

11262



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

EFICACIA DE LA SUPLEMENTACION
INTRAMUSCULAR DE LA VITAMINA A, COMO
PROFILAXIS SOBRE LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD
PULMONAR CRONICA, EN PREMATUROS DE 26 A 32
SEMANAS DE GESTACION

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN:

C I E N C I A S M E D I C A S

P R E S E N T A:

DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO



TUTOR: DRA. ROXANA VALDES RAMOS

INPer

MEXICO, D.F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

SEP CONACYT

CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA Se contó con el apoyo del consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través de una beca-crédito. Esta nota se incluye en cumplimiento del artículo 36, inciso (J) del reglamento general del programa de becas-crédito para estudios de posgrado de CONACYT, emitido al 10 de marzo de 1998.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ROMERO MALDONADO

SILVIA

FECHA: 23-08-04

FIRMA: [Firma manuscrita]

INDICE	
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPOTESIS.....	14
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y METODOS.....	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	36

TABLAS

TABA I. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	42
TABLA II. VARIABLES DE ESTUDIO	43
TABLA III. PARÁMETROS VENTILATORIOS	44
TABLA IV. EFECTO DE TRATAMIENTO	45
TABLA V. CONCENTRACIONES DE PFR Y RETINOL	46

GRÁFICAS

GRÁFICAS: I	
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE PFR (PROTEÍNA FIJADORA DE RETINOL)	47
GRAFICA II CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE RETINOL	48

EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN INTRAMUSCULAR DE LA VITAMINA A, COMO PROFILAXIS SOBRE LA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA, EN PREMATUROS DE 26 A 32 SEMANAS DE GESTACIÓN.

RESUMEN

Los prematuros <a 32 semanas bajo ventilación mecánica, tienen riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica (EPC) y tienen deficiencia de vitamina A. La vitamina A pudiese jugar un papel en la prevención del daño oxidativo en los pacientes con EPC. **OBJETIVO:** Evaluar la eficacia de la vitamina A administrada intramuscularmente para reducir la incidencia de EPC.

MATERIAL Y METODOS. Mediante un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, se incluyeron 90 pacientes con peso adecuado a edad gestacional, 44 del grupo experimental se aplicó intramuscularmente, 4000 UI de vitamina A, 3 dosis por semana, en total 12 dosis; y 46 controles (placebo). Se monitorizó la vitamina "A" plasmática, predosis (0), 7, 14, 21 y 28 días de vida. El diagnóstico de EPC se realizó a las 36 semanas de edad gestacional corregida. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** El análisis descriptivo de acuerdo al tipo de variable: medidas de tendencia central y de dispersión. Para la comparación entre grupos se realizó t de Student y X^2 . Para la eficacia se determinó el riesgo relativo (RR) con Intervalo de confianza (IC) del 95%, la reducción de riesgo relativo (RRR), la reducción del riesgo absoluto (RRA) y el número necesario de pacientes a tratar (NNT).

RESULTADOS

El riesgo de EPC en el grupo suplementado fue de $RR=0.56$ con $IC_{95\%}$ (0.34, 0.89). El riesgo para los controles fue de $RR=1.7$ $IC_{95\%}$ (1.1-2.56). La magnitud del efecto (o RRA) fue del 26% y la reducción del riesgo relativo (RRR) del 43.3%, y el NNT fue de 4. Las concentraciones de la proteína fijadora de retinol (PFR) y retinol, fueron significativamente mayores en los suplementados los días 7, 14, y 28. 21 no hubo diferencia para la PFR el día 21. No se encontraron concentraciones tóxicas ni efectos colaterales.

CONCLUSIONES

La profilaxis intramuscular de vitamina A, a dosis de 4000 UI redujo la incidencia de EPC en un 26%. Se debe considerar incorporar la vitamina A, dentro del enfoque multidisciplinario para reducir la EPC.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar crónica (EPC), fue descrita por primera vez por Northway y colaboradores en 1967¹ como un síndrome definido por tres características: dependencia de oxígeno, alteraciones radiográficas y sintomatología respiratoria crónica, que persisten hasta después de los primeros 28 días de vida. Esta enfermedad es poco frecuente en neonatos mayores de 1,500 g. en países en vías de desarrollo, sin embargo está va en aumento debido a una mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros extremos. Se han propuesto varias expectativas para reducir la incidencia de la EPC, tanto de manera profiláctica prenatal como profiláctica posnatal. De las prenatales; tenemos la administración de la hormona liberadora de la hormona tiroidea (TSH-TRH), manejo que no resulto favorable como se reporta en el trabajo multicéntrico realizado en Australia por Acrobat Study group Australian Collaborative trial,² donde se utilizaron dos tratamientos, TRH (400µ) (n=1231) y placebo (n=1397), en ambos grupos las madres recibieron esteroide prenatal. Los resultados mostraron que los pacientes manejados con THR presentaron mayor riesgo de la necesidad ventilatoria, Versus el grupo control (placebo), con los siguientes riesgos RR=1.17, IC95% (1.17,1.36) vs. RR=1.15 IC 95% (1.01,131), así mismo en el seguimiento al año de edad los pacientes del grupo de THR presentaron un incremento en los efectos neurológicos adversos; concluyedo que el uso profiláctico de THR administrado prenatalmente, no se recomienda para reducir la frecuencia de Síndrome de distress respiratorio o membrana hialina, así como tampoco para EPC.

De los esteroides prenatales como manejo profiláctico no existe duda de su efecto para reducir riesgo de distress respiratorio así como para reducir EPC, como lo demuestra Gibson At y cols, en su trabajo publicado en el 2002³ sin embargo no todas las madres pueden recibir este beneficio; ya sea porque tengan alguna contraindicación médica o que no lleguen a tiempo al centro de atención para su aplicación. o por ser portadora de alguna patología que contraindique su uso. El otro punto de vista relevante de este manejo es no aplicar más de dos esquemas, por los efectos secundarios reportados en la

actualidad como son; la presencia de leucomalasia periventricular, e incremento de riesgo de muerte con un RR=2.8 con un IC 95% (1.3,5.9) un valor de p 0.01.⁴

Con respecto al tratamiento con esteroides posnatales, existe una gran controversia debido a que si bien, reduce la EPC, sus efectos secundarios son mayores como lo reporta Papile y Cols.⁵ quienes encontraron un incremento en la sepsis nosocomial con un RR=1.5 IC95% (1.1,9.2), hiperglucemia RR=1.9 IC95%(1.2,3), Hipertensión arterial RR= 2.9 IC95% (1.2,6.9) además de peso y perímetro cerebral reducidos con un valor de p 0.001 Versus el grupo tratado sin dexametasona. Trabajos similares han sido previamente reportados, por otros investigadores, uno de ellos es reportado por Yeh TF y Cols. quienes dieron seguimiento a 2 años a un grupo tratado con dexametasona posnatal (n=63) versus placebo (n=70), encontrando además de disfuncion neuromotora (25/63) 39% vs. (12/70) 17%, una reducción de la EPC.⁶

Así mismo las nuevas técnicas de manejo de ventilación mecánica, no han mostrado, reducir la frecuencia de EPC; como los hallazgos encontrados en el estudio realizado por Jonson ADL y Cols, quienes llevaron a cabo un estudio multicéntrico, incluyendo n=400 pacientes con ventilación oscilatoria vs. n=397 pacientes bajo ventilación convencional, sin encontrar mayor efectividad de ninguna, con un RR para la ventilación oscilatoria de 0.98 con un IC 95% (0.89, 1.08) vs. la convencional RR de 0.99 IC95%(0.66,1.50)⁷. Carlo y Cols⁸ quienes mediante un diseño factorial 2X2 incluyeron 220 pacientes, sin demostrar una reducción en la EPC, usando Ventilación mínima (CPAP NASAL) vs. ventilación convencional, con un RR 0.93 IC95% 0.77-1.12 una p 0.43.

Otra de las estrategias utilizadas es la reposición de surfactante, el cual tampoco ha reducido la incidencia de EPC como lo reporta Stevens y Cols⁹. En un ensayo clínico aleatorizado, demostró un reducción en la presencia de Síndrome de distress respiratorio, con un RR=0.70 IC95% (0.59, 0.84 %); aunque no para EPC, sin embargo, sí reduce su severidad, pero no presenta de manera consistente.^{10,11}

Otro de los intentos para reducir la EPC, desde que fue descrita por Northway y Cols,¹ fue definir su etiología precisa con la esperanza de que ello

proporcionaría la base de un enfoque más racional para su prevención y tratamiento.

Dentro de estos factores etiológicos en animales de experimentación se ha encontrado repetidamente la existencia de efectos adicionales del déficit nutritivo y de la hiperoxia sobre el curso de la toxicidad pulmonar por daño oxidativo.^{12,13}

Las defensas bajas de antioxidantes en el neonato podrían aumentarse favorablemente mediante un aporte adecuado de nutrimentos específicos, tales como las vitaminas E, A y C, β -carotenos, cobre, cinc, hierro, selenio, enzimas antioxidantes (EAO) y aminoácidos que contienen azufre.¹⁴ Sin embargo, no todos ellos tienen su acción en el ámbito pulmonar.

Existe una repentina transición de la etapa intrauterina al nacimiento (un aumento de la tensión de O_2 de cuatro a cinco veces), que representa un estrés oxidativo notable,^{15,16} el organismo en condiciones normales puede responder mediante el sistema antioxidante, como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y las vitaminas A, E y C.^{17,18} De las vitaminas, el β -caroteno puede que sea el único antioxidante que puede expulsar el oxígeno simple.⁴

La vitamina A se encuentra en tres formas naturales: Retinol, retinal o retinaldehído y ácido retinóico.¹⁹ El retinal es un componente de la dieta.²⁰ Se obtiene también a partir de su precursor, el β caroteno, que está formado por una estructura de carbonos y anillos de dos moléculas de retinol, encontrándose en esta forma en verduras de hoja verde como la espinaca y en frutas amarillas y anaranjadas, como la calabaza, la zanahoria, el durazno, la papaya y el mango.²⁰

Las funciones en las que interviene el retinol, involucran principalmente 4 áreas: estructuralmente en la visión²¹, en la diferenciación celular del epitelio y la

producción de moco, en el crecimiento y desarrollo como reformador de hueso, y como antioxidante.^{10,22}

En el plasma, este complejo Retinol-PFR, interactúa con otra proteína llamada pre-albúmina o transtirretina (TTR), de esta manera dicho complejo circula en una concentración molar 1:1, uniéndose así a los receptores de membrana en la célula blanco. El retinol ingresa a la célula y el complejo PFR-TTR regresa a la circulación donde se separan y la PFR es degradada o reciclada.²³

El ácido retinóico es considerado como un metabolito activo de la vitamina A en funciones relacionadas con el crecimiento y la diferenciación y transformación celular.²⁴ En cuanto a la diferenciación celular, la vitamina A interviene directamente en la expresión genética en la transcripción del código genético de las proteínas celulares.²⁵

El tracto respiratorio sano, esta formado por epitelio ciliado pseudocolumnar y de células mucosas, cuya función es producir moco. La pérdida de estas células bien diferenciadas, se caracteriza por cambios histológicos, que junto con la deficiencia de retinol, se manifiesta con el desarrollo de metaplasia escamosa, semejante al daño de enfermedad pulmonar crónica neonatal EPC.^{26,27}

Las concentraciones de retinol en los prematuros se ven influidas por:¹⁷

1. Deficiencia de vitamina A materna.
2. Transporte inadecuado de vitamina A,
3. Almacenamiento inadecuado, liberación de vitamina A en el hígado del neonato y
5. Utilización incrementada de vitamina A.

