

11249 /



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION

DIVISION DE FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS AL USO

FACULTAD DE MEDICINA

U. N. A. M.

DE DIURETICOS EN PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Yolanda Abraham Gomez



DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN:
NEONATOLOGIA

P R E S E N T A :

YOLANDA ABRAHAM GOMEZ

TUTOR:

DRA. GRACIELA HERNANDEZ PELAEZ.

Graciela Hernandez Pelaez



INPer

México, D. F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

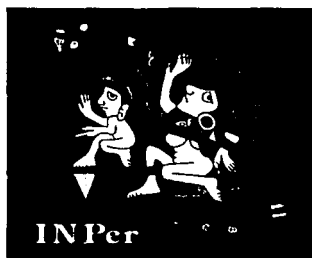
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
FALLA
DE
ORIGEN**

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA
DE MÉXICO



INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGIA

FRECUENCIA DE REACCIONES
ADVERSAS CON EL USO DE
DIURETICOS EN LOS PACIENTES
CON DISPLASIA
BRONCOPULMONAR

PRESENTA
DRA. YOLANDA ABRAHAM GÓMEZ

ASESOR
DRA. GRACIELA HERNÁNDEZ PELAEZ

AGRADECIMIENTOS

A Dios por oportunidad de vivir y el privilegio de ser feliz.

A mis padres por su ejemplo de amor y impulso diario.

A Omar por compartir todos los momentos de mi vida.

Al Instituto y maestros, en especial a la Doctora Hernández por su apoyo incondicional y enseñanzas.

A los bebés por permitir aprender de ellos.

A mis hermanas y amigos por ayudarme a hacer de la vida la mejor oportunidad de felicidad.

INDICE

CAPITULO I

Resumen.....	1
1.-Antecedentes bibliográficos	3
2.-Clasificación de la Displasia Broncopulmonar.....	6
2.1.-Northway.....	6
2.1.-Weinstein.....	7
2.1.-Toce.....	8
3.-Tratamiento.....	11
3.1.-Furosemide.....	11
3.1.1.-Reacciones adversas.....	12
3.2.-Hidroclorotiazida.....	15
3.2.1.-Reacciones adversas.....	17
3.3.-Espironolactona.....	18
3.3.1.-Reacciones adversas.....	19

CAPITULO II.

Definición de variables Independientes.....	20
---------------------------------------------	----

CAPITULO III.

1.-Justificación.....	24
2.-Objetivos.....	24

CAPITULO IV.

1.-Diseño del estudio	25
2.-Material y métodos	
2.1.-Universo.....	25
2.2.-Unidades de Observación.....	25
2.3.-Método de muestreo.....	25
2.4.-Tamaño de muestra.....	26
3.-Criterios de inclusión y exclusión.....	26
4.-Metodología.....	29
5.-Aspectos éticos.....	29

CAPITULO VI.

1.-Resultados.....	30
2.-Análisis.....	35
3.-Conclusiones.....	38

CAPITULO VII

- 1.-Anexos**
- 2.-Bibliografía**

CAPITULO I

RESUMEN

Ante la necesidad de brindar un tratamiento específico para el edema pulmonar que presentan los pacientes que desarrollan displasia broncopulmonar, surge la indicación, los cuales aseguran solos en combinación, mejorar la dinámica pulmonar, en razón de favorecer el incremento de la complianza a nivel pulmonar disminución de las resistencias pulmonares y mejoramiento del trabajo respiratorio, misma situación que se traduce en un incremento de la sobrevida de los pacientes con displasia broncopulmonar y disminuye las demandas de oxígeno a corto plazo; sin embargo en atención a los efectos adversos que se han estudiado, en relación al uso de cada uno de los diuréticos, como:

***Furosemide:** diurético de asa, que puede dar hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipercalciuria, alteraciones del tipo de ototoxicidad, nefrocalcinosis, colecistitis, y osteopenia del prematuro.

***Hidroclorotiazida:** diurético sintético inhibidor de la anhidrasa carbónica, que puede dar debilidad, fatiga, parestesias, hipopotasemia, alcalosis metabólica, alteración de la tolerancia a los carbohidratos, del tipo de glucosuria e hiperglicemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, hiponatremia y otras alteraciones como erupciones cutáneas. Siendo aun mas raro la presentación de anemia hemolítica, trombocitopenia, pancreatitis aguda e ictericia colestásica.

***Espironolactona:** diurético ahorrador de potasio, que puede ocasionar hiperpopotasemia, acidosis metabólica, hiperclorémia, alteraciones

gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea, anorexia; alteraciones neurológicas como cefalea, confusión y coma. Además se ha descrito el desarrollo de ginecomastia.

Por lo anterior buscamos determinar la frecuencia y el tipo de reacciones adversas que presentan los pacientes con displasia broncopulmonar durante su terapia con diuréticos en monoterapia o bien en combinación. Se realizó la revisión de la evolución clínica apoyada en los estudios de laboratorio y gabinete que las respalda para poder llegar al conocimiento del comportamiento en la población de la Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Perinatología y poder con ello plantear un plan de seguimiento y monitorización durante el tratamiento con diuréticos.

FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Qué tan frecuente se presentan las reacciones adversas por el uso de diuréticos para el manejo de pacientes con Displasia Broncopulmonar?

¿Cuáles son las diferentes reacciones adversas de los diuréticos usados en el manejo de la displasia broncopulmonar?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué tan frecuente y que tipo de reacciones adversas se presentan en los pacientes con Displasia Broncopulmonar con el uso de diuréticos como parte de su tratamiento?

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

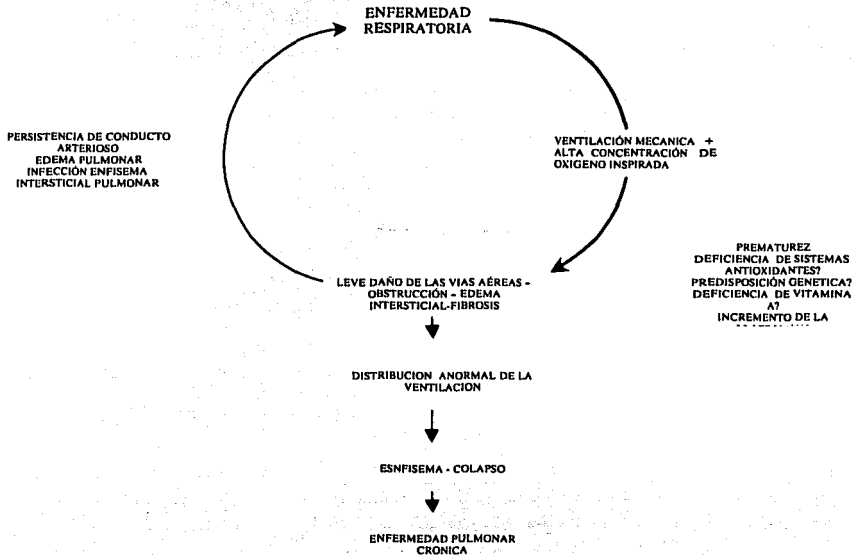
La displasia broncopulmonar fue descrita por Northway, Rosan y Porter en 1967 ¹ describiendo los cambios clínicos, radiográficos y patológicos que

ocurren en los pulmones de los recién nacidos después de ventilación mecánica prolongada. Aproximadamente del 15-38%¹ de los recién nacidos con peso menor de 1500 g al nacer requieren de ventilación mecánica a causa de enfermedad de membrana hialina y/o neumonía y desarrollan displasia broncopulmonar. Con el incremento del número de recién nacidos pretérmino que sobreviven a la ventilación mecánica, la displasia broncopulmonar llega a ser una de las secuelas más frecuentes del periodo neonatal; esta condición representa una causa frecuente de hospitalización prolongada con serios problemas psico-sociales y consecuencias económicas deletéreas en la familia. Los criterios de diagnóstico usualmente incluyen placas radiográficas anormales, dependencia al oxígeno, dificultad respiratoria clínica por más de 28 días en los recién nacidos, quienes requieren ventilación mecánica durante la primer semana de vida.¹ Estos recién nacidos tienen una función pulmonar anormal que incluye un incremento en la frecuencia respiratoria, en la resistencia de las vías aéreas y del volumen intratorácico, disminución de la distensibilidad pulmonar, del flujo espiratorio máximo y de la capacidad residual funcional, un anormal intercambio de gases, elevación en el consumo de oxígeno y un incremento del trabajo respiratorio^{1,2,3} Esta condición se traduce finalmente en grados variables de hipoxemia e hipercapnia, además demanda en los pacientes requerimientos suplementarios de oxígeno para mantener la PAO_2 por encima de los 50 mmHg. Los incrementos y la duración de la terapia con oxígeno depende de la severidad del daño pulmonar. La hipoxemia esta dada por una combinación anormal entre la ventilación y la perfusión con la consecuente hipoventilación a nivel alveolar y cortocircuitos funcionales de derecha a izquierda.¹ El incremento de la $PaCO_2$ es secundario a hipoventilación alveolar con lo que se incrementa el

gradiente arterio-alveolar, con alteración en la ventilación-perfusión e incremento del espacio muerto alveolar.¹ La hipercarbica crónica resulta en un incremento en la concentración de bicarbonato sérico que tiende a compensar la acidosis respiratoria^{3,4,5}; el incremento de radicales libres puede incrementarse con el uso de diuréticos que son frecuentemente indicados en los pacientes con displasia broncopulmonar.⁷ Las consecuencias en la mala función pulmonar se presenta en forma secundaria a obstrucción de las vías aéreas, fibrosis, enfisema, áreas de colapso pulmonar, condiciones fisiopatológicas que acompañan a la displasia broncopulmonar.

