeno | | | | | | | | | | |
| Disminución de la asistencia ventilatoria | | | | | | | | | | |
| Disminución de la estancia durante el primer año de vida | | | | | | | | | | |
| Número de re-hospitalizaciones durante el primer año de vida | | | | | | | | | | |

B. Anexo: Estrategia de Búsqueda

Estrategia en Embase

- #27 ('clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND #26
- #26 #8 AND #12 AND #25
- #25 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
- #24 'diuretic agent'/exp OR 'diuretic agent' OR 'loop diuretic agent'/exp OR 'loop diuretic agent' OR 'osmotic diuretic agent'/exp OR 'osmotic diuretic agent' OR 'chlorothiazide derivative'/exp OR 'chlorothiazide derivative' OR 'potassium sparing diuretic agent'/exp OR 'potassium sparing diuretic agent' OR 'thiazide diuretic agent'/exp OR 'thiazide diuretic agent'
- #23 'furosemide'/exp OR furosemide OR 'furanthril'/exp OR furanthril OR 'fusid'/exp OR fusid OR 'lasix'/exp OR lasix OR furosemid* OR fursemid* OR frusemid OR 'furosemide monohydrochloride' OR 'errolon'/exp OR errolon OR furantral OR 'furosemide monosodium salt'
- #22 'etacrynic acid'/exp OR 'etacrynic acid' OR 'edecrin'/exp OR edecrin OR 'hydromedin'/exp OR hydromedin OR 'ethacrylate sodium'/exp OR 'ethacrylate sodium' OR 'ethacrynic acid, sodium salt'
- #21 'torasemide'/exp OR torasemide OR dilutol OR 'dilutol hta' OR isodiur OR 'isodiur hta' OR sutril OR 'sutril neo' OR 'sutril hta' OR 'torsemide'/exp OR torsemide OR 'demadex'/exp OR demadex
- #20 'hydrochlorothiazide'/exp OR hydrochlorothiazide OR hctz OR 'hypothiazide'/exp OR hypothiazide OR 'dihydrochlorothiazide'/exp OR dihydrochlorothiazide OR 'hydrodiuril'/exp OR hydrodiuril OR 'oretic'/exp OR oretic OR 'dichlothiazide'/exp OR dichlothiazide OR sectrazide OR 'esidrex'/exp OR esidrex OR 'esidrix'/exp OR esidrix OR 'lisinopril'/exp OR lisinopril OR 'hidrosaluretil'/exp OR hidrosaluretil
- #19 'bendrofluzide'/exp OR bendrofluzide OR 'naturine'/exp OR naturine OR 'naturetin'/exp OR naturetin OR esberizid OR 'berkozide'/exp OR berkozide OR 'benzide m' OR 'benzide-m' OR benzide OR urizid OR 'pluryl'/exp OR pluryl OR 'neo naclex'/exp OR 'neo naclex' OR 'neo-naclex'/exp OR 'neo-naclex' OR 'aprinox'/exp OR aprinox OR 'centyl'/exp OR centyl OR 'bendroflumethiazide'/exp OR bendroflumethiazide
- #18 'triamterene'/exp OR triamterene OR 'urocaudal'/exp OR urocaudal OR 'dyrenium'/exp OR dyrenium OR 'dytac'/exp OR dytac
- #17 'ameride'/exp OR ameride OR 'amiloride'/exp OR amiloride OR 'amiduret trom' OR 'amiloride hydrochloride'/exp OR 'amiloride hydrochloride' OR amiloberag OR midoride OR trom OR anhydrous OR 'anhydrous amiloride hydrochloride' OR 'kaluril'/exp OR kaluril OR 'midamor'/exp OR midamor OR 'modamide'/exp OR modamide OR 'amidal'/exp OR amidal
- #16 'eplerenone'/exp OR eplerenone OR eplerenona OR 'inspra'/exp OR inspra OR eplerenon
- #15 'spironolactone'/exp OR spironolactone OR 'aldactone'/exp OR aldactone OR 'von ct' OR 'verospirone'/exp OR verospirone OR veroshpiron OR 'spiractin'/exp OR spiractin OR spirobeta OR spirogamma OR 'spiro-lang'/exp OR spiro-lang OR 'spirono-isis'/exp OR 'spirono-isis' OR 'spirono isis'/exp OR 'spirono isis' OR 'spironone'/exp OR spironone OR spiro spare OR 'verospiron'/exp OR verospiron OR 'aldactone a'/exp OR 'aldactone a' OR 'spiro von' OR 'spiro l.u.t.' OR 'aqueduct'/exp OR 'aqueduct' OR 'duraspiron'/exp OR 'duraspiron' OR 'espirolactona alter' OR 'espirolactona mundogen' OR 'flumach'/exp OR flumach OR frumikal OR jenaspiron OR 'novo spiroton' OR 'novospiroton'/exp OR novospiroton OR 'novo-spiroton' OR 'practon'/exp OR practon OR 'spiro von ct'
- #14 'chlorothiazide'/exp OR chlorothiazide OR 'diuril'/exp OR diuril
- #13 bumetanid* OR 'bumex'/exp OR 'bumedyl'/exp OR 'burinex'/exp OR bumethanid*
- #12 #9 OR #10 OR #11
- #11 ('cld' NEAR/3 'infan*'):ab,ti
- #10 'chronic lung disease of infancy':ab,ti
- #9 'bronchopulmonary dysplasia':ab,ti OR 'bpd':ab,ti OR (('lung' NEAR/3 ('function' OR 'disease*' OR 'injur*' OR 'dysplasia')):ab,ti) OR 'pulmonary function':ab,ti
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #7 'surfactant era':ab,ti
- #6 'preterm birth':ab,ti
- #5 preterm*:ab,ti
- #4 neonat*:ab,ti
- #3 prematur*:ab,ti
- #2 newborn:ab,ti
- #1 'low birth weight':ab,ti

