



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**Efecto paradójico del salbutamol sobre la
resistencia de las vías aéreas y su asociación a
sustancia P en lactantes con displasia
broncopulmonar. Estudio preliminar**

T E S I S

PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

Presenta

Dra. Irma Patricia Pérez Vieyra

Tutores

**Dr. Mario H. Vargas
Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez**

Julio 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Directora de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez
Jefe del Departamento de Neumología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Tesista

Dra. Irma Patricia Pérez Vieyra

Médico Residente de Neumología Pediátrica,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Investigadores

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra

Neumólogo, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez

Neumopediatra, Jefe del Departamento de Neumología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Dra. Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro

Neumopediatra, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Ing. Noé Adrián Vieyra Antero

Ingeniero en Electrónica

Agradecimientos

A Dios.

Por permitirme creer que los sueños se hacen realidad.

A Mi Madre.

Por su gran apoyo, su incondicional persona y por darme la vida.

Dr. Mario.

Por su gran dedicación, pasión y paciencia.

Al Gran Equipo de Neumología a quienes dedico este triunfo por su apoyo incondicional.

Dra. Maria Elena Furuya.

Dra. Blanca Martínez M.

Dr. Guillermo Zúñiga V.

Dr. Jorge Luis Ramírez F.

Dr. Juan Carlos Marín S.

Nombre de archivo: A1
Directorio: C:\Documents and Settings\Administrador\Escritorio\PATY
FINAL
Plantilla: C:\Documents and Settings\Administrador\Datos de
programa\Microsoft\Plantillas\Normal.dotm
Título:
Asunto:
Autor: Roberto
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/09/2009 03:10:00 p.m.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/09/2009 03:10:00 p.m.
Guardado por: Ba-k.com
Tiempo de edición: 0 minutos
Impreso el: 18/09/2009 03:14:00 p.m.
Última impresión completa
Número de páginas: 4
Número de palabras: 347 (aprox.)
Número de caracteres: 1,910 (aprox.)

INDICE

RESUMEN	6
ANTECEDENTES	7
Displasia broncopulmonar.....	7
Uso de salbutamol en displasia broncopulmonar y su efecto paradójico	7
Posible papel de la sustancia P en el efecto paradójico del salbutamol	8
PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN	10
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	10
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	10
Hipótesis	10
Objetivo principal.....	11
PACIENTES Y MÉTODOS	11
Diseño del estudio.....	11
Descripción del estudio.....	11
Criterios de selección	12
<i>Criterios de inclusión</i>	12
<i>Criterios de exclusión</i>	13
<i>Criterios de eliminación</i>	13
Variables de estudio	13
<i>Variable independiente</i>	13
<i>Variables dependientes</i>	13
<i>Variables de caracterización</i>	14
<i>Variables de confusión</i>	14
Tamaño de la muestra	15
Obtención del condensado del aire exhalado.....	16
Cuantificación de sustancia P	17
Medición de la resistencia de las vías aéreas	18
Oximetría de pulso	18
Análisis estadístico	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS.....	31
ANEXOS.....	35
AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO.....	36
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	37
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	39

RESUMEN

Efecto paradójico del salbutamol sobre la resistencia de las vías aéreas y su asociación a sustancia P en lactantes con displasia broncopulmonar. Estudio preliminar. Irma Patricia Pérez Vieyra, Mario H. Vargas Becerra, Guillermo Zúñiga Vázquez, Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro, Noé Adrián Vieyra Antero. *Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias y Departamento de Neumología, Hospital de Pediatría, CMN SXXI*

