



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO
"LA RAZA"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
MEDICA.

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO TEMPORARIO
DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR
CON ESTEROIDES Y DIURETICAS

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

ENRIQUE PEREZ JUAREZ

ASESOR DE TESIS: DR. JOSE VICENTE ESTRADA FLORES



IMSS

MEXICO, D. F.

ENERO 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL
DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL

[Handwritten signature]

HOSPITAL GENERAL
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

ESTUDIO DEL TRATAMIENTO TEMPORARIO
DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR
CON ESTEROIDES Y DIURETICAS

TESIS POR POSGRADO

EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

ALVARO PEREZ JUAREZ

PRESENTE EN EL INSTITUTO ESTADAL DE INVESTIGACIONES



1955

México

ENERO 1955

ASESOR DE TESIS:



DR. JOSE VICENTE ESTRADA FLORES.

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION:

DR. EMILIO ESCOBAR PICASSO.

JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA:

DR. REMIGIO VELIZ PINTOS.

A MIS PADRES:

A USTEDES POR TODO EL GRAN CARIÑO, COMPRENSION Y APOYO, QUE EN FORMA INCONDICIONAL, ME HAN BRINDADO A LO LARGO DE MI VIDA.

A MIS HERMANOS:

POR EL CARIÑO Y APOYO, DEMOSTRADO EN MOMENTOS DE ALEGRIA Y ADVERSIDAD.

A MIS MAESTROS Y COMPAÑEROS:

MI RESPETO Y AGRADECIMIENTO

GRACIAS A USTED:

DR. JOSE VICENTE ESTRADA FLORES:
NEONATOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL
GENERAL, CENTRO MEDICO "LA RAZA"

POR SU DISPOSICION PARA EL TRABAJO, LA CUAL FUE INCONDICIONAL.

T I T U L O :

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO TEMPRANO

DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

CON ESTEROIDES Y DIURETICOS

INDICE

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	2
RESULTADOS	4
DISCUSION	8
RESUMEN	9
BIBLIOGRAFIA	10

INTRODUCCION

La displasia broncopulmonar (DBP) es la forma de enfermedad pulmonar crónica más frecuente en recién nacidos sometidos a ventilación mecánica. Fue descrita, originalmente, por Northway y colaboradores en 1967, como una enfermedad crónica secundaria a la asistencia mecánica a la ventilación en recién nacidos que habían padecido síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (1).

Su incidencia ha aumentado con el paso de los años debido a que ahora sobreviven, con mayor frecuencia, neonatos de muy bajo peso al nacer ($< 1,000$ g), sin embargo, los reportes de su incidencia varían ampliamente entre 5% y 40%, llegando incluso al 70% en menores de 1,000 g. y/o edades gestacionales menores de 28 semanas (2).

Persiste como la principal complicación del manejo ventilatorio del SDR pese a las nuevas técnicas de tratamiento de esta patología como el surfactante pulmonar.

El origen de este padecimiento crónico pulmonar es múltiple (2-10) y los factores relacionados con ella podemos dividirlos en predisponentes (administración excesiva de líquidos, deficiencias nutricionales, barotrauma, etc.) y efectos finales de la lesión pulmonar (activación de neutrófilos y macrófagos, degradación de elastina, peroxidación de los lípidos de las membranas celulares, etc.)

Los criterios diagnósticos tradicionales incluyen: a) dependencia de oxígeno por más de 28 días, generalmente en pacientes con asistencia mecánica a la ventilación; b) cambios radiológicos sugestivos en la radiografía de tórax, los cuales han sido clasificados de acuerdo a Northway y colaboradores en 4 estadios (1). Estos criterios tienen el inconveniente de ser tardíos, pues establecen el diagnóstico con facilidad, pero una vez que la patología está bien establecida después de la 4a. semana de edad posnatal.