La vitamina A, es transportada en el plasma como retinol, unido a una proteína transportadora específica, llamada proteína fijadora de retinol (PFR). La PFR es sintetizada en el hígado y es secretada llevando el retinol del hígado hacia los tejidos mediante el complejo Retinol-PFR.^{13,17,28} Debido a que el 90% de las

reservas de vitamina A se almacenan en el hígado²⁹, en el plasma al obtener una concentración menor a 10 µg/dL o 0.35 µmoL/L en plasma, refleja una deficiencia de vitamina A hepática. Tradicionalmente, los valores menores a 20 µg/dL o 0.35 µmoL/dL (0.70 µmoL/L), se consideran como deficientes.^{30,31,32}

En ratas, se ha observado que el desarrollo pulmonar puede depender del almacén de vitamina A en el tejido local, para su reparación y diferenciación celular, por lo tanto durante el período de ventilación mecánica, el tejido epitelial del pulmón depende de la vitamina A para su reparación y diferenciación celular.³³

Los cambios histopatológicos de las vías respiratorias de animales deficientes de vitamina A son muy similares a los encontrados en lactantes con EPC³⁴. Debido a estas semejanzas, Shenai y cols^{19,21,22} y otros investigadores,^{35,36} evaluaron las concentraciones de vitamina A en lactantes de muy bajo peso al nacer y su influencia sobre la progresión de la enfermedad pulmonar.

En la deficiencia de vitamina A, se ha observado que existe una reducción de células secretoras de moco y el reemplazo de las células del epitelio columnar por pérdida del grosor de la estratificación epitelial.

Cardona-Pérez y Cols 1996, en el Instituto Nacional de Perinatología, mediante un estudio de cohorte prospectivo, determinaron las concentraciones en sangre de cordón del retinol y de PFR, en prematuros menores a 36 SDG, encontrando concentraciones subóptimas. La cifra para el retinol fue de 29.86±8.26µg/dL, de la proteína fijadora de retinol (PFR) 1.8±0.54 y la relación de 1.27±0.39.³⁷ Información que confirma Gazala E y Cols en reporte reciente.³⁸

Las concentraciones séricas deseables son para el retinol 50-60µg/dL y para la PFR de 3-4 mg/dL.^{39,40}

Debido a que el manejo de estos niños es complicado desde el punto de vista de la alimentación enteral¹⁸ y endovenosa, la vitamina A, llega a ser ineficiente al

ser suplementada en la nutrición parenteral total (NPT) al sufrir fotodegradación o por su adherencia a los tubos de plástico.

Existen estudios realizados por Shenai y Cols,^{19,21} quienes en estudios tipo cohortes, reportan que los neonatos de muy bajo peso al nacimiento, que desarrollaron la enfermedad pulmonar crónica tuvieron concentraciones más bajas de vitamina A que aquellos similares sin EPC.^{41,42} Otros estudios más recientes no confirmaron esta diferencia y en otros, la efectividad reportada es mínima.⁴³ Sin embargo los trabajos existentes, no son todos comparables, considerando que difieren en cuanto a dosis, vía de administración, y criterios diferentes para la realización del diagnóstico.

Un ensayo clínico-controlado aleatorizado y cegado realizado en 1987 por Shenai y Cols,²² sobre la influencia del papel de la vitamina A en la regeneración de la vía aérea y consecuentemente en la disminución del riesgo de la enfermedad pulmonar crónica, mostró una diferencia significativa en cuanto a la disminución de EPC, siendo del 40%, sin embargo estos datos no se han podido reproducir en otros ensayos clínicos, considerando además que este trabajo estuvo constituido por 40 RNPT, 20 tratados y 20 controles (el tamaño de muestra que se calculó con los datos presentados en este artículo publicado fue de 33 pacientes por grupo, lo que significa que faltan 13 pacientes por grupo, considerando que pudiera existir un error tipo II, aun cuando el efecto tan grande (40%), vale la pena mencionarlo, pues al analizar este sesgo se considera que tuvo una pérdida mayor al 20%). Aunado a otros sesgos que vale la pena considerar como son; los pacientes todos fueron de raza blanca, 15 de los 40 fueron referidos de otros centros (no se menciona como quedaron distribuidos en los grupos, ni cual fue el manejo, en su Unidad de referencia). Todos iniciaron la administración intramuscular de vitamina A al 4º día y posteriormente cada tercer día hasta el día 28 (total 14 dosis). En la actualidad el diagnóstico se realiza al corregir el paciente 36 semanas de edad gestacional corregida.

Papagaroufalis y Cols.⁴¹ Realizó un ensayo clínico aleatorizado, quien utilizó el doble de la dosis de Shenai 4000UI de manera intramuscular, sin embargo, la maniobra no fue administrada de manera homogénea, pues la dosis de vitamina A en algunos pacientes se administró hasta su extubación y el resultado de su maniobra no fue cegada.

Tyson y Cols.³⁷ mediante un ensayo clínico aleatorizado encontraron diferencias a favor del uso de vitamina A, pero ninguno con una diferencia tan significativa como la encontrada en el estudio de Shenai²². Los cuestionamientos de este resultado se incluyeron pacientes que no estuvieron bajo ventilación mecánica, solamente con requerimiento de oxígeno, o con presión positiva continua CPAP, se menciona que un grupo fue tratado con vitamina A de manera intramuscular y a el otro grupo mediante solución salina o mediante un simulacro de inyección sin embargo no explica en que consiste este simulacro de inyección, lo que resulta en un cegamiento de la maniobra poco clara. Otro detalle consintió en que el 30% de sus pacientes eran con retardo en el crecimiento intrauterino.

En vista de la falta de un sustento suficiente de la eficacia de la vitamina para reducir la EPC, Brian Darlow⁴⁰ profesor asociado al departamento de Pediatría de Christchurch School of Medicine, realizó un metanálisis, donde menciona la selección de 11 de los artículos más representativos sobre el tratamiento de vitamina A en EPC, de los cuales eliminó 5, por no ser ensayos clínicos aleatorizados. Se evaluaron 6 artículos experimentales y cuasi-experimentales, los que están enfocados sobre una o más de las siguientes variables: sobrevida, enfermedad pulmonar crónica y retinopatía del prematuro. Los estudios incluyeron a recién nacidos de muy bajo peso (definido como menor o igual a 1,500g, o menor a 32 semanas de gestación). El tipo de intervención fue suplementación de vitamina A comparado con un grupo control (placebo o no suplementación). Se evaluó la presencia de enfermedad crónica neonatal definida: a) como la dependencia de oxígeno por más de 28 días y b) dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida; Evaluándose también la retinopatía del prematuro y las concentraciones de

vitamina A, además se consideraron las infecciones nosocomiales, al igual que los efectos colaterales de la vitamina A, particularmente por incremento de la presión intracraneana y lesiones mucocutáneas. El número de pacientes incluidos en el metanálisis fue de 554 tratados con vitamina A y 543 controles, el peso fue de \leq a 1,500 g, y los criterios de inclusión variaron de estudio a estudio.⁹ Con respecto a las características, en un estudio solo se evaluaron neonatos de raza negra y en otro solo caucásicos. La suplementación de vitamina A también varió de estudio a estudio (el rango de la dosis fue de 2000 UI,²² 1,300-3300 UI/kg/día, 4000 UI,³⁶ y 5 000 UI).⁴⁰

Los signos de toxicidad de la vitamina A, se presentan únicamente con una ingestión diaria sostenida de vitamina A, excediendo la dosis por arriba de 15,000 μ g de retinol (50,000 UI) en adultos y 30,000 μ g de retinol (100 UI) en recién nacidos.^{13,35} Los signos clínicos de intoxicación son: Hipertensión intracraneana, Dolores articulares, lesiones mucocutáneas, hepatomegalia, hipercalcemia.³⁵

Los resultados del metanálisis sugieren que la suplementación con vitamina A mostró una tendencia hacia la reducción de requerimientos de oxígeno en los sobrevivientes al mes de edad, presentando cifras con significancia estadística en límites de riesgo muy cercanos a 1 con un RR 0.93 (0.86, 1.01) y un intervalo de confianza no concluyente, RD -5.3% (-11.1-0.6), con un NNT de 11.8 (11.8 -8.3). Los resultados para la mortalidad como variable única no reportaron una diferencia estadísticamente significativa, al combinar las dos variables; mortalidad y disminución de oxígeno evaluadas al mes de edad se encontró una tendencia hacia a la disminución con valores estadísticos significativos limitrofes con un RR 0.93 (0.86, 1.00), RD -5.6% (-10.8,-0.4), NNT 17.9 (9.3,250). Las conclusiones de este metanálisis, sugieren que la decisión de suplementar o no a pacientes con riesgo de desarrollar EPC, debe de tomarse con base en características locales como: la incidencia de EPC, las concentraciones de retinol de la población en estudio y considerando la

ausencia de efectos tóxicos (Resumen de los artículos del metanálisis en la tabla 1 del texto).⁴⁰

Vale la pena mencionar que quizá los resultados no son tan contundentes debido a que solo son 6 artículos, cuyas características muestran una marcada diferencia. Uno fue un resumen presentado en un congreso (Datos no publicados), no se utilizó la misma vía de administración, ya que en algunos la vía fue intravenosa, en otros enteral y en la mayoría intramuscular, en uno de los estudios se utilizaron esteroides desde los 6 días de vida para un destete temprano del paciente, lo que complica la interpretación de los resultados, ya que el esteroide también disminuye el proceso inflamatorio pulmonar, pero disminuye el almacenamiento de la vitamina A en pulmón, en el artículo de Tyson,³ el diagnóstico se realizó a las 36 SDG pero sin tomar en cuenta los cambios radiográficos argumentando, no desear exponer al paciente a la radiación y, como segundo punto por la variabilidad de la interpretación de centro a centro ya que este fue un estudio multicéntrico; Sin embargo al no tomar en cuenta los cambios radiológicos es este estudio, se pudo cometer el error de diagnosticar a pacientes con EPC sin tenerla ya que la misma desnutrición puede dar dificultad respiratoria, sin ser EPC. Otra variable más que pudo afectar el metanálisis fue la variabilidad en cuanto a cantidad por dosis que se utilizaron en cada estudio, las cuales oscilaron desde 2000 UI hasta 5000 UI. En otro de los reportes se refiere que utilizaron dosis de vitamina A intramuscular y además se dio un suplemento extra por vía enteral y quizá lo que más altera la interpretación es que no se mencionan las concentraciones del retinol, mientras que la mayoría de los artículos originales para la interpretación de la eficacia de la vitamina A se basan en el riesgo relativo dependiendo de las concentraciones de ésta.

En conclusión no está completamente definido si mejora o no el proceso inflamatorio localizado en el ámbito pulmonar manifestado por una reducción en la dependencia de oxígeno en estos pacientes, siendo esto una justificación para retomar esta terapéutica, la cual pudiera ser útil en este tipo de pacientes.