ANTECEDENTES: Los niños prematuros que reciben ventilación mecánica y oxígeno pueden desarrollar displasia broncopulmonar (DBP), caracterizada por necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de nacido o a las 36 semanas de edad gestacional. Estos niños suelen tener obstrucción bronquial y sibilancias, y debido a su parecido con el asma reciben con mucha frecuencia salbutamol como parte del tratamiento. En un estudio reciente encontramos que en la mitad de los niños con DBP a los que se les administraba salbutamol mejoraba la resistencia de la vía aérea, pero en la otra mitad empeoraba (es decir, paradójicamente tenían broncospasmo). **OBJETIVO:** Explorar si la administración de salbutamol por vía inhalatoria causa aumento de la resistencia de la vía aérea (broncospasmo paradójico) asociado con un aumento de 5 veces la concentración de sustancia P recuperada en el condensado de aire exhalado en niños con DBP. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio cruzado en el Servicio de Neumología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, donde se captaron niños de 28 días a <2 años con diagnóstico de DBP. Fueron estudiados en 2 días distintos y asignados aleatoriamente a uno de dos grupos iniciales (experimental o control). Se midió la saturación periférica de oxígeno (SpO_2) y la resistencia de las vías aéreas por el método de la interrupción (R_{int}). Posteriormente se hizo una colección basal de condensado de aire exhalado. El condensado se guardó a $-20^{\circ}C$. Después de lo anterior, los niños del *grupo experimental* recibieron 200 μg de salbutamol (dos disparos de un inhalador de dosis medida), mientras que los del *grupo control* recibieron una maniobra simulada. De 10 a 15 min después se repitieron las mismas mediciones. El segundo día de estudio fue 4 ± 2 días después, y consistió en repetir todos los procedimientos, excepto que el niño perteneció al otro grupo. **RESULTADOS:** Se incluyeron en el estudio 13 niños con DBP. De esta población, 5 (38.5%) eran mujeres y 8 (61.5%) hombres, con edades que variaban entre 3.2 y 31 meses. Con una edad gestacional entre 26 y 35 semanas, peso al nacer entre 675 y 2400 g, todos ellos recibieron ventilación mecánica. Poco más de la tercera parte de ellos recibió surfactante. Tres de los 13 pacientes (23%) seguían usando oxígeno suplementario hasta el momento del estudio. Un alto porcentaje de pacientes (84.6%) tenían el antecedente de reflujo gastroesofágico. De igual forma, una gran proporción de niños (9 pacientes, equivalentes al 69.0%) tuvieron hipertensión arterial pulmonar (>28 mmHg de presión arterial media); menos de la mitad de ellos recibían tratamiento. Tres pacientes (2 niños y 1 niña) no fueron traídos a la segunda visita. Con respecto a la resistencia de las vías aéreas, después de la aplicación de la maniobra control todos los niños excepto uno tuvieron una disminución del valor de la R_{int} , y esta tendencia grupal alcanzó significancia estadística ($p=0.004$). Por el contrario, después de la inhalación de salbutamol la respuesta de la R_{int} fue más inconstante (disminuyó en 6 niños, aumentó en 2, y fue prácticamente igual en 2), por lo que estos cambios no tuvieron significancia estadística ($p=0.13$). En relación con la SpO_2 , después de la maniobra control se mantuvo constante en 3 niños, mientras que en los 7 niños restantes se observó un ligero incremento ($p=0.008$). En el grupo que recibió salbutamol la SpO_2 se mantuvo constante en 7 niños, y en los 2 restantes disminuyó ($p=0.29$). Con respecto a nuestra principal variable de desenlace, la concentración de sustancia P presente en el condensado de aire exhalado, desafortunadamente los niveles de este compuesto no fueron detectables, por lo que este aspecto no pudo ser valorado en este estudio preliminar. **CONCLUSIONES:** Aunque el número de pacientes fue escaso, este estudio preliminar sugiere que en algunos niños con DBP el salbutamol ocasiona un efecto paradójico, manifestado porque no se presentó la disminución de la R_{int} y el aumento de la SpO_2 que se observó en los niños del grupo control. Los cambios de la R_{int} y SpO_2 en el grupo control pudieran ser debidos al efecto del estrés.

ANTECEDENTES

Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (BPD) es una enfermedad que ocurre principalmente en niños prematuros que recibieron ventilación mecánica y oxígeno suplementario durante el período neonatal. Hace algunas décadas la DBP se caracterizaba por lesión de las vías aéreas, inflamación del parénquima pulmonar, fibrosis y cambios vasculares de hipertensión [1]. Debido a las mejoras en el cuidado neonatal, cada vez hay un mayor número de recién nacidos prematuros que sobreviven a edades gestacionales cada vez más tempranas. En estos niños con prematuridad extrema el patrón de lesión en la DBP ha cambiado. Actualmente esta enfermedad se sigue caracterizando por inflamación, con tejido pulmonar más elástico, libre de metaplasia epitelial, con menos alvéolos y más grandes, lo que sugiere que existió una interferencia en la formación del tabique interalveolar y, por consiguiente, en el desarrollo de la microvasculatura [2]. En ambos patrones de presentación la DBP se acompaña de disminución de la función pulmonar que a menudo persiste durante muchos años. A partir de la infancia se ha documentado un incremento de la resistencia de las vías aéreas y del volumen residual en pacientes con DBP [3]. Después de esta edad puede detectarse disminución del flujo espiratorio forzado y de la capacidad vital forzada, que son datos sugestivos de obstrucción de la vía aérea y de atrapamiento aéreo [4-6]. Por otra parte, los niños con DBP tienen más probabilidad de presentar sibilancias, de desarrollar hiperreactividad de las vías aéreas y de ser diagnosticados como asmáticos, en comparación con niños sin historia de DBP [7].

Uso de salbutamol en displasia broncopulmonar y su efecto paradójico

Las semejanzas entre la DBP y el asma en lo referente a la obstrucción de las vías aéreas y las sibilancias ha motivado que los broncodilatadores adrenérgicos β_2 , en especial el salbutamol, sean parte del tratamiento habitual de los pacientes con DBP [8,9]. El salbutamol produce broncodilatación al unirse a los receptores adrenérgicos β_2 del músculo

liso de las vías aéreas, originando la activación de una proteína Gs que, a su vez, favorece la actividad de la adenilatociclase e incrementa así las concentraciones intracelulares de AMP cíclico (cAMP). Este último compuesto actúa como segundo mensajero, modulando numerosos procesos involucrados en la relajación del músculo liso de la vía aérea, en especial a través de la activación de la cinasa de proteína A (PKA), tales como la reducción de la concentración de Ca^{2+} intracelular, la activación de canales de K^+ , la inhibición de la hidrólisis de polifosfoinositoles de la membrana celular, la inhibición de la interacción del trifosfato de inositol (IP_3) con su receptor en el retículo sarcoplásmico y la inhibición de la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de miosina [10].

