

Factores de riesgo asociados con hemorragia pulmonar neonatal

Risk factors associated with neonatal pulmonary haemorrhage

José Luis Ayala, MD, MPH¹, Lorena Romero, MPH², Andrea Espinoza, MD³, Ricardo Morales, MD³

Jefe del Servicio de Pediatría-Neonatología, Hospital Un Canto a la Vida, Quito-Ecuador¹; Docente Carrera de Enfermería, Universidad Central del Ecuador (UCE), Quito-Ecuador²; Médico Residente, Postgrado de Pediatría, Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE), Quito-Ecuador³

Recibido: 24 de mayo 2016 Aceptado: 01 de julio 2016

Resumen:

Objetivo: determinar la prevalencia de la hemorragia pulmonar en pacientes ingresados en Cuidado Intensivo Neonatal e identificar los factores de riesgo asociados.

Metodología: estudio de casos y controles en pacientes en soporte ventilatorio con diagnóstico confirmado de hemorragia pulmonar con criterios de inclusión previamente definidos. Los controles fueron pareados por sexo y se seleccionaron en relación con el siguiente ingreso a la sala de Neonatología después de un caso con una diferencia de peso de ± 200 gramos y una edad gestacional de ± 1 semana. Se identificaron características asociadas con el cuadro sintomático divididas en factores prenatales y postnatales. La recolección de datos se hizo mediante el paquete estadístico SPSS; se usó estadística descriptiva y para el análisis se usó tablas cruzadas y evaluación de odds ratio. Se calculó la prevalencia del problema.

Resultados: un total de 1.039 pacientes fueron atendidos en la sala de Neonatología. Se registraron 17 casos de hemorragia pulmonar. Con los criterios de inclusión planteados, solamente se tomaron en cuenta 12 y se parearon con 24 controles. La prevalencia de la hemorragia pulmonar fue de 1.15% con una mortalidad del 66.7%. Del total de casos, la hemorragia pulmonar se presentó en 33.3% en pacientes menores de 1.500 g y en 83.3% de prematuros, particularmente menores de 32 semanas. Factores de riesgo identificados: no uso de corticoides para maduración pulmonar en la madre gestante (OR 1.73 IC 1.40-7.36 p 0.45), hipertensión pulmonar persistente (OR 1.73 IC 1.40-7.36 p 0.45), enfermedad de membrana hialina (OR 2.0 IC 1.47-8.46 p 0.34) y uso de surfactante exógeno para el manejo de esta última (OR 3.40 IC 1.80-14.41 p 0.09). De forma independiente, la coagulopatía presentó significancia estadística relevante como causa (OR 35.0 IC 5.02-93.85 p 0.01).

Conclusión: la hemorragia pulmonar es una complicación poco prevalente pero de alta mortalidad en la cual la edad gestacional y los factores asociados al manejo inmediato de las complicaciones de la prematuridad son fundamentales para mejorar el pronóstico.

Palabras claves: hemorragia pulmonar, factores de riesgo.

Abstract:

Objective: to determine the prevalence of pulmonary bleeding in patients admitted to neonatal intensive care and identify associated risk factors.

Methodology: case-control study in patients with ventilatory support and a confirmed pulmonary hemorrhage diagnosis, with predefined inclusion criteria. Controls were matched by sex and selected in relation to the following entry in the Neonatology Intensive Care Unit after a case with a weight difference of ± 200 g and a gestational age of ± 1 week. Associated characteristics to the clinical features were identified and divided into prenatal and postnatal factors. The selection and analysis of data were made with the SPSS statistical basis; descriptive statistics were used and crossing variables with odds ratio evaluation were performed for the analysis. The problem's prevalence was also calculated.

Results: a total of 1039 patients were treated at the Neonatal ICU, where we recorded 17 cases of pulmonary hemorrhage, with inclusion criteria defined, there were taken 12 that matched with 24 controls. The prevalence of pulmonary hemorrhage was 1.15% with a mortality of 66.7%. From all the cases, pulmonary hemorrhage occurred in 33.3%, in patients with less than 1500 g and in 83.3% of preterm infants, particularly in those under 32 weeks. They were identified as risk factors not to use steroids for lung maturity during the pregnancy (OR 1.73 CI 1.40 to 7.36 p 0.45), persistent pulmonary hypertension (OR 1.73 CI 1.40-7.36 p 0.45), hyaline membrane disease (OR 2.0 CI 1.47 to 8.46 p 0.34) and the use of exogenous surfactant therapy for the management of it (OR 3.40 CI 1.80 to 14.41 p 0.09). Independently, disseminated intravascular coagulopathy, had more relevant statistical significance as a cause (OR 35.0 CI 5.02 to 93.85 p 0.01).

