

Desarrollo pulmonar

Dr. Fernando Iñiguez⁽¹⁾, Dr. Ignacio Sánchez⁽²⁾

Pediatra Broncopulmonar

¹. Hospital Base de Puerto Montt

². Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

Resumen

El desarrollo pulmonar es un proceso complejo y altamente organizado, en el que se reconocen varias etapas dinámicas: embrionaria, pseudoglandular, canalicular, sacular, alveolar, maduración microvascular, hiperplasia activa e hipertrofia. El desarrollo de la vía aérea es seguido de modo estrecho por el desarrollo de la vasculatura pulmonar, para concluir en la formación de la unidad alvéolo-capilar. Todos estos procesos se encuentran controlados estrechamente por factores genéticos, tales como factores de crecimiento y otras moléculas, de acción sólo parcialmente comprendida. Para alcanzar un normal desarrollo, son fundamentales los movimientos respiratorios fetales, un adecuado espacio intratorácico, fluido intra y extrapulmonar en volumen suficiente y una adecuada irrigación y nutrición. Durante los procesos de organogénesis pueden ocurrir diversas alteraciones, debidas a factores materno-fetales, genéticos o ambientales, originando así anomalías del desarrollo, tanto en el período prenatal como postnatal. La respiración fetal y el fluido pulmonar juegan un papel importante en la delicada relación entre los epitelios de la vía aérea y el mesénquima, al promover el crecimiento pulmonar. Los movimientos respiratorios son fundamentales en la preservación del volumen pulmonar. Se postula que las contracciones peristálticas espontáneas de la vía aérea, favorecen la expansión de los brotes pulmonares al facilitar su crecimiento hacia el mesénquima circundante. Los corticoides, administrados en el período pre o postnatal, aceleran el crecimiento pulmonar por variados mecanismos, a costa de acortar el período de formación de los septos y disminuir el número final de alvéolos.

Palabras Claves: Desarrollo pulmonar, organogénesis, pulmón, vía aérea.

INTRODUCCIÓN

Muchos eventos que ocurren durante la vida fetal y postnatal temprana, tienen influencia en la salud respiratoria del niño y del adulto. El estudio del desarrollo pulmonar constituye una atractiva y dinámica área de investigación constante. El desarrollo alveolar es un fenómeno principalmente postnatal y las posibles injurias que afecten al feto o recién nacido (RN) sin duda van a afectar este complejo proceso⁽¹⁾.

Los RN prematuros (RNPT) con frecuencia son sometidos a terapias como ventilación mecánica a presión positiva y administración de oxígeno, intentando salvar sus vidas, pero estas mismas terapias, junto a posibles infecciones respiratorias asociadas, pueden conducir a daño pulmonar⁽²⁾.

Con el propósito de comprender la función pulmonar de un RN es necesario conocer el desarrollo normal del pulmón fetal. Para que el RN se adapte al ambiente extrauterino es necesario que se absorba el fluido pulmonar, que los pulmones se llenen de aire y que exista una adecuada superficie de intercambio gaseoso⁽³⁾.

ETAPAS DEL DESARROLLO

El desarrollo pulmonar ocurre como una serie de eventos dinámicos que se relacionan estrechamente entre sí. Para efectos de su comprensión, se han descrito varias etapas en el desarrollo prenatal del pulmón humano, que se basan en su morfología (tabla 1). La relación entre el desarrollo de la vía aérea y la vasculatura pulmonar se demuestra en la figura 1.

Etapla embrionaria: 3-7 semanas

El brote pulmonar se origina a partir de células epiteliales del endodermo del intestino primitivo anterior, como un divertículo ventral alrededor del día 24-26 de gestación, que penetra hacia el mesénquima circundante y crece por divisiones dicotómicas en dirección caudal, para formar las estructuras proximales del árbol traqueobronquial. El epitelio de todo el árbol respiratorio, desde las vías aéreas (VA) centrales hasta los neumocitos que recubren los alvéolos, se deriva de este brote, mientras que el cartílago, músculo liso, tejido conectivo y vasculatura pulmonar tienen su origen en el mesénquima. Alrededor del día 33, ocurre la división en las dos ramas principales y los brotes pulmonares yacen a ambos lados del futuro esófago. Al parecer, es el mesoderma circundante el que regula la ramificación del árbol traqueobronquial. Los bronquios lobares inician su formación por el día 37 y hacia

Correspondencia: Dr. Fernando Iñiguez Osmer. Pediatra Broncopulmonar. Servicio de Pediatría. Hospital Base de Puerto Montt. Seminario s/n°, Puerto Montt. Teléfono (fono-fax): 56-65490140 E-mail: finiguez@gmail.com

Tabla 1.- Etapas del desarrollo pulmonar

FASE	EDAD GESTACIONAL O POSTNATAL	PRINCIPALES EVENTOS
Embrionaria	3 - 7 semanas	Desarrollo de las vías aéreas mayores.
Pseudoglandular	7 - 17 semanas	Aparición de circulación pulmonar (vasculogénesis) Desarrollo del árbol bronquial hasta nivel de bronquiólos terminales (preacinar). Crecimiento vascular sigue al de la VA.
Canalicular	17 - 27 semanas	Formación de acinos. Crecimiento del lecho capilar (angiogénesis). Diferenciación epitelial, aparece el surfactante.
Sacular	28 - 36 semanas	Formación de los espacios aéreos transitorios. Depósito fibras elásticas en futuros septos secundarios.
Alveolar	36 semanas - 2 a 3 años	Aparición de septos secundarios, formación de alvéolos.
Maduración microvascular	0 - 3 años	Adelgazamiento de la pared interalveolar; fusión de la bicapa capilar a una singular.
Hiperplasia activa	0 - 3 años	Aumenta el número de alvéolos, poco cambio en su tamaño.
Hipertrofia	3 - 8 años	Aumento del tamaño alveolar, con crecimiento celular mayor al corporal.

el fin de esta etapa (día 42) ya pueden ser reconocidos los 19 segmentos pulmonares⁽²⁻⁵⁾.