En 1975, Neave y D'Ablang describieron los cambios de epitelio bronquial, observados mediante citología del aspirado bronquial, en recién nacidos que recibieron asistencia mecánica a la ventilación (11). Posteriormente, Merrit y colaboradores, describieron los cambios citológicos del aspirado bronquial en recién nacidos con asistencia mecánica a la ventilación y síndrome de dificultad respiratoria (SDR) que desarrollaron DBP, encontrando correlación entre los hallazgos citológicos y los cambios radiológicos en esos pacientes, ya establecido el diagnóstico (12)

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la utilidad del tratamiento temprano de la DBP en recién nacidos sometidos a asistencia mecánica a la ventilación, evaluando si este tratamiento es capaz de evitar el desarrollo de DBP al mes de edad cuando se inicia dentro de las primeras 2 semanas de edad posnatal.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio a todos los recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General del Centro Médico "La Raza" en el lapso comprendido del 1o. de septiembre de 1993 al 31 de agosto de 1994 sometidos a asistencia mecánica a la ventilación, de ambos sexos, con edades gestacionales entre 24 y 36 semanas, con edad posnatal de 0 a 28 días. Fueron excluidos los pacientes con infección local o sistémica adquirida in útero, con malformaciones congénitas de vías respiratorias bajas, pacientes con hemorragia pulmonar activa en el momento del estudio de aquellos con dependencia de oxígeno por menos de 2 semanas de edad posnatal.

Se realizó lavado bronquial mediante la introducción de 1 ml. de solución salina al 0.9% a través de la cánula orotraqueal, ventilándose manualmente con bolsa durante 1 a 2 minutos y posterior aspiración gentil a través de sonda de alimentación calibre 3.5Fr. y jeringa estéril. Las muestras de aspirado bronquial para estudio citológico, fueron tomadas a través de la cánula orotraqueal en todos los pacientes intubados, y mediante laringoscopia directa en aquellos pacientes sin cánula orotraqueal que requerían aspiración directa de tráquea, con ventilación manual con bolsa antes y después del procedimiento, vigilando cuidadosamente la coloración del paciente y cambios en la frecuencia cardíaca. Suspendiéndose el procedimiento ante la aparición de cianosis marcada y/o bradicardia menor de 100 latidos por minuto. La muestra se depositó en tubo de ensaye estéril con 3-4 ml. de solución salina al 0.9% + 1 ml. de fijador compuesto por una solución mixta de etanol y solución salina balanceada de Hanks, y se mantuvo en refrigeración a 0°C - 4°C hasta su tinción y análisis posterior. Antes de su análisis las muestras fueron centrifugadas a 1000 g. y se extendió el sobrenadante en portaobjetos, se tiñeron con técnica de Papanicolaou y fueron observadas en microscopio de luz por el patólogo, clasificándose los hallazgos de acuerdo a los criterios citopatológicos de Merrit y colaboradores (12) que comprenden 3 clases:

Clase I.- El epitelio bronquial se encuentra conservado, con capas cohesivas y organizadas de epitelio, así como numerosas células individuales intactas y bien conservadas.

Clase II.- Células bronquiales individuales y en pequeños racimos, con deterioro citolasmico manifestado por pérdida de los procesos especializados y núcleos hipocrómicos y picnóticos. Existe epitelio bronquial regenerativo, macrófagos, espirales de Curschmann y células epiteliales metaplásicas.

Clase III.- Células bronquiales epiteliales exfoliadas, células del epitelio bronquial con cromocentros crecidos y nucleólos regulares, además de múltiples histiocitos multinucleados.

En todos los pacientes se hizo seguimiento radiológico durante 4 semanas, anotándose los hallazgos descritos por el radiólogo. Clasificándose los hallazgos de acuerdo a lo descrito por Northway y colaboradores en 4 estadios (1):

Estadio I.- Indistinguible, radiológicamente, de la imagen del SDR y fue descrita en los primeros 3 días de edad.

Estadio II.- Las radiografías muestran imagen de opacificación progresiva (with-out) de los pulmones, frecuentemente complicada por la presencia de síndromes de fuga de aire (enfisema intersticial pulmonar y/o neumotórax).

Estadio III.- Período de transición hacia la enfermedad pulmonar crónica, la radiografía de tórax muestra una imagen reticular con pequeñas áreas redondeadas de radiotransparencia, que representan áreas de alveolos enfisematosos, adyacentes a zonas de atelectasia y fibrosis pulmonar.