Una frecuente complicación de la displasia broncopulmonar es el edema pulmonar a nivel intersticial e intraalveolar.¹ Los factores implicados sobre este edema incluyen un incremento en la permeabilidad capilar y de la presión vascular pulmonar, disminución de la presión oncótica, disfunción del ventrículo izquierdo, drenaje linfático anormal y un incremento de los niveles de las hormonas antidiuréticas.¹ El edema pulmonar causa disminución de la distensibilidad dinámica, incremento de la resistencia de vías aéreas y un inapropiado intercambio de gases. Siendo directamente afectadas por la concentración de oxígeno en el pulmón, así como la duración de exposición al mismo, traduciendo su efecto en alteraciones funcionales. Este mismo concepto fue reafirmado por Edwards y cols. quienes encontraron la presencia de displasia originada ante la concentración a la fracción inspirada de oxígeno, lo provoca cambios morfológicos a nivel pulmonar relacionando este cambio como edema intersticial y endotelial; lo que lleva a la destrucción de las células alveolares tipo I. Después de la exposición del oxígeno al 100% ocurre una hiperplasia de las células epiteliales alveolares tipo II, con el consecuente incremento de la celularidad por macrófagos y fibroblastos. A

nivel bronquial los cambios se relacionan con necrosis de la mucosa, metaplasia y proliferación del epitelio bronquial, edema peribronquiolar y obstrucción.^{1, 2} El daño de la displasia broncopulmonar se encuentra relacionada a la exposición directa a la concentración de oxígeno y a la duración de la ventilación mecánica con intubación endotraqueal.



Se establece con ello que la citotoxicidad del oxígeno sobre el parénquima pulmonar se encuentra relacionado con la formación de radicales altamente reactivos, tales como aniones de superóxido, radicales oxidrilo, el oxígeno simple y peróxidos. El efecto de estos metabolitos del oxígeno son neutralizados por sistemas de enzimas endógenas como la dismutasa de superoxidasa, la peroxidasa de glutamato y catalasas.⁷

Frank y cols.¹ demuestran que en el plasma de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria presentan una disminución en la activación de los sistemas enzimáticos de protección; situación que los hace más susceptibles a daño pulmonar por oxígeno.

CLASIFICACIÓN

Para poder llegar al diagnóstico de Displasia broncopulmonar se siguen criterios clínicos y paraclínicos bien definidos que nos permiten establecer la severidad del daño pulmonar; existiendo para ello varias clasificaciones:

1) Descripción radiográfica de Northway .¹

- | | |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GRADO I | -Imágenes reticulonodulares finas bilaterales.
-Elevación de los hemidiafragamas (por atelectasias).
-Broncograma aéreo. |
| GRADO II | -Opacificación densa de ambos pulmones
-Borra la silueta cardiaca. |
| GRADO III | -Cambios quísticos
-Hipereraeación pulmonar
-Burbujas que se colapsan a la inspiración. |
| GRADO IV | -Líneas estriadas irradiadas desde el hilio.
-Hipereraeación difusa
-Panal de abeja
-Atelectasias
-Cor pulmonare |

2) Descripción radiográfica de Weinstein ¹

GRADO I:

Infiltrado fino, tenue no bien definido, dando una apariencia nebulosa o despulida al pulmón.

GRADO II:

Infiltrado retículo lineal fino, de localización principalmente central.

GRADO III:

Infiltrado retículo lineal más grueso, puede extenderse a la periferia: puede haber confluencia central.

GRADO IV:

Quistes muy pequeños , además de los cambios de grado 3.

GRADO V:

Áreas opacas y áreas quísticas de aproximadamente el mismo volumen (los quistes son mayores que en el grado 4).

GRADO VI:

Áreas quísticas mayores que las áreas opacas: el pulmón tiene apariencia burbujeante.

3) Clasificación de severidad de la Displasia Broncopulmonar modificada de Toce:

PARAMETRO	LEVE	MODERADA	SEVERA
Frecuencia respiratoria (respiraciones por min)	40 - 60	61 - 80	Mayor de 80
Silverman Andersen	0 - 3	4 - 6	Mayor de 6
Cuadros de sibilancias	No	Menos de uno por día	Al menos uno al día

(en la semana previa)			
FiO ₂ para una PaO ₂ mayor de 50 torr (litros por minuto)	0.22 - 0.30 (menor o igual a 1)	0.31 - 0.50 (1 - 3)	Mayor de 0.50 o VIM (mayor o igual a 3)
PaCO ₃ (torr)	46 - 55	56 - 70	Mayor de 70
Ganancia ponderal (g / día)	15 - 24	5 - 14	Menor de 5
Clasificación radiológica de Northway (o de Weinstein)	Grado I ó II (1 - 3)	Grado III (4 - 5)	Grado IV (6)

TRATAMIENTO EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La estrategia de atención a los pacientes con displasia broncopulmonar en forma temprana se asocia al tratamiento del edema pulmonar a nivel intersticial y alveolar por lo que se utiliza en forma sistemática diuréticos.

FISIOPATOLOGIA

El mantenimiento adecuado de la homeostasis en el recién nacido está limitada por la capacidad de concentrar la orina como resultado de la reabsorción de agua a nivel tubular renal.

En los recién nacidos la osmolaridad urinaria puede variar entre 700-800mOsm/L con 1200 -1400 mOsm/L en el adulto.

En los recién nacidos de término se muestra un balance positivo de sodio, en contraste con los recién nacidos de pretérmino en donde la fracción de sodio

excretada es más alta. Esto predispone a que el recién nacido de pretérmino presente anomalías con mayor frecuencia al usar diuréticos.

La función renal establece un rol de homeostasis ácido básica implicando una reabsorción a nivel del túbulo proximal del bicarbonato impidiendo su excreción por el tubo colector; estas dos funciones predisponen a la formación de acidosis metabólica.

Los diuréticos son clasificados de acuerdo al sitio de acción; esto se correlaciona con la eficacia terapéutica asociada a la farmacocinética y al metabolismo con la edad. Estas drogas actúan por interferencia con la reabsorción de líquidos y de iones en los túbulos de la nefrona.

En el túbulo proximal el sodio se absorbe activamente con el agua dando como resultado la absorción del 70% del volumen filtrado.

La concentración de sodio intracelular se mantiene en límites estables por el sodio potasio y ATPasa por la membrana basal. Los diuréticos son usados para el tratamiento de una gran variedad de patologías en el recién nacido.

Las nefronas son formadas anatómicamente aproximadamente a las 34 semanas de gestación.

Hay un gradiente de hidrogeniones por la luz celular lo que mantiene la anhidrasa carbónica. El exceso de protones en el fluido luminal es un buffer para el filtrado de bicarbonato. La formación intracelular de protones es particularmente producida por la acción de la anhidrasa carbónica intracelular combinando el CO_2 con H_2O formando H^+ y HCO_3^- a nivel de las células tubulares; esto se traduce con la formación de bicarbonato mediante una pobre filtración con menos ganancia de protones. En general los diuréticos inhiben el transporte de iones a nivel del túbulo proximal con un inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Entre los diuréticos utilizados en el tratamiento de los pacientes con Displasia Broncopulmonar mencionamos:

FUROSEMIDE

El furosemide, conocido ampliamente como diurético de asa, es una de los medicamentos más ampliamente utilizado en los recién nacidos, con efectos potentes sobre la función renal y sobre el pulmón.

Mecanismos de acción

Este diurético inhibe el transporte del NaCl en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. El efecto ha sido localizado en el sitio de transporte en la membrana laminar y es probable que corresponda a un mecanismo acoplado de entrada para el Cl y posiblemente potasio. Existe un sistema de transporte acoplado para el NaCl que es manejada por una bomba que depende de Na, K, ATPasa en la membrana basolateral. Este tipo de diuréticos de asa reducen la reabsorción de ambos iones, Na y Cl y disminuyen el potencial positivo normal del lumen a través del túbulo.^{1,2}

Se considera que la rama gruesa ascendente desempeña un papel importante en el manejo de los cationes divalentes. La inhibición del transporte activo de Na Cl produce un incremento asociado en la excreción de Mg²⁺ y de Ca²⁺, tal vez debido a la disminución en el potencial positivo a lo largo del túbulo. El uso crónico de los agentes de asa se ha asociado con pérdidas de Mg y con hipomagnesemia grave.¹

Específicamente sobre el pulmón el furosemide actúa con efectos vasoactivos, causando un incremento de la capacitancia venosa, incrementos de la presión oncótica, disminución del flujo de filtración de la microvasculatura a nivel pulmonar e incrementa el flujo linfático. El resultado final de estas acciones es

disminuir el fluido de filtración a nivel del intersticio pulmonar. El furosemide puede mostrar una disminución de la vasopresina, y hormona antidiurética, situación que frecuentemente se presentan en los pacientes con displasia broncopulmonar.¹ El efecto del furosemide puede ser mediado por las prostaglandinas y por el sistema de renina angiotensina aldosterona.¹

El furosemide utilizado específicamente para la displasia broncopulmonar puede mostrar a corto plazo efectos sobre el mejoramiento de función pulmonar, con dosis de 1mg/kg/dosis .⁴ En los neonatos la acción del furosemide intravenosa ocurre en los primeros 5 minutos, con pico máximo de acción de 20 a 60 minutos y la vida media del medicamento es de aproximadamente 2 horas. La biodisponibilidad del furosemide vía oral es de menos del 20%.¹ La vida media de los diuréticos de asa se prolonga en los pacientes de muy bajo peso.^{1,2,3,4} En una de las series se afirma que el furosemide tiene una vida media de más de 24 horas en los pacientes de menos de 31 semanas de gestación y disminuye a 12 horas en la mayoría de los recién nacidos de 33 semanas y a 4 horas en los pacientes de término.²⁴

Mirochihnik M. Y cols. confirman mediante un estudio comparativo las concentraciones máximas de furosemide en plasma usando 1mg/kg/dosis intravenoso cada 12 horas (recién nacido de término $13.8\text{-}23.1\text{ng/ml}$ y en recién nacido pretérmino de $6.0\text{-}30.1\text{ng/ml}$) y usando 2mg/kg enterales lograron (recién nacido de término $6.5\text{-}20.0\text{mg/ml}$ y en recién nacido pretérmino $2.0\text{-}29.5\text{mg/ml}$).²⁴ Así se concluye que la dosis enteral de 2mg/kg/dosis de furosemide es usualmente considerada como equivalente de 1mg/kg parenteral en recién nacidos pretérmino.