El salbutamol, llamado también en algunos países *albuterol*, fue introducido al mercado en 1969 y es, por mucho, uno de los broncodilatadores más empleados en todo el mundo. El salbutamol tiene una alta selectividad para el receptor β_2 (>500 veces que para el β_1). Después de su aplicación por vía inhalatoria, su efecto broncodilatador inicia rápidamente (2 a 3 min después), la máxima broncodilatación se alcanza en alrededor de 15 min y su efecto persiste por 4-6 h.

Aunque el salbutamol suele producir algún grado de broncodilatación en las etapas tempranas de la DBP [8,9], su eficacia es más controversial cuando la enfermedad está bien establecida, incluso produciendo respuestas paradójicas de broncoconstricción [5,11-14]. Con respecto a este último efecto, también se han descrito respuestas paradójicas al salbutamol en otra enfermedad, el asma, así como en lactantes con sibilancias o prematuros [15,16]. Además, en los pacientes asmáticos el uso regular de agentes adrenérgicos β se asocia mayor descontrol del asma, en comparación con sujetos que sólo los usan cuando es necesario para aliviar los síntomas [17-19]. Este efecto adverso es más notable cuando el salbutamol se emplea como monoterapia sin el uso concomitante de corticosteroides.

Posible papel de la sustancia P en el efecto paradójico del salbutamol

En un estudio en animales de experimentación, cuyo objetivo era dilucidar los mecanismos por los cuales los insecticidas organofosforados producen broncoobstrucción en cobayos [20], se encontró que el salbutamol, ya sea administrado por vía inhalatoria o intraperitoneal, causaba una broncodilatación inmediata que sólo duraba unos pocos minutos, reapareciendo posteriormente la obstrucción, lo que hizo sospechar que el

salbutamol desencadenaba un mecanismo obstructivo adicional. En un estudio subsecuente, diseñado específicamente para investigar ese posible mecanismo obstructivo del salbutamol [21], fragmentos de tráquea de cobayo se incubaron con fisostigmina para producir una contracción colinérgica y al adicionar salbutamol se producía una relajación transitoria, que daba paso a una recontracción. Esta recontracción desapareció al preincubar con un antagonista de los receptores NK1, sugiriendo que era producida por la presencia de sustancia P. Más aún, cuando estas tráqueas se incubaron durante una hora con fisostigmina, con la adición de salbutamol en la segunda mitad de este período, la concentración de sustancia P presente en el líquido del baño al final del período fue mucho más grande que en los tejidos controles igualmente incubados con fisostigmina pero sin salbutamol, lo que demostró claramente que el salbutamol liberaba sustancia P. Esta conclusión coincide con un estudio previo de Keir y col. [22] en cobayos, en el que la administración continua de salbutamol por 10 días originaba hiperreactividad de las vías aéreas en estos animales, siendo dicha hiperreactividad evitada si antes del inicio del tratamiento se les administraba capsaicina para depletar a las fibras sensoriales de sus neurotransmisores, en especial la sustancia P.

La sustancia P es un undecapéptido con fórmula Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ que es secretado por nervios sensoriales (fibras C) y células inflamatorias como macrófagos, eosinófilos, linfocitos y células dendríticas [23]. Puede liberarse por reto antigénico, histamina, prostaglandinas y leucotrienos, y al actuar sobre su receptor (NK1) provoca inflamación neurogénica, además de aumentar la contractilidad del músculo liso e inducir hipersecreción mucosa, y se ha sospechado que esta taquicinina tiene un papel importante en el asma [24]. Debido a estas propiedades, resulta evidente que su posible liberación por el salbutamol podría ser una explicación de la broncoconstricción paradójica secundaria a salbutamol.

Por lo tanto, la finalidad del presente estudio fue evaluar si la administración inhalatoria de salbutamol es capaz de producir aumento de la resistencia de las vías aéreas (broncospasmo paradójico), asociado a la liberación de sustancia P en el condensado de aire exhalado.

Nombre de archivo: A3
Directorio: \\IMPRESIONES\Documentos c\4F
Plantilla: C:\Documents and Settings\Administrador\Datos de programa\Microsoft\Plantillas\Normal.dotm
Título:
Asunto:
Autor: Roberto
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/09/2009 02:53:00 p.m.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/09/2009 02:53:00 p.m.
Guardado por: Ba-k.com
Tiempo de edición: 2 minutos
Impreso el: 18/09/2009 03:13:00 p.m.
Última impresión completa
Número de páginas: 4
Número de palabras: 1,778 (aprox.)
Número de caracteres: 9,780 (aprox.)

PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN

Planteamiento del problema

Los agonistas β_2 de corta duración como el salbutamol se usan muy frecuentemente en niños con DBP. Sin embargo, es muy probable que en una cierta proporción de pacientes este medicamento desencadene o incremente la obstrucción de las vías aéreas. En un estudio en tráqueas de cobayo se demostró que el salbutamol es capaz de liberar sustancia P [21], y en vista del potente efecto que este neuropéptido tiene para promover inflamación es importante explorar si esto también ocurre en las vías aéreas de lactantes con DBP. La pregunta de investigación que nos planteamos en el presente estudio fue: ¿la administración de salbutamol por vía inhalatoria es capaz de causar aumento de la resistencia de las vías aéreas asociado a una liberación de sustancia P en lactantes con DBP?