El mesénquima que rodea los brotes pulmonares contiene un número de células que se tiñen positivamente para un marcador de células endoteliales (CD31), indicando así el origen de los futuros capilares⁽⁶⁾. Para el día 34 de gestación, ya se ha formado una red de capilares alrededor de cada futuro bronquio principal y este plexo se comunica en dirección cefálica con el saco aórtico mediante las arterias pulmonares y hacia caudal con el seno venoso (futura aurícula izquierda) mediante las venas pulmonares. En este momento ya hay evidencia de células sanguíneas circulantes⁽⁷⁾. Los primeros vasos pulmonares se formarían entonces “de novo” desde el mesénquima subyacente por el proceso de vasculogénesis: diferenciación celular para formar células endoteliales únicas que se organizan en tubos capilares^(4,5). Estos capilares coalescen para formar pequeños vasos sanguíneos a lo largo de la VA.

Etapas pseudoglandular: 7-17 semanas

En esta etapa se desarrollan las VA principales, a través de sucesivas divisiones dicotómicas. El nombre de esta etapa deriva del aspecto glandular en los estudios histológicos, ya que los bronquiolos terminan en forma ciega en el estroma primitivo. Desde el mesénquima se desarrollan las células de la pared bronquial que darán origen al cartílago, músculo liso

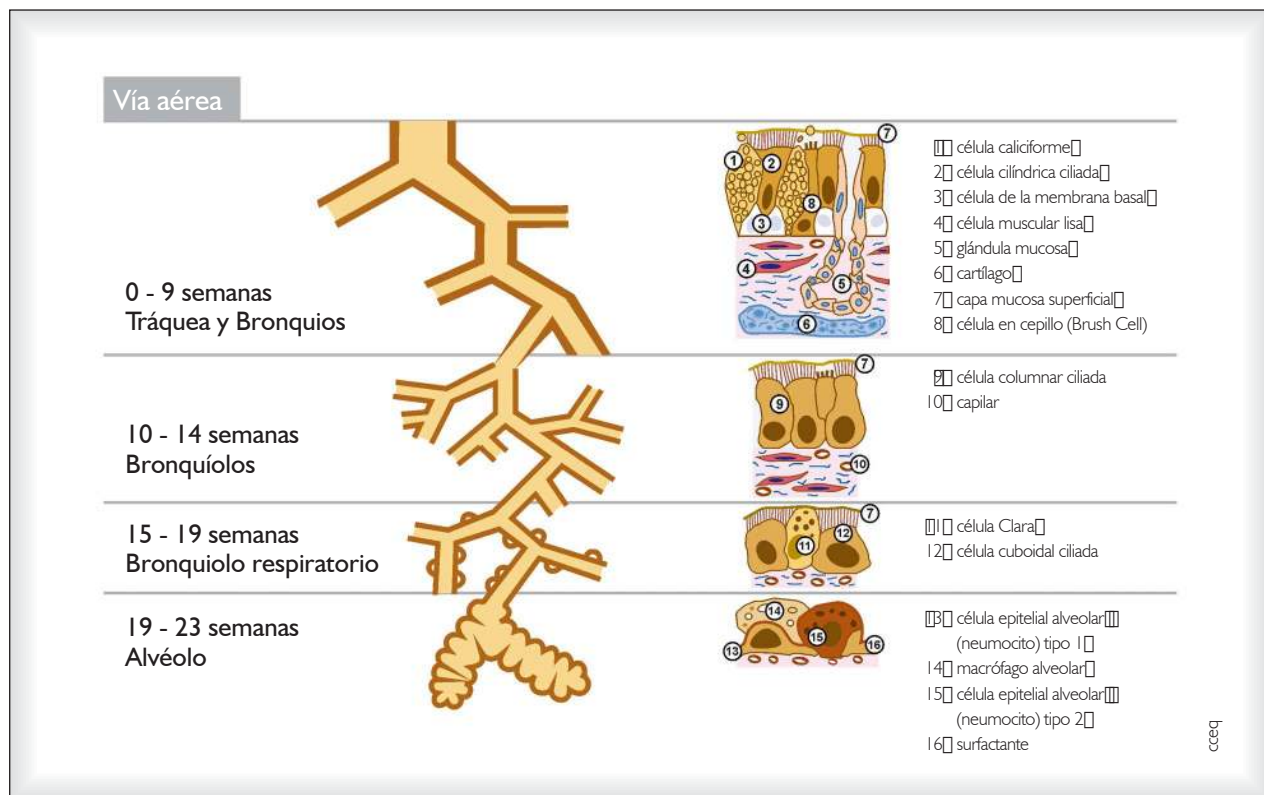
bronquial y glándulas submucosas. El número definitivo de bronquiolos terminales se ha completado al final de esta etapa. El epitelio columnar pseudoestratificado va siendo reemplazado en forma progresiva por células columnares altas en la VA proximal y células cuboidales hacia la periferia⁽²⁻⁴⁾.