Conclusion: pulmonary hemorrhage is a poor prevalent complication with a high mortality, in which gestational age and associated factors to the immediate management of prematurity complications are essential to improve the prognosis.

Keywords: pulmonary hemorrhage, risk factors.

Correspondencia: Dr. José Luis Ayala H.
Teléfono: (593) 992746525
e-mail: layala@fundaciontierranueva.org.ec

INTRODUCCIÓN

La hemorragia pulmonar en la etapa neonatal es un cuadro respiratorio de severidad y letalidad significativa caracterizado básicamente por la presencia de sangre roja rutilante por el tubo endotraqueal.¹ Ocurre típicamente en neonatos hospitalizados en terapia intensiva neonatal con un cortejo sintomático caracterizado por deterioro hemodinámico súbito, dificultad respiratoria marcada, disminución del hematocrito, aumento del soporte ventilatorio, palidez y apnea; además, la radiografía de tórax puede mostrar un infiltrado difuso tipo algodonoso relacionado con edema pulmonar.² En nuestro medio no existen datos epidemiológicos de esta patología; sin embargo, la literatura reporta un incidencia variable de 0.5 a 11% particularmente en prematuros de peso muy bajo,³ y una mortalidad significativamente alta (a pesar de los avances tecnológicos y terapéuticos) que puede ir de 38 a 57%.⁴

Los factores de riesgo relacionados con la hemorragia pulmonar se han identificado constantemente en varios estudios; resaltan: peso muy bajo, prematuridad, infección, persistencia del conducto arterioso y uso previo de surfactante.^{5,6}

En el Ecuador no hemos encontrado datos documentados de prevalencia, diagnóstico o tratamiento de esta entidad, pese a que actualmente la inversión en salud para las salas de Neonatología y a la formación de profesionales de esta rama ha mejorado considerablemente, lo que ubica a esta especialidad como una de las más completas.

El propósito de este estudio es determinar la prevalencia de la hemorragia pulmonar así como los factores de riesgo asociados a su presencia en una sala de Neonatología de mediana complejidad con una población representativa del medio.

METODOLOGÍA

Se desarrolló un estudio de casos y controles mediante revisión de historia clínicas neonatales de los pacientes nacidos en el Hospital "Un Canto a la Vida" de la ciudad de Quito durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2014. Ingresaron al estudio todos los pacientes en soporte ventilatorio con diagnóstico confirmado de hemorragia pulmonar, independientemente de la magnitud del sangrado, del peso o de la edad gestacional del neonato.

Para efectos de la investigación, se definió a la hemorragia pulmonar como la presencia de sangre roja rutilante en el aspirado endotraqueal acompañada de deterioro respiratorio súbito caracterizado por incremento de los parámetros ventilatorios (FiO₂ >10% del basal, aumento del PIP o del PEEP) y de una placa radiográfica compatible con el cuadro (infiltrado difuso algodonoso nuevo o que empeoró).

Criterios de inclusión: neonatos de sexo masculino y femeninos

con independencia del peso o edad gestacional, nacidos en la institución o transferidos de otra casa de salud, en soporte ventilatorio independiente de la patología de base, con historia clínica completa. Los controles fueron pareados por sexo y se seleccionaron en relación con el siguiente ingreso a la sala de Neonatología después de un caso con una diferencia de peso de ± 200 gramos y una edad gestacional de ± 1 semana.

Se identificaron características asociadas con el cuadro clínico de los neonatos divididas en factores prenatales y postnatales. Variables prenatales; se incluyó solamente a la maduración pulmonar antenatal (corticoides) y el antecedente materno de infección (clínica o de laboratorio). Variables postnatales: peso, sexo, edad gestacional, clasificación por peso, APGAR al minuto 1 y 5, uso previo de surfactante previo (número de dosis, tiempo de administración), diagnóstico de coagulopatía, diagnóstico de cardiopatía y días de ventilación mecánica. Para efectos del estudio se catalogaron también variables relacionadas con el tratamiento; entre ellas: tipo de tratamiento (administración de surfactante, lavado con adrenalina), respuesta al tratamiento (cese del sangrado) y mortalidad como causa secundaria a la hemorragia pulmonar.

La recolección y el análisis de datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS; se usó estadística descriptiva y análisis de tablas cruzadas y evaluación de odds ratio. Se calculó, además, la prevalencia del problema.

