

# Revista Mexicana de Pediatría

Volumen  
*Volume* **71**

Número  
*Number* **3**

Mayo-Junio  
*May-June* **2004**

*Artículo:*

Terapia combinada de rescate en  
lactantes con dependencia de oxígeno

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

## Terapia combinada de rescate en lactantes con dependencia de oxígeno

(Combined therapy in the treatment of infants with oxygen dependence)

José M Delgadillo-Avendaño,\* Alicia E Robledo-Galván,\*\* V Hernández-Rodríguez,\*\* G Frías-Vallejo\*\*\*

### RESUMEN

**Objetivo.** Ofrecer una alternativa terapéutica a niños lactantes con dependencia de oxígeno.

**Material y métodos.** Se estudiaron 16 niños lactantes con enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, dependientes de oxígeno. Se usaron puntas nasales para comer o bañarse, se administró antileucotrieno oral cada 24 horas, combinado con esteroides inhalados dos veces al día. Se valoró la disminución de secreciones pulmonares, la ausencia de broncoespasmo y la disminución de la necesidad de oxígeno. Se determinaron el número de leucocitos y porcentaje de eosinófilos, al iniciar y al finalizar el tratamiento, las proteínas plasmáticas, y las enzimas hepáticas, entre otras variables clínicas.

**Resultados.** Durante el tratamiento hubo una disminución significativa en la cuenta de eosinófilos y de leucocitos, al reducir la dependencia de oxígeno, las secreciones disminuyeron en una proporción de 0.94, el broncoespasmo se evitó en 0.81, al finalizar no dependieron del oxígeno 0.94, no tuvieron alteraciones enzimáticas hepáticas 0.81. La media de dependencia de oxígeno fue 64 días.

**Conclusión.** La terapia combinada de antileucotrieno vía oral y los esteroides inhalados parecen ser una alternativa razonable para niños con enfermedad pulmonar crónica.

**Palabras clave:** Antileucotrienos, dependencia de oxígeno.

### SUMMARY

**Objective.** To look for a therapeutic alternative in neonates with oxygen dependence.

**Material and methods.** Sixteen children were studied with an inflammatory lung disease dependent of oxygen. They were treated with antileukotrienes every 24 hours and steroids inhalation twice a day. The presence of bronchopulmonary secretions, bronchospasmus and the oxygen necessity were valued. The number of leukocytes and the percentage of eosinophiles were study at the beginning and when the treatment finished.

**Results.** During the treatment there was a diminish in percentage of eosinophiles and leukocytes, according to the reduction of oxygen dependence. The secretions diminished in 15/16 (0.94) and the bronchospasmus in 13/16 (0.81). When the study conclude 15/16 of the infants didn't depend on oxygen (0.94). The oxygen dependence was for a mean of 64 days.

**Conclusions.** The combined therapy of antileukotriene and inhaled steroids seem to be a reasonable alternative to treat infants with chronic pulmonary diseases.

**Key words:** Antileukotrienes, oxygen therapy, inflammatory lung disease.

La hipoxia crónica produce cambios en los vasos pulmonares, algunos permanentes otros reversibles: en la

muscular media en las arterias pulmonares pequeñas da lugar a la hipoxia prolongada, sea por problemas pulmonares o por la reducción pulmonar en la ventilación pulmonar, da lugar a daños en los vasos capilares pulmonares, algunos permanentes otros reversibles: se produce hipertrofia de la pared muscular media de las arterias pulmonares pequeñas, muscularización de las arteriolas y fibrosis de la capa íntima.<sup>1</sup> Por eso los neonatos pretérmino, que ordinariamente morían de ma-

\* Unidad de Terapia Intermedia Neonatal. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\* Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\*\* Unidad de Neonatología. Hospital Mocel.

nera precoz y ahora sobreviven por el manejo ventilatorio, es frecuente que manifiesten enfermedades como la displasia broncopulmonar; la incidencia de esta enfermedad en aquellos que requieren al nacer ventilación mecánica, llega a ser de 20%, y entre el 15% al 47% de ellos pesan menos de 1,500 gramos.<sup>2</sup>