En este período, la vasculatura se ramifica siguiendo a la VA, que actúa como un molde. En la medida que cada nuevo brote penetra el mesénquima, un nuevo plexo capilar lo rodea como un halo para unirse luego con los vasos preexistentes, extendiendo así los vasos arteriales y venosos. La vasculogénesis continúa hasta la semana 17, al cabo de la cual todas las VA preacinares y sus respectivas venas y arterias ya se han formado, con poco mesénquima indiferenciado remanente entre estas estructuras⁽⁴⁻⁶⁾.

Etapas canalicular: 17-27 semanas

Los bronquiolos terminales se dividen para formar los bronquiolos respiratorios y ductos alveolares en forma de sacos, los que constituyen las estructuras acinares. Ocurre un progresivo adelgazamiento del epitelio, con aproximación de los capilares los que yacen justo por debajo de este. El epitelio cuboidal se diferencia y los ductos alveolares están revestidos de células alveolares (neumocitos) tipo II -las que darán origen a los neumocitos tipo I- que recubrirán los

Figura 1.- Esquema de la vía aérea con su respectivo epitelio regional.



sacos distales adelgazándose en la medida que se relacionan estrechamente con los capilares. Hacia las 24 semanas de gestación, ya se ha establecido la barrera alveolo-capilar, con un grosor similar al del adulto (0.2 μ m) y el área disponible para el intercambio gaseoso permite que algunos prematuros extremos puedan sobrevivir⁽⁵⁾. Los neumocitos tipo II aumentan su maquinaria metabólica, preparándose para sintetizar surfactante y hacia las 24 semanas ya se pueden observar proteínas del surfactante en la forma de cuerpos lamelares en su citoplasma. Hacia el final de esta etapa la periferia del pulmón está constituida por sáculos transitorios, de paredes finas, que se han formado gracias a la disminución en la cantidad de mesénquima⁽²⁻⁵⁾. Los capilares en esta etapa se forman por angiogénesis (brote de vasos sanguíneos desde vasos preexistentes) y las células en división se encuentran en los túbulos capilares más que en el mesénquima indiferenciado^(5,8).

Etapa sacular: 28-36 semanas

En este período continúa la división de la VA periférica. Cada bronquiolo terminal ha originado 3 generaciones de bronquiolos respiratorios, cada uno de los cuales origina una generación de ductos transitorios, los que a su vez generan 3 sáculos que desembocan en los sáculos terminales. De este modo aumenta el tamaño de la VA periférica y crece la superficie para el intercambio gaseoso en la medida que la

pared continúa adelgazándose (septos primarios). Por otra parte, ocurre una preparación para la etapa alveolar al depositarse fibras elásticas en los puntos donde surgirán los futuros septos secundarios. Los neumocitos tipo II aumentan el número de cuerpos lamelares y continúa la diferenciación hacia neumocitos tipo I⁽²⁻⁵⁾. Las arterias que irrigan los ductos alveolares se desarrollan desde las 25 semanas hasta los 18 meses después del nacimiento. Los alvéolos comienzan a aparecer después de las 30 semanas y junto a ellos se van desarrollando los pequeños vasos pre y post capilares^(5,8).

Etapa alveolar: 36 semanas a 2-3 años postnatal

El inicio de esta etapa se define por la aparición de pequeñas prominencias a ambos lados de las paredes saculares, en los puntos donde se depositaron fibras elásticas. Estas crecen en forma perpendicular al espacio aéreo, dividiendo los sáculos en forma incompleta en unidades menores, los alvéolos, los que también se formarán en menor medida en bronquiolos respiratorios y en los ductos transitorios. Estos septos secundarios consisten en una doble asa capilar separada por una vaina de tejido conectivo.

En este período tiene lugar una marcada proliferación de todos los tipos celulares. Las células mesenquimáticas proliferan, depositando la matriz extracelular necesaria y los neumocitos tipo I y II aumentan su número para delinear las

paredes alveolares, donde aproximadamente un 85-90% de la superficie estará recubierta de neumocitos tipo I^(2,3). En la medida que se forman nuevos alvéolos, también se forman nuevos capilares por angiogénesis. Por otra parte, se incrementa el tamaño de las venas y arterias proximales, acomodando así el aumento de flujo y volumen sanguíneo al lecho capilar en crecimiento^(5,7). Los procesos mencionados tienen como resultado un aumento en la superficie de intercambio gaseoso y una preparación de las células de la VA que responderán al ambiente extrauterino⁽²⁾.

DESARROLLO DE LA CIRCULACIÓN BRONQUIAL

El segundo sistema circulatorio del pulmón humano es la circulación bronquial, mediante la cual se suministra oxígeno y nutrientes a las paredes de la VA y grandes vasos pulmonares. En adultos, las arterias bronquiales alcanzan hasta la periferia de los ductos alveolares.