Estadio IV.- Enfermedad pulmonar crónica persistente con hiperexpansión pulmonar y apariencia quística de los pulmones (panal de abejas), presencia de fibrosis y datos de hipertrofia ventricular derecha y cardiomegalia.

Una vez tomada la muestra para citología del aspirado bronquial se inició manejo con desametasona 0.5 mg/kg día cada 12 horas los primeros 3 días, disminuyendo la dosis al 50% a partir del 4º día y continuando posteriormente con 0.125 mg/día hasta completar 2 semanas de tratamiento. Además de la administración de clorotiazida 20 mg/Kg/día y espironolactona 2 mg/kg/día durante 2 semanas. Evaluando la presencia de cambios sugestivos de DBPa las 4 semanas de edad de acuerdo a los criterios descritos. Por otra parte se analizó el número de pacientes extubados en la semana siguiente al inicio del tratamiento.

Los resultados fueron analizados mediante probabilidad exacta de Fisher y prueba χ^2 , considerando significativos valores de $p < 0.05$ en la prueba evaluatoria de probabilidad para todas las variables estudiadas. Se utilizó para ello el programa computacional True Epistat (Tracy L. Gustafson, Oak Ridge, California). Los resultados se expresan como media +/- desviación estándar.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 16 pacientes cuyas características generales se muestran en la (Tabla 1.) La citología del aspirado bronquial obtenida en estos pacientes entre la 1a. y 2a. semana de edad, mostro ser clase Y de Merrit en 8 pacientes , clase II en 7 pacientes y clase III en 1 paciente. En todos ellos se inició manejo con dexametasona 0.5 mg/kg/día, clorotiazida 20 mg/kg/día y espironolactona 2 mg/kg/día durante 2 semanas, evaluándose el desarrollo de DPB a las 4 semanas de edad, de acuerdo a los criterios clásicos de diagnóstico consistentes en la persistencia en las necesidades de oxígeno > 21%, cambios radiológicos sugestivos de acuerdo a la clasificación de Northway et al. y antecedentes de ventilación mecánica durante la primera semana de edad.

De los 8 pacientes con citología del aspirado bronquial clase Y sólo 1 mostro datos sugestivos de DBP (Tabla 2) con los criterios mencionados al mes de edad. Este paciente debió permanecer con asistencia mecánica a la ventilación por persistencia de periodos de apnea secundarios a prematuridad extrema. En los restantes pacientes se logró el destete del ventilador en los 5 días posteriores al inicio del manejo con esteroides diuréticos, (Tabla 3)

De los 7 pacientes con citología del aspirado bronquial clase II 5 mostraron datos sugestivos de DBP al mes de edad (Tabla 2) y, de ellos, 4 ameritaron asistencia mecánica a la ventilación en ese momento. Los 3 restantes pudieron ser extubados hacia el 4º día de inicio del tratamiento con esteroides y diuréticos.

Del único paciente con clase III de Merrit en la citología del aspirado bronquial (Tabla 2), la evolución al mes de edad, mostro cambios compatibles con displasia broncopulmonar y persistencia en las necesidades de asistencia mecánica a la ventilación, pese al tratamiento con esteroides y diuréticos.

No se apreció aumento en el índice de infecciones con el tratamiento instituido con esteroides y diuréticos, ya que sólo 3 de los 16 pacientes tuvieron sospecha de infección de acuerdo a los criterios hematológicos empleados en el Servicio, y de ellos, sólo en uno se logró aislar *Klebsiella oxytoca* en hemocultivo.

La tensión arterial media por blanqueamiento, se mantuvo dentro de parámetros normales en todos los pacientes durante el tratamiento con desametasona. No detectamos episodios de hiperglucemia durante el periodo de estudio.

