

# HIPERPLASIA DEL APARATO YUXTAGLOMERULAR EN PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Dr. Guido A. Ulate \*  
Dra. Edith P. Hawkins \*\*

## RESUMEN

*La hipertensión arterial y la alcalosis metabólica hipoclorémica, son dos problemas recientemente descritos en el manejo de pacientes con displasia broncopulmonar (DBP). En 1985, los autores encontraron una hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (AYG) en dos autopsias de pacientes con DBP. El propósito de este trabajo fue establecer la uniformidad de este hallazgo en otros pacientes que también murieron de DBP y la relación entre este hallazgo morfológico y los problemas clínicos mencionados.*

*Se revisaron los cortes de riñón de 10 pacientes que murieron de DBP, con edades entre 27 y 96 semanas. El grupo control lo constituyeron 4 pacientes previamente sanos que murieron en forma aguda y con edades dentro del mismo rango.*

*El número de glomérulos con hiperplasia de AYG fue significativamente mayor en el grupo de pacientes ( $p < 0,50$ ). No se encontró ninguna correlación significativa entre el número de glomérulos con hiperplasia del AYG y los siguientes parámetros: presión arterial (PA), potasio sérico, cloruro sérico, bicarbonato sérico,  $pCO_2$  arterial, pH sanguíneo, dosis total de furosemida y dosis total de teofilina.*

*Ninguno de los pacientes sufrió de hipertensión. (PA sistólica  $> 113$  mm Hg). El trastorno electrolítico más frecuentemente presentado por estos pacientes fue una alcalosis metabólica hipoclorémica.*

*El hallazgo morfológico descrito deberá conducir a estudios prospectivos tratando de elucidar el significado clínico del mismo, dando especial énfasis al seguimiento de la presión arterial, niveles de electrolitos séricos, niveles plasmáticos de renina y aldosterona, tipo y dosis de medicamentos administrados.*

## SUMMARY

*Recently two new problems have been described in the management of the patients with Bronchopulmonary dysplasia (BPD). They are: the arterial hypertension and the hypochloremic metabolic alkalosis. In 1985 the authors found hyperplasia of the yuxtaglomerular apparatus (YGA) in two autopsies of patients with BPD. The purpose of this paper was to establish the uniformity of this finding in other patients who died of BPD, and the relationship between this morphologic finding and the clinic problems mentioned above.*

*Kidney slides of 10 patients who died of BPD, with ages between 27 and 96 weeks were reviewed. Four healthy children who died in an acute way and with ages in the same range (27-96 wks) constituted the control group.*

*The number of glomeruli with hyperplasia of the YGA was significantly greater in the group of patients with BPD ( $p < 0.50$ ). Significant correlations between the number of glomeruli with hyperplasia of the YGA and the following parameters: arterial pressure, serum potassium, serum chloride, serum bicarbonate, arterial  $pCO_2$ , blood pH, total dose of furosemide and total dose of theophylline were not found.*

*None of the patients had hypertension (systolic  $> 113$  Hg). The more frequent electrolyte imbalance presented by these patients were hypochloremic metabolic alkalosis.*

*The morphologic finding that has been described here must be conducted to new prospective studies that explain the clinical meaning of this finding.*

\* Profesor de Farmacología  
Universidad de Costa Rica

\*\* Profesora de Patología  
Baylor College of Medicine

## INTRODUCCION

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad respiratoria crónica de los niños, manifestada por taquipnea, disnea, hipoxemia e hipercapnia, con hallazgos característicos en la radiografía de tórax. (5) La DBP generalmente se presenta después del tratamiento de la membrana hialina con ventilación mecánica, pero también puede ocurrir después de una neumonía, aspiración de meconio, fístula traqueoesofágica, y enfermedades cardíacas congénitas (12, 3).

La incidencia reportada de DBP ha sido variable (10, 4, 15), el promedio de los diferentes trabajos se aproxima a un 20%, pero se han reportado incidencias tan altas como 68% (6). La tasa de mortalidad de niños con DBP severa se aproxima al 40% (10).

Los problemas que generalmente se encuentran en el manejo de la DBP incluyen una falla para progresar (9), insuficiencia respiratoria crónica, hipoxemia, cor pulmonale, enfermedad reactiva de la vía respiratoria e infecciones respiratorias recurrentes (17). En 1984 se reportó por primera vez la hipertensión arterial sistémica como otra complicación más de la DBP. La hipertensión arterial en el neonato y sobre todo en el pretérmino, cada día recibe mayor importancia debido a las altas incidencias de hipertensión reportadas en los niños egresados de las salas de cuidados intensivos neonatales. Sheftel et al (13) siguió 99 pretérminos egresados de la unidad de cuidados neonatales del Madison General Hospital por 9 meses y encontró una incidencia de hipertensión del 8.9%.