Papagaroufalís y Cols, y Tyson y Cols,^{44,45} encontraron diferencias a favor del uso de vitamina A pero ninguno con una diferencia tan significativa como la encontrada en el estudio de Shenai. En comparación con éste estudio, otros dos estudios^{46,47} mostraron mínimo beneficio en una población con concentraciones adecuadas de vitamina A. Se presenta un resumen de los detalles de los trabajos incluidos en el metanálisis en el cuadro I.

Shah PS y Cols⁴⁸ realiza una revisión, en la prevención y manejo de la EPC, considerando que una de las estrategias que pueden intervenir para reducir la EPC neonatal además de la alta frecuencia oscilatoria, glucocorticoides prenatales y surfactante, es la administración de retinol (vitamina A).

En conclusión no está completamente definido si la suplementación de vitamina A, mejora o no el proceso inflamatorio localizado en el ámbito pulmonar manifestado por una reducción en la presencia de enfermedad pulmonar crónica, siendo esto una justificación para retomar esta terapéutica.³⁵

En el Instituto Nacional de Perinatología de tercer nivel, existe 55% en los menores de 32 SDG y un 43% en menores de 1,500 g.⁴⁹ Las características de la población que se atienden en el mismo, son prematuros extremos de los cuales aproximadamente 350 pacientes son menores de 1,500 y que requieren ventilación mecánica intermitente, además de la altura en la que se encuentra la ciudad de México, DF., ocasiona una reducción de la biodisponibilidad de oxígeno, a diferencia del nivel del mar, lo puede condicionar a una mayor incidencia de dicho padecimiento respiratorio que a su vez contribuye a morbilidad tardía dentro de la cual se incluyen rehospitalizaciones durante el primer año de vida, incremento en el número de procesos infecciosos, así como una elevada prevalencia de desnutrición causada por la misma enfermedad pulmonar crónica, considerando que parte de su manejo incluye restricción de la ingesta de líquidos lo cual llega a largo plazo a un desarrollo académico-cognitivos en edad escolar anormal.⁵⁰

CUADRO I. RESUMEN DE LOS TRABAJOS INCLUIDOS EN EL METANALISIS

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	OBJETIVO	Resultados
BENTAL 1994	Aleatorización Simple Ensayo clínico Cegado Intervención: no Seguimiento total: si Cegamiento de la medida de resultado: No	Recién nacidos 1000-1500g Edad gestacional ≤34 Semanas con oxígeno o con ventilación mecánica al menos por 72 hrs. No anomalías Congénitas	Suplementación 4000UI vit A intramuscular 3 veces por semana a partir del día 4 en un total de 12 dosis (n=31) vs. no suplementados (n=29)	Reducir Mortalidad Antes de los 31 días Reducir Necesidad De oxígeno Y EP, Reducir sepsis	Algunos pacientes casos y controles se suplementaron con 1,500-3000 UI después de una semana vía enteral
Papagarofalis ³⁶	Ensayo clínico aleatorizado Cegado Poco claro el Cegamiento. Completo Seguimiento Cegamiento de La medida de Resultado: no	Peso al Nacimiento ≤1300g edad gestacional <29 sem. De gestación pacientes con oxígeno 40% y pacientes ventilados por al menos 72 hrs al nacimiento	Suplemento de 4000 UI de vit. A I.M. Después del 4-6 días en días alternos hasta su exudación (diferente para cada paciente) experimento (n=27) vs. solución salina (placebo n=28)	Mortalidad Antes de 31 días Reducción de EPC RX con Datos de EPC Se tomaron niveles de vitamina A	No se suplementaron a los pacientes del grupo placebo con ningún otro tipo de vitamina
Pearson ³⁹	Multicéntrico Ensayo clínico Aleatorizado cegado. Poco claro el cegamiento. De intervención Seguimiento Completo: si Medidas de Resultado Cegadas: si	Peso al Nacimiento 700-1100g requerimiento de oxígeno y ventilación mecánica de 72 a 96 hrs de edad con no menos de 48 hrs de ventilador. Sin retardo en el crecimiento (no definido) no malformaciones congénitas	Suplemento de Vitamina A de 2000 UI intramusculares en días alternos después del día 4, con 14 dosis caso(n=27) vs. (n=22) con sol. Salina o inyección simulada	Muerte Antes de Los 31 días Reducir la EPC Rx. Reducir Oxígeno a las 34 semanas de edad Posnatal. retinopatía del prematuro Concentraciones de Vitamina A	Ambos grupos Recibieron de 1200-1500UI/dosis En nutrición parenteral A la alimentación todos recibieron 250-1030 de vitamina A
Shenai ²² 1987	Ensayo clínico Aleatorizado Intervención Cegada Completo Seguimiento: Si Segamiento De las mediciones de resultado: no	Peso al nacimiento 1000-1300g De 26 a 30 semanas de Gestación. Requerimiento De oxígeno y Ventilación Mecánica de Al menos 72 hrs. Caucásicos, Peso adecuado a edad gestacional. Sin malformaciones congénitas	2000 UI vitamina A intramuscular (IM.) a partir del Cuarto día por un total de 14 dosis en días Alternos n=20 vs. placebo n=20	Reducción de muerte a los 31 días Reducir EPC a los 31 días reducir episodios de sepsis y retinopatía Concentraciones Durante su Administración	Ambos grupos recibieron 400 UI/dL en la NPT 120 a 550 UI/dL de la leche mas 1500 UI por la vía enteral
TYSON ¹² 1999	Ensayo clínico Aleatorizado Cegado Intervención cegada: si Completo el seguimiento: si Cegamiento de la medida de resultado: Poco claros	Peso al nacer 401-1000g Requerimientos de oxígeno y con ventilación Mecánica en las primeras 14 horas. Sin malformaciones congénitas. no infecciones o enfermedades terminales	Suplementación 5000 UI vitamina IM 3 veces por semana por 4 semanas n=405 vs. Inyección simulada n=402	Reducir requerimientos de oxígeno a las 36 Semanas de edad Gestacional corregida o muerte antes de los 28 días de vida. reducir sepsis reducir hemorragia grado 3 y 4	Ambos grupos recibieron suplemento De vitamina A Por vía enteral y parenteral Pero las dosis No están Establecidas en el estudio
Werkman ³⁵ 1994	Ensayo clínico Aleatorizado Aleatorización poco clara. Cegamiento de la intervención: Poco clara. No hubo un seguimiento completo. cegamiento de la maniobra de Resultado: no	Peso al nacer 725-1300g Menores de 96 hrs. de edad, Con y sin oxígeno, con y sin ventilación mecánica. Sin hemorragia Periventricular. Sin historia materna de abuso de drogas. No anomalía Congénitas	Suplemento de vitamina a 80,000 RE/L (dando 1,300 a 3000 UI/Kg/dosis) Intravenoso con los lípidos durante 16 hrs. Se aleatorizaron A las 48-96 hrs. N=44 vs. no suplemento n=42	El diagnóstico se realizó a los 28 días Requerimiento total en días de Oxígeno. Medición de Vitamina A Y RBP	Ambos grupos Recibieron la vitamina como Multivitamínico Pediátrico Agregado en la NPT. además de suplemento Por vía enteral variado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El análisis de la literatura existente, presenta ciertos aspectos que no nos permiten concluir definitivamente la eficacia de la vitamina A en la EPC, considerando que algunos de ellos contienen sesgos como el trabajo de Shenai, error tipo II, falta de homogeneidad de la muestra, un efecto muy grande, el cual no ha podido reproducirse, el de Tyson, falta de homogeneidad al momento del ingreso, no todos sus pacientes tenía el factor de riesgo más importante como es ventilación mecánica, además de la falta de claridad del cegamiento de su maniobra. El metanálisis realizado, con dosis en rangos muy amplios, vía de administración diferente, en 3 de ellos el diagnóstico realizado fuera de los establecido internacionalmente (a las 36 semanas de edad gestacional corregida), ya que se clasificaron a los 31 días de vida posnatal. Así como variables que no se controlaron debidamente como la utilización de diferentes dosis de vitamina A que van desde 1000 UI a 5000 UI, la vía de administración, vía enteral, intravenosa e intramuscular, la treficidad de la población estudiada, el número de días y tipo de ventilación empleada en cada caso y la disparidad de los criterios diagnósticos que representan sesgos importantes en el análisis de dichos estudios.

Otro punto de gran importancia es el costo y los días de estancia hospitalaria que generan estos neonatos. NMcAleese y Cols.⁵¹ Calculó los costos y el promedio de hospitalización; el cual fue calculado en 120 días de estancia y el costo de \$173,160 dolares por paciente. Ante estos argumento y con la evidencia de que los retinoides contribuyen a mantener la integridad estructural de la mucosa respiratoria, controlando la proliferación y diferenciación de las células del epitelio y debido a que las alteraciones parecen ser reversibles, la suplementación con vitamina A puede ayudar a disminuir el riesgo a desarrollar la EPC en neonatos pretérmino con una edad gestacional de 26 a 32 eutróficos y que hayan sido sometidos a ventilación mecánica intermitente, ya que en el Instituto Nacional de Perinatología, ésta, sigue siendo un problema que incrementa la morbilidad neonatal e infantil, con una prevalencia del 50-55 % en este grupo de edad gestacional.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

La suplementación de vitamina A, administrada intramuscularmente de manera profiláctica disminuye la incidencia de enfermedad pulmonar crónica en un 25% en recién nacidos eutróficos con una edad gestacional de ≥ 26 a ≤ 32 semanas de gestación.

HIPÓTESIS NULA

La incidencia de la Enfermedad Pulmonar Crónica, se presenta en la misma proporción, en pacientes suplementados con vitamina A, administrada intramuscularmente de manera profiláctica en pacientes con edad gestacional de 26 a 32 semanas de gestación, que en los pacientes no suplementados.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1.- Determinar la eficacia de la vitamina A, administrada por vía intramuscular sobre la reducción en la incidencia de Enfermedad Pulmonar Crónica en recién nacidos pretérmino eutróficos de 26-32 semanas de edad gestacional.

OBJETIVOS PARTICULARES

1.- Determinar las concentraciones plasmáticas de la proteína fijadora de retinol y retinol, en ambos grupos: suplementados y no suplementados con vitamina A, al administrar 4000 UI de vitamina de manera intramuscular versus placebo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

LUGAR Y DURACIÓN

Instituto Nacional de Perinatología, Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios al recién nacido.

Duración: 01-09-2002 al 28-12-02

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

UNIVERSO

Todos los recién nacidos prematuros de 26 a 32 semanas de gestación con peso adecuado a edad gestacional que ameritaron ventilación mecánica asistida.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Todos los recién nacidos pretérmino con edad de 26 a 32 semanas de gestación con peso adecuado para su edad gestacional y que cumplieron con los criterios de inclusión.

METODOS DE MUESTREO.

Muestro no probabilístico de casos consecutivos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante la fórmula de diferencia de proporciones para variables dicotómicas, tomando en cuenta que la prevalencia para EPC en menores de 32 SDG eutróficos es de 48 a 50%. La diferencia a buscar fue del 25%(incidencia reportada en literatura internacional).