Estrategia Medline

1. newborn.ab,ti.
2. prematur*.ab,ti.
3. neonat*.ab,ti.
4. preterm*.ab,ti.
5. 'preterm birth'.ab,ti.
6. 'surfactant era'.ab,ti.
7. "low birth weight".ab,ti.
8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9. 'bronchopulmonary dysplasia'.ab,ti.
10. bpd.ab,ti.
11. (lung adj3 dysplasia).ab,ti.
12. (lung adj3 function).ab,ti.
13. (lung adj3 disease*).ab,ti.
14. (lung adj3 injur*).ab,ti.
15. "pulmonary function".ab,ti.
16. "chronic lung disease of infancy".ab,ti.
17. (CLD adj3 infan*).ab,ti.
18. 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17

19. spironolactone.mp. or exp spironolactone/ or exp aldactone/ or aldactone.mp. or "von ct".mp. or exp verospirone/ or verospirone.mp. or veroshpiron.mp. or exp veroshpiron/ or exp spiractin/ or spiractin.mp. or exp spirobeta/ or spirobeta.mp. or exp spirogamma/ or spirogamma.mp. or exp spirolang/ or spirolang.mp. or exp "spirono-isis"/ or "spirono-isis".mp. or exp "spirono isis"/ or "spirono isis".mp. or exp spironone/ or spironone.mp. or spirospare.mp. or exp spirospare/ or exp verospiron/ or verospiron.mp. or "spiro von".mp. or exp "spiro von"/ or "spiro l.u.t.".mp. or exp "spiro l.u.t."/ or exp aquareduct/ or aquareduct.mp. or exp duraspiron/ or duraspiron.mp. or "espironolactona alter".mp. or exp "espironolactona alter"/ or "espironolactona mundogen".mp. or exp "espironolactona mundogen"/ or exp flumach/ or flumach.mp. or frumikal.mp. or exp frumikal/ or jenaspiron.mp. or exp jenaspiron/ or "novo spiroton".mp. or exp "novo spiroton"/ or exp novospiroton/ or novospiroton.mp. or "novo-spiroton".mp. or exp "novo-spiroton"/ or exp practon/ or practon.mp. or "spiro von ct".mp. or exp "spiro von ct"/ or

20. bumetanid*.mp. or exp bumex/ or bumex.mp. or exp bumedyl/ or bumedyl.mp. or exp burinex/ or burinex.mp. or bumethanid*.mp.

21. exp chlorothiazide/ or chlorothiazide.mp. or diiril.mp.