Se ha encontrado que el furosemide utilizado en la terapia para displasia broncopulmonar, tiene efectos terapéuticos rápidos y a corto plazo siendo

posible obtener efectos satisfactorios sobre la función pulmonar, con solo 1mg/kg/dosis. ⁴ Dos estudios muestran que con 1 hora de tratamiento con furosemide se disminuye la resistencia de las vías aéreas en un 36% e incrementa la complianza en un 54%. En 6 horas la complianza y la resistencia han vuelto a niveles basales. El resultado de la terapéutica del furosemide sobre la función pulmonar se determina directamente sobre la disminución del edema pulmonar, disminución de la complianza y resistencia de las vías aéreas. ¹ Estos efectos se han demostrado al determinar la función pulmonar mediante la determinación del gradiente alveolo-arterial (A-aDO₂) determinándolo a las 2 y 72 horas después del manejo con el diurético.¹

Efectos adversos

Los efectos inmediatos del furosemide corresponden a la excreción de agua y con ella de calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio, cloro y bicarbonato, lo que origina alteraciones en la homeostasis de electrolitos y minerales. La hipokalemia, hiponatremia e hipocloremia pueden ocurrir en las primeras 48 horas de haber iniciado la terapia con furosemide en los recién nacidos.¹

En los recién nacidos pretérminos normales las concentraciones de hormona paratiroidea aumentan desde el nacimiento hasta las dos semanas de edad y después declinan hasta ser indetectables después de doce semanas de nacimiento¹. El furosemide también ocasiona aumento de la excreción de calcio urinario, y puede cursar con niveles de calcio sérico normales. Y se ha visto que después de una semana de terapia con este tipo de diurético puede ocasionar aumento de la Hormona paratiroidea, secundariamente a hiperparatiroidismo¹, el calcio sérico total y ionizado permanecer bajos, ocurriendo hipocalcemia. Esta condición puede llevar a los pacientes a la presentación de osteopenia y secundariamente hiperparatiroidismo. La osteopenia del prematuro se ha descrito

después de 12 semanas de edad y puede ser probablemente relacionado con los niveles bajo de calcio y fósforo; así como por el grado de desmineralización exacerbada por las pérdidas elevadas de calcio urinario.¹ Consecuentemente a lo anterior el incremento de la osteoclastis incrementa la reabsorción de hueso.

La terapia prolongada con furosemide se asocia con el desarrollo de nefrocalcinosis y nefrolitiasis, situación relacionada con hallazgos de ultrasonido, que de acuerdo a las series revisadas se llega a encontrar en 48% a 64% de los infantes de menos de 1,500grs. La patogénesis relacionada con el depósito de calcio en el riñón esta directamente relacionada con hipercalciuria e hiperparatiroidismo y a su vez se relaciona con niveles altos de fosfatasa alcalina. El diagnóstico de calcificaciones puede ser reportado a partir de los 11 días hasta los 5.5 meses de manejo, sin embargo, el tiempo promedio para llegar al diagnóstico comprende un mes de tratamiento con furosemide. Un estudio sugiere que los hallazgos de nefrocalcinosis puede deportar resolución radiológica después de 2 años de haber detectado el problema.² Generalmente la nefrolitiasis puede cursar asintomática o bien dar manifestaciones del tipo de hematuria, infección o hipertensión.

La colestásis ha sido descrita en los recién nacidos que recibían nutrición parenteral y manejo con furosemide, y posiblemente el furosemide induce retención de bilis libre e incrementa la excreción de calcio biliar.¹

El furosemide es potencialmente ototóxico, en especial en los pacientes que reciben terapias por tiempo prolongado y por vía intravenosa. Numerosos estudios en puercos han demostrado que los diuréticos de asa pueden provocar disminución del potencial de endococlear y se ha demostrado que la dosis utilizada determina el efecto detectado sobre el potencial endococlear.^{1,2} Los estudios de Koch y Gloddek¹ demostraron que el complejo de la adenilciclasa en

el tejido vascular estriado es inhibido por el furosemide en puercos de guinea, teniendo como resultado una disminución en la transmisión auditiva. Mathog et al¹ ha demostrado que el furosemide reduce los potenciales micro fonéticos a nivel coclear en gatos. Goldman² y colaboradores reportan hallazgos similares en perros. El furosemide ha mostrado una reducción en la amplitud del potencial de acción del octavo par craneal en perros y gatos. Estos ensayos clínicos dan apoyo al fenómeno de ototoxicidad relacionado a la vida media del medicamento, señalando que en los pacientes pretérmino la vida media del medicamento aumenta significativamente;² y con ello el riesgo de lesión.

Finalmente se menciona relación del tratamiento con furosemide relacionado con la presentación de una alcalosis metabólica compensada por hipoventilación e hipercarbia; a su vez el mecanismo de producción de la alcalosis incluye depleción de potasio, perdidas renales de hidrogeniones y disminución de la concentración en el fluido extracelular lo que se acompaña de pérdidas de bicarbonato.²

HIDROCLOTIAZIDA

Los diuréticos tiazídicos surgieron de los esfuerzos para sintetizar inhibidores más potentes de la anhidrasa carbónica. La Clorotiazida y la Hidroclorotiazida son dos tiazidas comúnmente utilizadas en los neonatos.

Todas las tiazidas se absorben cuando son administradas por vía oral, además son secretadas por el sistema secretorio de ácidos orgánicos y compiten hasta cierto grado con la secreción de ácido úrico en ese sistema. Como consecuencia el índice de secreción del ácido úrico puede disminuir observándose una elevación concomitante del valor de ácido úrico sérico. En el estado de

equilibrio, la producción de ácido úrico y por lo tanto su excreción renal no se ven afectadas por la tiazidas.

Desempeñan su mecanismo de acción por inhibición en la reabsorción de NaCl en los primeros segmentos del túbulo distal. Los estudios iniciales de depuración demostraron un efecto sobre la reabsorción de NaCl durante la excreción de orina diluida bajo condiciones de carga de líquidos.

El mecanismo de acción de las tiazidas se relaciona con la reabsorción de sodio en los túbulos distales y proximales. El resultado es el incremento de sodio en el lumen de la nefrona distal causando un intercambio de sodio y potasio e incremento en la excreción de potasio. Las tiazidas también acusan directamente vasoconstricción renal, resultando en la reducción del índice de filtración glomerular. En contraste con el furosemide la tiazidas disminuyen la excreción renal de calcio.¹

La Clorotiazida oral causa diuresis en un plazo de 2 a 6 horas después de su administración y persiste aproximadamente hasta las 8 horas. En una dosis de 20 mg/kg puede producir la respuesta diurética equivalente a 1 mg de furosemide.²

El uso de este tipo de diuréticos puede mostrar una mejoría de la función pulmonar en los infantes con displasia broncopulmonar al usar una combinación oral de Clorotiazida con espironolactona. Después de una semana de terapia disminuye la resistencia de las vías aéreas en un 41% e incrementa la complianza dinámica en un 53% de la basal.⁴² Se presenta una pérdida de peso durante los tres primeros días del tratamiento con diurético, seguida de una recuperación posterior.⁴²

La respuesta de la Hidroclorotiazida en relación a la función pulmonar en los recién nacidos con displasia broncopulmonar es menos clara. Estudios recientes

muestran que la Hidroclorotiazida (2mg/kg/dosis) y Espironolactona (1.5mg/kg/dosis) tienen efecto conjunto diario por 8 semanas. Causando un incremento de la complianza sistémica a nivel pulmonar, mejorando con ello la sobrevida de los recién nacido con displasia broncopulmonar severa. ¹ Otros estudios señalan que la función pulmonar no mejora con la combinación de diuréticos. ¹

El uso de los diuréticos del tipo de la tiazidas puede acompañarse de efectos tales como: reducción de la excreción de calcio urinario; con la sorprendente reducción en la incidencia de cálculos nuevos. La reducción en la presencia de calcio urinario puede explicarse por un aumento relativo en la absorción de calcio inducido por las tiazidas a nivel del túbulo contorneado distal. ¹⁶

Efectos adversos

*Debilidad, fatiga y parestesias. Estos efectos tóxicos se encuentran relacionados con la dosis y son semejantes a los provocados por inhibidores de la anhidrasa carbónica.

*Depleción de potasio y alcalosis metabólica. Estos efectos acompañan a la contracción del volumen y al hiperaldosteronismo secundario que se produce con el tratamiento diurético. ¹

*Alteración en la tolerancia a los carbohidratos, del tipo de la hiperglucemia y la glucosuria. Efectos relacionados con la dosis y la consecuente liberación pancreática alterada de insulina o de un bloqueo en la utilización periférica de la glucosa.

*Hiperuriciemia e hiperlipidemia. Las concentraciones séricas de ácido úrico por lo general se elevan en los pacientes con tratamiento de tiazidas.

*Hiponatremia condición relacionada con la reducción en capacidad diluyente del riñón o con la liberación sostenida de la ADH. La polidipsia y la depleción de K puede desempeñar papeles importantes en el desarrollo de hiponatremia.⁴²

*Reacciones alérgicas. Ocasionalmente pueden presentarse algunas erupciones cutáneas. Las reacciones alérgicas graves son extremadamente raras pero incluyen anemia hemolítica, trombocitopenia, pancreatitis aguda, ictericia colestásica y edema pulmonar agudo.

ESPIRONOLACTONA

Pertenece al grupo de los diuréticos ahorradores de potasio, estos antagonizan los efectos de la aldosterona en el túbulo colector cortical. La inhibición puede ocurrir por antagonismo directo a nivel de los receptores citoplasmáticos de los mineralocorticoides, por supresión de la síntesis de renina o de angiotensina II o/y por inhibición directa del transporte del sodio por el túbulo colector.¹⁶

La espironolactona es un esteroide sintético que se une a los receptores citoplasmáticos para los mineralocorticoides e impiden la translocación del complejo receptor al núcleo en la célula blanco. Este tipo de diuréticos actúan como antagonistas competitivos contra la aldosterona. El comienzo y la duración de sus efectos están determinados por la cinética de la respuesta de la aldosterona en el tejido blando. Además se produce en el hígado una inactivación importante de estos agentes. El resultado global es un comienzo de actividad más bien lento, requiriendo de varios días para lograr el efecto terapéutico completo.