Valor Δ de 25%

β = del 0.10

Poder de prueba de $(1-\beta)$ del 10%= 90%

Nivel α del 0.05%

Relación: un experimento por un control (placebo). 1:1

Formula:

$$N = \frac{[Z_{1-\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Se estimó un tamaño de muestra de 42 pacientes por grupo, total de 84

Incrementando un 10 % por las perdidas, considerando un total de 92 pacientes

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron recién nacidos de 26 a 32 Semanas de gestación

Eutróficos

Bajo ventilación mecánica

Diagnóstico a su ingreso de síndrome de distress respiratorio

Con previa información

Consentimiento informado del los padres o tutores.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron pacientes con hidrops fetal
Recién nacido con defectos congénitos mayores
Recién nacido con enfermedad hemolítica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Se eliminó a los pacientes cuyo familiar responsable no desea continuar en el estudio y/o el que se trasladó a otra institución, así como a los pacientes que fallecieron antes de completar las 36 semanas de gestación debido a que la variable dependiente se evalúa en este periodo de tiempo)

VARIABLE INDEPENDIENTE

Suplementación de vitamina A
Nivel de medición: nominal dicotómica

VARIABLE DEPENDIENTE

Reducción de la incidencia de Enfermedad pulmonar crónica. Evaluada a las 36 semanas de edad gestacional corregida.
Nivel de medición: Nominal dicotómica

PONENCIALES VARIABLES CONFUSORAS

Neumonía. Nominal dicotómica
Sepsis. Nominal dicotómica
Persistencia de conducto arterioso. Nominal dicotómica
Aplicación de Surfactante: profiláctico y de rescate. Nominal dicotómica
Aplicación de esteroides pre y posnatales. Nominal dicotómica

DEFINICIONES OPERACIONALES

EPC: Historia de ventilación mecánica, dependencia de oxígeno a las 36 semanas la edad gestacional corregida, acompañado de anomalías radiográficas.⁵² Se midió como nominal dicotómica.

La treficidad se evaluó, mediante las curvas de crecimiento intrauterino de Lubchenco. Las mediciones se consideraron normales entre las percentilas 10 y 90.⁵³

Edad gestacional, se tomo en cuenta la fecha de última menstruación (FUM) si ésta era confiable. Cuando la FUM no era confiable, se consideró Ballard para los menores de 30 SDG, y para los mayores de 30 SDG Capurro, si la diferencia era mayor a 2 semanas con respecto a la FUM se consideraron estas dos ultimas.

Nivel de medición: cuantitativa continua

Persistencia de conducto arterioso: Diagnóstico realizado mediante ecocardiograma, considerándose con repercusión hemodinámica cuando existió dilatación ventricular derecha, relación Raíz/aorta >1.2:1.

Nivel de medición: nominal dicotómica

Hemorragia intraventricular (HIV): Diagnóstico a través de ultrasonido transfontanelar, el diagnóstico y grado dado por un solo ultrasonografista).

Nivel de medición nominal dicotómica.

La severidad de la HIV se utilizó la clasificación de Papile (4 grados).

Nivel de medición: Ordinal

Se evaluó el tipo de ventilación: Mecánica controlada Así como sus parámetros y gasometría. (Todos los pacientes inician con manejos establecidos por las normas del Instituto. A todos los < a 1,250 g. se les aplica surfactante profiláctico).

Surfactante profiláctico, aplicación de surfactante durante los primeros 15 minutos de vida, mediante la intubación endotraqueal

Nivel de medición: nominal dicotómica: aplicación, no aplicación

Síndrome de Fuga de aire: Ruptura alveolar que ocasiona, Neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial, neumopericardio.

Nivel de medición: nominal dicotómica: presente o ausente

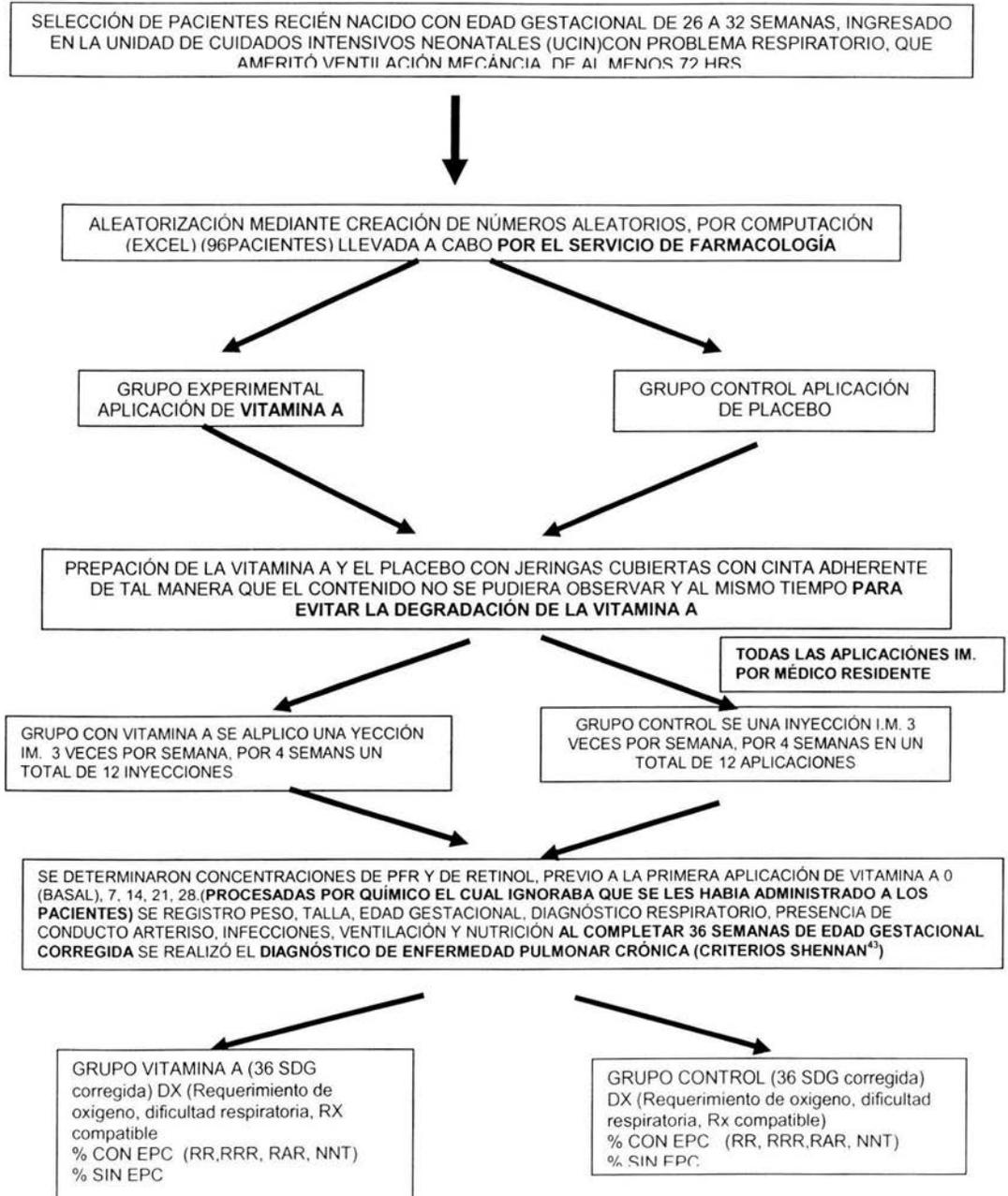
Se evaluaron efectos colaterales secundarios a la aplicación de la vitamina: sitio de aplicación, presencia de dermatosis e hipertensión endocraneana. Nivel de medición: nominales, dicotómicas: presente o ausente

Control prenatal, se considero con control prenatal con al menos 3 consultas.

Nivel de medición: cuantitativa discreta

Se registraron las dosis extras de vitamina A administrada por vía enteral y parenteral; las que por norma a todos se les administró 2000 UI de vitamina A en la nutrición parenteral, y por vía enteral 1125 UI una vez que todos los pacientes se encontraban recibiendo 150 mL de leche. Se registró el aporte calórico proteico total diario del paciente. Se registró el número de transfusiones sanguíneas. Todos los pacientes fueron evaluados al mes por oftalmología para descartar retinopatía del prematuro posteriormente dependió de los hallazgos encontrados.

FLUJOGRAMA: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO



DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (VER FLUJOGRAMA PAGINA 21)

Una vez seleccionado el paciente y con previa autorización del familiar responsable, posterior a completar 72 hrs. de ventilación los pacientes se aleatorizaron mediante la realización de aleatorización mediante el programa de excel, para hacer 2 grupos uno con suplementación de vitamina A (grupo Experimental) y el otro con placebo solución salina (controles). Los pacientes seleccionados fueron eutróficos para la edad gestacional. El tratamiento convencional que reciben estos recién nacidos es el siguiente: como norma establecida por el hospital; todo recién nacido <1,250g reciben surfactante profiláctico, a excepción de que se considere estar infectado; sin embargo estos pacientes pueden recibir surfactante de rescate dentro de las siguientes 6 hrs. de vida de considerar que curse además de algún proceso infeccioso, con membrana hialina). Dentro de este manejo convencional reciben indometacina dentro de las primeras 24 hrs. de vida a dosis de 200, 100, y 100 diaria por 3 dosis como profilaxis de hemorragia intraventricular y como profilaxis de persistencia de conducto arterioso. El manejo ventilatorio también esta establecido y los cambios se realizan de acuerdo a la evolución del paciente. Ambos grupos recibieron su dosis normalmente indicada de vitamina A en la nutrición parenteral total (dosis de 2000 UI incluidas en el multivitamínico), y su dosis vía enteral una vez que estaban aptos para recibirla (dosis de 1,500 UI/día). La dosis administrada al grupo seleccionado fue de 4,000 UI, por vía intramuscular, 3 veces por semana, hasta que el paciente completó 28 días de vida posnatal (total 12 dosis). El vial de vitamina A consta de 50 000 UI en 2 mL, el producto fue elaborado por el Laboratorio Astra Séneca de Estados Unidos. La preparación de las dosis individuales de vitamina A y el placebo fueron realizados por el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Perinatología. Se determinaron en ambos grupos, las concentraciones plasmáticas de retinol y de proteína fijadora de retinol (PFR). Se tomó una muestra plasmática basal, y posteriormente cada 7 días hasta los 28 días (día 0

basal, 7, 14, 21, 28), para lo cual se extrajo aproximadamente 0.6 mL de sangre por muestra.

La determinación del retinol mediante la prueba de Diskrell y de la PFR mediante nefelometría de rayo la realizó una Química adiestrada en la técnica, en el plasma del paciente.

La evaluación del diagnóstico de EPC se realizó a las 36 semanas de gestación corregida, por 3 médicos previamente estandarizados.

El cegamiento de la maniobra. La aleatorización así como la preparación de las jeringas con la vitamina "A" y el placebo fue realizado por el departamento de farmacología del Instituto. La aplicación intramuscular la realizó otro médico, de tal manera que no conocía el contenido de las jeringas, estas se encontraban completamente cubiertas con un material que no permitía observar su contenido. El análisis estadístico lo realizó una tercera persona.

Todas las variables a estudiar se registraron en un formato diseñado para cada recién nacido y los datos fueron procesados en el programa de SPSS 10.1

Determinación de retinol en plasma. La técnica esta basada en el procedimiento de Driskell. Se cuantificó utilizando un cromatógrafo de líquidos Perkin Elmer. Bomba isocrática modelo 250, detector ultravioleta con arreglo de diodos modelo 135 C, automuestreador serie 200 con sistema Peltier, integrador personal PE Nelson modelo 1020 de doble canal, impresora okidata modelo 320. A una longitud de onda de 325 nm.⁵⁴

PRECISIÓN: la imprecisión intraensayo fue menor al 3% C.V.(n=15, en una sola corrida y el mismo día). La imprecisión interensayo fue menor al 4% C.V. (n=15, en varias corridas y en días diferentes). La medición se realiza en µg/dL.