Su formación no es simultánea con la circulación pulmonar, ya que se inicia alrededor de las 8 semanas con el nacimiento de uno o dos vasos que nacen de la aorta dorsal y se dirigen hacia el pulmón, relacionándose con las placas cartilaginosas de los bronquios fuentes y extendiéndose luego hacia la periferia, en la medida que las VA crecen y se diferencian los componentes de sus paredes. Estos vasos forman una red a través de la pared de la VA, tanto bajo el epitelio como en la pared externa, con un tamaño pequeño si se les compara con los vasos pulmonares cercanos. Varias venas bronquiales pequeñas de la VA drenan en las venas pulmonares, mientras que las venas bronquiales de mayor tamaño en el hilio drenan en las venas cardinales y aurícula derecha^(4,5).

CRECIMIENTO POSTNATAL

El gran desarrollo del parénquima pulmonar ocurre después del nacimiento. La formación de alvéolos ocurre aceleradamente en los primeros meses de la vida, sobre todo en los dos primeros, con maduración de los ductos transicionales y sáculos alveolares. La fase alveolar se prolonga hasta los 2-3 años, con aumento del número más que del tamaño de los alvéolos⁽²⁻⁴⁾.

En los septos secundarios, las células epiteliales experimentan un masivo crecimiento, seguido de fenómenos de apoptosis (muerte celular programada sin inflamación) que remodelan la irrigación del septo, desde un asa capilar doble hacia la morfología definitiva con un asa capilar única, proceso conocido como maduración microvascular. Este fenómeno se inicia al nacer y se prolonga hasta los 3 años aproximadamente^(2,4,9).

Entre los 3 y 8 años, ocurre crecimiento pulmonar por aumento del número y también del tamaño de los alvéolos. Posteriormente, el crecimiento del pulmón es acorde con

el del resto del organismo hasta los 18 años. Se estima que al nacer el número de alvéolos es de 20-50 millones. Hacia los 8 años este número ha alcanzado unos 300 millones, muy semejante al del adulto. En cuanto a la superficie de intercambio gaseoso, se estima que esta corresponde a unos 2,8 mt² al nacer, 32 mt² hacia los 8 años y 75 mt² en la adultez^(2,9,10).

MECÁNICA RESPIRATORIA

Se estima que la capacidad residual funcional (CRF) es alrededor de 2 l mL/Kg en RN de término de ambos sexos⁽¹¹⁾ y la distensibilidad (compliance) total del sistema respiratorio (Cr_s) de 5 mL/cmH₂O, dada fundamentalmente por el pulmón, ya que la pared torácica a esta edad es muy distensible o complaciente.

Esto difiere de la situación del adulto, donde la distensibilidad del pulmón y de la pared torácica es muy similar. La resistencia total del sistema respiratorio está cercana a 70 cmH₂O/L/seg, la mayor parte de la cual está en el árbol bronquial. Se estima que la distensibilidad del RN es 1/12 de la del adulto y la resistencia 15 veces mayor⁽⁹⁾. En la primera respiración se puede generar una presión intra torácica cercana a -70 cmH₂O⁽¹⁰⁾.

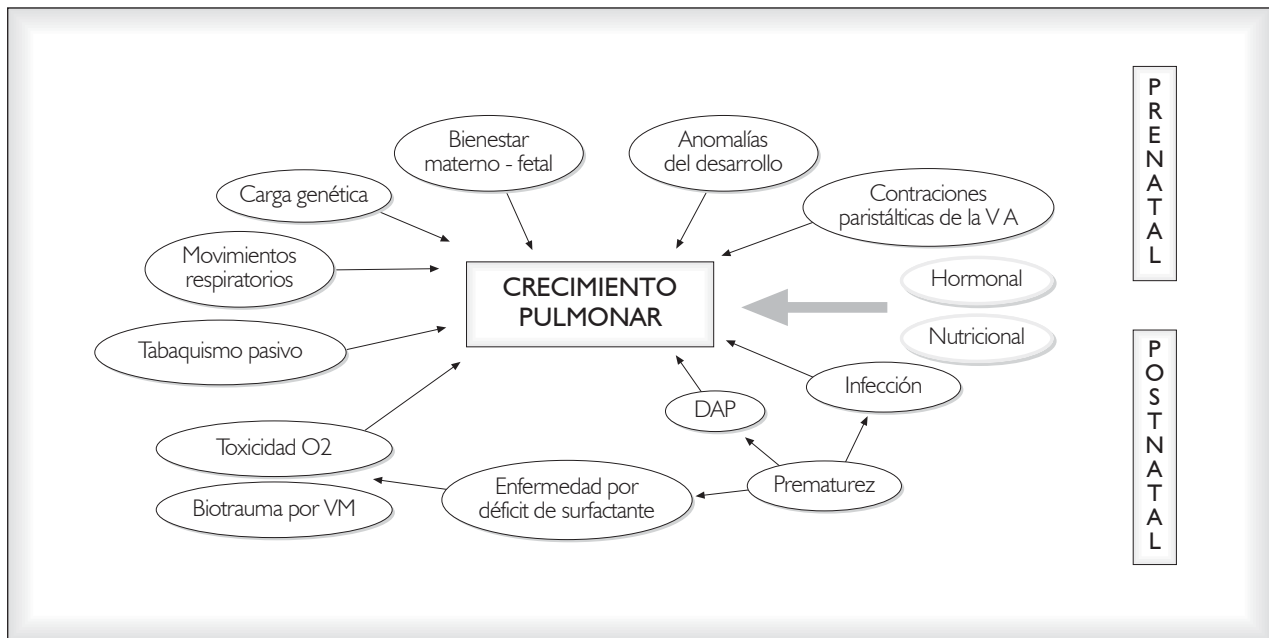
El volumen corriente de un RN de término es 6-8 mL/Kg. y el volumen minuto es cercano a 0.6 litros. El espacio muerto anatómico se aproxima a la mitad del volumen corriente, lo que se traduce en una ventilación alveolar de 0,3 l/min. El consumo de oxígeno está en el rango de 20-30 mL/min.^(10,12).