La homeostasis global del K es controlada a nivel de los segmentos de la nefrona distal sensibles a la aldosterona (túbulos colectores y conductos). A cualquier

excreción de Na, el índice de la secreción distal de K es fuertemente influido por los valores prevalecientes de aldosterona. La secreción de potasio es estimulada por las concentraciones altas de aldosterona. Al parecer existe una acción directa de los mineralcorticoides sobre la secreción de K, así como un efecto secundario sobre el transporte de Na. La absorción de sodio en el túbulo colector genera un potencial eléctrico que es negativo en el lumen. Esta fuerza eléctrica estimula la secreción del K al interior del lumen y de esta forma se incrementa la excreción renal de este catión.¹⁶ Los antagonistas de la aldosterona reducen al componente de la secreción de K acoplada a la reabsorción de Na y también puede inhibir cualquier efecto directo de la aldosterona en el manejo de K. Al parecer efectos similares coinciden al manejo del H⁺ por el túbulo colector. La aldosterona estimula la secreción de iones hidrógeno por acción directa así como por un efecto secundario resultante de la actividad de la aldosterona sobre el transporte del sodio en este segmento.

Estos agentes inhiben los sistemas secretorios renales de K y de H⁺. La hiperpotasemia y la acidosis metabólica hiperclorémica son efectos adversos, relacionados con la dosis, que se producen cuando se emplean antagonistas de la aldosterona como único agente diurético. Aunque algunos estudios plantean que no hay diferencias significativas entre el uso de espironolactona y la combinación de este con tiazidas en razón de los efectos de la complianza, la resistencia y el volumen tidal a nivel pulmonar, el equilibrio de potasio-sodio y requerimientos de FiO₂¹; en muchos otros trabajos sugieren la utilización de combinaciones de dosificación fija de estos diuréticos y de tiazidas. Esto con el fin de buscar un equilibrio casi complejo, de modo que tanto la hipopotasemia como la alcalosis metabólica causada por la tiazidas son mejoradas por el antagonista de la aldosterona. Sin embargo debido a las variaciones en la biodisponibilidad de los

componentes de algunas de las formas de dosificación fije, pueden predominar los efectos secundarios asociados a las tiazidas como la alcalosis metabólica y la hiponatremia .

Otros efectos relacionados como efectos secundarios al uso de la espironolactona son alteraciones gastrointestinales del tipo de anorexia, náusea, vómito o diarrea. A nivel neurológico cefalea, confusión o coma.¹

CAPITULO II

VARIABLES DEPENDIENTES

***Hipoglucemia.** Desorden que considera una glucosa en sangre menor de 40mg/dl (menor de 2.2mmol/L) en el recién nacido de término o menor de 30mg/dl (menor de 1.7mmol/L), en los recién nacidos pretérmino, en las primeras 24 horas de vida posteriormente menores de 60 mg/dl. ²

Esta condición es común en la etapa neonatal y ocurre cuando no se cumplen con los procesos de adaptación metabólica o bien las condiciones externas compiten con el metabolismo energético o los procesos de síntesis. Ocurre en 4 de 100 recién nacidos de término y 16 de 100 recién nacidos de pretérmino.³ Clínicamente se manifiesta por temblores, apneas, cianosis, hipotonía, flacidez, llanto anormal, taquipnea, palidez, irritabilidad, dificultad para succionar, convulsiones, como y muerte súbita.

***Hipocalcemia** relacionada con un calcio total en suero menor de 8 mg-dl (menor 2mmol/L) en los recién nacidos de término o menor de 7 mg/dl (menor de 1.75mmol/L) en recién nacido de pretérmino. También se define

como el calcio ionizado menor de 3.0 a 4.4mg/dl)menor de 0.75 a 110mmol/L dependiendo del método utilizado para determina los electrolitos. Esta condición es habitual en las primeras horas de vida, situación que implica una supresión brusca del aporte de calcio. Los depósitos óseos son los que van a aportar el calcio al espacio extracelular, debido a que la paratiroides es aún hipofuncionante hasta las 24 horas de vida. Sin embargo después de las 48-72 horas usando los niveles de Paratohormona y $1,25 \text{ OH}$ y vitamina D aumentan y la calcitonina disminuye. Se pueden perpetuar situaciones de origen postnatal que generan esta condición relacionados con hipoparatiroidismo neonatal transitorio, terapia con bicarbonato que disminuye la fracción ionizada del calcio, transfusiones de sangre, hiperfosfatemia, hipomagnesia, Sx de Di George , uso de furosemide, natriuresis, alteraciones en el metabolismo del calcio, etc.

Los recién nacido con hipocalcemia frecuentemente se encuentran asintomáticos, pero cuando se manifiestan clínicamente lo hacen por hipotonía, apnea, llanto agudo, pobre succión, temblores, tetania o convulsiones. Así mismo se manifiestan por alteraciones en el electrocardiograma por intervalo QT prolongado mayor de 0.20 seg.

***Hipercalcemia** se identifica cuando el nivel sérico de calcio total mayor de 11.0 mg /dl , nivel sérico de calcio iónico mayor de 5.0 mg / dl.

Los mecanismo fisiológicos que previenen la Hipercalcemia son la inhibición de la síntesis de PTH y $1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ que disminuyen la movilización del calcio a partir del hueso, la absorción a partir del intestino y la recuperación a partir del riñón . Por consiguiente , el aumento de la concentración sérica de calcio implica un incremento inapropiado de la salida de calcio de una de estas reservas hasta el líquido extracelular.

Las manifestaciones clínicas de la Hipercalcemia grave incluyen hipotonía , encefalopatía (letargia o irritabilidad y en ocasiones convulsiones), hipertensión, dificultad respiratoria, rechazo al alimento, vómitos, estreñimiento, poliuria, hepatoesplenomegalia, anemia y calcificaciones extraesqueléticas, incluyendo nefrocalcinosis.

***Hiper calciuria** condición representada por excretar calcio en orina, situación que en condiciones normales no debería aparecer. En estas circunstancias existe una aclaración renal del calcio ya que los diuréticos tiacídicos pueden inducir o exacerbar una Hipercalcemia en su mayor parte por sus efectos hipocalciúricos.

***Hipomagnesemia** considerada en términos de valores de magnesio sérico menores de 1.2mg-dL.

Esta condición, es de los trastornos metabólicos que tardan mas en desaparecer en el recién nacido, y se puede encontrar relacionado con alteraciones del tipo del hipoparatiroidismo.

***Hiponatremia** se determina en términos de valores sanguíneos de sodio en sangre menores de 128 mg/dL.

Esta situación corresponde a numerables situaciones en la etapa neonatal y todas ellas relacionadas directamente con el volumen de líquidos a nivel corporal que se manejen, de ahí el poder considerar una hiponatremia relacionada con un exceso y déficit o un volumen de líquido extracelular normal. Las condiciones que determinan una hiponatremia relacionada con el uso de diuréticos, esta relacionada con un déficit de volumen de líquido extracelular, en razón de pérdidas renales de agua y sodio

Clínicamente estos pacientes presentan pérdida de peso, escasa turgencia cutánea , taquicardia, aumento de las cifras de BUN y acidosis metabólica. Si

la función renal ha alcanzado la madurez puede haber oliguria, aumento de la densidad urinaria y cifras bajas de factor de excreción de sodio.

***Trastornos del índice de potasio.** El potasio es el principal catión intracelular. Las concentraciones séricas de potasio (3.5 a 5.5 mEq/l) son consideradas como normales y valores por arriba o debajo de estas cifra se consideran alteraciones del tipo de hiperkalemia o hipokalemia.

-**La hipokalemia** puede manifestarse asintomática o bien puede provocar arritmias, íleo, defectos en la concentración renal y obrubilación en el recién nacido. En el electrocardiograma puede encontrarse posibles defectos de conducción como prolongación del intervalo QT y aparición de ondas U.

-**La hiperkalemia** se muestra con niveles superiores a 6 mEq/l con pH normales. Esta condición la podemos ver asociada con aumento en la liberación de potasio por destrucción tisular, traumatismo, hemólisis, situaciones relacionada con insuficiencia renal, displasia broncopulmonar. entre otras.

Clínicamente la hiperkalemia puede cursa asintomática o presentar diversos signos como bradicardia, o taquicardias, inestabilidad cardiovascular o colapso.

***Hipofosfatemia** relacionado con valores séricos de fosfato menores de 1.5 mg/dl.

Esta condición se encuentra relacionada con Hipercalcemia en razón del mismo efecto fisiopatológico asociado con la movilizaciones de calcio a partir del hueso y recuperación a partir del riñón.

CAPITULO III

JUSTIFICACIÓN

El uso de diuréticos, en administración única o combinada, forma parte importante del tratamiento de pacientes con Displasia Broncopulmonar, el uso de este tipo de medicamentos por tiempo prolongado, se asocia a la presentación de reacciones adversas. En este sentido es relevante determinar la incidencia de estas reacciones para conocer el comportamiento de los pacientes displásicos, y poder detectar en forma oportuna dichos efectos, plantear un protocolo de monitorización durante la terapia. Debido a que no contamos con información institucional a este respecto.

OBJETIVOS

-Objetivo General

- Determinar la frecuencia y tipo de reacciones adversas con el uso de diuréticos en casos con displasia broncopulmonar.

-Objetivos Específicos

- Identificar la frecuencia de Hiponatremia, Hipercalcemia, hiperkalemia, hipokalemia, hipomagnesemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipercalcemia
- Describir la frecuencia de hiperglicemia y glucosuria
- Reportar la frecuencia de alteraciones ácido base
- Describir la frecuencia de nefrocalcinosis, ototoxicidad, coledolitiasis y osteopenia
- Establecer un sistema de vigilancia en el tratamiento de diurético prolongado

CAPITULO IV

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio de casos, retrospectivo y descriptivo.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR Y DURACION

Instituto Nacional de Perinatología durante el período comprendido del 1° de enero de 2001 al 31 de diciembre del 2001.