LA PROTEÍNA FIJADORA DE RETINOL. Se determinó por Nefelometría,^{55,40} con un equipo automatizado y reactivos *in vitro* para determinación cuantitativa de la PFR, la proteína contenida en el suero forma anticuerpos específicos por medio de una reacción inmunoquímica, que produce inmunocomplejos los cuales pueden dispersar un rayo de luz incidente, la intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de la correspondiente de la

proteína, la valoración se hace comparando con un estándar de concentración conocida.

ESPECIFICIDAD: Los N antisueros son específicos para la correspondiente proteína. **PRECISIÓN Y REPRODUCIBILIDAD:** Los coeficientes de variación fueron obtenidos con los N antisueros contra la PFR humana en el nefelómetro Behring estos fueron de 0.040 a 0.046 mg/dL.

ASPECTOS ÉTICOS: Se solicitó la participación del padre o familiar responsable mediante una carta de consentimiento informado. El protocolo fue autorizado por el comité de Investigación y Ética del Instituto.

Se cumplió con el reglamento de la administración de alimentos y fármacos (FDA) sobre el los fármacos para los niño (en inglés NDA, por new drug application).⁵⁶

Riesgo/beneficio.

Se hizo conocimiento del padre o tutor responsable de los riesgos conocidos o potenciales frente a los beneficios.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas continuas se realizó como parámetro descriptor la media y la desviación estándar, para las nominales se determinaron proporciones, para las ordinales la mediana. Para la comparación entre grupos a las variables cuantitativas continuas y discretas se realizó t de Student, con previa realización de la prueba de Shapiro-Wilkins como test de normalidad. Para la comparación entre grupos de las variables categóricas se realizó χ^2 .

Para la variable dependiente se utilizaron frecuencias y se determinó tanto el riesgo basal como el riesgo relativo con intervalo de confianza del 95% para desarrollar enfermedad pulmonar crónica en ambos grupos, así como la reducción de riesgo (RRR), Riesgo relativo (RR), la reducción absoluta de riesgo (RAR) y en número necesario a tratar (NNT).

RESULTADOS

Se incluyeron 98 pacientes de los cuales se eliminaron 8 (4 se trasladaron a otra institución (3 del grupo experimental y uno del grupo control) y 4 por defunción antes de completar las 36 semanas de edad gestacional corregida, de éstos, 2 fue del grupo de vitamina A y 1 de los controles).

El grupo quedo conformado por 90 pacientes, 44 fueron del grupo experimental (suplementados con vitamina A) y 46 controles (placebo).

Las características demográficas de la población se muestran en la tabla I. Con respecto a la distribución por género, en el grupo experimental así como en el de los controles no hubo diferencia, con un valor de p 0.20. No existió diferencia estadísticamente significativa tampoco en el peso, edad gestacional, vía de nacimiento, ni en cuanto a la presencia de infecciones maternas durante el embarazo. La ruptura prematura de membranas estuvo presente en 10 de los casos y 8 de los controles sin mostrar diferencia, haciendo comparables los grupos.(Tabla I)

Con respecto al control prenatal, se encontró una diferencia significativa a favor de los controles teniendo estos un 80% de control prenatal y un 60% en el grupo experimental con un valor de p 0.05. (Tabla I)

No existió diferencia en cuanto a la aplicación de surfactante profiláctico y de rescate, un total de 65 pacientes recibieron surfactante profiláctico; del grupo experimental 34 pacientes y de los casos 31. En el grupo experimental 9 pacientes recibieron surfactante de rescate y 14 de los controles (ver tabla I).

La administración de indometacina como profilaxis para hemorragia intraventricular (HIV) fue en 43 de los casos y 42 controles, sin existir significancia, así como tampoco en la presencia de hemorragia intraventricular. (ver tabla I)

La principal enfermedad pulmonar de base fue el síndrome de distress respiratorio (SDR) o enfermedad de membrana hialina (EMH), 39 pacientes del grupo experimental y 40 de los controles en sus diferentes grados de severidad. Concomitantemente al SDR, 23 pacientes, cursaron con neumonía en la presentación congénita, sin diferencia estadísticamente significativa. La neumonía adquirida fue más frecuente en los controles, con una diferencia estadísticamente significativa $p \leq 0.04$. Ver tabla (II)

Con relación al tratamiento de esteroides prenatales no hubo una diferencia significativa con 22 pacientes en el grupo experimental versus 23 controles con un valor de $p 0.5$. Sin embargo la aplicación de éstos posnatales fue en 3 de los casos y 13 controles con una diferencia significativa $p 0.03$. (ver tabla I). Los posnatales fueron administrados a partir del día 15 \pm 5 días, indicado para favorecer el destete del ventilador.

No se encontró diferencia significativa para el síndrome de fuga de aire, problemas gastrointestinales, ni en la presencia de apneas en ambos grupos.(ver tabla II)

Con respecto a la sepsis, no hubo diferencias significativas en ninguna de las dos presentaciones; congénita y adquirida, así como tampoco para sepsis con germen aislado y sepsis sin germen aislado, (ver tabla II). De los cultivos de sangre positivos, los gérmenes aislados fueron los siguientes *Staphylococcus epidermidis*, 3 del grupo experimental y 2 controles, *Cándida álbicans* solamente en 1 control, *Staphylococcus áureus* 1 paciente en el grupo experimental, ningún control; y del grupo experimental un paciente con *sincitial respiratorio* y otro con *Pseudo monas*, en los controles uno con *Chlamydia tracomatis* y otro con *Citomegalovirus*. (Tabla II)

La persistencia de conducto arterioso (PCA) se presentó en 5 experimentos y 6 controles sin existir diferencia significativa, todos diagnosticados por ecocardiograma (ver tabla II). Los 11 pacientes recibieron tratamiento con

indometacina para cierre farmacológico siendo fallido para 2 pacientes de los casos y 1 control, mismos que fueron tratados con cierre quirúrgico.

No existió diferencia en los grados de hemorragia intraventricular (HIV) (tabla II), ni tampoco en cuanto a los parámetros del ventilador, ni tipo de ventilador. (Tabla III)

Con respecto a los días de ventilación no existió diferencia estadísticamente significativa, con un promedio de días para el grupo experimental de 8.1 y una desviación estándar (DE) 8.12, para los controles un promedio de 7.86 con una DE de 8.6.

El manejo nutritivo en ambos grupos fue muy semejante. Durante las primeras 24 hrs. recibieron solución glucosada (aproximadamente 20 ± 4 Kcal.). El inicio de la nutrición parenteral fue al segundo día de vida y aproximadamente a partir del cuarto día, se encontró con una administración de $95 \text{ Kcal.} \pm 10$. El promedio de inicio de vía enteral fue de 14 ± 7 días.

Relacionado a los días de utilización de oxígeno, existió una diferencia estadísticamente significativa a las 36 semanas de edad gestacional corregida, entre ambos grupos, determinando la presencia de EPC en 15/44 pacientes del grupo experimental y 28/46 de los controles con una $p 0.01$.

La eficacia se midió determinando el efecto protector de la vitamina A en el grupo experimental vs. el grupo control a través de la determinación de riesgo a presentar el evento. (tabla V)

En el grupo experimental, 15 de 44 (0.34%) desarrollaron EPC con un RR de 0.56 y un IC 95% (0.34-0.89), los controles, 28 de 46 (0.60%), con un RR de 1.7 y un IC 95% (1.10, 2.55) $p 0.01$ (resumen de datos en la tabla IV). Considerando que la magnitud del efecto del tratamiento es del 26% (la reducción absoluta del riesgo o diferencia de riesgo fue de 0.26 o 26%), con

una reducción del riesgo relativo (RRR) del 43.3% y el Número necesario de pacientes a tratar (NNT) es de 4 (Ver tabla IV).

Como último punto, no existió una diferencia estadísticamente significativa en el desarrollo de retinopatía del prematuro, con un valor de p 0.052. Sin embargo vale la pena resaltar la diferencia clínica observada en ambos grupos, considerando que solamente 2 del grupo experimental cursaron con retinopatía versus 8 del grupo control.

Con respecto a las concentraciones de la proteína fijadora de retinol (PFR), no hubo diferencia estadísticamente significativa en la concentración basal en ambos grupos, con un valor de p 0.26, las concentraciones de los días 7, 14 y 28 fueron estadísticamente significativas. En el día 21 no hubo diferencia para la proteína fijadora de retinol estadísticamente significativa. (tabla V y figura I)

El retinol a diferencia de la PRF, no mostró diferencia estadísticamente significativa en las cifras basales, sin embargo como era de esperarse en el día 7, 14, 21 y 28 hubo una diferencia estadísticamente significativa, a favor del grupo experimental. (tabla V y figura II)

Es relevante mencionar que los pacientes una vez superada su gravedad, fueron suplementados por vía enteral con vitamina A 1, 500 UI/día. Ambos grupos iniciaron el suplemento alrededor de los 14 días \pm 5. Existiendo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la utilización de vitaminas por vía oral, a favor del grupo control.

Referente a los efectos colaterales, no se registró ningún efecto colateral, en los pacientes tratados con vitamina A. Tampoco se encontraron cifras tóxicas en el plasma de los pacientes.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo indican, que existe una reducción de riesgo relativo, con un efecto moderado semejante al encontrado por Tyson³² al realizar el diagnóstico a las 36 SDG. Es importante resaltar que a diferencia de la literatura reportada, uno de los criterios de inclusión más importantes para el presente estudio fue que los pacientes contaran con peso adecuado para su edad gestacional, para minimizar el sesgo del efecto de la maduración pulmonar que desarrollan los pacientes con RCIU.

Por consiguiente, aún cuando el efecto de la vitamina A sobre la reducción en la incidencia de EPC sea moderado es importante considerar implementar como rutina su administración por vía intramuscular, en pacientes con riesgo a desarrollar EPC, teniendo además a favor el costo económico de la maniobra, con un respaldo fisiopatológico demostrado, en cuanto a la función que ejerce la vitamina A en la epitelización de los cilios de la mucosa epitelial bronquial, así como la septalización alveolar.^{14,22}

Cabe mencionar que los pacientes a pesar de haber sido suplementados por vía parenteral y enteral, independientemente de la dosis suministrada por vía intramuscular, no cursaron con dosis tóxicas, ni por laboratorio ni por clínica, de hecho estuvieron en los límites inferiores considerados como normales. Estos hallazgos son semejantes a los encontrados por Darlow en los resultados de su metanálisis.³⁵ Situación que apoya la teoría de la degradación de la vitamina A en la nutrición parenteral mediante la exposición a la luz además de su adherencia a los tubos de plástico,³⁰ así como la absorción insuficiente a través del vía enteral.^{18,41} Arrojando como conclusión que las cifras utilizadas en este trabajo, dosis de (4000 UI) de vitamina A así como la utilizada por Tyson⁴⁵ dosis de 5000 UI, son seguras, para mantener concentraciones séricas entre 50 y 60 µg/dL, independiente de la administración por nutrición parenteral y enteral, con una administración de 3 dosis por semana. No se recomienda en intervalos menores de administración, porque no se logra mantener al menos la

concentración mínima aceptada como normal, ni tampoco administrar dosis mayores que incrementan las concentraciones plasmáticas de PFR y de retinol, como lo demuestra Namasivayam⁵⁰ en su trabajo realizado con 3 dosis diferentes y con intervalos de tiempo diferentes, sin embargo pueden presentarse efectos secundarios.⁵⁷

La determinación de las concentraciones en promedio de la PFR, fueron más elevadas en el grupo experimental, sin embargo no se logró llegar al nivel óptimo recomendado de 3 mg/dL.²⁷ Con éste antecedente, por un momento se pensó que quizá la dosis utilizada hubiera sido subóptima, sin embargo, la dosis utilizada por Tyson³⁷ y por Namasivayam⁵⁰ de 5000 UI, tampoco alcanzó las cifras de PFR de 3, siendo ésta muy semejante (2.34mg/dL) a las encontradas en el presente estudio (2.3mg/dL). Concluyendo que las dosis de 4000 UI y de 5000 UI por vía intramuscular 3 veces por semana hasta los 28 días de vida posnatal se asocia a una reducción en la incidencia de EPC neonatal. A pesar de que no se obtuvo el beneficio encontrado por Shenai,³² de reducción del riesgo del 40% el efecto encontrado en este trabajo del 26% se considera clínicamente significativo.