22. (eplerenone or eplerenona or inspra or eplerenon).mp. or exp eplerenon/

23. ameride.mp. or exp amiloride/ or amiloride.mp. or 'amiduret trom'.mp. or exp amiloride hydrochloride/ or 'amiloride hydrochloride'.mp. or amiloberag.mp. or exp amiloberag/ or midoride.mp. or exp midoride/ or trom.mp. or anhydrous.mp. or 'anhydrous amiloride hydrochloride'.mp. or exp kaluril/ or kaluril.mp. or exp midamor/ or midamor.mp. or exp modamide/ or modamide.mp. or exp amidal/ or amidal.mp.

24. exp triamterene/ or triamterene.mp. or exp urocaudal/ or urocaudal.mp. or exp dyrenium/ or dyrenium.mp. or exp dytac/ or dytac.mp.

25. exp bendrofluazide/ or bendrofluazide.mp. or exp naturine/ or naturine.mp. or exp naturetin/ or naturetin.mp. or esberizid.mp. or exp esberizid/ or exp berkozide/ or berkozide.mp. or 'benzide m'.mp. or 'benzide-m'.mp. or benzide.mp. or exp benzide/ or urizid.mp. or exp urizid/ or exp pluryl/ or pluryl.mp. or 'neo naclex'.mp. or 'neo-naclex'.mp. or exp aprinox/ or aprinox.mp. or exp centyl/ or centyl.mp. or exp bendroflumethiazide/ or bendroflumethiazide.mp.

26. exp hydrochlorothiazide/ or hydrochlorothiazide.mp. or hctz.mp. or exp hctz/ or exp hypothiazide/ or hypothiazide.mp. or exp dihydrochlorothiazide/ or dihydrochlorothiazide.mp. or exp hydrodiuril/ or hydrodiuril.mp. or exp oretic/ or oretic.mp. or exp dichlothiazide/ or dichlothiazide.mp. or sectrazide.mp. or exp sectrazide/ or exp esidrex/ or esidrex.mp. or exp esidrix/ or esidrix.mp. or exp lisinopril/ or lisinopril.mp. or hidrosaluretil.mp.

27. (torasemide or dilutol or 'dilutol hta' or isodiur or 'isodiur hta' or sutril or 'sutril neo' or 'sutril hta' or torsemide or demadex).mp.

28. 'etacrynic acid'.mp. or exp edecrin/ or edecrin.mp. or exp hydromedin/ or hydromedin.mp. or 'ethacrynate sodium'.mp. or 'ethacrynic acid, sodium salt'.mp.

29. exp furosemide/ or furosemide.mp. or exp furantril/ or furantril.mp. or exp fusid/ or fusid.mp. or exp lasix/ or lasix.mp. or furosemid*.mp. or fursemid*.mp. or frusemid.mp. or exp frusemid/ or 'furosemide monohydrochloride'.mp. or exp errolon/ or errolon.mp. or furantral.mp. or exp furantral/ or 'furosemide monosodium salt'.mp.

30. exp 'diuretic agent'/ or 'diuretic agent'.mp. or exp 'loop diuretic agent'/ or 'loop diuretic agent'.mp. or exp 'osmotic diuretic agent'/ or 'osmotic diuretic agent'.mp. or exp 'chlorothiazide derivative'/ or 'chlorothiazide derivative'.mp. or exp 'potassium sparing diuretic agent'/ or 'potassium sparing diuretic agent'.mp. or exp 'thiazide diuretic agent'/ or 'thiazide diuretic agent'.mp. or diuretic.mp. or exp Diuretics/

31. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30

32. 8 and 18 and 31

33. clinical trial.mp. or clinical trial.pt. or random:.mp. or tu.xs.

34. 32 and 33

Estrategia Cochrane – Lilacs

(tw:(newborn)) OR (tw:(prematu*)) OR (tw:(neonat*)) OR (tw:(preterm*)) OR (tw:(("preterm birth")) OR (tw:(("surfactant era")) OR (tw:(("low birth weight"))

(tw:((tw:((tw:("bronchopulmonary dysplasia")) OR (tw:("pulmonary function")))) OR (tw:("lung function")) OR (tw:("lung dysplasia")) OR (tw:("lung injur*")) OR (tw:("lung disease*")) OR (tw:("BPD")))) OR (tw:("chronic lung disease of infancy"))