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

***UNIVERSO:**

Pacientes con diagnóstico de Displasia Broncopulmonar se hayan presentado en el periodo del 1°. enero del 2000 al 31 diciembre 2000

***UNIDADES DE OBSERVACIÓN:**

Casos con diagnóstico de Displasia Broncopulmonar

***MÉTODO DE MUESTREO:**

No aleatorio por casos consecutivos

***TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

No se calculó tamaño de muestra; se incluyen todos los pacientes con diagnostico de Displasia Broncopulmonar, de los ingresos a la UCIN en el INPER en el periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2000.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con Displasia Broncopulmonar en el tiempo comprendido del estudio.
- Casos reciban tratamiento diurético con furosemida y /o Hidroclorotiazida, espironolactona, exclusivamente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recién nacidos con patología cardiaca, renal y neurológica.
- Tratamiento con otros diuréticos (acetazolamida, bumetamide, etc.)
- Expedientes incompletos o que se encuentren en el archivo muerto

VARIABLES EN ESTUDIO.

Variables independiente

*Uso de Diurético

Variables dependiente

*Reacciones Adversas, como:

=Pérdidas hídricas

Se define como la pérdida hídrica relacionada con el 10 % de volumen corporal. Valorada en descenso ponderal.

CLASIFICACIÓN: Cualitativa nominal

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa nominal

=Hiponatremia

Se define con cifras de Na menores de 128 mg/dl.

CLASIFICACIÓN: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa nominal.

=Hipokalemia -Hiperkalemia

Se define con cifras séricas de K mayores de 5.5mg/dl y menores de 3.5 mg/dl.

CLASIFICACION: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Cualitativa nominal.

=Hipercalcemia

Se define con cifras de Ca séricas menor de 8mg/dl en recién nacidos de término, y menor de 7 mg/dl en recién nacidos de pretérmino.

CLASIFICACION: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa nominal.

=Hipomagnesemia

Se define con cifras séricas de Mg menores de 1.2mg/dl.

CLASIFICACIÓN: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Cualitativa nominal.

=Hipofosfatemia

Se define con cifras séricas de P menores de 1.5mg/dl.

CLASIFICACIÓN: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MECION: Cualitativa nominal.

=Acidosis

Se refiere a la caída de pH por debajo de 7.35.

CLASIFICACION: Cuantitativa nominal

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa nominal.

=Alcalosis

Se define a la elevación del pH por arriba de 7.45.

CLASIFICACION. Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa nominal.

=Nefrocalcinosis

Entidad clínica relacionada con el depósito de sales de calcio dentro del tejido renal relacionado por hipercalciuria con calcio sérico normal o bien elevado, además evidencia radiográfica y ultrasonográfica de estos depósitos y en ocasiones la evolución clínica con acidosis tubular renal.

CLASIFICACION: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa nominal

=Hipoacusia :

Déficit auditivo secundario al uso de medicamentos ototóxicos comprobada con disminución o alteración de los potenciales auditivos avocados

CLASIFICACION: Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa nominal.

=Osteopenia:

Desmineralización de los huesos relacionado con hipercalciuria e hiperparatiroidismo apoyándonos en las densidades radiográficas de estructuras dañadas.

CLASIFICACION. Cualitativa nominal.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa nominal.

=Coledocolitiasis:

Depósitos de calcio en la vesícula biliar. Alteración relacionada con diuréticos.

CLASIFICACION: Cualitativa nominal

ESCALA DE MECION: Cualitativa nominal

METODOLOGIA.

Se revisaran los expedientes del Archivo Clínico del Instituto Nacional de Perinatología que se encuentran registrados con diagnóstico de Displasia Broncopulmonar, en el periodo comprendido del 1^{ero} enero de 1999 al 31^{avo} diciembre 2000, y que para su manejo hayan recibido del apoyo de diuréticos del tipo del furosemide, espironolactona e hidroclorotiazida ya sea en monoterapia o en combinación, durante un mes, tiempo durante el cual que evaluará el tipo y frecuencia de reacciones adversas.

Para la recolección de datos se revisaron los reportes de laboratorio y gabinete (US), así como las hojas de reporte diario de médicos y enfermería. Vaciándose estos en la hoja de recolección de datos, diseñada específicamente, misma que será analizada mediante el programa SPSS versión 8.

ASPECTOS ETICOS

Se pidió autorización al jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales para poder revisar los expedientes de los pacientes incluidos en el estudio, cuyo manejo se llevo a cabo en esta unidad. Comprometiéndome a hacer uso de la información con fines de investigación.

CAPITULO V

RESULTADOS

De acuerdo a un promedio de 300 ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, del Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido en el año 1999 y 2000, y en base al reporte proporcionado por el Departamento de Análisis y Estadística, se registran de este total de ingresos un 11% de pacientes con diagnóstico de Displasia Broncopulmonar en cualquiera de sus formas como leve, moderada, severa, de acuerdo a la clasificación de Toce que incluye aspectos

clínicos y radiográficos. Esta condición, resulta representativa como enfermedad crónica y de egreso en los pacientes, que estuvieron internados en Terapia intensiva, como prematuros y con la necesidad de apoyo ventilatorio.

Se estudiaron dos años con un reporte total de pacientes de 65, cada uno de los dos años con 32 pacientes según el registro de computo ya señalado.

Considerando el universo de estudio, se:

*Incluyeron 59 pacientes, todos ellos desarrollaron Displasia broncopulmonar en plazos diferentes, se encontró que la mayoría, efectivamente correspondían a una edad pretérmino al nacimiento, con rangos mínimos de 25 semanas de edad gestacional por FUM y rangos máximos de 37.6 semanas con una media de presentación de 29.8 y una desviación estándar de ± 3.01 . (Anexo 1)

La edad de ingreso por valoración clínica ya sea por Capurro o Ballard tuvo un rango de presentación de 26 semanas a 37 semanas de edad gestacional con una media de 31.6 semanas ± 2.81 . (Anexo 2)

Por otro lado el tiempo en el que se estableció el diagnóstico de Displasia Broncopulmonar, encontramos un rango muy amplio en relación a los días en los que se establece el diagnóstico y que va desde los 28 días como mínima y 85 días como máxima, con una media de 40.3 ± 8.42 (Anexo 3)

Finalmente la edad gestacional corregida al momento del diagnóstico también presentó importantes variaciones en relación a lo citado en la literatura, encontramos edades mínimo al diagnóstico de 32 semanas y máximas de 45.3 semanas con una media de 36.4 semanas y una desviación estándar de ± 2.69

De los pacientes estudiados encontramos en relación al sexo una importante inclinación hacia el sexo masculino, ya que de los 59 pacientes, 42 fueron masculinos con un porcentaje de 64.4% y 23 pacientes de sexo femenino correspondiente a 35.4%. (Anexo 4)

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Por otro lado de los pacientes estudiados todos contaban con el diagnóstico de Displasia Broncopulmonar, sin embargo, la frecuencia en su forma leve fue de 28 pacientes (47.4%), para la moderada de 25 pacientes (42.3%), para la severa de 6 pacientes (10.1%) con un total 59 pacientes correspondiente a un 100%. (Anexo 5)

*Se excluyeron 6 pacientes, que de el total estudiados representa el 10.1%. Estos pacientes cumplían criterios de exclusión por contar con Insuficiencia Renal Aguda, en 3 pacientes, con enfermedad neurológica del tipo de hidrocefalia posthemorrágica y con ello el uso de acetazolamida como parte de su manejo en 3 pacientes. Todas estas situaciones fueron tomadas es cuenta ya que en estos pacientes la respuesta al uso de los diuréticos puede presentar un comportamiento diferente a los pacientes con Displasia Broncopulmonar.

No encontramos pacientes con enfermedad cardiaca y con el uso de otros diuréticos como la bumetamida.

En relación a la revisión de información pudimos tener acceso a todos los expedientes solicitados.

Siguiendo el propósito del estudio, se identificó el tiempo en el que se estableció el diagnóstico de Displasia Broncopulmonar, así como el inicio de tratamiento con diurético, para así, dar seguimiento a la presentación de efectos adversos por el uso de estos en su domicilio.

Encontramos que durante el tiempo de estudio de los 59 pacientes incluidos 54 pacientes recibieron manejo con Furosemide y Espironolactona y sólo en 5 de ellos se estableció manejo con Espironolactona e Hidroclorotiazida. Así mismo tomando en

cuenta la dosis de los medicamentos usados, la media de dosificación del furosemide resultó de 1.1mgkgdía, para la espironolactona de 2.2mgkgdía, para la hidroclorotiazida de 2.0 mgkgdía.

Se revisaron los exámenes de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de Displasia broncopulmonar y uso de diurético, siguiendo un tiempo de estudios de 1 mes a partir del inicio de los diuréticos o bien antes, si el paciente era egresado, marcando en un calendario los días de estudio, el tipo de alteración registrada y el valor bajo el cual fué considerado el efecto adverso, así mismo cuantificamos el tipo de variables que no fueron estudiados en los pacientes. De acuerdo a esta recolección de datos encontramos los siguientes resultados:

-Para depleción de volumen, 7 de los pacientes, que corresponde al 10.8% presentó una pérdida de peso de más del 10% 23 pacientes presentaron una pérdida ponderal de menos del 10% o bien no presentaron ni pérdidas, ni ganancias con el inicio y uso del diurético, lo que corresponde al 35.4%, el resto de los pacientes incluso registraron ganancias.

-Hiponatremia: resultó ser la variable, que más se presentó ya que 26 o el 44.1% de pacientes la presentaron, y el resto 33 pacientes no presentaron este tipo de alteraciones. Todos los pacientes se encuentran monitorizados en relación al sodio sérico. (Anexo 6)

-Alteraciones con el potasio: así mismo en todos los expedientes esta variable presentaba reportes, encontrando que 6 pacientes presentaron hipokalemia (10.1%), 20 pacientes presentaron hiperkalemia con un 33.8% y en 33 pacientes se reportaron valores normales. (Anexo 6)

-Natriuresis: se encontró que 41 pacientes no contaron con una sola determinación de Na en orina, y que solo en 18 pacientes se realizó su determinación; de los pacientes monitorizados solo 5 presentaron alteración y el resto presentaron valores normales.