Edad gestacional	33+-1.8 semanas
Peso al nacer	1430+-265 días
Edad de inclusión	12+-2.6 días
Sexo	
Femenino	7
Masculino	9

Tabla 2.- Citología del aspirado bronquial y desarrollo posterior de DBP

No. de paciente	Clase de citología	DBP af mes de edad
1	I	-
2	I	-
3	I	-
4	I	-
5	I	-
6	I	+
7	I	-
8	I	-
9	II	+
10	II	+
11	II	-
12	II	+
13	II	+
14	II	-
15	II	+
16	III	+

Tabla 3.- Citología del aspirado bronquial y número de pacientes extubados por clase de citología	
Clase de citología y número de pacientes	Número de pacientes extubados
Clase I-8 pacientes	7
Clase II-7 pacientes	3
Clase III-1 paciente	0

DISCUSION

El tratamiento temprano con esteroides y diuréticos en pacientes con riesgo de desarrollar DBP no parece afectar el desarrollo posterior de la misma. Como ha sido publicado por nosotros previamente (28), el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar con clase Y de citología del aspirado bronquial clasificada de acuerdo a Merrit y colaboradores es relativamente bajo, pero este riesgo aumenta con clases II y III de la citología. Los resultados de nuestro estudio confirman dicha impresión, ya que sólo 1 de 8 pacientes con citología clase I desarrollaron DBP al mes de edad, y eso debido a la necesidad de mantener la asistencia mecánica a la ventilación por episodios de apnea recurrente. En cambio, en los pacientes con clase II más del 50% de ellos presentaron datos de DBP al mes de edad y el 100% de los que tenían citología clase III, aunque el pequeño número de pacientes hacen que la interpretación de estos resultados deba ser tomada con cautela.

El tratamiento con esteroides y diuréticos no parece afectar la evolución natural de la DBP ya que de los pacientes con citología clase I el 15% presentó datos de DBP al mes de edad, el 57% de los pacientes clase II tuvo datos de DBP y el 100% de los pacientes con clase III, lo cual no es diferente de lo publicado previamente por nosotros en pacientes no tratados en forma temprana con esteroides y diuréticos.

El hecho de que con citología clase I se haya logrado extubar en forma temprana a un número significativo de pacientes con el tratamiento de esteroides y diuréticos pudiera significar que las alteraciones inflamatorias son lo suficientemente leves para permitir su control con el tratamiento instituido, mientras que la falta de observar este efecto con las clases II y III pudiera deberse a que las alteraciones inflamatorias reflejadas en la citología han alcanzado ya un grado tal de alteración en el epitelio que la administración de esteroides y diuréticos, no afectan la evolución posterior de las alteraciones hacia DBP.

Son necesarios otros estudios controlados utilizando otro tipo de abordaje terapéutico para evaluar si la intervención temprana es capaz de modificar la evolución natural de la DBP en los pacientes sometidos a asistencia mecánica a la ventilación, o si la administración de esteroides en forma precoz cuando la citología del aspirado bronquial es aún clase I, es capaz de detener los cambios inflamatorios pulmonares que conducirán finalmente al desarrollo de displasia broncopulmonar.

La utilidad de los esteroides y diuréticos para permitir una extubación más rápida en pacientes sometidos a asistencia mecánica a la ventilación parece ser útil cuando los cambios inflamatorios son agudos y leves, pero no así cuando estos cambios son más intensos y severos. Habría que revalorar si el empleo rutinario de estos medicamentos para el destete del ventilador está justificado, mediante estudios controlados más amplios.

RESUMEN

Se estudiaron a 16 pacientes recién nacidos de ambos sexos, con una edad gestación de 24 a 36 semanas (con una media de 33 ± 1.8 semanas), con un rango de edad de 0 a 28 días de vida, todos fueron prematuros, con síndrome de dificultad respiratoria y todos con asistencia mecánica a la ventilación, que ingresaron a la UCIN del Hospital General Centro Médico "la Raza".

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la utilidad del tratamiento temprano de la displasia bronco pulmonar (DBP) en recién nacidos sometidos a asistencia mecánica a la ventilación, evaluando si este tratamiento es capaz de evitar el desarrollo de DBP al mes de edad cuando se inicia dentro de las primeras dos semanas de edad posnatal.