(tw:(Spirolactone)) OR (tw:(Spirolactone)) OR (tw:(Aldactone)) OR (tw:("Aldactone A")) OR (tw:(Aquareduct)) OR (tw:(Duraspiron)) OR (tw:("Espironolactona Alter")) OR (tw:("Espironolactona Mundogen")) OR (tw:(Flumach)) OR (tw:(Frumikal)) OR (tw:(Jenaspiron)) OR (tw:("Novo-Spiroton")) OR (tw:(Practon)) OR (tw:("SC-9420")) OR (tw:(Spiractin)) OR (tw:("Spiro L.U.T.)) OR (tw:("Spiro Von Ct")) OR (tw:(Spirobeta)) OR (tw:(Spirogamma)) OR (tw:(Spirolang)) OR (tw:("Spiro-no-Isis")) OR (tw:("Von Ct, Spiro")) OR (tw:(Spirotonone)) OR (tw:(Spirospare)) OR (tw:(Veroshpiron)) OR (tw:(Verospiron)) OR (tw:(Verospirone)) OR (tw:("Ct, Spiro Von")) OR (tw:("Novo Spiroton")) OR (tw:(NovoSpiroton)) OR (tw:("SC 9420")) OR (tw:(SC9420)) OR (tw:("Spiro-no Isis"))

(tw:(PF1593)) OR (tw:(Bumetanide)) OR (tw:(Bumedyl)) OR (tw:(Bumethanide)) OR (tw:(Bumex)) OR (tw:(Burinex)) OR (tw:(Drenural)) OR (tw:(Fordiuran)) OR (tw:(Miccil)) OR (tw:("PF-1593")) OR (tw:("PF 1593"))

(tw:(Chlorothiazide)) OR (tw:(diuril))

(tw:(Amiloride)) OR (tw:(Amidal)) OR (tw:("Amiduret Trom")) OR (tw:(Amiloberag)) OR (tw:("Amiloride Hydrochloride")) OR (tw:("Amiloride Hydrochloride, Anhydrous")) OR (tw:(Kaluril)) OR (tw:(Midamor)) OR (tw:(Midoride)) OR (tw:(Modamide)) OR (tw:("Anhydrous Amiloride Hydrochloride")) OR (tw:("Hydrochloride, Amiloride")) OR (tw:("Hydrochloride, Anhydrous Amiloride")) OR (tw:("Trom, Amiduret"))

(tw:(Triamterene)) OR (tw:(Dyrenium)) OR (tw:(Dytac)) OR (tw:(Urocaudal))

(tw:(Bendroflumethiazide)) OR (tw:(Aprinox)) OR (tw:(Benzide)) OR (tw:("Benzide-M")) OR (tw:(Berkozide)) OR (tw:(Centyl)) OR (tw:(Esberizid)) OR (tw:(Naturetin)) OR (tw:(Naturine)) OR (tw:("Neo-NaClex")) OR (tw:(Pluryl)) OR (tw:(Urizid)) OR (tw:("Benzide M")) OR (tw:("Neo NaClex")) OR (tw:(Bendrofluazide))

(tw:(Hydrochlorothiazide)) OR (tw:(Dichlothiazide)) OR (tw:(Dihydrochlorothiazide)) OR (tw:(Esidrex)) OR (tw:(Esidrix)) OR (tw:(HCTZ)) OR (tw:(HydroDIURIL)) OR (tw:(Hypothiazide)) OR (tw:(Oretic)) OR (tw:(Sectrazide)) OR (tw:(lisinopril)) OR (tw:(hidrosaluretil))

(tw:("Ethacrynic Acid")) OR (tw:(Edecrin)) OR (tw:("Ethacrynic Acid")) OR (tw:("Ethacrinic Acid")) OR (tw:("Ethacrynate Sodium")) OR (tw:("Ethacrynic Acid, Sodium Salt")) OR (tw:(Hydromedin)) OR (tw:("Acid, Etacrynic")) OR (tw:("Acid, Ethacrinic")) OR (tw:("Acid, Ethacrynic")) OR (tw:("Sodium, Ethacrynate"))

(tw:(Furosemide)) OR (tw:(Errolon)) OR (tw:(Frusemid)) OR (tw:(Furanthril)) OR (tw:(Furantral)) OR (tw:("Furosemide Monohydrochloride")) OR (tw:("Furosemide

Monosodium Salt")) OR (tw:(Fusid)) OR (tw:(Lasix)) OR (tw:(Frusemide)) OR (tw:(Fursemide))

(tw:(Diuretics)) OR (tw:(Diuretic)) OR (tw:("Diuretic Effect")) OR (tw:("Diuretic Effects")) OR (tw:("Effect, Diuretic")) OR (tw:("Effects, Diuretic"))