El hecho de lograr cifras de PFR en límites inferiores, se pudiera explicar como un incremento en la demanda de dicha proteína durante el proceso mórbido y el período crítico de crecimiento que en forma característica impone altos requerimientos especialmente durante el último trimestre del embarazo.

Con respecto al género, no existió diferencia en ambos grupos, sin embargo el porcentaje de recién nacidos masculinos en el total de la población fue mayor, lo que también ha sido reportado en otros estudios en donde se observa que el género masculino es el que con mayor frecuencia cursa con síndrome de distress respiratorio.^{58,59,60}

Los procesos infecciosos perinatales se han identificado factores de riesgo a desarrollar EPC^{61,62} y en este trabajo se observa una diferencia

estadísticamente significativa entre la presencia de neumonía nosocomial en los pacientes que no fueron suplementados y aquellos suplementados, lo cual se pudiera explicar con base a evidencia del papel que juega la vitamina A para mantener la integridad del epitelio pulmonar reduciendo el riesgo de infección.⁶³

La frecuencia de corioamnioitis no fue un factor predisponente para EPC, como lo reportado en otros trabajos,⁶⁴ Sin embargo es bien conocido que cualquier proceso que despierte una respuesta inflamatoria puede desencadenar tanto daño como dificultad en la reparación de la vía aérea.⁶⁵ Debemos tomar en cuenta que este trabajo no fue diseñado para evaluar los factores de riesgo de EPC ni para determinar la asociación de las infecciones con el desarrollo de EPC neonatal, para este objetivo, es necesario otro diseño y otro cálculo de tamaño de muestra. Vale la pena hacer una breve reflexión acerca la presencia de infecciones, considerando que si bien es un factor epidemiológico para EPC, no podemos ignorar el posible efecto de la vitamina A como profiláctico en procesos infecciosos, encontrando una reducción de neumonía nosocomial (o adquirida), en pacientes suplementados. No encontramos asociación entre la presencia de infección y apertura de conducto arterioso como lo reportan Bancalari⁶² y González A.⁴⁶ El síndrome de distress respiratorio (membrana hialina) prácticamente estuvo presente en el 97% del grupo experimental y del control. Aproximadamente el 50% de los pacientes en ambos grupos, recibió esteroides prenatales, sin existir diferencia en su uso en ambos grupos; es tentador emitir la conclusión de intentar incrementar el uso de esteroides prenatales, para una mayor reducción de EPC, sin embargo en últimas fechas se ha encontrado una asociación con un incremento en el riesgo de EPC cuando se exceden mas de 2 esquemas y lo más relevante es la asociación con daño neurológico.^{38,66} Sin embargo a través de este trabajo no podemos emitir alguna conclusión a cerca de su uso o desuso de este medicamento. La severidad de los efectos colaterales es hoy en día un punto controversial, que si bien no hay una evidencia científica clara, existe un consenso⁶⁷ en la mayoría de la población médica a no utilizar de manera rutinaria el esteroide intravenoso. Un punto no menos grave referido en el tratamiento con

esteroides postnatales, es la presencia de alteraciones metabólicas, daño en el crecimiento, y su asociación con enterocolitis necrosante.⁶⁸ Es interesante revisar los artículos de Van Marter,⁶⁹ quienes marcan una incidencia muy baja de EPC (4%) con menor tratamiento de esteroides prenatales y lo que más llama la atención con menor aplicación de surfactante.

Con respecto a la administración de surfactante no podemos emitir las conclusiones del resto de los autores como reducción en mortalidad, reducción de fuga de aire, y días de ventilación, debido a que en el presente trabajo no hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de la administración de este, tampoco existieron diferencias en cuanto al manejo de los parámetros del ventilador, ni diferencia en cuanto a parámetros gasométricos con respecto al tipo de ventilador (ventilación asistida, sincronizada y convencional), datos que son equiparables con los reportes publicados por Evans y Cols (estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido)⁷⁰ quienes tampoco encontraron diferencias en cuanto al tipo de ventilación y la reducción de EPC, haciendo énfasis de que al no haber diferencias en el manejo de ambos grupos, estos son comparables y el efecto de la maniobra ha de tener mayor consideración. El uso de la indometacina, se realizó de manera profiláctica en la mayoría de los pacientes, como profilaxis de hemorragia intraventricular, así mismo no existió diferencia en la presencia de ésta en ambos grupos. Tampoco encontramos una incidencia elevada en cuanto a la presencia de PCA. Recientemente Chitra y Cols.⁷¹ Realizaron un ensayo clínico controlado, suplementando vitamina para facilitar cierre de conducto arterioso, sin arrojar resultados favorables, concluyendo que si bien la vitamina A juega un papel en la maduración del conducto, al menos en este trabajo no se encontró actividad alguna para su cierre.

Finalmente respecto a la nutrición; Esta demostrada la importancia de suplir a los pacientes tempranamente con una nutrición temprana capaz de dar suficiente aporte calórico, de acuerdo a las necesidades metabólicas.⁷²

La desnutrición impacta cada factor involucrado en la patogénesis de la EPC e incrementa la vulnerabilidad del neonato prematuro a daño pulmonar, retarda el crecimiento no solamente corporal, sino también pulmonar, y favorece la producción de un surfactante de mala calidad, por falta de aporte proteico adecuado. En el presente trabajo ambos grupos fueron manejados de manera semejante (a excepción de la vitamina A), sin embargo difícilmente a través de una nutrición parenteral se podrá suministrar la cantidad suficiente de calorías y de nutrimentos que son considerados como antioxidantes⁶ y de reparación (vitamina C, zinc, etc.), considerando que la vitamina A es uno de estos antioxidantes y que juega un papel en la preservación y reparación del epitelio además de la septalización alveolar²² Entonces hacemos énfasis en que se debe reconsiderar esta terapéutica por un lado y por otro, considerar las técnicas actuales de nutrición parenteral temprana y "agresiva", que implica el inicio de la misma con aminoácidos a 2 g/kg/d, carbohidratos a 8 g/kg/d y lípidos a 1 g/kg/d desde las primeras 24 hs de VEU si las condiciones del paciente así lo permiten, con el objeto de prevenir catabolismo proteico así como iniciar la estimulación enteral temprana para favorecer la producción de IgA secretora, como se ha observado a nivel experimental al combinar ácido linoléico con vitamina A,⁷³ lo cual puede reducir la presencia de procesos infecciosos, sin olvidar que la prevención y el manejo de la EPC es completo y totalmente multidisciplinario.^{70,74}

CONCLUSIONES

- 1- La suplementación de vitamina A de manera profiláctica a dosis de 4000 UI administrada de manera intramuscular redujo la incidencia de EPC en un 26% para el grupo suplementado.
- 2.- La vitamina A tuvo un efecto protector para EPC, con un RR de 0.56 con IC 95% (0.34-0.89).
- 3.- Los pacientes no suplementados con vitamina A, tienen un riesgo a desarrollar EPC de 1.7 con un IC 95% de (1.11, 2.55).
- 4.- Las concentraciones de PFR y de retinol, estuvieron en límites inferiores recomendadas como dentro de parámetros normales.
- 5.- No se registraron efectos colaterales en los pacientes suplementados con vitamina A.
- 6.- Se debe considerar incorporar a la vitamina A dentro del enfoque multidisciplinario para reducir la EPC.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- ². Acrobat study group Australian Collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone (ACTOBAT) for the prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet* 1995;345:877-82.
- ³. Gibson At. Perinatal corticosteroids and the developing lung. *Paediatr Respir Rev* .2002;3:70-6.
- ⁴. Banks, BA, Chuan, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-realizing hormone study group. *Am J Obstet Gynecology* 1999;181:709-17.
- ⁵. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR y cols. A multicenter trial of two dexametasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med*, 1998;338:1112-9.
- ⁶. Yeh RF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, Chy HL, Lin HC, y cols. Early dexametasone therapy in preterm infants: A follow-up study. *Pediatrics*, 1998;101:pe7.
- ⁷. Johnson AKL, Peacock SL, Greenough A, Marlon A, Limb ES, Marston L, y Cols. High-frequency ventilatory oscillation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2003;348:1181-2.
- ⁸. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaron S, y cols. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr*, 2002;14:370-4.
- ⁹. Stevens T, Blennow M, Stoll R. Early Surfactant administration with brief ventilation Vs selective surfactant and discontinued mechanical ventilation for preterm with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane database. Syst Rev* 2004;3 CK003063.
- ¹⁰. Rush Mg, Hazinsk TA. Tratamiento actual de la displasia broncopulmonar. *Clin Perinatol* 1992;3:556-81.
- ¹¹. Avery ME, Tooley WH, Kelller JB. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.

-
- ¹². Davis JM. Role of oxidant injury in the pathogenesis of neonatal lung disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(437):23-5.
- ¹³. Bruce MV, Paulowski R, Tomashetsk JF Jr. Changes in lung classic fiber structure and composition associated with hyperoxic exposure in the developing, at lung. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1067-72.
- ¹⁴. Burton GW, Ingod KV. Beta carotene: An unusual type of antioxidant. *Science* 1984;224:569-73.
- ¹⁵. Frank L. Antioxidantes, nutrición y displasia bronchopulmonar. *Clin Perinatol*, 1992;3:532-52.
- ¹⁶. Merritt TA, Hailaman MH. Interactions in the immature lung: Protease-antiprotease mechanism of lung injury. In Merritt JA, Northway WH, Boynton Br (EDE): Contemporary Issues in Fetal and Neonatal Medicine. (Bronchopulmonary dysplasia). Vol. 4, Cambridge, Massachusetts, Blackwell 1988;4:117.
- ¹⁷. Krinsky N. Mechanism of action of biological antioxidants. *P.S.E.B.M.* 1992;200:248-54.
- ¹⁸. Fardy CH, Silverman M. Antioxidants in neonatal lung disease. *Arch Dis Child* 1995;73:F112-7.
- ¹⁹. Fat-soluble vitamins. Recommended dietary allowance 10th edition National Research Council (USA). 1989 National Academy Press.
- ²⁰. Mangles RA, Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E. Carotenoid content of fruits and vegetables. *J Am Dietetic Association*. 1993; 93:284-96.
- ²¹. Wasantwisut E. Recommendations for monitoring and evaluating vitamin A programs: Outcome indicators. *J Nutr* 2002;132(9 Suppl): 2940S-2945.
- ²². Kennedy K. Dietary antioxidants in the prevention of oxygen-induced injury. *Sem Perinatol* 1989;13:97-103.
- ²³. Villamor E y Wafaie WF. Vitamin A Supplementation. Implications for Morbidity and Mortality in Childrens. *J Infectious Dis* 200; 182(Suppl) S122-33: Olson JA. Evaluation of vitamin A status in children, *World Rev Nutr Diet* 1978, 31:130-134.
- ²⁴. Norum KR, Blomhoff R. McCollum award lecture, 1992; Vitamin A absorption transport, cellular uptake, and storage. *Am J Clin Nut* 1992;56:735-44.