Otro problema encontrado en los pacientes con DBP que ha sido descrito recientemente por Perlman (11) et al, consiste en la severa hipocloremia desarrollada en estos niños. Estos autores presentan 23 casos de DBP divididos en dos grupos: 12 sobrevivientes y 11 muertos. El nivel sérico de cloruro en el grupo de niños que murieron, fue significativamente menor que el nivel de cloruro de los niños que sobrevivieron. Otras diferencias significativas incluyeron hipertensión (PA sistólica > 113 mm Hg) y una alcalosis metabólica (pH > 7.45) en los pacientes que murieron.

Durante el último año, nosotros encontramos una marcada hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (AYG) en dos autopsias de pacientes con DBP, que murieron a los 18 y 22 meses de edad.

Los propósitos de este trabajo fueron: el establecer la uniformidad de este hallazgo en otras autopsias de pacientes que sugirieron de DBP, como también, el esclarecer cualquier posible relación de este hallazgo con ciertas complicaciones ya descritas como son: la hipertensión arterial o la depleción de cloruro reportada recientemente.

## MATERIAL Y METODO

Se revisaron los diagnósticos finales de todas las autopsias realizadas en el Texas Children's Hospital durante la última década (1975 - 1985). Todos los pacientes con diagnóstico histológico de DBP que tuvieran más de 27 semanas de edad al momento de su muerte, fueron incluidos en este estudio. Se tomó esta edad como límite inferior debido a las dificultades encontradas al examinar riñones de pacientes que aún no completan la nefrogénesis. Un total de 10 pacientes con DBP severa fueron incluidos.

Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes y se codificaron los siguientes parámetros: edad gestacional, edad cronológica al momento de su muerte, sexo, Apgars (1', 5'), peso al nacer y al morir, días de oxigenoterapia, apariencia del fondo de ojo, persistencia del ductus arteriosum y cor pulmonale.

La presión arterial, el sodio, potasio, cloruro y bicarbonato séricos, gases arteriales y creatinina sérica fueron recolectados cada dos semanas. También se obtuvo información acerca de la duración de los diferentes tratamientos y la dosis total de cada una de las drogas administradas a estos pacientes. Los principales tratamientos consistieron en: furosemida, espironolactona y teofilina.

El grupo control se constituyó con 4 pacientes que murieron de una enfermedad aguda y cuyas edades correspondían al rango de edades cronológicas de los pacientes con DBP.

Tanto en los casos de pacientes con DBP como en los casos control, se procesaron nuevos cortes de riñón que fueron teñidos con ácido peryódico de Schiff (PAS). Las laminillas fueron revisadas bajo microscopía de luz, en forma ciega y por ambos autores separadamente.

Un total de 500 glomérulos fueron revisados en cada caso. La morfología de los glomérulos se clasificó en tres categorías de acuerdo a la apariencia del AYG. En la primera categoría se incluyeron los glomérulos que no presentaban un claro AYG, la arteriola aferente y/o la mácula densa no se visualizaron (Fig. 1). En la segunda categoría se incluyeron los glomérulos que mostraron un AYG normal, es decir, una mácula densa cerca de la arteriola aferente con una separación entre éstas menor de 2 capas celulares (Fig. 2). En la tercera categoría se incluyeron los glomérulos con hiperplasia del AYG, definida como un aumento en la intensidad y el número de gránulos PAS positivos y más de 2 capas de células entre la mácula densa y la arteriola aferente (Fig. 3).

Para el diagnóstico de hipertensión arterial se siguió el criterio presentado en el estudio de Brompton, que fue, presión sistólica mayor de 113 mm Hg (2).

FIGURA 1.

Glomérulo correspondiente a la primer categoría. La arteriola aferente y la mácula densa no se distinguen claramente.