Justificación

La DBP es una afección crónica respiratoria muy frecuente que ocupa uno de los primeros lugares de demanda de atención neumológica en nuestro hospital. Los lactantes que la padecen suelen ser tratados con salbutamol por la presencia de broncospasmo, pero debido a que en lactantes habitualmente no se dispone de equipo apropiado para la medición de la resistencia de las vías aéreas es difícil corroborar la utilidad de este medicamento. Incluso se tiene evidencia de que, paradójicamente, el salbutamol puede iniciar u ocasionar mayor obstrucción de las vías aéreas. Si demostramos que el salbutamol desencadena la liberación de sustancia P, éste podría ser el mecanismo por el cual el salbutamol provoca respuestas paradójicas, lo que sentaría la base para buscar modos de evitar dicha liberación.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La administración inhalatoria de salbutamol provocará un aumento de la resistencia de las vías aéreas, que estará asociado a un incremento de por lo menos 5 veces más la

concentración de sustancia P en el condensado del aire exhalado en niños con DBP.

Objetivo principal

Determinar la resistencia de las vías aéreas y la concentración de sustancia P en el condensado de aire exhalado en lactantes con DBP antes y después de administrar salbutamol o una maniobra control.

Objetivos secundarios

Determinar si estos cambios se asocian con cambios en la SpO₂.

Nombre de archivo: A4
Directorio: \\IMPRESIONES\Documentos c\4F
Plantilla: C:\Documents and Settings\Administrador\Datos de programa\Microsoft\Plantillas\Normal.dotm
Título:
Asunto:
Autor: Roberto
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/09/2009 02:56:00 p.m.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/09/2009 02:56:00 p.m.
Guardado por: Ba-k.com
Tiempo de edición: 3 minutos
Impreso el: 18/09/2009 03:12:00 p.m.
Última impresión completa
Número de páginas: 2
Número de palabras: 345 (aprox.)
Número de caracteres: 1,901 (aprox.)

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El diseño fue el de un estudio clínico controlado, cruzado, aleatorizado, tal como se ilustra en la **figura 1**.

Descripción del estudio

En el Servicio de Neumología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se detectaron a aquellos lactantes con diagnóstico de DBP que acudieron a la consulta externa del servicio. Después una explicación detallada del estudio a los padres se les invitó a que su hijo participara en el mismo. Aquellos niños cuyos padres aceptaron y firmaron la carta de consentimiento informado se incluyeron en el estudio. Se les pidió a los padres que, en caso de que su hijo estuviera recibiendo salbutamol, suspendieran este último durante las 48 h previas a sus citas. El estudio se realizó en dos días diferentes, con 4 ± 2 días de diferencia. Mediante un sorteo empleando una tabla de números aleatorios los niños fueron asignados a uno de dos grupos iniciales (experimental o control).

En el primer día de estudio se hizo una evaluación inicial del paciente, tanto desde el punto de vista clínico como a través de la medición de saturación periférica de oxígeno (SpO_2) y de la medición de la resistencia de las vías aéreas por el método de la interrupción (R_{int}). Enseguida se hizo una recolección basal de condensado de aire exhalado. Posteriormente recibió uno de los siguientes dos tratamientos, dependiente del grupo asignado:

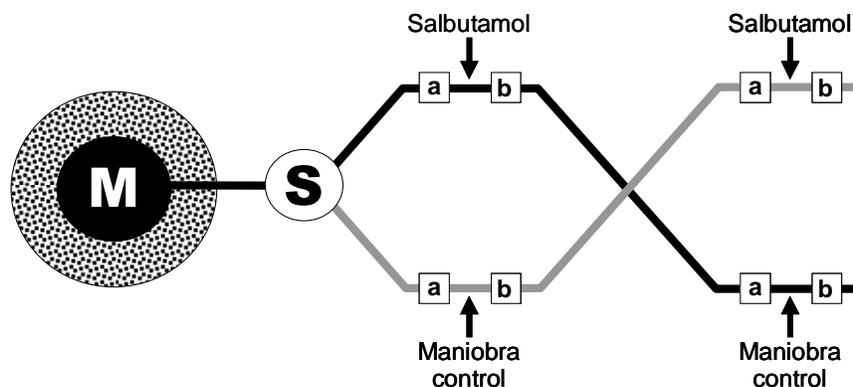


Figura 1. Diseño del estudio. De la población de pacientes con DBP atendidos en el Departamento de Neumología se obtuvo una muestra (M) de pacientes que de acuerdo a un sorteo aleatorio (S) se asignaron al grupo experimental o control. En la primera visita, después de una medición basal de R_{int} , SpO_2 y condensado de aire exhalado (a) se administró salbutamol o la maniobra control, posterior a lo cual se tomó una segunda medición (b). Después de un tiempo de lavado (cruce) de entre 2 y 6 días, los grupos se intercambiaron en la segunda visita.