La displasia broncopulmonar se caracteriza por cambios histopatológicos de inflamación, tanto aguda como crónica, con fibrosis e hipertrofia de músculo liso a nivel bronquiolar.<sup>3</sup> Las principales causas de muerte en niños que padecen esta enfermedad son: insuficiencia respiratoria, sepsis y cor pulmonale; la hiperactividad bronquial está presente en ellos por largo tiempo, reportándose la remisión de este problema alrededor de los ocho años de edad.<sup>4</sup>

Observaciones recientes acerca de que los neutrófilos en apoptosis permiten reconocer el grado de inflamación y reparación del tejido pulmonar, aun cuando todavía no se conoce el papel que juegan en la defensa y reparación del pulmón, sea éste aún inmaduro o ya maduro.<sup>5</sup> También se ha identificado que los eosinófilos son importantes en la patogénesis de enfermedades con hiperreactividad pulmonar, enfermedades parasitarias pulmonares, lesión pulmonar y fibrosis.<sup>5</sup>

Por otro lado, los "eicosanoides" son lípidos biológicamente activos sintetizados por oxidación de ácidos grasos de 20 carbonos, como el ácido araquidónico que participa como precursor de prostaglandinas y tromboxanos (prostanoides); éstos, a su vez, se forman por la vía de la ciclooxigenasa, leucotrienos y lipoxinas, mediante la acción de enzimas de la familia de lipooxigenasa. Virtualmente todas las células nucleadas producen prostanoides, en cambio, sólo algunas células hematopoyéticas son capaces de sintetizar productos de la lipooxigenasa. El ácido araquidónico, los prostanoides y los leucotrienos actúan como segundos mensajeros en funciones esenciales, como la activación de los canales de potasio y la activación de macrófagos y moléculas de adhesión.<sup>6</sup>

En vista de la participación histoquímica de los leucotrienos y las escasas opciones para tratar a los lactantes dependientes de oxígeno, una vez que han superado condiciones clínicas que ameritaron fuesen manejados con ventilación mecánica y cámara cefálica de oxígeno, se pensó en probar, como alternativa terapéutica de rescate, utilizar en ellos un medicamento antileucotrieno.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en esta serie 16 niños referidos de la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal al área de terapia intermedia, que aún continuaban con dependencia de

oxígeno. Todos fueron estudiados entre enero de 1998 y septiembre del 2002.

El criterio para ingresarlos al estudio fue que hubiesen requerido de manejo ventilatorio con fase III (ventilación mecánica) y fase I (cámara cefálica de oxígeno), por lapsos mayores de 28 días, que aún requerían oxígeno suplementario a razón de 1.5 - 3 L/min para ser bañados y aún para comer. Antes de integrarlos al estudio se informó a los padres acerca del problema de su hijo y de la alternativa terapéutica que se pretendía usar, con el fin de obtener su consentimiento de considerar a su hijo en la investigación.

A todos los niños se administró el antileucotrieno (montelukast sódico) vía oral cada 24 horas a la dosis de 2 mg a 2.5 mg, dependiendo de la preparación hecha en la farmacia del hospital, a partir de las tabletas de 4 ó 5 mg de su presentación comercial; los esteroides inhalados que se usaron, fueron fluticasona y la budesonida, a la dosis de 50 µg dos veces al día; se usó el frasco presurizado de dosis medida, a través de una aerocámara para neonatos, para su correcta aplicación.

Se estimó la edad de gestación de los niños por Capurro y se registró su peso al nacer, su problema pulmonar primario, la fase de manejo de inhaloterapia, la fracción inspirada de oxígeno necesaria para estabilización clínica, la saturometría y el promedio de lectura y de suplementación de oxígeno, los leucocitos totales y el porcentaje de eosinófilos, las proteínas totales y la albúmina; se documentaron las complicaciones agregadas a su problema de base y su evolución clínica: si existió o no mejoría clínica, la cantidad de secreciones pulmonares, la presencia o no de broncoespasmo, si continuaban o no dependiendo de oxígeno, la edad de inicio de la terapia antileucotriénica, la dosis del antileucotrieno, la utilización conjunta de esteroides inhalados y el nombre del medicamento, tiempo promedio de suplementación de oxígeno después de iniciada la terapia combinada. También se registraron los efectos secundarios a los medicamentos, como irritabilidad o tolerancia gástrica, y alteraciones en enzimas hepáticas AAT, AsAT y DHL. Estos datos se resumieron con medidas de tendencia central y porcentuales, y se analizaron con la prueba de t y de Wilcoxon, mediante el programa SPSS 10.0 para Windows.