Tabla 2.- Algunos factores de crecimiento (FC) y su rol en el desarrollo pulmonar.

FACTOR	ROL
FC transformante β	1,2
FC epidérmico	2,0
FC de keratinocitos	2,0
FC de fibroblastos	2,3
Proteína morfogenética ósea	2,5
FC derivado de plaquetas	3,0
Factor estimulante de colonias macrófago-granulocito	4,7
FC del endotelio vascular	5,0
FC insulino-símil	6,0

Rol más importante de algunos FC sobre el desarrollo pulmonar embrionario y postnatal. 1 = Producción de matriz extracelular; 2 = Ramificación, crecimiento y diferenciación del epitelio de la vía aérea; 3 = Desarrollo alveolar; 4 = Diferenciación de los macrófagos; 5 = Neovascularización; 6 = Ramificación temprana del epitelio de la vía aérea; 7 = Catabolismo del surfactante.

Figura 2.- Factores pre y postnatales que influyen sobre el desarrollo pulmonar



Los factores nutricionales y hormonales actúan tanto en el período prenatal como en el postnatal. El factor infección también puede actuar de modo prenatal. adaptado de ref. 2 (DAP: diiuctus arterioso persistente. O₂: oxígeno. VA: vía área. VM: ventilación mecánica).

ÍNDICE PESO PULMONAR/PESO CORPORAL

La evaluación del desarrollo pulmonar es un componente muy importante en el caso de una autopsia perinatal. Uno de los elementos a considerar es el índice peso pulmonar/peso corporal. Se han publicado recientemente valores de referencia en población de Estados Unidos⁽¹³⁾.

Este índice permanece más o menos estable entre las 17-27 semanas, con una media cercana a 3%, para disminuir a medida que la gestación progresa, siendo la media en RN de término 1,79%. Puede resultar útil la comparación con el percentil 10 en caso de sospecha de hipoplasia pulmonar. Este valor es cercano a 2.2% entre las 16-23 semanas, 2.59% entre las 24-27 semanas, 2.27% entre las 28-36 semanas y 1.24% entre las 37-41 semanas. La comparación con el percentil 10 puede detectar grados más leves de hipoplasia pulmonar que los tradicionales valores propuestos por Wigglesworth⁽¹⁴⁾ en 1981, de 1.2% como el límite inferior de la normalidad para RNPT de más de 28 semanas y de 1.5% para los menores de esa edad gestacional.

CONTROL GENÉTICO DEL DESARROLLO PULMONAR

El desarrollo pulmonar constituye un proceso altamente organizado, en el cual las interacciones del mesénquima con el epitelio controlan y coordinan la expresión temporal y espacial de múltiples factores regulatorios, los que son necesarios para la adecuada formación y crecimiento del

pulmón. Diversos factores tanto endógenos como exógenos pueden alterar este delicado equilibrio, lo que conduce a desordenes en el crecimiento, maduración o función de los tejidos en formación⁽¹⁵⁾. Para cada una de las etapas del desarrollo pulmonar, se han identificado una serie de factores controladores, principalmente factores de transcripción y de crecimiento (junto a sus respectivos receptores), moléculas de la matriz extracelular, integrinas y moléculas de adhesión intercelular, entre otras. En su conjunto, estos factores interactúan a lo largo del eje proximal-distal del sistema respiratorio, influenciando localmente múltiples genes, que en definitiva controlan el modelamiento del endodermo y la morfogénesis de las ramificaciones pulmonares, la asimetría derecha-izquierda, la vascularización y la respuesta a las fuerzas mecánicas^(2,16).

Los factores de crecimiento (FC) son proteínas difusibles que actúan a corta distancia desde su sitio de producción, induciendo variadas actividades celulares por medio de intrincadas señales bioquímicas. No solo promueven la proliferación celular, sino también son importantes mediadores de interacciones titulares, tanto durante la embriogénesis pulmonar así como también en la vida postnatal. En la organogénesis, estas moléculas proveen información para las adecuadas respuestas de retroalimentación entre las diferentes capas germinales. Los FC definen los centros de señales celulares que controlan el comportamiento de las células vecinas, al formar gradientes en una estructura en desarrollo. En el pulmón en desarrollo, los FC definen patrones de

Tabla 3.- Etapas del desarrollo pulmonar en que se generan ciertas malformaciones congénitas, asociadas a desarrollo pulmonar anómalo.