(tw:("Sodium Chloride Symporter Inhibitors")) OR (tw:("Benzothiadiazine Diuretics")) OR (tw:("Diuretics, Thiazide")) OR (tw:("Potassium Depleting Diuretics")) OR (tw:("Sodium Chloride Cotransporter Inhibitors")) OR (tw:("Thiazide Diuretics")) OR (tw:("Thiazide Sensitive NaCl Cotransporter Inhibitors")) OR (tw:("Diuretics, Benzothiadiazine")) OR (tw:("Diuretics, Potassium Depleting"))

Bibliografía

1. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305-11.
2. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respiratory care*. 2009;54(9):1252-62.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Reprint—preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Physical therapy*. 2009;89(9):873-80.
4. Torres Muñoz J. Características de neonatos con displasia broncopulmonar del Hospital Universitario del Valle Evaristo García de Cali, Colombia. 2013.
5. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio - Guía n.º. 05. 2013. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDFRecursos/Trastornos%20resp/GPC_Prof_Sal_Respi.pdf.
6. Ruiz-Peláez JG, Charpak N. Epidemia de displasia broncopulmonar: incidencia y factores asociados en una cohorte de niños prematuros en Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2014;34(1).
7. Cuevas Guaman M, Gien J, Baker CD, Zhang H, Austin ED, Collaco JM. Point Prevalence, Clinical Characteristics, and Treatment Variation for Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Perinatology*. 2015;32(10):960-7.
8. Ministerio de salud SCM. Guía Clínica Displasia broncopulmonar del prematuro. 2009.
9. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj*. 2010;182(18):E839-E42.
10. Johnson AK, Lynch N, Newberry D, Jnah AJ, Harris-Haman PA, Zukowsky K. Impact of Diuretic Therapy in the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia and Acute Kidney Injury in the Neonatal Population. *Advances in Neonatal Care*. 2017;17(5):337-46.
11. Lardon-Fernandez M, Uberos J, Molina-Oya M, Narbona-Lopez E. Epidemiological factors involved in the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth-weight preterm infants. *Minerva Pediatr*. 2017;69(1):42-9.
12. Rhein LM, Konnikova L, McGeachey A, Pruchniewski M, Smith VC. The role of pulmonary follow-up in reducing health care utilization in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Clinical pediatrics*. 2012;51(7):645-50.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *Jama*. 2015;314(10):1039-51.
14. Davis NL, Liu A, Rhein L. Feeding immaturity in preterm neonates: Risk factors for oropharyngeal aspiration and timing of maturation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;57(6):735-40.

15. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA pediatrics*. 2017;171(3):271-9.
16. Nyp MF, Taylor JB, Norberg M, Truog WE. Impaired growth at birth and bronchopulmonary dysplasia classification: beyond small for gestational age. *American journal of perinatology*. 2015;32(01):075-82.
17. Ambalavanan N, Cotten C, Page G, Carlo W, Murray J, Bhattacharya S, et al. Genomics and Cytokine Subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166(3):531.
18. Lal CV, Ambalavanan N. Cellular and humoral biomarkers of Bronchopulmonary Dysplasia. *Early human development*. 2017;105:35-9.
19. Kjellberg M, Björkman K, Rohdin M, Sanchez-Crespo A, Jonsson B. Bronchopulmonary dysplasia: clinical grading in relation to ventilation/perfusion mismatch measured by single photon emission computed tomography. *Pediatric pulmonology*. 2013;48(12):1206-13.
20. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357-68.
21. Zenk J, Fyrmpas G, Zimmermann T, Koch M, Constantinidis J, Iro H. Tracheostomy in young patients: indications and long-term outcome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009;266(5):705-11.
22. Gomella TL, & Neonatology, M. D.,. Management, Procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 2004.
23. McEvoy CT, Aschner JL. The Natural History of Bronchopulmonary Dysplasia: The Case for Primary Prevention. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):911-31.
24. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-60.
25. Wu S-Y, Gupta S, Chen C-M, Yeh T-F. Bronchopulmonary dysplasia. *Lung Diseases-Selected State of the Art Reviews: IntechOpen*; 2012.
26. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld SK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *Journal Of Perinatology*. 2014;34:705.
27. Voynow JA. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2017;24:17-8.
28. Cerny L, Torday JS, Rehan VK. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. *Lung*. 2008;186(2):75-89.
29. Ghanta S, Leeman KT, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013;37(2):115-23.
30. Coalson JJ, editor Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *seminars in neonatology*; 2003: Elsevier.
31. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):171-8.
32. Stewart A, Brion LP, Soll R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011;12:CD001454.
33. Rademaker KJ, de Vries LS, Uiterwaal CSPM, Groenendaal F, Grobbee DE, van Bel F. Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn

and long-term neurodevelopmental follow-up. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2008;93(1):F58.

34. Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011;9:CD001453.

35. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011;9:CD001817.

36. Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(12):1153-65.

37. Albert RK, Spiro SG, Jett JR. *Clinical respiratory medicine*: Elsevier Health Sciences; 2008.

38. Goldsmith JP, Karotkin, E., Suresh, G., & Keszler M. *Assisted Ventilation of the Neonate*. Elsevier; 2016.

39. Goldsmith JP, Karotkin, E., Suresh, G., & Keszler ME-BE, Sciences H. *Assisted Ventilation of the Neonate* 2016.

40. Centro Cochrane Iberoamericano t, Iberoamericano. BCC. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] 2012. Available from: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.

41. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.

42. Akangire G, Manimtim W, Nyp MF, Noel-Macdonnell J, Kays AN, Truog WE, et al. Clinical Outcomes among Diagnostic Subgroups of Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia through 2 Years of Age. *American Journal of Perinatology*. 2018.

43. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Diuresis and pulmonary function in premature infant with respiratory distress syndrome. *Journal of Pediatrics*. 1983;103(4):618-23.

44. Verma RP, John E, Fornell L, Vidyasagar D. Body electrolytes in bronchopulmonary dysplasia and the effects of diuretic therapy. *Indian Journal of Pediatrics*. 1994;61(3):213-21.

45. Segar JL, Chemtob S, Bell EF. Changes in body water compartments with diuretic therapy in infants with chronic lung disease. *Early Human Development*. 1997;48(1-2):99-107.

46. Sonntag J. [Effect of dexamethasone and spironolactone therapy on diuresis and creatine clearance in premature infants with a birth weight below 1,500 g]. Einfluss einer Dexamethason- und Spironolactontherapie auf die Diurese und Kreatininclearance bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. 1996;208(6):319-22.

47. Sonntag J, Gaude M. [Effect of dexamethasone and spironolactone therapy in calcium and phosphate homeostasis in premature infants with a birth weight under 1,500 g]. Einfluss einer Dexamethason- und Spironolactontherapie auf den Kalzium- und Phosphathaushalt bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. 1998;210(5):354-7.

48. Shankaran S, Liang K-c, Ilagan N, Fleischmann L. Mineral excretion following furosemide compared with bumetanide therapy in premature infants. *Pediatric Nephrology*. 1995;9(2):159-62.

49. Prabhu VG, Keszler M, Dhanireddy R. Pulmonary function changes after nebulised and intravenous frusemide in ventilated premature infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 1997;77(1):F32-F5.

50. Reiter PD, Makhlouf R, Stiles AD. Comparison of 6-hour infusion versus bolus furosemide in premature infants. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):63-8.
51. Kao LC, Warburton D, Sargent CW, Platzker AC, Keens TG. Furosemide acutely decreases airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 1983;103(4):624-9.
52. Kao LC, Warburton D, Cheng MH, Cedeño C, Platzker AC, Keens TG. Effect of oral diuretics on pulmonary mechanics in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia: results of a double-blind crossover sequential trial. *Pediatrics*. 1984;74(1):37-44.
53. McCann EM, Lewis K, Deming DD, Donovan MJ, Brady JP. Controlled trial of furosemide therapy in infants with chronic lung disease. *The Journal of pediatrics*. 1985;106(6):957-62.
54. Green TP, Johnson DE, Bass JL, Landrum BG, Ferrara TB, Thompson TR. Prophylactic furosemide in severe respiratory distress syndrome: blinded prospective study. *The Journal of pediatrics*. 1988;112(4):605-12.
55. Albersheim SG, Solimano AJ, Sharma AK, Smyth JA, Rotschild A, Wood BJ, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of long-term diuretic therapy for bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics*. 1989;115(4):615-20.
56. Kao LC, Durand DJ, McCrea MRC, Birch M, Powers RJ, Nickerson BG. Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics*. 1994;124(5 Pt 1):772-81.
57. Ohki Y, Nako Y, Koizumi T, Morikawa A. The effect of aerosolized furosemide in infants with chronic lung disease. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 1997;86(6):656-60.
58. Hoffman DJ, Gerdes JS, Abbasi S. Pulmonary function and electrolyte balance following spironolactone treatment in preterm infants with chronic lung disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2000;20(1):41-5.
59. Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child*. 1984;138(6):581-5.
60. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
61. Ota C, Baarsma HA, Wagner DE, Hilgendorff A, Königshoff M. Linking bronchopulmonary dysplasia to adult chronic lung diseases: role of WNT signaling. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):34.
62. Wedgwood S, Warford C, Agvateesiri SC, Thai P, Berkelhamer SK, Perez M, et al. Postnatal growth restriction augments oxygen-induced pulmonary hypertension in a neonatal rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2016;80(6):894-902.
63. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):167-72.
64. Mosca F, Colnaghi M, Fumagalli M. BPD: old and new problems. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 1:80-2.
65. Brostrom EB, Thunqvist P, Adenfelt G, Borling E, Katz-Salamon M. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med*. 2010;104(3):362-70.
66. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108-13.