## RESULTADOS

La edad media de la gestación, por Capurro, fue de  $31.3 \pm 2.3$ . Su peso medio al nacer fue de  $1,663.7 \pm 512.1$  g. En cuanto a los neonatos que ameritaron manejo intensivo y ventilación fueron 13, tuvieron enfermedad por membranas hialinas grado II-III; los otros tres fueron: uno con isoinmunicación que desarrolló sepsis, uno con sepsis y otro con el síndrome de aspiración del meconio. La

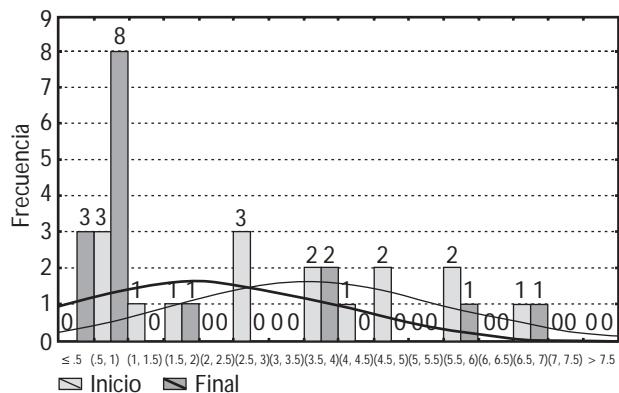


Figura 1. Frecuencia relativa de eosinófilos a lo largo del estudio de los niños.

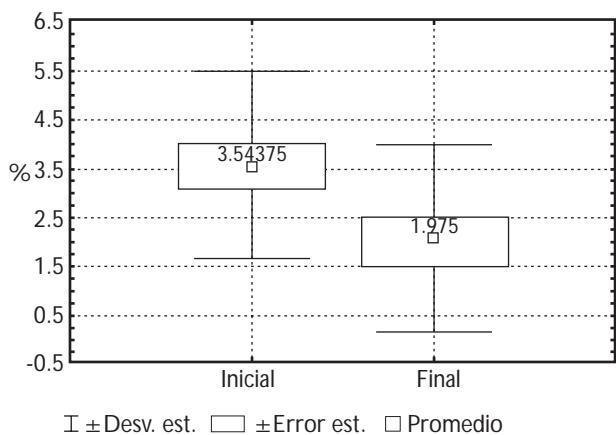


Figura 2. Promedios y dispersiones en el porcentaje de eosinófilos al iniciar y terminar el estudio.

comorbilidad agregada, después del periodo crítico de manejo con oxigenoterapia que obligó a mantenerlo, fue sepsis en 4/16; neumonía en 4/16; enterocolitis necrosante en 3/16; hemorragia intraventricular grado II-IV en 3/16 y enfermedad por reflujo gastroesofágico en 2/16. Fallecieron dos: uno de éstos, posoperado (funduplicatura y gastrostomía) y el otro que murió por perforación intestinal secundaria a una enterocolitis y taquicardia paroxística supraventricular; falleció a los 90 días de vida.

En cuanto a la inhaloterapia, 11/16 (0.69) se manejaron en la fase III y fase I; en 5/16, (0.31) sólo se intervino en fase III. Todos fueron manejados inicialmente con una fracción inspirada de oxígeno del 1.0% y fueron monitorizados por saturometría de pulso: 11/16 se mantuvieron entre 85-90%; 2/16 se mantuvieron arriba de 92-95% y 3/16 por abajo de 83% de oxígeno. El tiempo medio de dependencia de oxígeno, antes de instalar la terapia combinada, fue de  $64.4 \pm 40.2$  horas. La edad de inicio del tratamiento médico fue de

$53 \pm 21$  horas. La dosis de antileucotrienos, usada por vía oral, fue: en 12/16 (0.75) 2.5 mg, y en 4/16 (0.25) fue de 2 mg. En cuanto a los esteroides inhalados, la fluticasona se empleó en 8/16 (0.50) y en el resto se usó budesonida: la aplicación se hizo por medio de frascos presurizados con una dosis medida de 50  $\mu$ g por disparo, utilizando una aerocámara para recién nacidos.