1. Embrionario
Agnesia pulmonar, laríngea o traqueal
Estenosis laríngea o traqueal
Traqueomalacia y broncomalacia
Malformaciones bronquiales
Pulmón en herradura
Malformaciones arterio-venosas
Quistes pulmonares congénitos (incluye Q. broncogénico)
Fístula traqueoesofágica
2. Pseudoglandular
Malformación adenomatoídea quística
Hipoplasia pulmonar
Quistes pulmonares
Linfangectasia pulmonar congénita
Hernia diafragmática congénita
Secuestro pulmonar
3. Canalicular
Hipoplasia pulmonar
Displasia acinar
4. Sacular-alveolar
Hipoplasia pulmonar
Displasia acinar
Displasia alveolo-capilar

ramificación y controlan el tamaño de la VA y el destino celular, entre otras funciones. En general, los FC que ejercen su señal mediados por receptores del tipo tirosina-kinasa promueven la diferenciación y multiplicación celular (ej. FC de fibroblastos, FC epidérmico, FC vascular endotelial, FC derivado de las plaquetas). Se oponen a estos efectos los FC que actúan a través de receptores del tipo serina-treonina kinasa (ej. FC transformante 1, proteína morfogenética ósea 4). Estas señales logran un delicado equilibrio cuando el pulmón ya está desarrollado, de modo de preservar las actividades celulares y la estructura y función pulmonar⁽¹⁷⁾. La tabla 2 incluye algunos FC y su función en diferentes etapas del desarrollo⁽¹⁵⁻²²⁾.

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE EL DESARROLLO PULMONAR

Para que exista un normal desarrollo pulmonar, es fundamental la presencia de movimientos respiratorios fetales (MRF), un adecuado espacio intratorácico, fluido intra y extrapulmonar en volumen suficiente y una adecuada irrigación. La salud materna en aspectos tales como nutrición, factores endocrinos,

consumo de tabaco y morbilidades -tanto relacionadas con el embarazo (diabetes gestacional, síndrome hipertensivo) como no relacionadas con él- también influyen sobre el desarrollo del feto (figura 2).

Anomalías del desarrollo

En cualquiera de las etapas del desarrollo pulmonar descritas, pueden ocurrir anormalidades debidas a factores materno-fetales (ej. oligohidramnios), genéticos (ej. déficit de proteína B del surfactante) o anomalías del desarrollo. La tabla 3 ilustra algunas de estas condiciones, según la etapa en que ocurren^(2,3). La tabla 4 enumera los factores que influyen de modo adverso en el desarrollo pulmonar, tanto en el período prenatal como postnatal^(23,24).

Respiración fetal y fluido pulmonar

El fluido pulmonar es producido por las células epiteliales del pulmón, sobre todo por aquellas de la VA distal y fluye hacia el líquido amniótico (LA) o es deglutido. Este fluido es pobre en proteínas y bicarbonato y rico en cloro; su velocidad de producción aumenta a medida que la gestación progresa. Su presencia en la VA establece una ligera presión positiva con respecto a la existente en el LA y previene el colapso. Hacia el final de la gestación la vía aérea del feto contiene aproximadamente 40 ml, de rápido recambio. Es el balance entre la producción y el drenaje lo que parece crucial en el desarrollo del pulmón^(3,25).

Se han detectado MRF desde las 11 semanas y hacia el final de la gestación están presentes durante la tercera parte del tiempo, aumentando en los períodos de actividad fetal, siendo el diafragma el principal músculo involucrado. Existe un ritmo circadiano de los MRF, con disminución de ellos en las horas previas a la medianoche y aumento entre las 4 y 7 AM. Los MRF aumentan tras la alimentación materna (hiperglicemia), al igual que en situaciones de hipercapnia, acidosis, aumento de la temperatura y ante administración de indometacina, cafeína y teofilina. Una depresión en los MRF se observa en condiciones de hipoxia (depresor global de la actividad fetal), hipoglicemia, infección intrauterina o consumo materno de tabaco, alcohol o sedantes como el diazepam y la morfina⁽³⁾. Los MRF son fundamentales porque permiten mantener un adecuado volumen pulmonar. En los períodos de apnea, la faringe está colapsada y la laringe ofrece resistencia a la salida del líquido, con mantención de la gradiente de presión. En la fase inspiratoria, la VA superior se dilata y el diafragma se contrae, permitiendo la entrada del líquido, lo que contribuye a la expansión pulmonar⁽²⁶⁾.

Hacia el final de la gestación, el volumen del fluido pulmonar y su velocidad de producción disminuyen. Estos cambios ocurren en una etapa del desarrollo pulmonar en que se

Tabla 4.- Factores que afectan de modo adverso el desarrollo pulmonar.