-Hipercalcemia: se encontró que 16 pacientes (27.1%) presentaban niveles altos de calcio sérico, y 43 pacientes (72.8%) se reportaban como valores normales.(Anexo 6)

-Hiperuricemia: se encontró que solo 2 pacientes presentaban alteraciones séricas para la urea , y en 53 pacientes (89.8%) se reportaban como normales. Del total de pacientes solo 4 no fueron monitorizados.

-Hipomagnesemia: en general esta variable sí fue estudiada, encontrando 20 pacientes (33.8%) con disminución del magnesio en sangre, y 39 (66.1%) pacientes se reportaron como normales.(Anexo 6)

-Hipofosfatemia: se encontró que solo 2 pacientes la presentaron , y en 38 pacientes (64.4%) reportaron con cifras normales, finalmente 19 pacientes (32.2%) no tuvieron registro de fosfato.

-Hiperglucemia: todos los pacientes fueron monitorizados constantemente con destroxitis, como método indirecto, y de estos reportes se derivan generalmente determinaciones de glicemia de la glicemia solicitada generalmente en los estudios de control o rutinarios, así que de todos los pacientes se encontró que solo 5 (8.4%) presentaban hiperglicemia y el resto mantuvieron normoglicemias durante el manejo con diuréticos.

-Glucosuria: en relación a la determinación de glucosa en orina, en en pacientes 57 (96.6%) , no se encontró ningún estudio de monitoreo o control con el uso diuréticos.

-Hiperlipidemia: así mismo el control de lípidos es una variable poco estudiada ya que 56 pacientes (94.9%) no se encontrarón reportes de lípidos en sangre.

Por otro lado y en relación a las alteraciones electrolitos antes estudiadas, se buscó el diagnóstico de:

-Osteopenia de prematuro: se encontró que 14 pacientes presentaban esta patología y se relacionado con cifras elevadas de fosfatasa alcalina. Sin embargo que el diagnóstico no se encuentra fundamentado con otros apoyos como determinación de fosforo y calciuria, así como controles radiográficos al respecto. (Anexo 7)

-Nefrocalcionosis: de todos nuestros pacientes de estudio, solo a 21 (35.5%) cuentan con un Ultrasonido renal en busca de nefrocalcinosis y de estos se encontró en 3 pacientes la existencia de calcificaciones correspondientes en enfermedad por depósito, que representa el 14.2% de los pacientes estudiados; Es importante mencionar que 37 pacientes no fueron estudiados con esta posibilidad. (Anexo 8)

-Coledocolitiasis: condición poco estudiada en los neonatos, sin embargo encontramos monitoreo de hígado y vías biliares en 12 pacientes, reportándose en 6 como normal y en 6 pacientes alteraciones del tipo de lodo biliar o engrosamiento de la vesícula biliar. No se encontraron reportes correspondientes a enfermedad por depósito en hígado y vías biliares en 47 pacientes lo que corresponde 79.6% (Anexo 9)

-Hipoacusia: condición estudiada o detectada en nuestros pacientes con la realización de potenciales auditivos evocados. Se encontró que en 29 pacientes (49.1%) el reporte es normal, pero en el resto de la población se reportan alteraciones del tipo de anormalidad periférica en 21 pacientes (35.5%), en 3 (5.0%) alargamiento del intervalo y en 2 pacientes (3.3%) con anormalidad en todos los componentes, y que implica fuertemente la posibilidad de hipoacusia superficial o profunda. (Anexo 10)

ANÁLISIS

En el año de 1999 y 2000, del total de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología, el 11% de pacientes desarrollan Displasia Broncopulmonar condición que representa nacimientos pretérminos DE 30.1 semanas de edad gestacional corregida, además de haber requerido el apoyo ventilatorio de oxígeno con el consiguiente daño a nivel del parenquima pulmonar y con repercusión en razón del trabajo ventilatorio manifestándose con taquipnea, dificultad respiratoria, presentación se sibilancias, requerimientos obligados de fracción inspirada de oxígeno para mantener una PO₂ mayor de 50 torr, retenciones de PaCO₂, pobre ganancia ponderal y alteraciones radiográficas.

De los pacientes estudiados, encontramos unificación de criterios diagnósticos según la clasificación de Toce, sin embargo, ésta no sigue lineamientos en forma rígida para el tiempo de vida y edad gestacional corregida al momento del diagnóstico, considerando que en nuestros pacientes, el tiempo y la edad en la que se establece mas tardíamente a diferencia de lo referido en la literatura, como en el estudio de Marie Claude Gregoire quien establece diferencias definitivas en cuanto a la dependencia de oxígeno y la en relación al tiempo en el que se realiza el diagnóstico, tomando como referencia, 34 semanas de edad corregida o bien a las 28 días de vida.

Encontramos que existe una mayor incidencia de pacientes masculinos / femeninos en relación de 2/1, que desarrollan displasia broncopulmonar, situación, que apoya el hecho de mayor respaldo hormonal y de recuperación para el sexo femenino.

En relación, al tipo de displasia broncopulmonar en la que fueron clasificados los pacientes, encontramos la mayor frecuencia de presentación como leve y moderada se correlaciona 1/1 y son pocos los casos de una forma severa, a pesar de lo anterior independientemente del tipo de displasia, todos requirieron apoyo con diurético para su manejo, condición que necesariamente establece cambios significativos a pulmonar en mayor o menor grado pero que se relacionan con edema intersticial y endotelial, así como destrucción de células alveolares e incrementos consecuentes de macrófagos y fibroblatos que implica un proceso inflamatorio importante.

La asociación del furosemide con la espironolactona, probablemente reduce la presentación de alteraciones electrolíticas en los pacientes ya que por debajo de lo esperado la hiponatremia, hipokalemia, hiperkalemia, hipomagnesemia e hipercalcemia, que fueron parámetros de control electrolítico bien monitorizados durante el tiempo de estudio, ninguno revasa el 45% de presentación.

No hay una buena monitorización la excreción de electrolitos urinarios, fosforo y determinación de lípidos en sangre, parámetros que son representativos de los efectos adversos esperados por el uso de diuréticos en forma crónica.

El tipo y la dosis de diurético, empleadas son bien toleradas por los pacientes ya que para la depleción de volúmen, encontramos que en términos generales el uso de diuréticos no represento complicaciones significativas en relación a la pérdida de peso, parámetros que utilizamos para evaluar la situación hídrica consecuente al uso de estos medicamentos.

No existe una buen correlación de criterios para establecer y fundamentar la osteopenia, patología exacerbada por el uso de diuréticos; y es necesario establecer un monitorio estrecho de estos pacientes con el fin de mantener

control sobre el calcio el fosforo, fosfatasa alcalina y finalmente el apoyo de un estudio óseo radiográfico..

Específicamente la hiponatremia representó el desorden electrolítico más frecuente al con el uso de diuréticos, y se enontró como valor promedio a la hiponatremia 26mEq/dl, valor cuntitivo, no significativo ni representativo, ya que no se establen criterios de control en la determinación de electolitos y las circunstancias de tratamiento y comportamiento clínico muestran diferencias sustanciales de paciente a paciente.

Para las alteraciones del potasio, encontramos en forma predominante la hipokalemia sobre la hiperkalemia, condición relacionada de manera directa y simultanea a la exresión de sodio y secreción de aldosterona, y aunque no es todos los casos encontramos este relación el sodio siempre estuvo en limites inferiores normales al detectarse hipokalemia. Encontramos pocos casos de hiperkalemia, solo esperada como alteración inversa en relación a la retención de sodio esperando como reacción secundaria a la disminución en el reabsorción de sodio a nivel del tubulo contorneados distal.

Los casos de hipercalcemia deberían tener un seguimiento específico ya que el uso de furosemide establece un hiperparatiroidismo secundario, condición que explica el incremento de calcio en sangre y en orina, esto implica pérdidas orgánicas de calcio y con ello un proceso de desmielinización, así mismo habrá bajas concentraciones de fosforo en sangre. Estas dos situaciones se relacionan directamente con la presentación de la osteopenia del prematuro y que si bien no es el único factor exclusivo para el desarrollo de esta patología, si representa un factor determinante de contribución. Por otro lado observamos que básicamente este diagnóstico se establece en razón de niveles elevados de fosfatasa alcalina, sin contar con niveles de monitorización ni de fosforo ni de calcio seriado sérico y

urinario, así mismo en ningún expediente se encontró referencias sobre las condiciones radiográficas en los pacientes con osteopenia, variable de monitoreo también importante. Encontramos una baja incidencia de nefrocalcinosis en los pacientes estudiados, sin embargo el 25% reportado para esta patología se tomo solo del porcentaje de niños que realmente fueron estudiados con un ultrasonido renal, y tomando en cuneto la alta incidencia mencionada en la literatura se establece que establece la necesidad de estudio continuo para todo pacientes con diuréticos de uso crónico. Esta misma situación se propone de la misma manera para la coledoclitiasis. Finalmente puede existir relación directa del uso de los diuréticos con algún tipo de daño a nivel ótico, mismo que en algunos casos pueden ser reversibles y otros establecer un daño variable desde una hipoacusia superficial a profunda. Por otro lado solo podemos hablar de asociación ya que esta condición puede ir determinado como multifactorial.

CONCLUSIONES

*La combinación de Furosemide con Espironolactona no incrementa la presentación de reacciones adversas por encima de lo esperado.

*La osteopenia se ve relacionada directamente con la hiponatremia, y el porcentaje de presentación amerita un estudio completo para los pacientes que son tratados con diurético en forma crónica.

*La presentación de Nefrocalcinosis considera la necesidad de monitorizar a todos los pacientes con Ultrasonido, natriuresis e calcemia antes y después de 1 mes de manejo con furosemide.