Nuestros resultados obtenidos para evaluar la utilidad del tratamiento temprano con riesgo de desarrollar DBP no parece afectar el desarrollo posterior de la misma, por lo que habría que revalorar si el empleo rutinario de estos medicamentos para el destete del ventilador está justificado, mediante estudios controlados más amplios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Northway WH, Rosan RC, Porter DY, Pulmonary disease following respirator therapy for hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Eng J Med* 1967;276:357.
2. - McCarthy K, Bhogal M, Nardi M, Hart D. Pathogenic factors in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1984;18:483.
- 3 - Kym HY, Picciano MF, Wallig MA, Milner JA. the role of seleniyum nutrition in the development of neonatal rat lung. *Pediatr Res* 1991;29:440.
- 4.- Ogden BE, Murphy SA, Saunders GC, Pathak D, Johnson J. Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor balance. *Am Rev Resp Dis* 1984;130:817.
- 5.- Bruce MC, Wedig KE, Jentoft N, Martin RJ, Cheng P, Boat T, Fanaroff A. Altered urinary excretion of elastin cross-links in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Resp Dis* 1985;131:568.
- 6 - Stenmark KR, Eyzaguirre M, Westcott JY, Henson PM, Murphy Rc. Potential role of eicosanoids and PAF in the pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Resp Dis* 1990;136:770.
- 7.- Clement A, Chadelat K, Sardet A, Grimfeld A, Tournier G. Alveolar macrophage status in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1988;23:470.
- 8.- Reid L. Bronchopulmonary dysplasia * pathology. *J Pediatr* 1979;95:836.
- 9.- Groneck P, Opperman M, Speer CP. Levels of complement anaphylotoxin C5a in pulmonay effluent fluid of infants at risk for chronic lung disease and effects of dexamethasone treatment. *Pediatr Res* 1993;34:586.
- 10.- Jacobson JD, Truog WE, Benjamin DR. Increased expression of human leukocyte antigen - DR on pulmonary macrophages in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1993;34:341.
- 11.- D'Abalang G, Bernard B, Zharov I, Barton I, Kaplan B, Schwin CP. Neonatal pulmonary cytology and bronchopulmonary dysplasia. *Acta Cytol* 1975;19:21.
- 12.- Merrit TA, Stuard ID, Puccia J, Wood B, Edwards DK, Finkelstein J, Shapiro DL. Newborn tracheal aspirate cytology: classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1981;98:949.
- 13.- Nicherson BG. Bronchopulmonary dysplasia. Chronic pulmonary disease following neonatal respiratory failure. *Chest* 1985;87:528.
- 14.- Northwy WH. Bronchopulmonary dysplasia. then and now. *Arch Dis Child* 1990;65:1076.
- 15.- Sinkin Ra, Cox C, Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics* 1990;86:728.
- 16 - Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95:819
- 17 - Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979;86: 851.

- 18.- Estrada-Flores JV, Fernández-Celis JM, Rodríguez SL. Cierre del conducto arterioso con indometacina en prematuros con peso menor de 1500 g. y síndrome de dificultad respiratoria. *Rev. Mex Pediatr* 1993;60:163.
- 19.- Walti H, Tordet C, Gerbault L. Persistent elastase/proteinaseinhibitor imbalance during prolonged ventilation of infants with bronchopulmonary dysplasia: evidence for the role of nosocomial infections. *Pediatr Res* 1989;26:351.
- 20.- Campbell GD, Coalson JJ, Johanson WG Jr. The effect of bacterial superinfection on lung function after diffuse alveolar damage. *Am Rev Resp Dis* 1984;129:974.
- 21.- Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, Hallman M. Elastase and alfa 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome - role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest* 1983;72:656.
- 22.- Goetzman BW. Understanding bronchopulmonary dysplasia. *AJDC* 1986;140:332.
- 23.- Greenoug A. Bronchopulmonary dysplasia: early diagnosis, prophylaxis and treatment. *Arch Dis Child* 1990;65:1082.
- 24.- Southall DP, Samuels MP. Bronchopulmonary dysplasia: a new look at management. *Arch Dis Child* 1990;65:1089.
- 25.- Monin P, Vert P. The management of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1987;14:531.
- 26.- Pearson E, Bose C, Saidow T. Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992;121:420.
- 27.- Sinkin RA, Phelps DL. New strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1987;14:599.
- 28.- Estrada-Flores JV, Luna Sánchez Y, Reyes-Lara F, Galindo-Rujano ME, Fernández-Celis JM, Hernández-Dehonor R. La citología del aspirado bronquial en el diagnóstico temprano de displasia broncopulmonar. *Rev Mex Ped* 1994;61:224-9.