RESULTADOS

Un total de 1.039 pacientes fueron atendidos en la sala de Neonatología del Hospital "Un Canto a la Vida" durante el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2014; de los cuales se registraron 17 casos de hemorragia pulmonar; según los criterios de inclusión solamente se tomaron en cuenta 12 y se parearon con 24 controles. El resumen de las características de los neonatos se presenta en las **Tablas 1 y 2**.

La prevalencia general de la hemorragia pulmonar durante el período estudiado fue de 1.15% y la mortalidad de 66.7%. En todos los pacientes ingresados se trató la hemorragia identificando la causa subyacente, además de brindar el soporte hemodinámico adecuado individualizado. En concordancia con las normas de manejo interno de la sala, todos los eventos de hemorragia fueron tratados con instilación de adrenalina 1:10.000 directamente por el tubo endotraqueal durante mínimo 3 ocasiones más el soporte ventilatorio convencional. En el 83.3% de ocasiones se administró plasma fresco congelado y vitamina K por coagulopatía; 58.3% requirió un inotrópico y solamente en 8.3% se consideró la administración de surfactante exógeno adyuvante.

Del total de casos, la hemorragia pulmonar se presentó en 33.3% de pacientes menores de 1.500 g y en 83.3% de prematuros, particularmente menores de 32 semanas (50% del total de casos con hemorragia en prematuros).

Tiempo de aparición del evento de sangrado: se presentó en

33.3% de casos durante las primeras 48 horas del ingreso.

El análisis de los potenciales factores asociados con riesgo de hemorragia pulmonar, no evidenció ningún paciente (caso o control) con antecedente de infección materna. El resto de variables analizadas estadísticamente se exponen en las **Tablas 3 y 4**.

Las madres de los pacientes que no recibieron corticoides prenatales habían tenido parto a término o habían sido transferidas a otras instituciones para atención inmediata.

Cardiopatías congénitas más comunes: coartación de aorta, CIV y PCA (24.9%) en los casos y PCA y CIA (8.4%) en los controles.

Todos los casos de hipertensión pulmonar persistente (HTPP) fueron documentados mediante ecocardiograma previo al apareamiento de la hemorragia.

La sepsis temprana estuvo asociada en 80% de casos y 50% de controles.

El porcentaje de enfermedad de membrana hialina encontrado fue 66.7% en los casos y 50% en los controles; en todos se administró 2 dosis de surfactante exógeno natural (Beractant®) dentro de las 2 primeras horas de vida.

El promedio de permanencia en ventilación mecánica fue de 9.6±10.8 días en los casos y 2.2±3.4 días en los controles.

Tabla 1. Características neonatales de los pacientes estudiados

Característica	Casos (n = 12)	Controles (n = 24)
Sexo		
M	1	9
F	11	15
Peso (gramos)	1887,5 ± 757,9	1979,5 ± 729,3
Clasificación por peso		
PBEG	2	6
PAEG	10	18
Edad gestacional (semanas)	33,4 ± 2,8	33,8 ± 3,05
APGAR		
1 minuto	6	7
5 minutos	8	9

Fuente: Departamento de Estadística HUCV. Autor: Investigadores

Tabla 2. Características neonatales al ingreso a UCIN

Característica	Casos	Controles
Edad cronológica (días)	2,5 ± 3,2	3,6 ± 3,9
Edad gestacional (semanas)	30,0 - 37,0	27,6 - 38
Peso (gramos)	860 - 2980	940 - 3300
Clasificación por peso		
Muy bajo	2	6
Extremadamente bajo	2	2

Fuente: Base de datos Servicio de Neonatología HUCV. Autor: Investigadores

Tabla 3. Presentación de las características analizadas al riesgo de hemorragia pulmonar

Característica	Casos	Controles
Cardiopatía	3	2
HTPP	5	7
EMH	8	12
Neumonía connatal	2	8
Coagulopatía	10	3
Sepsis	12	14

Fuente: Departamento de Estadística HUCV. Autor: Investigadores

Tabla 4. Factores de riesgo asociados con hemorragia pulmonar

Característica	p	OR	IC
No uso de corticoides prenatales	0,453	1,735	1,40 - 7,36
Cardiopatía	0,173	3,667	0,52 - 25,77
HTPP	0,453	1,735	1,40 - 7,36
EMH	0,343	2,0	1,47 - 8,46
Neumonía connatal	0,293	0,40	0,70 - 2,27
Coagulopatía	0,01	35,0	5,02 - 93,85
Sepsis	0,09	0,538	0,37 - 0,76
Surfactante para EMH	0,09	3,40	1,80 - 14,41

Fuente: Base de datos estadística del estudio. Autor: Investigadores

DISCUSIÓN

La hemorragia pulmonar es una patología de prevalencia variable dependiendo de los criterios de selección y definición. El presente estudio encontró 1.15% (los reportes de la literatura oscilan entre 0.5 y 11%, particularmente en los neonatos de peso muy bajo)³. A primera vista llama la atención la alta mortalidad (66.7%), pero las series de estudio a nivel internacional la ubican en un rango de 50 a 82%⁷, lo que evidencia la letalidad de esta patología.