-
- ²⁵. Blaner W. Retinol-Binding-protein: The serum transport protein for vitamin A. *Endocrine society* 1987:308-16.
- ²⁶. Hustead VA, Gutcher GR, Anderson SA, Zachman RD. Relationship of vitamin A (retinol) status to lung disease in the preterm infant. *J Pediatr* 1984;105:610-5.
- ²⁷. Shenai JP, Chytil F, Jhaveri A. Plasma vitamin A and retinol-binding protein in premature and term neonates. *J Pediatr* 1981;99:302-5.
- ²⁸. Wolf G, Phil D. A transporter specific for retinol in the brush border of rat small intestine. *Nut Rev* 1994;53:44-5.
- ²⁹. Fortuna VA, Martucci RB, Trugo LC, Borojevic R. Hepatic stellate cells uptake of retinol associated with retinol-binding protein or with bovine serum albumin *J Cell Biochem* 2003;90:792-805.
- ³⁰. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 111:269-77.
- ³¹. Underwood BA. Methods for assessment of vitamin A status. *J Nutr* 1990; 120:1459-63.
- ³². Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1985; 19:185-9.
- ³³. Shenai JP, Chytil F. Vitamin A storage in lungs during perinatal development in the rat. *Biol Neonate* 1990;57:126-32.
- ³⁴. Bland RD. Impaired alveolar development and lung elastin in preterm lambs with chronic lung injury: potential benefits of retinol treatment. *Biol Neonate* 2003;84:101-2.
- ³⁵. Sosenko IRS, Frank LS. Nutritional influences on lung development and protection against chronic lung disease. *Sem in Perinatol* 1991;15:462-8.
- ³⁶. Zimmerman JJ. Fisopatología inflamatoria broncoalveolar de la displasia broncopulmonar. *Clín de Perinatol* 1993: 403-28.
- ³⁷. Cardona-Pérez A, Valdés-Ramos R, Topete-Lezama B, Meza-Camacho C, Udaeta-Mora E. Cord blood retinol and retinol-binding protein in preterm and term neonates. *Nutr Res* 1996;16:191-6.

- ³⁸. Gazala E, Sarov B, Hershkovitz E, Eduardson S, Skan D, Katz M, Friger M y cols. Retinol concentration in maternal and cord serum: its relation to birth weight in healthy mother-infant pair. *Early Hum Dev* 2003;71:19-28.
- ³⁹. Shah RS, Rajalakshmi R. Vitamin A status of the newborn in relation to gestational age, body weight, and maternal nutrition status. *Am J Clin Nutr* 1984;40:794-800.
- ⁴⁰. Shenai JP, Rush MG, Stahlman MT, Chytil F. Plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1990;116:607-14.
- ⁴¹. Zimmerman JJ, Farrell PM. Advances and issues in bronchopulmonary dysplasia. *Current Problems in Pediatrics* 1994;(May/Jun):159-70.
- ⁴². Shenai JP, Rush MG, Parker RA, Chytil F. Sequential evaluation of plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in very-low-birth-weight neonates. *Biochemical and Molecular Medicine* 1995;59:67-72.
- ⁴³. Werkman SH, Peeples SM, CookeRS, Talley EA, Carlson SE. Effect of vitamin A supplementation of intravenous lipids on early vitamin A intake and status of premature infants. *Am J Clin Nutr* 1994;56:856-92.
- ⁴⁴. Papagaroufalis C, Calris M, Pantazatou E, Megreli Ch, Xanthou M. A trial of vitamin a supplementation for the prevention of bronchopulmonay dysplasia (BPD) in very low birth weight (VLBW) infants. (Abstract). *Pediatric Res* 1988,23:518 A.
- ⁴⁵. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mile L y cols. Vitamin a supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1999;340:1962-8.
- ⁴⁶. Chabra S, Arnold JD, Leslie GI, Bowen JR, Earl J, Wood F. Vitamin A status in preterm neonates with and without chronic lung disease. *J Paediatr. Child Health* 1994;30:432-5.
- ⁴⁷. Pearson E, Bose C, Snidow R, Ransom L, Young T y cols. Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992;121:420-7.
- ⁴⁸. Shah PS. Current perspectives on the prevention and management of chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Dugs* 2003;5:463-80
- ⁴⁹. Anuario Estadístico del Instituto Nacional de Perinatología 1999.

-
- ⁵⁰. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Keresmar C, Bale J, Singer LT. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8 year-old outcomes. *Pediatrics*. 2003;112:35.
- ⁵². Shennan AR, Dunn MS, Ohlsson A. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-532.
- ⁵³. Alkalay AL, Graham JM, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: Review and practice guidelines. *J Perinatol* 1998;18:142-51.
- ⁵⁴. Driskell WJ, Neese JW, Bryant CC, and Bashor MM. Measurement of vitamin A and vitamin E in human serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromat*,1982;231:439-445.
- ⁵⁵. Rask L. The retinol-binding protein. *Scand J Clin Lab invest* 1980;40:45.
- ⁵⁶. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric population. *Pediatrics* 1995;95d:286-94.
- ⁵⁷. Namasivayam AA, Tzong-Jin W, Tyson, Kennedy KA, Roane C, and Waldermar A.C. A comparison of three vitamin a dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2003;142:656-67.
- ⁵⁸. Howard L, Chu R. Reman S. Vitamin A deficiency from long-term parenteral nutrition. *Ann Intern Med* 1980;93:576-7.
- ⁵⁹. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, and Silva-Nieto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.
- ⁶⁰. Tsuno K, Prato P. Acute Lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol* 1990;69:956.
- ⁶¹. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *AM J Perinatal* 2001;18:1-7.
- ⁶². González A, Sosenko IRS, Chandar J. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less, *J Pediatr* 1996;128:470-8.
- ⁶³. Jayant P, Ross AC. Vitamin A status: relationship to immunity and the antibody response. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:303-20.

-
- ⁶⁴. Van Marter LJ, Damann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M and Martín C. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants *J Pediatr* 2002;149:117-6.
- ⁶⁵. Sweet DG. Airway remodeling in chronic lung disease of prematurity. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:140-6.
- ⁶⁶. Discroll W, Davis J, Donn S, Konop R, Pramanik A, Wagner C, and Finer N. Bronchopulmonary Dysplasia. *E Medicine* 2003;febrero:1-31.
- ⁶⁷. Truffert P, Empana J-P, Breat G, Saugstad OD, Goelz R, Halliday HL and Anceschi M. Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey. *Ac Paedr* 2003;92:948-951.
- ⁶⁸. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Ahankaran S. Adverse effects of dexametasona in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child health and Human Development neonatal research network. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.
- ⁶⁹. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M and Martín C. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The neonatology Committee for the Developmental Network *Pediatrics* 2000;105:1194-102.
- ⁷⁰. Evans RA, Thuree PJ. Early feeding strategies in preterm and critically ill neonates. *Neonatal Network*. 2001;20:7-17.
- ⁷¹. Ravisahankar C, Nafday S, Green RS, Kamenir S, Lorber R, Stacewicz-Sapuntzaakis M, Bridges N D et al. A trial of vitamin A therapy to facilitate ductal closure in premature infants. *Journal Article* 2004;pe 1-7.
- ⁷². Wilson DC, McClure Mc, Halliday HI, Reid Mc, Dodge JA. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *Arch . Dis Child* 1991;66:37-38.
- ⁷³. Kim JY, Chung BH. Effects of combination dietary conjugated linoleic acid with vitamin A (retinol) and selenium on the response of the immunoglobulin production in mice. *J Vet Ssi* 2003; 4:103-8.
- ⁷⁴. Putet G. in Cowett RM (Ed): *Clinics in perinatology-Nutritional metabolism of the microprimie*. Saunders, Philadelphia. 2000,p57-89.

TABLA I. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

	EXPERIMENTO n=44	CONTROL n=46	TOTAL	SIGNIFICACIA <i>p</i> <0.05
GENERO(SEXO)				
Masculino	24	30	54	0.20
Femenino	20	16	36	
PESO				
Promedio	1.235g	1.202		0.7
Ds	0.190g	0.220g		
EDAD GESTACIONAL	29.5±1.2sdg	29.5 ±1.5sdg		0.7
VÍA DE NACIMIENTO				
Cesárea	42	42	84	0.5
Parto	2	4	6	0.5
INFECCIONES MATERNAS	38	34	64	0.5
CONTROL PRENATAL	28 (60%)	38(80%)	66	0.05
SURFACTANTE				
Rescate	9	14	23	0.3
Profiláctico	34	31	65	0.2
INDOMETACINA	40	38	78	0.5
▲SDR(EMH)	39	40	79	0.5
ESTEROIDES				
PRENATALES	22	23	45	0.5
POSNATALES	3	13	16	0.007
VITAMINAS ORALES	38	45	83	0.049

Se realizó t de Student para las cuantitativas continuas con distribución normal. Para las nominales se realizó X² o exacta de Fisher. ▲, SDR= síndrome de distress respiratorio.

TABLA:II VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	EXPERIMENTO n=44	CONTROL n=46	TOTAL	VALOR P<0.05
HEMATOCRITO	49.16%	49.1%		0.5
NEUMONÍA	16	18	34	
Congénita	13	10	23	0.45
Adquirida	2	8	10	0.04
GASTRO	8	14	22	0.13
SX FUGA DE AIRE	6	9	15	0.32
APNEA	27	23	50	0.19
SEPSIS	10	8	18	0.61
□S. Epidermidis	3	2	4	
Candida albicans	0	1	1	
□Staphylococcus aureus	1	1		
Sincitial Respiratorio	1	1		
Chlamydia Tracomatis	0	1	1	
Citomegalovirus	1	0	1	
•PCA	5	6	11	0.5
INDOMETACINA	40	38	78	0.5
(Profilaxis para HIV)				
HIV	7	13	20	0.12
Grado I	2	5		
Grado II	4	9		
RETINOPATÍA	2	10	12	0.052

Staphylococcus, SE REALIZO X2 o exacta de Fisher PCA: persistencia del conducto arterioso.HIV: hemorragia intraventricular.

TABLA III. PARÁMETROS VENTILATORIOS.