La media inicial de leucocitos fue  $10,025 \pm 4,775$ ; al final del tratamiento tuvieron una media de  $9,594 \pm 3,132$ . Los eosinófilos iniciales tuvieron una media de  $3.5 \pm 1.9\%$  y el conteo final fue de  $1.97 \pm 1.99$ ; (Figuras 1 y 2). En cuanto a las proteínas totales, de inicio tuvieron una media de 5.2 g y al final fue de 3.2 g; la albúmina inicial tuvo una media de 2.8 g al final fue de 1.5 g.

En cuanto a la valoración clínica, hubo durante el tratamiento mejoría de la hipersecreción broncopulmonar en 15/16 (0.94), ya que tuvieron disminución de las secreciones; en 13/16 se evitó el broncoespasmo y 14/16 (0.87) no dependieron más del oxígeno. Sólo 1/16 (0.06) aún continúa con dependencia de oxígeno. Los efectos indeseables de irritabilidad e intolerancia gástrica, no se presentaron en ninguno de los niños. En 13/16 (0.81) no se observó alteración de las enzimas hepáticas (AAT, AsAT y DHL) y sólo en 3/16 (0.19) sí la hubo.

## DISCUSIÓN

A pesar de que la oxigenoterapia ha sido usada en el cuidado de los pacientes críticamente enfermos por muchos años, el reconocimiento de la toxicidad por oxígeno desde el punto de vista clínico, es relativamente reciente. Las manifestaciones fisiológicas de la toxicidad por oxígeno reconocidas son: disminución de la capacidad vital, de la capacidad de difusión y la elasticidad pulmonar esto último relacionado con la aparición de atelectasias. La formación de radicales libres durante el metabolismo celular en condiciones de hiperoxia, están siendo reconocidos sobre bases bioquímicas que inducen lesiones a células y órganos, los cambios clínicos reconocidos incluyen aumento en la producción de moco, broncoespasmo y lesión endotelial con edema y fibrosis.<sup>7</sup>

Los mecanismos celulares de daño pulmonar inducido por hiperoxia no están bien entendidos; la exposición de las membranas a estrés oxidativo puede resultar en un deterioro progresivo de los lípidos de la membrana vía el proceso de peroxidación lípica, la elevación de leucotrienos está asociada a un incremento del porcentaje de leucocitos en estados de pos-hiperoxia.<sup>8</sup> El pulmón puede estar expuesto a una variedad de derivados reactivos de oxígeno y nitróge-

no, ya sea por inhalación o a partir de productos de la inflamación, la presencia de estos compuestos interfiere con la reparación epitelial, lo cual contribuye al continuo almacenamiento de células y puede conducir a la fibrosis pulmonar. La apoptosis en el pulmón tiene un campo muy importante en el cual se deberá de trabajar, para aclarar los mecanismos involucrados en la patogénesis de enfermedades como la fibrosis intersticial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>9</sup>

Los cisteinil leucotrienos son producto de la síntesis del leucotrieno A<sub>4</sub>, el cual es generado a partir de la 5-lipoxygenación de grasas poliinsaturadas como el ácido araquidónico, estos productos han mostrado ser los más potentes broncoconstrictores, producen edema a través de exudación de plasma por vasoconstricción, aumento en la producción de moco y disminución de la motilidad ciliar además de favorecer la migración de eosinófilos y monocitos.<sup>10</sup>

El control deficiente de la inflamación de la vía aérea puede contribuir a la disminución de la función pulmonar observada a través de la edad. Además de que la inflamación lleva a la remodelación de la vía aérea, resultando en cambios estructurales de la misma y en las vías más pequeñas con sus consecuencias fisiológicas.<sup>11</sup>

Los resultados permiten observar que los niños pretérmino representan una población en peligro, ya que la fisiopatología de su problema respiratorio más común es: enfermedad por membranas hialinas puede dar inicio a la cascada inflamatoria; que lleva al edema y a la fibrosis que dificulta la distensibilidad pulmonar, sin considerar que la infección pulmonar es una de las complicaciones más frecuentes en estos niños, lo cual agrava aún más el estado inflamatorio de las vías aéreas.