La mayoría de análisis se ha realizado en países desarrollados y en instituciones con salas de Neonatología de alta complejidad. El Hospital "Un Canto a la Vida" es un hospital general homologado en la tipificación del MSP del Ecuador como IIA, lo que limita su capacidad resolutoria porque no cuenta con terapias alternativas como ventilación de alta frecuencia (que puede ser más efectiva en la hemorragia pulmonar particularmente masiva, según lo describen Ko S, Chang Y y Park W (1998) que demostraron una sobrevida de 72%⁸, y AL Kharfi (2004), que reportó sobrevida de 59% en neonatos con hemorragia de gran magnitud, señalando además la rapidez y mejora dramática del cuadro.⁹ Esto enfatiza la importancia de que esta clase de complicaciones pulmonares neonatales deban considerarse según los parámetros clínicos adecuados y precoces para que estos pacientes puedan manejarse y derivarse dentro de los procesos de regionalización de atención neonatal ya que no todas las salas de UCIN a nivel nacional tienen la capacidad resolutoria necesaria para enfrentar de manera adecuada a neonatos con factores de riesgo de patologías con riesgo de mortalidad significativa. Sin embargo, el manejo estandarizado de forma interna contempla los lavados intratraqueales con adrenalina (por su efecto vasoconstrictor) más la ventilación mecánica convencional (PEEP para conseguir taponamiento capilar), lo que consiguió una sobrevida de 33.3%, tomando en cuenta que la mortalidad estuvo, además, asociada a otras patologías; v.gr., sepsis, coagulopatía o hipertensión pulmonar persistente grave. Los lavados intratraqueales considerados como terapia adyuvante del manejo son mencionados particularmente en la literatura asiática, que demuestra mejora de la sobrevida en hemorragia no masiva [estudios de Yeng T et al (2013) y Chen Y et al (2012)], donde otras terapias como la ventilación de alta frecuencia se usan en los casos extremos (hemorragia masiva con falla de la terapia con ventilación convencional y uso de adrenalina intratraqueal).^{10,11} Respecto al uso y efectividad del surfactante como coadyuvante del tratamiento de episodios de hemorragia pulmonar, los datos disponibles son contradictorios y no concluyentes, por tanto no se consideran de primera opción;^{12, 13} pese a ello, en los pocos casos en que se usó en este estudio, no hubo una real significancia del curso clínico de la entidad.

Se identificaron como factores de riesgo de hemorragia pulmonar los siguientes: no uso de corticoides para maduración pulmonar en la madre gestante (OR 1.73 IC 1.40-7.36 p 0.45), hipertensión pulmonar persistente (OR 1.73 IC 1.40-7.36 p 0.45), enfermedad de membrana hialina (OR 2.0 IC 1.47-

8.46 p 0.34) y uso de surfactante exógeno como terapia de esta última (OR 3.40 IC 1.80-14.41 p 0.09); pero carecieron de significancia estadística, aunque se puede apreciar relación potencialmente causal. De forma independiente, solamente la coagulopatía, definida por la presencia de prolongación de tiempos o trombocitopenia concomitante asociada con signos de sangrado presentó significación estadística relevante como causa (OR 35.0 IC 5.02-93.85 p 0.01). Aunque se describe como factor de riesgo asociado al cuadro de hemorragia pulmonar a las variaciones de flujo provocadas por patología cardíaca (como la persistencia del conducto arterioso)^{14,15}, en este análisis no se pudo establecer relación. En estas circunstancias, el perfil del paciente con hemorragia pulmonar es similar al reportado por otros autores (inclusive en Latinoamérica) según los cuales los factores de riesgo son semejantes.^{5,16}

En nuestro estudio no se realizó análisis individuales que consideren el peso y la edad gestacional debido al número pequeño de pacientes pero es claro con los datos mostrados que esta patología se presentó con mayor frecuencia en pacientes mayores de 1.500 g y menores de 32 semanas, lo que reafirma que el compromiso vascular pulmonar está más relacionado con la madurez y los factores perinatales que con el peso.^{3,5,16}