*La hipoacusia se relaciona con el uso de diuréticos, no siendo la única responsable.

*A pesar de que la coledolitiasis es poco estudiada los porcentajes se encuentran bajos en nuestra población.

*Consideramos necesario la monitorización integral de todo paciente que para su manejo requiera del uso crónico de diuréticos, con controles hematológicos, urinarios, ultrasonidos renal de hígado y vía biliares así como sus potenciales auditivos evocados.

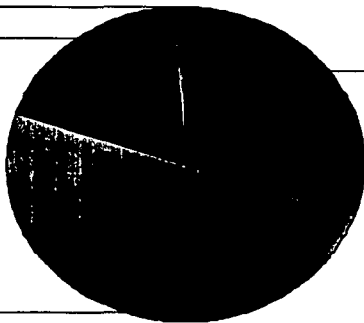
DISPLASIA BRONCOPULMONAR * FECHA DE ULTIMA MENSTRUACION

FECHA DE ULTIMA MENSTRUACION					Total	
RANGOS		25-28	28.1-32	32.1-36	36.1-38	
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	LEVE	7	12	8	1	28
	MODERADA	8	12	5		25
	SEVERA	2	4			6
Total		17	28	13	1	59

36.1-38

32.1-36

25-28



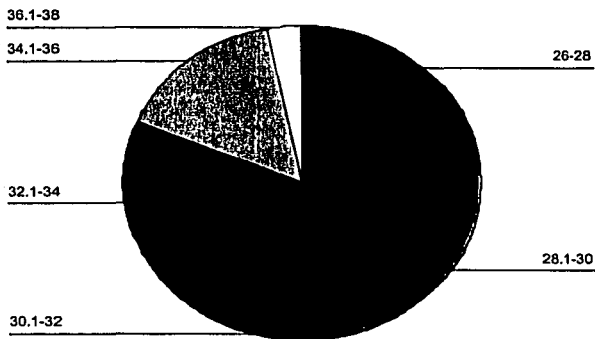
28.1-32

ANEXO 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISPLASIA BRONCOPULMONAR --- CAPURRO

		CAPURRO						Total
		26-28	28.1-30	30.1-32	32.1-34	34.1-36	36.1-38	
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	LEVE	4	3	4	5	11		28
	MODERADA	5	7	6	4	2	1	25
	SEVERA	3	1	1	1			6
Total		12	11	11	10	13	2	59

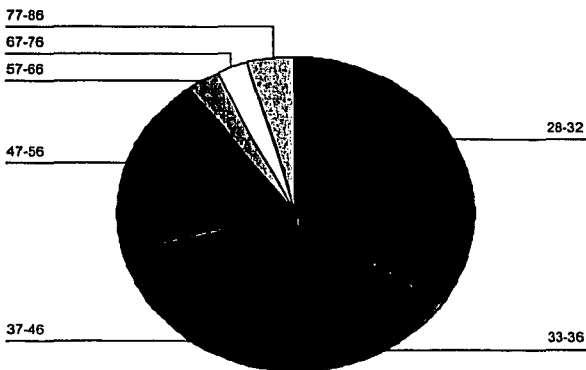


ANEXO 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISPLASIA BRONCOPULMONAR-- DIAS DE VIDA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

DIAS DE VIDA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO									Total
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	LEVE	13	3	7	1	3	1		28
	MODERADA	7	4	4	7		1	2	25
	SEVERA	2	1	2	1				6
Total		22	8	13	9	3	2	2	59

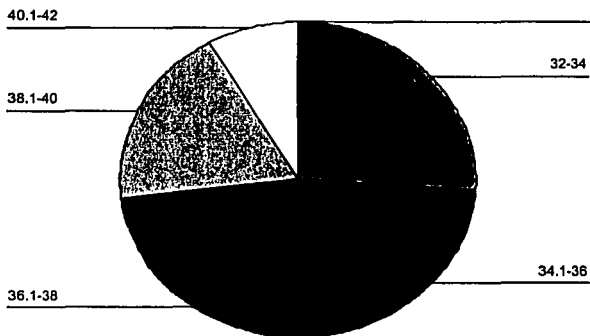


ANEXO 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISPLASIA BRONCOPULMONAR— EDAD AL MOMENTO DE REALIZAR EL DIAGNOSTICO

EDAD AL MOMENTO DE REALIZAR EL DIAGNOSTICO							Total
		32-34	34.1-36	36.1-38	38.1-40	40.1-42	
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	LEVE	2	6	7	10	3	28
	MODERADA	5	7	6	4	3	25
	SEVERA	4		2			6
	Total	11	13	15	14	6	59

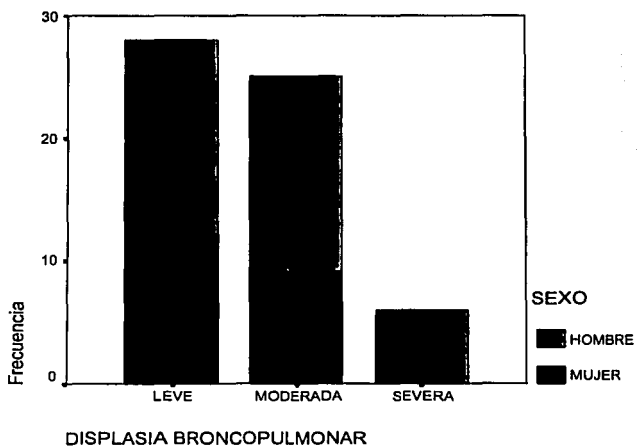


ANEXO 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISPLASIA BRONCOPULMONAR * FRECUENCIA POR SEXO

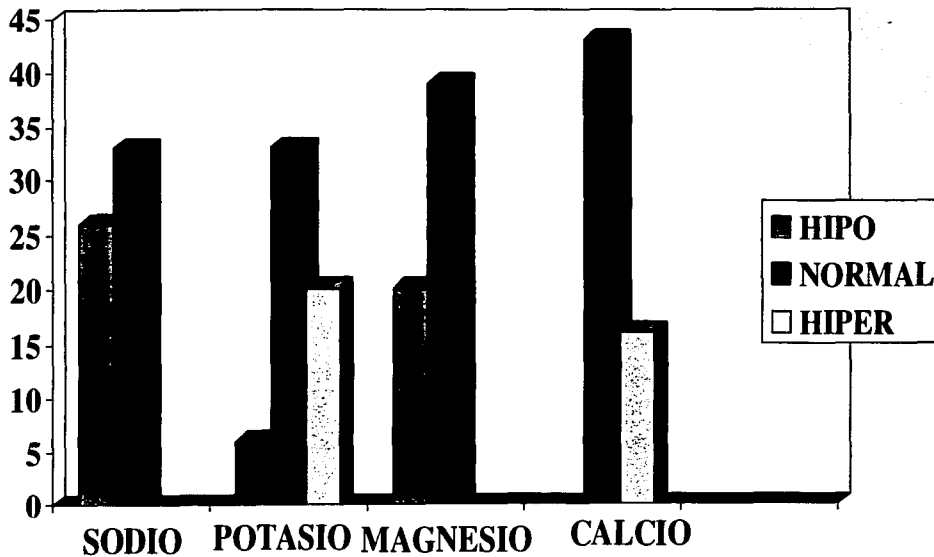
SEXO				Total
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	LEVE	MUJER	HOMBRE	
		12	16	28
	MODERADA	9	16	25
	SEVERA		6	6
Total		21	38	59



ANEXO 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

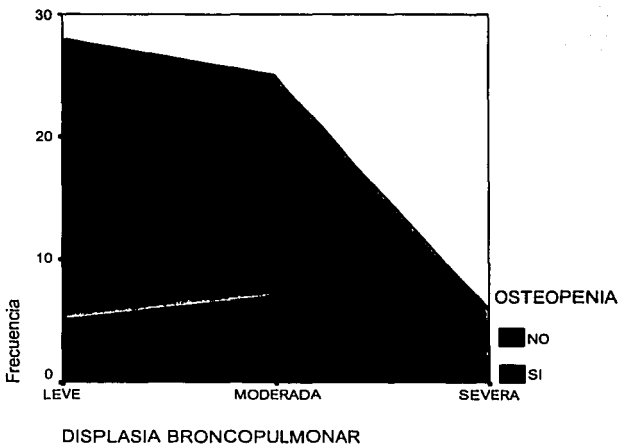
ALTERACIONES ELECTROLITICAS



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

DISPLASIA BRONCOPULMONAR ---OSTEOPENIA

OSTEOPENIA				Total
		SI	NO	
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	LEVE	5	23	28
	MODERADA	7	18	25
	SEVERA	2	4	6
Total		14	45	59

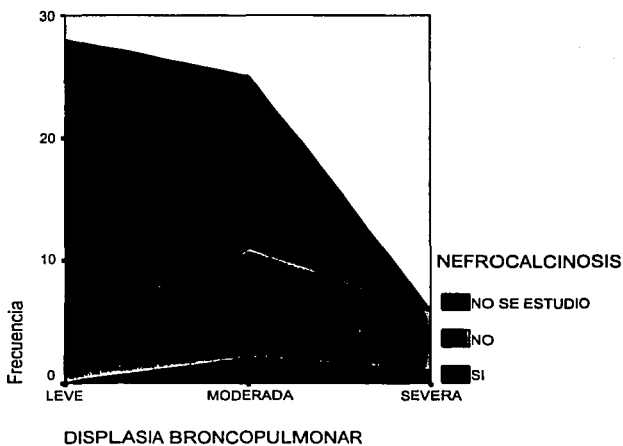


ANEXO 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISPLASIA BRONCOPULMONAR ---NEFROCALCINOSIS

NEFROCALCINOSIS					Total
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	LEVE		NO	NO SE ESTUDIO	
				5	23
	MODERADA	2	9	14	25
	SEVERA	1	5		6
Total		3	19	37	59