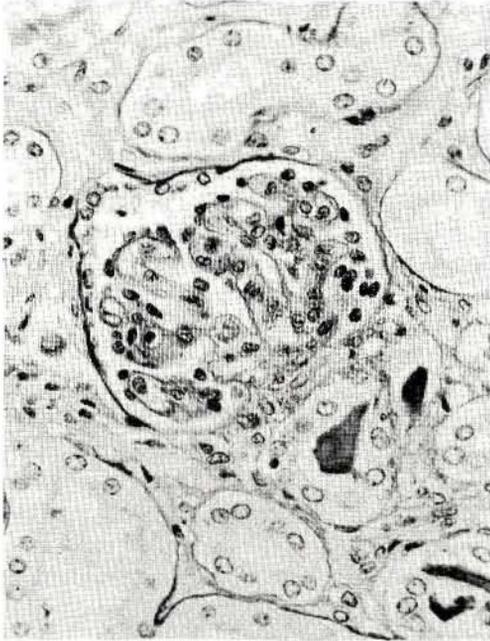


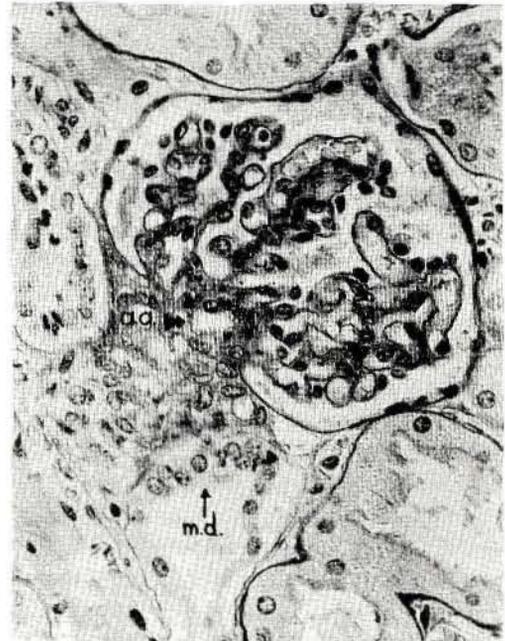
FIGURA 2.

Glomérulo con una arteriola aferente (aa) y una mácula densa (md) claramente definidas. El espacio entre la aa y la md es de dos capa celulares; corresponde a la categoría II.



FIGURA 3.

Glomérulo que muestra una hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. El espacio entre la arteriola aferente (aa) y la mácula densa (md) ocupa más de dos capas celulares; corresponde a la categoría III.



El análisis estadístico consistió en un test de correlación entre ciertos de los parámetros recolectados y el número de AYG con hiperplasia. La comparación entre ambos grupos (DBP y control) se llevó a cabo por medio de una prueba de  $\chi^2$  cuadrado.

## RESULTADOS

La distribución morfológica de los glomérulos según la apariencia de su AYG se presenta en la tabla I. Se encontró un mayor número de glomérulos con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular en los riñones de los niños con DBP ( $p < 0,05$ ). No se encontró diferencia significativa entre el grupo pacientes y el grupo control en cuanto al número de glomérulos en las categorías I y II.

Los datos clínicos de los pacientes con DBP se presentan en la tabla II. La edad gestacional promedio fue de 28,6 semanas. Un año fue el promedio de vida. En la mayoría de los casos, toda su vida fue intrahospitalaria. El incremento promedio de peso durante ese año de vida fue de 2,765 gm. Estos niños recibieron oxigenoterapia durante dos terceras partes de su vida. El promedio de presión arterial sistólica y diastólica a lo largo de su vida, fueron 80 y

TABLA I.

CLASIFICACION DE LOS GLOMERULOS DE ACUERDO A LA MORFOLOGIA DEL APARATO YUXTAGLOMERULAR

	Categoría I		Categoría II		Categoría III	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pacientes	405 ± 33	81.0	48 ± 17	9.6	47* ± 43	9.4
Control	426 ± 7	85.2	64 ± 19	12.8	10 ± 6	2.0

Los valores son promedios ± desviación estandar

\* p < 0.05

TABLA II.

DATOS CLINICOS DE LOS PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR

	Promedio	Rango
Edad gestacional (s) +	28.6	24.0 - 35.5
Edad cronológica al morir (s) +	41.8	25.0 - 96.0
Peso al nacimiento (gm)	1,188.0	590 - 2,260
Peso al morir (gm)	3,952.0	2,030 - 8,080
Días con oxígeno	251.4	89 - 676
PA (mm Hg)	79.2*/47.2	90-55 / 62-38

\*Coeficiente de correlación de la presión sistólica con el número de glomérulos con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular -- 0.06, p = 0.869.

+S = semanas

TABLA III.