Situaciones adicionales que se pudo determinar (al igual que en otras revisiones): la hemorragia pulmonar está asociada con un evento postnatal precoz, pues se presentó en el transcurso de las primeras 48 horas de vida y post ingreso a sala de Cuidado Intensivo Neonatal; por tanto, es de suma importancia tener presente esta potencial complicación en todos los pacientes que presenten factores de riesgo, ya que en estudios similares se presentó con una media de 40 a 76 horas post nacimiento.^{4,6,17} Nuestro estudio no hizo distinción individualizada entre pacientes a término y pretérmino para determinar factores de riesgo; sin embargo, en mayores de 37 semanas no se pudo identificar situaciones relacionadas con hemorragia pulmonar como los descritos en la literatura que mencionan a la asfisia, aspiración de meconio, hipotermia, restricción del crecimiento intrauterino y sepsis como potenciales factores relacionados independientes de la edad gestacional.^{18,19,20}

El inconveniente particular de este estudio radicó en el tamaño reducido de la muestra que pudo haber influido para no mantener el suficiente poder de reflejar significancia estadística, por lo tanto, los resultados del presente análisis deben ser interpretados en función de esta limitación. A pesar de esta situación, se puede concluir que la hemorragia pulmonar es una complicación poco prevalente pero de alta mortalidad en la cual la edad gestacional y los factores asociados con el manejo inmediato de las complicaciones de la prematuridad son fundamentales para mejorar el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. **Zahr R, Ashfaq A, Marron-Corwin M.** Neonatal pulmonary hemorrhage. *Neoreviews* 2012;13(5):302-306.
2. **Di Blasi R, Richardson P, Hansen T.** Pulmonary Physiology of the New Born. En: Gleason C, Devaskar S. *Avery's Diseases of the newborn*. Ninth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2012;610-611.
3. **Bhandari V, Gagnon C, Rosenkrantz T, Hussain N.** Pulmonary hemorrhage in neonates of early and late gestation. *J Perinat Med* 1999;27:369-375.
4. **Finlay E, Subhedar N.** Pulmonary Haemorrhage in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000;159:870-871.
5. **Berger T, Allred E, Marter L.** Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. *J Perinatol* 2000;5:295-300.
6. **Tomaszewska M, Stork E, Mercuri N, Friedman H, Berlin S, Hack M.** Pulmonary Hemorrhage. Clinical Course and Outcomes among very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;715-721.
7. **Lin T, Su B, Lin H, Hu P, Peng C, Tsai C, et al.** Risk factors of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants: two year retrospective study. *Acta Paediatr Taiwan* 2000;41:255-258.
8. **Ko S, Chang Y, Park W.** Massive pulmonary hemorrhage in newborn infants successfully treated with high frequency oscillatory ventilation. *J Korean Med Sci* 1998;13:495-499.
9. **Al Kharfy T.** High-frequency ventilation in the management of very-low-birth-weight infants with pulmonary hemorrhage. *Am J Perinatol* 2004;21:19-26.
10. **Yen T, Wang C, Hsieh W, Chou H, Chen C, Tsao P.** Short-term outcome of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2013;54:330-334.
11. **Chen Y, Wang H, Lin S, Chang J, Hsieh K, Huang F et al.** Pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants: risk factors and management. *Pediatr Int* 2012;54:743-747.
12. **Amizuka T, Shimizu H, Niida Y, Ogawa Y.** Surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to haemorrhagic pulmonary oedema. *Eur J Pediatr* 2003;162(10):697-702.
13. **Aziz A, Ohlsson A.** Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD005254. DOI: 10.1002/14651858.CD005254.pub3.
14. **Kluckow M, Evans N.** Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72.
15. **Pandit PB, O'Brien K, Asztalos E, Colucci E, Dunn MS.** Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birthweight neonates treated with surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:F40-4.
16. **Faleiro C, Carmona F, Martinez F.** Prevalência, fatores de risco e prognóstico associados à hemorragia pulmonar em recém-nascidos. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(3):316-322.
17. **Braun KR, Davidson KM, Henry M, Nielsen HC.** Severe pulmonary hemorrhage in the premature newborn infant: analysis of presurfactant and surfactant eras. *Biol Neonate* 1999;75:18-30.
18. **Martin J, Crowley M. Respiratory Problems.** En: **Fanaroff A, Fanaroff J. Klaus & Fanaroff's: Care of the High-risk neonate.** 6th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2013;260.
19. **Whitsett J, Rice W, Warner B, Wert S, Pryhuber G.** Acute Respiratory Disorders. En: **MacDonald M, Seshia M, Mullet M. Avery's Neonatology, pathophysiology and management of the newborn.** 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2005;573-574.
20. **Kienstra K.** Hemorragia pulmonar. En: **Cloherly J, Einchenwald E, Hansen A, Stark A. Manual de Neonatología.** Séptima edición. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2012;443-445.