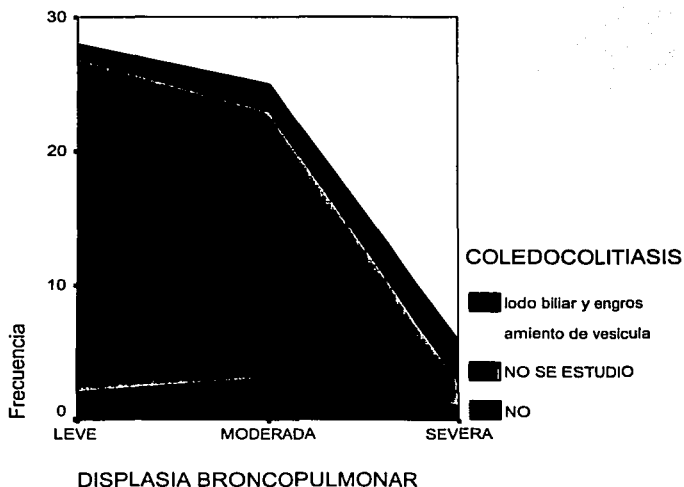


ANEXO 8

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DISPLASIA BRONCOPULMONAR ---COLEDOCOLITIASIS

COLEDOCOLITIASIS					Total
		NORMAL	NO SE ESTUDIO	lodo biliar y engrosamiento de vesicula	
DISPLASIA BRONCOPUL-MONAR	LEVE	2	25	1	28
	MODERADA	3	20	2	25
	SEVERA	1	2	3	6
Total		6	47	6	59

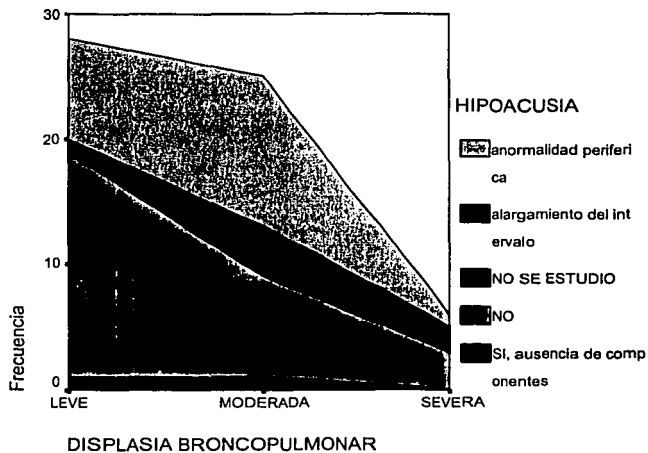


ANEXO 9

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DISPLASIA BRONCOPULMONAR —HIPOACUSIA

HIPOACUSIA							Total
		SI, ausencia de componentes	NORMAL	NO SE ESTUDIO	alargamiento del intervalo	anormalidad periferica	
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	LEVE	1	18		1	8	28
	MODERADA	1	8	2	2	12	25
	SEVERA		3	2		1	6
Total		2	29	4	3	21	59



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ANEXO 10

BIBLIOGRAFIA

- 1 Northway, W. H. Jr., Rosan, R C., and Porter, D.Y.: Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Eng. J Med.*, 276:357. 1967.
- 2 Tooley W.H. : Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr* 1979; 95:851 – 855.
- 3 Bancalary E. Abdenour GE, Feller R, et al: Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *Jounal pediatr* 1979; 95:819-823.
- 4 Kao LC, Warburton D, Cheng M, et al: Effect of oral diuretics on pulmonary mechanics in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia: Results of a double-blind crossover sequential trial. *Pediatrics* 1984; 37-44.
- 5 Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, et al Expiratory flow limitation in infant with bronchopulmonay dysplasia *J Pediatr* 1986; 109:1040-1046
- 6 Yeh TF, McClenan D, Ajayi OA et al: metabolic rate and energy balance in infants with bronchopulmonary dysplasia *J Pediatr* 1989; 114:448-451
- 7 Eduardo Bancanali, M. D., and Tilo Gerhardt, M. D., *Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatric Clinics of North America*, 1986, 33,1: 1-23,
- 8 Watts, J.L., Ariagno,R. L., and Brandy,J.P.: Chronic pulmonary disease in neonates after artificial ventilation; Distribution of ventilation and pulmonary interstitial emphysema.*Pediatrics*, 1977, 60: 273.
- 9 O'brodovich HM, Mellins RB: Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury *AM Review respir Dis* 1985; 135:694–709
- 10 Rao Meid N, Herrod L, et al: Antidiuretic hormone response in Cildren with bronchopulmonary dysplasia during episodes of acute respiratory distress. *Am J Dis Child* 1986 ; 140:825-828
- 11Edwards , D.K., Dyer, W. M., and Nnorthway, W. H. Jr.; Twelve years experience with brin chopulmonary dysplasia . *Pediatrics*, 1977, 59: 839.
- 12 Lum, H., Schwartz, L.W., Dungworth, D. L., el al.: A comparative study of cell renewal after exposure to ozone or oxygen. *Am Rev –respir. Dis .*, 1978, 119:335.
- 13 Nash, G Blennerhassett. J. B. and Pontoppidan, H.:Pulmonary lesions associated with oxygeb therapy and artificial ventilation. *N. Engl. J. Med.*, 1967, 276:368.

14 Frank, L., Autor, A.P., and Roberts, R.J.: Oxygen therapy and hyaline membrane disease: The effect of hyperoxemia on pulmonary superoxide dismutase activity and the emulating role of plasma or serum. *J Pediatr.*, 1977, 90:105.

15 Wesnstein MR, Peters ME, Sadek M, Palta M; *Ped Pulmonol* 1994, 18: 284-289

16 Alfred Goodman Gilman: *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 9na edición, 1996, 697-701.

17 Mark H. Mirochnick, MD, Jeffrey J. Miceli and cols. Furosemide pharmacokinetics in very low birth weight infants. *Pediatric Pharmacology and therapeutics*, 1988:653-657.

18 Brater DC: Determinants of the overall response to furosemide: Pharmacokinetics and pharmacodynamics *Fed Proc* 1983; 42: 1711-1713.

19 Rao M, Eid N, Herrod L. et al : Antidiuretic hormone response in children with bronchopulmonary dysplasia during episodes of acute respiratory distress. *Am J Dis Child* 1986; 140: 825-828.

20 Sulyok E, Varga F, Nemeth M, Rmiglio L, et al: Furosemide induced alterations in the electrolyte status, the function of rennin angiotensin aldosterone system, and the urinary excretion of prostaglandins in newborn infants, *Pediatr Res* 1980, 14: 765-768.

21 Peterson RG, Simmonds MA, Rumack BH, et al: Pharmacology of furosemide in the premature newborn infants. *J Pediatr* 1986, 143: 97-143.

22 Chemtob S, Kaplan BS, Sherbotie JR, Aranda JV. Pharmacology of diuretics in the newborn. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:1231-1250.

23 Lopez AM, Mode MW, Adams JA, Horner GP, De Grazia FTR, Goldberg RN. Pharmacokinetics of bumetanide in the newborn infant. *Pediatr Res* 1990;27: 62 .

24 Mirochnik MH, Miceli JJ, Kramer PA, Chapron DJ, Raye JR. Furosemide pharmacokinetics in very low birth weight infants. *Jpediatr* 1988; 112: 653-657.

25 Vert P Bronquaire M, Legagneur M, Morselli PL. Pharmacokinetics of furosemide en neonates. *Eur J Clin Pharmacol*, 1982; 22: 39-45.

26 Lily C. Kao, M. D., David, Sc., M.B., M. R. C. P. Charles W. Sarges, B. S., y cols. Furosemide acutely decrease airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatrics*, 1983, 103:4; 624-629.

27 Zeba D. Najr, M. B., Ch. B., Eva M. Harris, M. D., Anthony Lazzara, Jr., M. D., and Albert W. Pruitt, M. D. Pulmonary effects of furosemide in preterm infants with lung disease. *The Journal of Pediatrics*, 1983, 102: 758-763.

28 Patel H, Yeh TF Jain R, et al: Pulmonary and renal responses to furosemide in infants with stage III IV bronchopulmonary dysplasia *Am J Dis Child*, 1985, 139: 917-919.

29 Minton SD., Steichen JJ, Tsang RC: Decreased bone mineral content in SGA compared with AGA infant with normal serum 25 hydroxyvitamin D and decreasing parathyroid hormone *Pediatrics* 1983, 71: 383-388.

30 Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, et al: Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest*, 1973; 52: 131-142.

31 Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RC: Osteopenia of prematurity: The cause and possible treatment *J Pediatr* 1980; 96: 528-534.

32 Ezzedee F, Adelman RD, Ahlford CE: Renal calcification in preterm infants: Pathophysiology and long term sequelae. *J. Pediatr*, 1988 113: 532-539.

33 Callahan J, -Haller JO, Cacciarelli A, et al: Cholelithiasis in infants: Association with total parenteral nutrition and furosemide. *Radiology* 1982, 143: 437-439.

34 Pike D, Boshier SK; the time course of the strial changes produced by intravenous furosemide *Hear Res*, 1980 3: 79'89.

35 Brusilow SW: Propranolol: an antagonist to the effect of furosemide on the composition of endolymph in guinea pig *Can*

36 Koch T, Gloddek B: Inhibition of adenylate cyclase-coupled G protein complex by ototoxic diuretics and cis-platinum in the inner ear of the guinea pig. *Eur Arch Otorhino-Laryngol*, 1991, 248: 459-464.

37 Mathog RH, Thomass WG, Hudson WR: Ototoxicity of new and potent diuretics *Arch Otolaryngol*, 1970, 92: 7-13.

38 Goldman WJ, Bielinski TC, Mattis PA: Cochlear microphonic potential response of the dog to diuretic compounds *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 25: 259-266

39 Peterson RG, Simmons MA, Rumack BH, et al: Pharmacology of furosemide in the premature newborn infants *J Pediatr* 1980 97: 77: 212-216.

40 Leonard P Rybak, MD, PhD. Ototoxicity of Loop Diuretics. *Otolaryngologic Clinic of North America*, 1993; 26: 5: 829-845.