1. **Grupo experimental:** Dos disparos de un inhalador de dosis medida de salbutamol para una dosis total de 200 μ g, administrados a través de un espaciador.
2. **Grupo control:** Lo mismo que en el grupo experimental, se usó inhalador con la tapa puesta, de forma que el salbutamol nunca entró al espaciador.

Aproximadamente 10 min después de terminada la administración de salbutamol o la maniobra control se hizo una nueva evaluación clínica y funcional (R_{int}), seguida de una segunda recolección de condensado de aire espirado. En ambas muestras de condensado se midió la concentración de sustancia P.

En el segundo día de estudio se repitieron todos los procedimientos anteriores, con la excepción de que el niño perteneció al otro grupo, es decir, aquellos que en la primera cita fueron del grupo experimental fueron ahora del grupo control, y los que en la primera cita fueron del grupo control fueron ahora del grupo experimental.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- 1 Edad entre 28 días y <2 años
- 2 Cualquier sexo
- 3 Con diagnóstico de DBP de acuerdo a criterios internacionales (prematurez y

requerimiento de oxígeno suplementario al día 28 de vida extrauterina o a la semana 36 de edad gestacional) [25].

- 4 Que no hubieran recibido agonistas adrenérgicos β en las últimas 48 h.
- 5 Sin sibilancias diseminadas en ambos campos pulmonares al momento del estudio.
- 6 Sin infección respiratoria aguda en los últimos 14 días
- 7 Que el padre y la madre aceptaron voluntariamente la participación en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- 8 Se excluyeron aquellos niños cuyos padres refirieron que presentaron reacciones intensas (inquietud, palpitations, temblores distales, rubicundez) o paradójicas (inicio o exacerbación de broncospasmo) al salbutamol.
- 9 Ninguno

Criterios de eliminación

- 10 Pacientes en quienes no fue posible obtener una muestra adecuada del condensado del aire exhalado.

Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
<i>Variable independiente</i>				
Grupo de estudio	Conjunto de sujetos que ingresaron a un protocolo de investigación y que compartieron alguna característica particular.	Conjunto de niños con DBP que recibieron ya sea salbutamol o maniobra control.	Cualitativa dicotómica	Grupo experimental, Grupo control
<i>Variables dependientes</i>				
Concentración de sustancia P	Concentración del undecapéptido liberado por fibras C y algunas células inflamatorias, con capacidad inflamatoria en las vías aéreas.	La misma que la definición conceptual, midiéndose dicha concentración en el condensado de aire exhalado de niños con displasia broncopulmonar, antes y después de salbutamol o maniobra control.	Cuantitativa continua	pg/ml
R_{int}	Técnica para la medición de la resistencia de las	La misma que la definición conceptual, utilizando un	Cuantitativa continua	KPa/L·s ⁻¹

	vías aéreas, consistente en hacer una breve interrupción al flujo de aire inspirado o espirado. Durante ese lapso se miden la presión en la vía aérea (equivalente a la presión alveolar) y el flujo aéreo, con los que se calcula la resistencia.	equipo MicroRint® (MicroMedical,		
SpO₂	Medición del porcentaje de hemoglobina que se encuentra oxigenada en la sangre arterial de un tejido periférico.	La misma que la definición conceptual, mediada empleando un oxímetro de pulso.	Cuantitativa continua	Porcentaje
<i>Variables de caracterización</i>				
Edad	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo a partir de su nacimiento.	La misma que la definición conceptual. Se calculó con la fecha de nacimiento.	Cuantitativa continua	Meses
Peso	Efecto de la gravedad terrestre sobre una masa.	La misma que la definición conceptual, y que se obtuvo al poner el sujeto en una báscula.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Es la medición de una persona desde los pies hasta la cabeza.	La misma definición que la definición conceptual, y que obtuvo con una cinta métrica o estadímetro.	Cuantitativa continua	Centímetros
<i>Variables de confusión</i>				
Asma	Enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que intervienen múltiples células y mediadores químicos, acompañada de hiperreactividad bronquial que ocasiona episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, principalmente durante la noche o en la madrugada, usualmente asociados con obstrucción variable de las vías aéreas.	Se considero al niño como asmático cuando existió el antecedente de haber sido diagnosticado como asmático por un médico.	Cualitativa dicotómica	Presente, ausente
Reflujo gastroesofágico	Paso de contenido gástrico hacia el esófago.	Antecedente de que el niño fue diagnosticado de reflujo gastroesofágico por un médico, o el antecedente de regurgitación posprandial frecuente.	Cualitativa	Presente, ausente, se ignora
Hipertensión arterial	Elevación persistente de la presión sanguínea en	Antecedente de diagnóstico de hipertensión arterial	Cualitativa	Presente, ausente,

pulmonar	el lado arterial de la circulación pulmonar.	pulmonar (>28 mmHg) emitido por un cardiólogo con base en ecocardiografía o cateterismo, y asentado así en el expediente o nota de egreso proporcionada por el informante.		se ignora
Uso de corticosteroides	Administración por vía inhalada, oral o intramuscular de fármacos antiinflamatorios de la familia de los glucocorticosteroides como la budesonida, fluticasona, prednisona etc.	La misma que la definición conceptual, según interrogatorio al responsable del paciente.	Cualitativa	Presente, ausente, se ignora
Uso de antileucotrienos	Administración oral de fármacos antagonistas de receptores CysLT1 como zafirlukast, montelukast y pranlukast.	La misma que la definición conceptual, según interrogatorio al responsable del paciente.	Cualitativa	Presente, ausente, se ignora