DATOS DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Test	Promedio	Rango	r*	p**
Na <sup>+</sup> sérico	138.5	135 - 143	—	—
K <sup>+</sup> sérico (mmol/L)	4.6	4.3 - 5.0	-0.169	0.642
Cl <sup>-</sup> sérico (mmol/L)	94.6	78 - 102	0.223	0.536
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> sérico (mmol/L)	29.4	24 - 35	-0.318	0.371
Creatinina sérica (mg/dl)	0.58	0.40-0.90	—	—
pH sanguíneo	7.37	7.33 - 7.41	-0.157	0.664
pCO <sub>2</sub> arterial (mm Hg)	50.4	44 - 49	-0.098	0.789
pO <sub>2</sub> arterial (mm Hg)	56.9	47 - 78	—	—

\*Coeficiente de correlación del test con el número de glomérulos con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

\*\* Nivel de significancia de la correlación

47 mm Hg respectivamente. En ninguno de los pacientes se registraron presiones sistólicas mayores de 113 mm Hg; excepto en un paciente, que presentó niveles superiores a éste durante el tiempo que recibió glucocorticoides como tratamiento para su retinopatía.

TABLA IV.

TRATAMIENTO RECIBIDO POR LOS PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Medicamento		Promedio	Rango	r*	p**
Furosemida	Duración (días)	238	147-607	—	—
	Dosis total (mg)	3,233	712-13,083	0,365	0,299
Espironolactona	Duración (días)	121	31-402	—	—
	Dosis total (mg)	1,321	372-7,406	—	—
Teofilina	Duración (días)	170	2-665	—	—
	Dosis total (mg)	5,050	37-11,380	0,307	0,389

\* Coeficiente de correlación del medicamento administrado con el número de glomérulos con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

\*\* Nivel de significancia de la correlación

En cuanto a los datos de laboratorio (Tabla III) se observa claramente el desarrollo de hipocloremia, hiper-capnia, hipoxia y aumento de bicarbonato sérico. La función renal se mantuvo dentro de límites normales.

En la tabla IV se presenta el tratamiento más frecuentemente recibido por nuestros pacientes. Las tres drogas que recibieron en mayor dosis y más prolongadamente fueron furosemida, espironolactona y teofilina. Para cada una de ellas se anota el número promedio de días y la dosis total promedio que recibió cada paciente.

No se encontraron correlaciones significativas entre la presión arterial, los niveles séricos de potasio, cloruro o bicarbonato, el pH sanguíneo, la pCO<sub>2</sub> arterial, las dosis totales de furosemida o teofilina y el número de glomérulos con hiperplasia de AYG. La mejor correlación se estableció con la dosis total de furosemida (r = 0.365, p = 0.299).

Seis de los diez pacientes presentar

Seis de los diez pacientes presentaron persistencia del ductus arteriosus y todos ellos ameritaron reparación quirúrgica. Dos pacientes desarrollaron retinopatía del prematuro, en tres casos fue de primer grado, en tres casos de segundo grado y en dos casos de tercer grado.

## DISCUSION

De acuerdo con los datos presentados en este reporte, la hiperplasia del aparato yuxtaglomerular es un hallazgo frecuente en aquellos pretérminos con DBP severa que logran sobrevivir más de 6 meses. En estos pacientes, aproximadamente el 10% de los glomérulos muestran hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

Ninguno de los pacientes incluidos en este trabajo padeció de hipertensión arterial. Este hallazgo contrasta con algunos de los reportes recientes, en los cuales, el porcentaje de pacientes con DBP que además padecen de hipertensión arterial ha sido un 27% (11) y un 43% (1). Nosotros no tenemos una buena explicación para esta diferencia. Sin embargo, la importante dosis de furose-mida que recibieron nuestros pacientes, (5 mg/kg/día) pudo haber prevenido el desarrollo de un buen estado hipertensivo.

En cuanto a trastornos hidroelectrolíticos, nuestros pacientes, al igual que otros pacientes descritos (11) desarrollaron una alcalosis metabólica hipoclorémica. Nosotros creemos que la causa de este desequilibrio electrolítico es multifactorial. La hipocloremia probablemente se desarrolla debido a la inhibición de la reabsorción de cloruro en el asa ascendente de Henle por la furose-mida. (14) Pero también debe considerarse el pobre aporte de cloruro que recibe este tipo de paciente.

La fisiopatología de la alcalosis metabólica probablemente está relacionada a la hipocloremia. La importancia de la hipocloremia en la patogénesis de la alcalosis metabólica fue claramente ilustrada en el experimento de Kassirer y Schwartz (7). Aunque en nuestros pacientes no se midieron niveles plasmáticos de aldosterona, ni de actividad de renina, debido al hallazgo aquí descrito, nosotros suponemos que estos pacientes cursaron con altos niveles de ambas hormonas, de ser así, este hiperaldosteronismo también estaría ayudando a la producción y mantenimiento de esa alcalosis metabólica. Por último, los altos niveles de pCO<sub>2</sub> arteriales registrados en nuestros pacientes también pueden haber ayudado al desarrollo de esta alcalosis metabólica.