67. Narayanan M, Beardsmore CS, Owers-Bradley J, Dogaru CM, Mada M, Ball I, et al. Catch-up alveolarization in ex-preterm children: evidence from (3)He magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1104-9.
68. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitté H, Bühner C. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age. *BMC pediatrics*. 2012;12(1):37.
69. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Pérez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondéjar-Lopez P. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology*. 2012;47(7):674-81.
70. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L, Bancalari E. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(3):448-56.
71. Murray JP, Fox WW, Kettrick RG, Downes JJ. Improvement in lung mechanics as a function of age in the infant with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*. 1982;16(4):290.
72. Carvalho CG, Silveira RdCdS, Procianoy RS. Lesão pulmonar induzida pela ventilação em recém-nascidos prematuros. *Revista brasileira de terapia intensiva São Paulo* Vol 24, n 4 (out/dez 2013), p 319-326. 2013.
73. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(1):83-7.
74. Young S, Arnott J, O'Keeffe P, Le Souef P, Landau L. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *European Respiratory Journal*. 2000;15(1):151-7.
75. Von Mutius E. Paediatric origins of adult lung disease. *Thorax*. 2001;56(2):153-7.
76. Jones M. Effect of preterm birth on airway function and lung growth. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10 Suppl 1:9-11.
77. McEvoy C, Venigalla S, Schilling D, Clay N, Spitale P, Nguyen T. Respiratory function in healthy late preterm infants delivered at 33-36 weeks of gestation. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(3):464-9.
78. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(19):1946-55.
79. O'donovan BH, Bell EF. Effects of furosemide on body water compartments in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric research*. 1989;26(2):121.
80. Szwed JJ, Kleit SA, Hamburger RJ. Effect of furosemide and chlorothiazide on the thoracic duct lymph flow in the dog. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1972;79(5):693-700.
81. Demling RH, Will JA. The effect of furosemide on the pulmonary transvascular fluid filtration rate. *Critical care medicine*. 1978;6(5):317-9.
82. McCaffrey C, Levy M. Effect of furosemide on thoracic duct lymph flow in the dog. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1980;238(5):F363-F71.
83. Taghizadeh A, Reynolds E. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *The American journal of pathology*. 1976;82(2):241.
84. Engelhardt B, Elliott S, Hazinski TA. Short-and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 1986;109(6):1034-9.
85. Thomas W, Speer CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early human development*. 2005;81(2):155-63.

86. Bancalari E, Wilson-Costello D, Iben SC. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America. *Early human development*. 2005;81(2):171-9.
87. Li J, Wei K. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in China. *Early human development*. 2005;81(2):151-4.
88. Shaw NJ, Kotecha S. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in the United Kingdom. *Early Human Development*. 2005;81(2):165-70.
89. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006;3:CD001694.
90. Albersheim S, Solimano A, Sharma A, Smyth J, Rotschild A, Wood B, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of long-term diuretic therapy for bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 1989;115(4):615-20.
91. Stewart A, Brion L. Routine use of diuretics in very-low birth-weight infants in the absence of supporting evidence. *Nature Publishing Group*; 2011.
92. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006;117(Supplement 1):S52-S6.