I. Prenatal
A.- Reducción del espacio intratorácico: Alteraciones del diafragma: ☐ Agenesia diafragmática ☐ Hernia posterolateral o de Bochdaleck ☐ Hernia anterior o de Morgagni ☐ Eventración Malformación adenomatoídea quística: ☐ Tipo 0: displasia acinar ☐ Tipo I: múltiples quistes grandes o uno dominante ☐ Tipo II: múltiples quistes pequeños ☐ Tipo III: masa sólida ☐ Tipo IV: quistes periféricos Secuestro pulmonar: ☐ Intralobar ☐ Extralobar Enfisema lobar congénito Derrame pleural: ☐ Idiopático ☐ Quilotórax ☐ Asociado con anomalías cromosómicas, cardiopatía congénita, hernia diafragmática congénita. ☐ Hidrops generalizado: inmunológico y no inmunológico Desórdenes esqueléticos: ☐ Distrofia asfixiante torácica (Síndrome de Jeune) ☐ Síndrome de Ellis and van Creveld ☐ Síndrome de Saldino y Noonan (Síndrome de costillas cortas tipo I) ☐ Síndrome de Majewski (Síndrome de costillas cortas tipo II) ☐ Displasia diastrófica ☐ Dwarfismo tanatofórico ☐ Osteogénesis imperfecta ☐ Acondrogénesis ☐ Hipofofosfatasa ☐ Displasia campomélica ☐ Síndrome de Jarcho-Levine Disminución de los movimientos respiratorios fetales: ☐ Anomalías neurológicas: Síndrome de Werdnig-Hoffmann, distrofias musculares congénitas ☐ Defectos de la pared abdominal anterior: onfalocele, gastrosquisis ☐ Drogas: tabaco
B.- Reducción del volumen de líquido amniótico: (oligohidroamnios)
☐ Producción disminuida: nefropatías (ej. Potter) ☐ Pérdida de líquido amniótico (rotura prematura de membranas) ☐ Procedimientos invasivos: amniocentesis
II. Postnatal
Prematurez Drogas: ☐ Humo de tabaco ambiental ☐ Corticoides

incrementa la expresión en el epitelio de los canales de sodio y la bomba sodio-potasio ATPasa. Estos cambios en el transporte de iones en las células epiteliales pulmonares en la gestación tardía, reflejan el cambio desde un patrón de secreción de cloro a uno de absorción de sodio cerca del nacimiento, preparando así al pulmón para su adaptación postnatal⁽²⁷⁾.

Contracciones peristálticas

Estudios en animales han destacado la importancia de las contracciones peristálticas espontáneas que ocurren en la VA⁽²¹⁾. Estas ondas peristálticas se originan en la tráquea y se propagan por el árbol bronquial, con lo que impulsan el líquido pulmonar hacia distal. Al relajarse los túbulos, el flujo se revierte. En pulmones fetales de cerdos en etapas pseudoglandular y canalicular, la frecuencia es de 2-3/min, mientras que en pulmones de conejo en etapa sacular es de 10-12/min. La presión intraluminal medida en la tráquea del feto de conejo es 2.3 cmH₂O. Es muy probable que la expansión de los brotes más periféricos se vea favorecida por este fenómeno, al facilitar su crecimiento hacia el mesénquima circundante⁽²⁸⁾.

Corticoides

La administración prenatal de corticoides acelera el crecimiento pulmonar por variados mecanismos. Entre ellos, favorecen la maduración del pulmón con incremento en la densidad volumétrica de los espacios aéreos junto con un aumento en la maduración del epitelio pulmonar. Se promueve un adelgazamiento precoz de la doble asa capilar durante las etapas sacular y alveolar, pero disminuye el número final de septos secundarios y con ello el número final de alvéolos. Los neumocitos tipo II aumentan en número, además de desarrollarse funcionalmente, con aumento en los niveles de ARN mensajero para las proteínas del surfactante. Otros efectos incluyen el aumento en la transcripción de genes responsables del crecimiento y la maduración, además del incremento en los niveles de enzimas antioxidantes. Administrados en forma postnatal, los corticoides aceleran la maduración del tejido pulmonar en desarrollo, acortando el tiempo en el que se encuentra presente la doble asa capilar que es vital para el desarrollo de los septos secundarios. De este modo, se acorta la septación y se limita el número total de alvéolos que pueden desarrollarse⁽²⁹⁾.

Por otra parte, los corticoides antenatales (CA), cuando hay amenaza de parto prematuro, van a afectar la mecánica respiratoria. Un estudio prospectivo reciente⁽³⁰⁾ comparó la compliance del sistema respiratorio (Cr_s) de RNPT (< 32 semanas de gestación, < 3 días de vida, previo a administrar surfactante si se requería) que recibieron los CA más de una

semana antes de nacer, con aquellos que los recibieron 1-7 días antes del parto.

La Crs se midió con la técnica de oclusión en respiración única, con 28 pacientes en cada grupo. Los niños nacidos después de una semana de administrados los CA tuvieron valores significativamente menores de Crs, tanto en el valor absoluto como al normalizar por peso, al comparar con aquellos que nacieron entre 1-7 días después de administrado el medicamento (1.52 mL/cmH₂O versus 2.12 mL/cmH₂O y 0.98 mL/cmH₂O/Kg versus 1.41 mL/cmH₂O/Kg). Los autores especulan que la menor Crs puede reflejar la disipación del efecto benéfico sobre la función pulmonar de los CA cuando el parto ocurre después de 7 días de recibida la terapia.

Nutrición

La malnutrición fetal parece disminuir los volúmenes pulmonares pero no la maduración de las vías aéreas. Estudios en animales muestran que la disminución en la nutrición fetal altera el proceso de desarrollo de los septos secundarios, con disminución del área de intercambio, sin afectarse el tamaño final del alveolo⁽²⁾. Se postula que ocurre menor depósito de elastina en las fases sacular y alveolar. Este hecho, sumado a que en el lactante desnutrido existe menos masa muscular, aumenta la tendencia al colapso bronquiolar durante las infecciones respiratorias. Estudios realizados en adultos, hijos de madres que sufrieron hambruna en el período 1944-1945, realzan la importancia de la adecuada nutrición intrauterina sobre el desarrollo pulmonar. Aquellos sujetos expuestos a malnutrición materna durante el segundo o tercer trimestre de la gestación tenían una incidencia mayor de enfermedades obstructivas de la VA en la adultez, sin alteración en el nivel de Ig E ni en las pruebas de función pulmonar⁽³¹⁾.