La importancia de este estudio fue considerar la posibilidad de usar una terapia combinada: de esteroides inhalados, que tiene una buena penetración en tráquea y bronquios, y la acción del antagonista de los cisteinil leucotrienos: actuando a nivel celular para bloquear la participación de los eosinófilos deteniendo la migración de éstos a la membrana basal del epitelio, que disminuyen la posibilidad de que la fibrosis aumente, y por ende que avance la remodelación de las vías aéreas.

Desde el punto de vista clínico el resultado parece alentador: ya que en 15 de los 16 niños se pudo controlar la secreción de moco, evitó el broncoespasmo en 13 y ayudó a retirar el oxígeno en 15; uno aún está siendo controlado: todavía requiere de oxígeno y tiene varios reingresos por broncoespasmo y mal manejo de secreciones. En este caso, cabe aclarar que se trata del menor con edad de gestación: 26 semanas, y peso más bajo: 880 gramos, en el que se agregó a la patología pulmonar primaria (enfermedad de mem-

branas hialinas), una malformación anorrectal alta y atrofia cortical frontal; además, en él se inició la terapia combinada a los 87 días de vida.

Por otro lado, es conveniente destacar la respuesta sobre los leucocitos, y específicamente sobre el conteo de eosinófilos que disminuyeron y la buena tolerancia de la terapia combinada (sobre todo si se mencionan las alteraciones de las enzimas hepáticas); además, vale la pena señalar que estos pequeños recibieron nutrición parenteral total por haber presentado enterocolitis. Es, pues, razonable pensar que el objetivo de este estudio hace suponer que la terapia combinada: antileucotrienos más esteroides inhalados, puede ser útil; es necesario llevar a cabo un estudio aleatorio controlado que permita comparar la respuesta de estos niños ante dos esquemas de tratamiento, uno de ellos tal como en este estudio exploratorio se ha hecho. Quizá en otro estudio se deba considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento más tempranamente, en aquellos pacientes que permanecen por más de 15 a 20 días con oxigenoterapia: para evitar los cambios estructurales resultantes de la inflamación por la propia acción del oxígeno o de sus productos como los radicales hiperóxido.

Por todo lo anterior consideramos que la terapia combinada de un antagonista de los receptores de cisteinil leucotrienos como montelukast sódico y esteroides inhalados como la fluticasona o la budesonida en pacientes con enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, secundaria a manejo intensivo con inhaloterapia, parecen ayudar a evitar el engrosamiento y remodelación de la vía aérea, previniendo la dependencia de oxígeno y el broncoespasmo, y ayudan a manejar la secreción broncopulmonar. Sin presentar efectos indeseables ni alteraciones de enzimas hepáticas que obliguen a suspender la terapia.

## Referencias

1. Ress PJ, Dudley F. Oxygen therapy in chronic lung disease. *BMJ* 1998; 317: 871-74.
2. Hernández RL, Téllez ZJF, Salinas RV, Zapata PJA. Factores de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 461-9.
3. Northway WH, Rosan R, Porter D. Pulmonary disease following respiratory therapy or hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-64.
4. Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1793-9.
5. Crapo JD, Allen GH, Michael PS, Musson RA. Pulmonary immunobiology and inflammation in pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 162: 1983-6.

6. Penrose JF. Physiology of lipid mediators-prostaglandins; leukotrienes and lipoxinas-and their role in inflammation. Up-to-date topic; review. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Jackson RM. Pulmonary oxygen toxicity. *Chest* 1985; 88(6): 900-6.
8. Griffith DE, Garcia JG, James HIL, Callaham KS, Iriana S, Holiday D. Hiperoxia exposure in humans. *Chest* 1992; 101(2): 392-7.
9. Fine A, Janssen-Heininger Y, Soultanakis RP et al. Apoptosis in lung pathophysiology. *Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: 423-7.
10. Figueroa DJ, Breyer RM, Defoe SK, Kargman S, Daugherty BL, Waldburger K et al. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 226-233.
11. Howarth P. Small airway inflammation and asthma. *Int J Clin Pract* 1998; 96(Suppl): 15-22.

Correspondencia:  
Dr. José M Delgadillo A.  
Félix Cuevas 540.  
Col Del Valle.  
C.P. 03 100.  
México D. F.  
Correo electrónico:  
josemda@prodigy.net.mx