Tamaño de la muestra

El único estudio publicado en el que se ha cuantificado sustancia P liberada por vías aéreas antes y después de administrarles salbutamol fue el que se realizó en tráqueas aisladas de cobayo [21]. En este estudio la concentración de sustancia P en el líquido que bañaba las tráqueas con salbutamol era mucho mayor (mediana 34.9 pg/ml) que la encontrada en tráqueas sin salbutamol (mediana <3.9 pg/ml). La distribución de los valores individuales fue no normal, por lo que para calcular el tamaño muestral seguimos la recomendación de calcular el tamaño de muestra como si fuera distribución normal y después dividir entre 0.864 para ajustarlo por su no normalidad [26]. Así, si tomamos los promedios \pm desviación estándar calculados para estos grupos (41.8 \pm 16.9 pg/ml vs 5.1 \pm 2.1 pg/ml, respectivamente) el tamaño mínimo de pacientes para alcanzar un valor alfa de 0.05 y poder del 95% sería de 7 pacientes por grupo (PS Power and Sample Size Calculations v2.1), que no varía después de ajustado por la falta de normalidad.

En el Servicio de Neumología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuentan con seguimiento por la consulta externa de aproximadamente 50 a 70 pacientes con DBP. Por tanto, al inicio del estudio se estimó que se podrán reclutar a por lo menos 30 pacientes, lo que nos permitirá detectar significancia incluso si las diferencias en concentración de sustancia P no son tan evidentes como fue en cobayos. Para propósitos de esta tesis, se reportan los primeros 13 pacientes.

Administración de salbutamol o maniobra control

El salbutamol se administró por vía inhalatoria usando un dispositivo de dosis medida conectado a un espaciador de plástico con mascarilla nasobucal y válvulas inspiratoria y espiratoria (Aerochamber Plus®, Trudell Medical Int., London, Canadá). El grupo experimental recibió dos disparos (200 µg) de salbutamol (Ventolin®, inhalador de dosis medida, GlaxoSmithKline de México). El grupo control recibió una maniobra simulada, administrándosele dos disparos del mismo inhalador pero con la tapa puesta, de tal forma que el salbutamol no entro nunca al espaciador.

Obtención del condensado del aire exhalado

Aunque recientemente han aparecido en el mercado algunos equipos comerciales para recolectar el condensado de aire exhalado, las recomendaciones emitidas por las principales organizaciones neumológicas internacionales (*American Thoracic Society, European Respiratory Society*) contemplan el uso de equipos de construcción casera [27]. En el presente estudio se utilizó un equipo diseñado por uno de los investigadores (Ing. Vieyra). Tal como se ilustra en la **figura 1**, este equipo consistente en una placa de estado sólido de dos materiales distintos que, con base en el efecto Peltier, al pasar una corriente directa

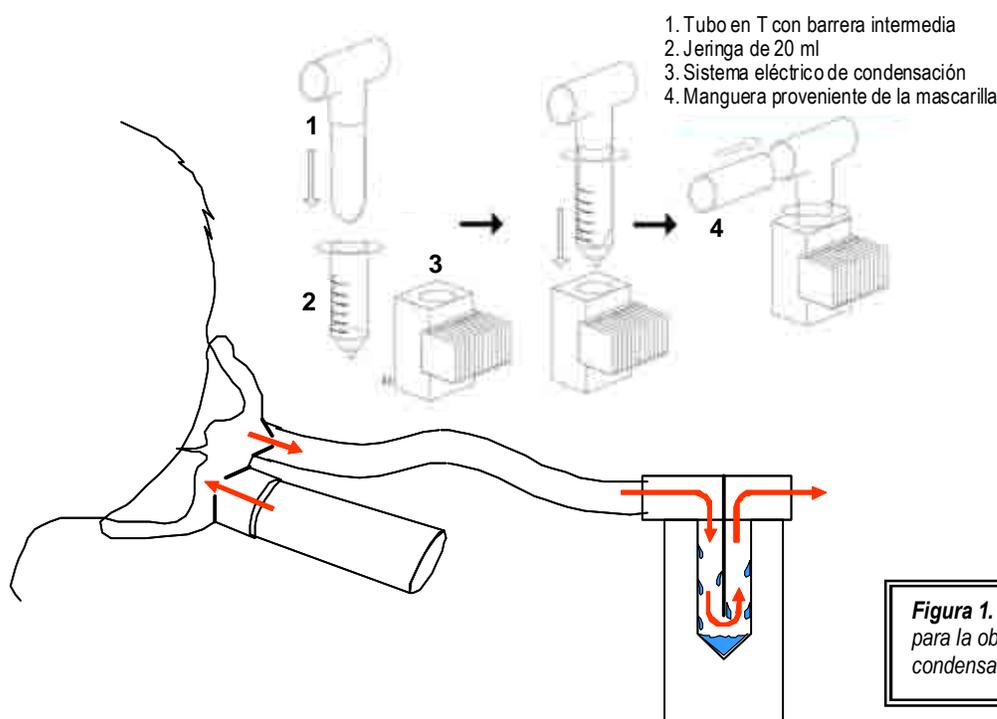


Figura 1. Equipo empleado para la obtención del condensado de aire exhalado.

enfría un lado de la placa a la vez que calienta el otro. El lado frío de esta placa está adosado a un bloque de aluminio en cuyo centro está una concavidad que recibe en su interior una jeringa de 20 ml. Una lámina intermedia funciona como barrera para desviar el aire exhalado hacia el interior de la jeringa, donde se produce su condensación.