CONCLUSIONES

El desarrollo pulmonar es un proceso altamente coordinado y complejo, sobre el que aun falta mucho por conocer. En el ser humano, este proceso es especialmente intrincado, al nacer con solo una parte de los alvéolos que se tendrán en la vida adulta, ya que el desarrollo alveolar es fundamentalmente postnatal. Los avances futuros quizás nos entreguen herramientas concretas para poder ayudar a los RN aquejados de displasia broncopulmonar o de otras condiciones congénitas en que se alteró el normal desarrollo pulmonar⁽³²⁾.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al Dr. Luis E. Vega-Briceño por sus consejos y constante aliento para la confección de este artículo.

REFERENCIAS

1. Bush A. Update in pediatric lung disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 686-95.
2. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: 69-74.
3. Kotecha S. Lung growth for beginners. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 308-13.
4. Hislop A. Airway and blood vessel interaction during lung development. *J Anat* 2002; 201: 325-34.
5. Hislop A. Developmental biology of the pulmonary circulation. *Pediatr Respir Rev* 2005; 6: 35-43.
6. Hall S., Hislop A., Pierce C., Haworth S. Prenatal origins of human intrapulmonary arteries: formation and smooth muscle maturation. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2000; 23: 194-203.
7. Hall S., Hislop A., Haworth S. Origin, differentiation and maturation of human pulmonary veins. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2002; 26: 333-40.
8. Hislop A., Pierce C. Growth of the vascular tree. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 321-27.
9. Sánchez I. Desarrollo del aparato respiratorio y diferencias anatómicas y funcionales entre el lactante y el adulto. *Pediatría al Día* 2001; 17: 251-4.
10. Pregnancy, neonates and children. En: Lumb AB, ed. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 5ª ed. Edinburgo, Butterworth Heinemann, 2000.
11. Hulskamp G., Pillow J., Dinger J., Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: functional residual capacity. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 1-22.
12. Tapia J., Toso P., Bancalari E. Enfermedades respiratorias del recién nacido. En: Sánchez I., Prado F., ed. *Enfoque Clínico de las Enfermedades Respiratorias del Niño*. Ediciones Universidad Católica de Chile, 2007.
13. De Paape M., Friedman R., Gundogan F., Pinar H. Postmortem lung weight/body weight standards for term and preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 445-8.
14. Wigglesworth J., Desai R. Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. *Arch Dis Child* 1981; 56: 601-5.
15. Roth-Kleiner M., Post M. Genetic control of lung development. *Biol Neonate* 2003; 84: 83-8.
16. Copland I., Post M. Lung development and fetal lung growth. *Pediatr Respir Rev* 2004; 5 (Suppl A): S259-S264.
17. Desai T., Cardoso W. Growth factors in lung development and disease: friends or foe? *Respir Res* 2002; 3: 2. Epub 2001 Oct 9.
18. Ware L., Matthay M. Keratinocyte and hepatocyte growth factors in the lung: roles in lung development, inflammation, and repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L924-L940.
19. Bartram U., Speer C. The role of transforming growth factor β in lung development and disease. *Chest* 2004; 125: 754-65.
20. Naito M. Macrophage differentiation and function in health and disease. *Pathol Int* 2008; 58: 143-55.
21. Le Souëf P. Growth and development of the lung. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 127-31.
22. Roth-Kleiner M., Post M. Similarities and dissimilarities of branching and septation during lung development. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 113-34.
23. Greenough A. Factors adversely affecting lung growth. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 314-20.
24. Girosi D., Bellodi S., Sabatini F., Rossi G. The lung and the gut: common origins, close links. *Pediatr Respir Rev* 2006; 7S: S235-S239.
25. Wilson S., Olven R., Walters D. Developmental regulation of luminal lung fluid and electrolyte transport. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 159: 247-55.
26. Miller A., Hooper S., Harding R. Role of fetal breathing movements in control of fetal lung distension. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2711-17.
27. Bland R. Loss of liquid from the lung lumen in labor: more than a simple "squeeze". *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L602-5.
28. Chittney J., Miserocchi G., Sparrow M. Spontaneous peristaltic airway contractions propel lung liquid through the bronchial tree of intact and fetal lung explants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 11-18.
29. Gibson A. Perinatal corticosteroids and the developing lung. *Pediatr Respir Rev* 2002; 3: 70-76.
30. McEvoy C., Schilling D., Spitalo P., Peters D., O'Malley J., Durand M. Decreased respiratory compliance in infants less than or equal to 32 weeks' gestation, delivered more than 7 days after antenatal steroid therapy. *Pediatrics* 2008; 121: e1032-e1038.
31. Lopoahaa C., Roseboom T., Osmond C., et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax* 2000; 55: 555-61.
32. American Thoracic Society Documents. Mechanisms and limits of induced postnatal lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 319-43.