VARIABLE	EXPERIMENTO		CONTROL		VALOR P
	n=44		n=46		
	MEDIA	DS	MEDIA	DS ^{∇∇}	≤0.05
PIP•					
1 ^{er} día	19.62	6.43	20.30	5.93	NS♦
3er día	17.07	6.33	17.48	6.12	NS
7mo día	14.57	2.71	15.90	3.45	NS
PMVA+					
1 ^{er} día	7.18	2.46	8.03	2.28	NS
3er día	6.07	3.30	7.37	3.16	NS
7mo día	5.71	2.23	6.80	2.06	NS
CPM*					
1 ^{er} día	47.21	11.56	50	14.54	NS
3er día	44.03	24.85	42.3	15.05	NS
7mo día	44.21	18.21	56.5	20.55	NS
PEEP**					
1 ^{er} día	3.64	0.70	3.59	0.50	NS
3er día	3.41	0.63	3.62	0.59	NS
7mo día	3.13	0.64	3.10	0.32	NS
FI02[∇]					
1 ^{er} día	79.09	21.56	83.52	19.16	NS
3er día	64.62	23.56	61.85	22.50	NS
7mo día	42.03	10.63	44.16	15.15	NS

♦NS:no significativo, •PIP: Presión inspiratorio pico.,+PMVA:Presión media de vías aéreas.+CMP: Ciclos por minuto, PEEP: Presión positiva al final de la espiración, [∇]FI02: Fracción inspirada de oxígeno. ^{∇∇}DS: Desviación estandar.

TABLA IV : EFECTO DEL TRATAMIENTO

Riesgo, sin el tratamiento.	Riesgo con el tratamiento RT= EGE/ NUM DE PACIENTES	Reducción absoluta del riesgo. Diferencia de riesgo. *RRA=PEC-PEE	Riesgo relativo %EGE/%EGC	Reducción del riesgo relativo (RRR) : RRR=PEC-PEE/PEC PEC=%eventos en el grupo control. PEE=%eventos en el grupo experimental	Intervalo de confianza para RRR	▲NNT/ a prevenir en un 56% la EPC en 1/ RRA
Riesgo Basal(RBST) EGC/núm de pacientes 28/46=0.60%	15/44=0.34	0.60-0.34=26%	0.34/0.60=0.56	60%-34% / 60% 26/60=0.433 X100 43.3	27%-90%	1 0.26 = 3.8

RBST:RIESGO BASAL SIN TRATAMIENTO=número de eventos en el grupo control (EGC)dividido entr el número de pacientes.

RRA=PEC-PEE= % de eventos en el grupo control menos % de eventos en experimental

* RRA=Reducción absoluta de del riesgo: por cada 100 pacientes tratados con vitamina A, 26 no van a presentar EPC.

RR=% De eventos en el grupo experimental divido entre el % de eventos en el grupo control.

RRR=PEC-PEEE/PEC=% de eventos en el grupo control menos el % de eventos en el grupo experimental dividido entre en %de eventos en el grupo control.(Significa que la vitamina A reduce en un 43% el riesgo a presentar EPC).

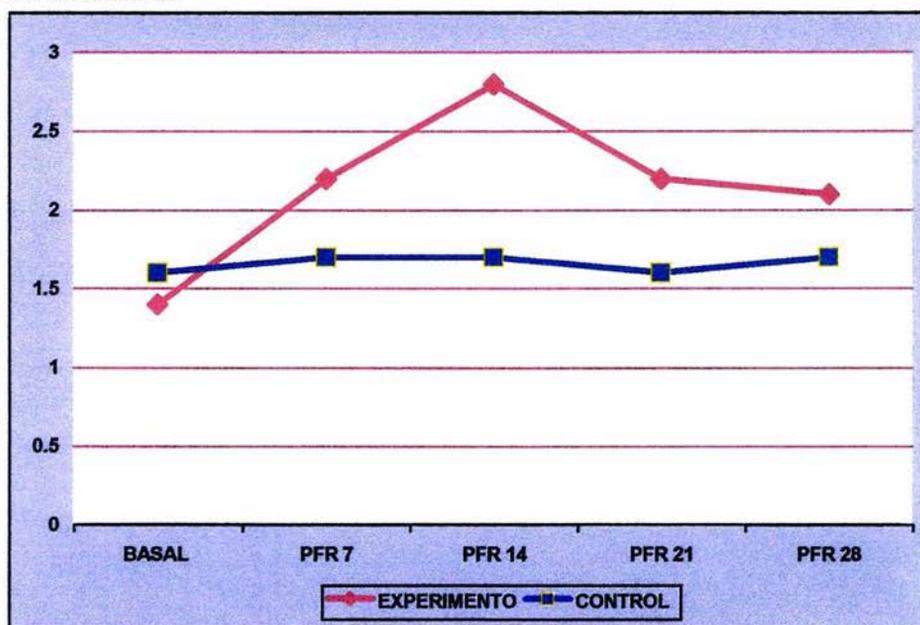
▲NNT= Se necesita tratar a 4 pacientes con vitamina A para evitar que 1 pacientes curse con EPC.

TABLA. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE RETINOL Y PROTEÍNA FIJADORA DE RETINOL (PFR).

VARIABLE	EXPERIMENTO	CONTROLES	VALOR DE P t de Student
	n=44	n=46	
	MEDIA DS±	MEDIA ± DS	
PFR* BASAL	1.34 ±0.47	1.58 ±1.13	≥0.3
PFR DIA 7	2.2 ±0.9	1.74 ±0.63	≤ 0.04
PFR DIA 14	2.81 ±2.7	1.65 ±0.67	≤ 0.01
PFR DIA 21	2.2 ±2.3	1.6 ±0.62	≤ 0.19
PFR DIA 28	2.3 ±1.8	1.6 ±0.6	≥ 0.04
RETINOL BASAL	44.3 ±29.5	46.8±26.0	≥ 0.7
RETINOL DIA 7	50.3 ±21.0	44.2 ±15.3	≥ 0.2
RETINOL DIA 14	50.42±16.2	38.7 ±17.3	≤ 0.01
RETINOL DIA 21	50.06 ±16.2	41.04 ±15.7	≤ 0.03
RETINOL DIA 28	51.3 ±16.8	41.17 ±17.6	≥ 0.03

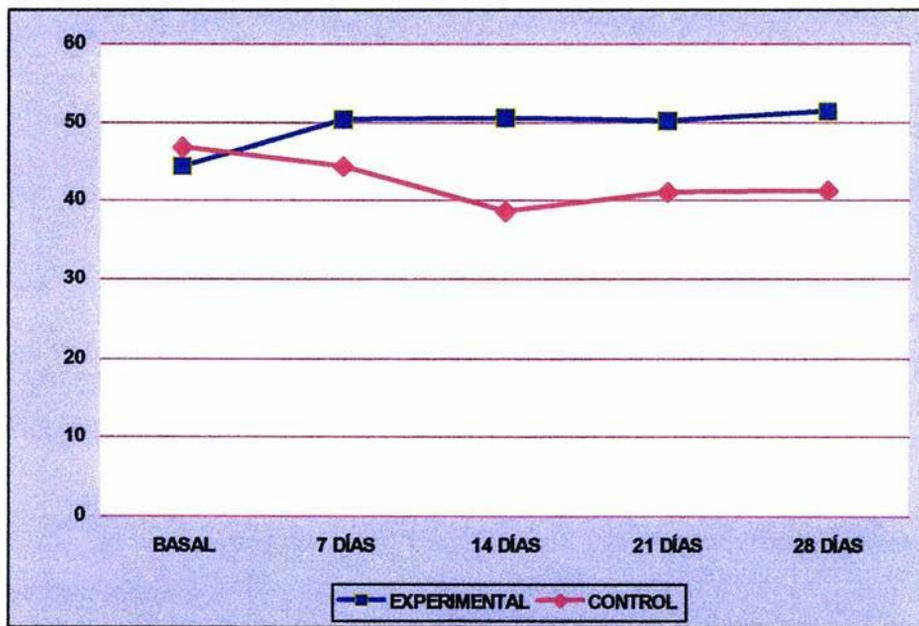
DS= Desviación estándar, *PRF: Proteína fijadora de retinol,

FIGURA 1: CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LA PROTEÍNA FIJADORA DE RETINOL DURANTE EL PERIODO DE ADMINISTRACIÓN DE LA VITAMINA



Se observa claramente que los pacientes suplementados, mantuvieron las cifras de la proteína fijadora de retinol más elevadas que los controles.

FIGURA 2. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE RETINOL



Como podemos observar los pacientes suplementados intramuscularmente mantuvieron concentraciones plasmáticas de retinol dentro de los parámetros establecidos como normal durante todo el periodo de tratamiento.

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPANTES AL PROTOCOLO DE EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN PARENTERAL CON VITAMINA A EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON EDAD GESTACIONAL 26 a 32 SEMANAS SOBRE LA INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA NEONATAL

México, D.F. a ____ de _____ del 200__

En el Instituto Nacional de Perinatología se está llevando a cabo un estudio de investigación sobre la administración de la vitamina A a los pacientes que requieren la administración de oxígeno a través de un respirador (debido a que tienen falta de maduración de sus pulmones o infección en ellos). La vitamina A ha sido utilizada en algunos países para disminuir la alteración que el oxígeno les ocasiona (inflamación de las vías respiratorias) por la utilización de éste. La vitamina A es "una vitamina", y está comprobado que no le hace daño a los recién nacidos prematuros. Los bebés que ingresen al estudio podrán incluirse en 2 grupos diferentes; a un grupo se le administrará una dosis diaria extra de vitamina A y al otro solo se le dará la dosis que normalmente se les da, esto significa que solo algunos recién nacidos tendrán la dosis extra de vitamina A y otros no la tendrán. La vitamina A esta preparada en frascos iguales a los que no tienen la vitamina A, y no conoceremos ese momento cual recién nacido esta recibiendo la vitamina A, y cual no, hasta el final del estudio. Esta se administrara por medio de una inyección intramuscular, la cual se aplicará 3 veces por semana, mínimo por 4 semanas.

Si usted acepta que su bebé participe en éste proyecto, se le realizarán estudios de laboratorio, para los cuales se extraerán 0.6 mililitros de sangre (menos de un cuarto de cucharadita) cada semana durante un mes (4 semanas en total 5 veces en un mes). Las muestras de sangre se toman mediante un piquetito con aguja en una vena de la mano, puede ocasionar un pequeño moretón y muy poco dolor.

Las dosis que se administrará a su bebé son más altas que lo normalmente administrado de rutina, sin embargo en trabajos previamente realizados en el otros países, se ha comprobado que no ocasiona ninguna complicación.

Todos los resultados que se obtengan son absolutamente confidenciales y solo serán informados a Usted. Con estos resultados se podrá conocer el beneficio de la vitamina A sobre la enfermedad pulmonar crónica neonatal, y así ayudar a otros recién nacidos prematuros.

El estudio no tiene ningún costo extra para Usted, solo se solicita su autorización. Usted puede decidir que su hijo no continúe en el estudio en el momento que desee, sin que por ello se vea afectada la atención médica de su hijo (a) por el Instituto. Si Usted tiene alguna duda antes de aceptar o durante el estudio estamos en la mejor disposición de aclararla en la extensión 204 o 409 de este Instituto con la Dra Silvia Romero Maldonado.

Después de haber leído, y después que se me explicaron los riesgos y beneficios, acepto que mi hijo participe en este estudio.

FIRMA _____ DEL _____ FAMILIAR
RESPONSABLE: _____

Nombre (bebé):

_____ Registro: _____

Domicilio: _____ Teléfono: _____

Investigador: _____ Firma:

Testigo: _____ Firma: _____

(No familiar)

Testigo: _____ Firma: _____

(Familiar)