El equipo se complementa con una mascarilla con válvulas inspiratoria y espiratoria que se conecta con el equipo condensador a través de un tubo de Tygon[®].

La muestra de condensado de aire exhalado se colocó en un tubo Eppendorf que se guardó inmediatamente en un congelador a -20°C hasta que se usó para determinar la concentración de sustancia P.

Cuantificación de sustancia P

La concentración de sustancia P en el condensado de aire exhalado se midió empleando un equipo de inmunoensayo (R&D Systems, Minneapolis, MN). Las muestras se leyeron a 450 y 570 nm usando un fotómetro (Multiskan, Labsystems Oy, Helsinki, Finlandia). La concentración de sustancia P se expresó en $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ una vez comparada las unidades ópticas con las curvas estándar elaboradas con el mismo equipo. De acuerdo al fabricante de este equipo, los límites de detección de sustancia P de este equipo van de 39 a $2500\text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$. El método utilizado por este equipo se basa en la competencia entre la sustancia P de las muestras y un conjugado de sustancia P y peroxidasa (trazador SP-HRP) por un número limitado de sitios de unión de antisuero de ratón anti-sustancia P. Debido a que la concentración del trazador siempre es constante, mientras que la concentración de sustancia P en la muestra es variable, la cantidad de sustancia P que se unirá a los anticuerpos será inversamente proporcional a la concentración de sustancia P en la muestra. Los complejos formados por los anticuerpos y la sustancia P (ya sea que esta última provenga de la muestra o del trazador) se unirán a los anticuerpos caprinos anti-inmunoglobulinas de ratón que están fijos a cada uno de los 96 pozos de la placa. Después de que la placa se lava para eliminar cualquier exceso de reactivos, se aplica el sustrato para la peroxidada (peróxido de hidrógeno y tetrametilbenzidina). El producto de esta reacción da un color amarillento distintivo que es capaz de absorber luz a 450 nm de longitud de onda. La intensidad de este color es directamente proporcional a la cantidad de trazador que se fijó en la placa, que a su vez es inversamente proporcional a la cantidad de sustancia P en la muestra.

Medición de la resistencia de las vías aéreas

Estando el niño en relativamente tranquilo se le colocó una mascarilla de tamaño apropiado para sellar su nariz y boca, conectada a un equipo especial para la medición de resistencia de las vías aéreas (MicroLab[®] con MicroRint[®], MicroMedical LTD, UK). El equipo se ajustó para que hiciera una breve oclusión del flujo aéreo (~0.1 seg.) durante la espiración de un ciclo ventilatorio escogido aleatoriamente por el mismo equipo. Esta maniobra se repitió 8 veces, y la mediana de estas mediciones se consideró como el valor de la R_{int} . El tiempo total requerido para la medición de la R_{int} fue de alrededor de 3-4 minutos.

Oximetría de pulso

La saturación periférica de oxígeno (SpO_2) se midió usando un oxímetro digital (modelo Onyx II, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA) que se colocó en un dedo de la mano. Después de algunos segundos de estabilización, la lectura de la SpO_2 se hizo por espacio de 1 minuto, seleccionando como valor final el que estuvo presente la mayor parte de ese período.

Análisis estadístico

Se corroboró que las variables de intervalo seguían una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov), por lo que se empleó estadística paramétrica. Las comparaciones se hicieron empleando prueba t de Student para muestras pareadas (cambios en la R_{int} y la SpO_2 antes y después de salbutamol o de la maniobra control) o no pareadas (diferencias entre hombres y mujeres con respecto a diversas variables). Los cambios de la R_{int} y de la SpO_2 conforme avanza la edad se evaluaron con análisis de regresión y correlación de Pearson. El análisis de posibles variables de confusión (por ejemplo, diagnóstico de asma, uso de esteroides, etc.) se hizo ajustando los grupos por cada una de esas variables. Los datos se expresaron como promedio \pm EE o frecuencias, y el nivel alfa se fijó en $p < 0.05$ bimarginal.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La recolección del condensado de aire espirado es una maniobra no invasiva que no implica riesgo alguno para el paciente. El salbutamol es un medicamento que muy frecuentemente se usa para el manejo a largo plazo de la DBP [8,9] y que también es usado por millones de pacientes asmáticos (incluyendo lactantes) en todo el mundo. Sus principales efectos secundarios después de una dosis única pueden ser temblor distal, nerviosismo o taquicardia, siendo generalmente estos efectos transitorios (de minutos a 2-3 horas) y de leve intensidad. A los padres de los pacientes que fueron candidatos para entrar al estudio se les explicó detalladamente la naturaleza, procedimientos, beneficios, y demás aspectos del estudio y se les pidió que firmaran la carta de consentimiento informado.