Existen varias explicaciones para el desarrollo de una hiperplasia del AYG en este tipo de paciente. La contracción del volumen extracelular debido al uso crónico de diuréticos es un fuerte estímulo para la secreción de renina. Pero además, la furose-mida puede directamente, ser respon-

sable de esta hiperplasia, a través de un aumento en la secreción de prostagladina E<sub>2</sub> (15). Como tercer posible causa, se debe mencionar la hipercapnia crónica. Kurz y Zehr, reportaron un aumento en la secreción de renina en perros durante períodos de retención de CO<sub>2</sub> (8). Sin embargo, nuestros resultados mostraron una correlación negativa entre los niveles de pCO<sub>2</sub> y el número de aparatos yuxtglomerulares hiperplásicos encontrados.

## CONCLUSIONES

Del presente trabajo se derivan las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con displasia broncopulmonar severa que logran vivir más de 6 meses desarrollan una hiperplasia del aparato yuxtglomerular.
2. El trastorno hidroelectrolítico más frecuentemente desarrollado por este tipo de paciente es una alcalosis metabólica hipoclorémica.
3. Ninguno de los pacientes aquí presentados cursó con hipertensión arterial persistente.
4. No se encontró correlación entre el número de glomerulos con aparato yuxtglomerular hiperplásico y los siguientes parámetros: presión arterial, potasio sérico, cloruro sérico, bicarbonato sérico, pCO<sub>2</sub> arterial, pH sanguíneo, dosis total de lasix y dosis total de teofilina.
5. Para esclarecer el papel del hallazgo patológico descrito en este reporte sobre la evolución de pacientes con displasia broncopulmonar, se deben hacer trabajos prospectivos en este campo, considerando mediciones periódicas de la presión arterial, el nivel plasmático de aldosterona, el nivel de actividad de renina plasmática, electrolitos séricos, gases arteriales y función renal. Además se debe controlar la dosis y el tipo de medicamentos que estos pacientes reciben, especialmente si se trata de medicamentos como la furose-mida, que se administran en altas dosis y por un prolongado período.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abman SH, Warady BA, Lum GM, Koops BL: Systemic Hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 104: 929, 1984.
2. De Swiet M, Fayers P, Shincbourns EA: Systolic blood pressure in a population of infants in the first year of life: The Brompton Study. *Pediatrics* 1028, 1980.
3. Edwards DK: Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 95: 823, 1979.
4. Edwards DK, Dyer WM, Northway WH: Twelve years experience with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 59: 839, 1977.

5. Farrell PM, Taussig LM. Bronchopulmonary Dysplasia and related chronic respiratory disorders. Ross Laboratories Editorial, Columbus, Ohio, 1, 1986.
6. Harrod JR, L'Hewreux P, Wagensteen OD, Hunt CE: Longterm follow up of severe respiratory distress syndrome treated with IPPB. *J Pediatr* 84: 277, 1974.
7. Kassirer JP, Schwartz WB: The response of normal man to selective-depletion of hydrochloric acid: Factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. *Am J Med* 40: 10, 1966.
8. Kurz KD Zehr JE: Mechanisms of enhanced renin secretion durin CO<sub>2</sub> retention in dogs. *Am J Physiol* 234: H573, 1978.
9. Markestad T, Fitzhardinge PM: Growth and development in children recovering from bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 98: 597, 1981.
10. Northway WH Jr. Observations on bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 95: 815, 1981.
11. Pearlman JM, Moore V, Siegel MJ, Dawson J: Is chloride depletion an important contributing cause of death in infants with bronchopulmonary dysplasia? *Pediatrics* 77: 212,1986.
12. Rhodes PG, Hall RT, Leonidas JC: Chronic pulmonary disease in neonates with assisted ventilation. *Pediatrics* 55: 788, 1975.
13. Sheftel DN, Husted V, Friedman A: Hypertension screening in the follow-up of premature infants. *Pediatrics* 71: 763, 1983.
14. Simopoulos AP, Bartter FC: The metabolic consequences of chloride deficiency. *Nutr. Rev* 38: 201, 1980.
15. Tooley WH: Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr* 95: 851, 1979.
16. Williamson HE, Bowland WA, Marchand GR, et al: Furose-mide induced release of prostablandin E to increase renal blood flow. *Proc Soc Exp Biol Med.* 150: 104, 1975.
17. Workshop on bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 95: 815, 1979.