Este protocolo constituyó una iniciativa original de los investigadores, y la industria farmacéutica no tuvo ninguna participación en el estudio. El medicamento que se empleó en el estudio, el salbutamol (Ventolin® solución, GlaxoSmithKline México), se adquirió en su presentación comercial directamente en una farmacia de la ciudad de México.

Los investigadores participantes declararon no tener ningún conflicto de intereses que interfiera con el estudio y que éste último cumple con los lineamientos de la buena práctica clínica, con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos mencionados en la Declaración de Helsinki (18a Asamblea Médica Mundial y su enmienda emitida en Edimburgo en 2000) y con las regulaciones nacionales vigentes.

Nombre de archivo: A5
Directorio: \\IMPRESIONES\Documentos c\4F
Plantilla: C:\Documents and Settings\Administrador\Datos de programa\Microsoft\Plantillas\Normal.dotm
Título:
Asunto:
Autor: Roberto
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/09/2009 02:58:00 p.m.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/09/2009 02:58:00 p.m.
Guardado por: Ba-k.com
Tiempo de edición: 3 minutos
Impreso el: 18/09/2009 03:12:00 p.m.
Última impresión completa
Número de páginas: 9
Número de palabras: 2,460 (aprox.)
Número de caracteres: 13,536 (aprox.)

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 13 niños con DBP cuyas características se presentan en el **cuadro 1**. De esta población, 5 (38.5%) eran mujeres y 8 (61.5%) hombres, con edades que variaban entre 3.2 y 31.0 meses. Todos fueron recién nacidos pretérmino, con una edad gestacional entre 26 y 35 semanas, con peso al nacer entre 675 y 2400 g y todos ellos recibieron ventilación mecánica después del nacimiento por lapsos variables entre 15 y 67 días. Poco más de la tercera parte de ellos recibió surfactante. En casi la mitad de la población la informante (madre) estaba enterada del grado de DBP con el que fue dado de

Cuadro 1. Características generales de la población estudiada

	Todos (n=13)	Mujeres (n=5)	Hombres (n=8)	p*
Edad actual (meses)	14.9 ± 2.3	11.4 ± 2.4	15.9 ± 3.4	0.25
Peso al nacer (g)	1358.1 ± 149.8	1390 ± 171.5	1215 ± 227.7	0.87
Peso actual (Kg)	7.6 ± 0.7	7.1 ± 1.3	7.5 ± 0.8	0.57
Talla actual (cm)	70.6 ± 3.0	68.6 ± 5.6	70.3 ± 3.7	0.62
Edad gestacional (semanas)	30.2 ± 0.8	30.2 ± 0.5	29.4 ± 1.3	0.97
Esteroides prenatales (n [%])	10 [76.9]	4 [80.0]	6 [75.0]	1.00
Días de ventilación mecánica	39.6 ± 6.1	34.2 ± 10.4	40.6 ± 7.7	0.50
Recibió surfactante (n [%])	5 [38.4]	3 [60.0]	2 [25.0]	0.29
Grado de DBP a su egreso				
leve (n [%])	2 [15.3]	1 [20.0]	1 [12.5]	1.00
modera (n [%])	2 [15.3]	1 [20.0]	1 [12.5]	1.00
grave (n [%])	3 [23.0]	1 [20.0]	2 [25.0]	1.00
se ignora (n [%])	6 [46.1]	2 [40.0]	4 [50.0]	1.00
Edad en que dejó el oxígeno suplementario (meses)	7.8 ± 2.2	7.9 ± 3.2	5.3 ± 3.1	0.98
Usa actualmente oxígeno suplementario (n [%])	3 [23.0]	1 [20.0]	2 [25.0]	1.00
Asma actual (n [%])	1 [7.7]	1 [20.0]	0	0.38
RGE actual (n [%])	11 [84.6]	4 [80.0]	7 [87.5]	1.00
HAP actual (n [%])	9 [69.0]	3 [60.0]	6 [75.0]	1.00
Salbutamol actual (n [%])**	4 [30.0]	3 [60.0]	1 [12.5]	0.22
Corticosteroide actual (n [%])	5 [38.4]	3 [60.0]	2 [25.0]	0.29
Antileucotrieno actual (n [%])	1 [7.7]	1 [20.0]	0	0.38
Diurético actual (n [%])	6 [46.1]	4 [80.0]	2 [25.0]	0.10
Antihipertensivo actual (n [%])	6 [46.0]	4 [80.0]	2 [25.0]	0.10

Los valores corresponden a promedio ± error estándar o número de pacientes [porcentaje].

DBP=displasia broncopulmonar. RGE=reflujo gastroesofágico. HAP=hipertensión arterial pulmonar.

*Comparación hombres vs mujeres mediante prueba t de Student o prueba exacta de Fisher. **Todos los pacientes suspendieron el salbutamol por lo menos 48 h antes de cada visita.

alta su hijo, siendo el 43% de ellos grave. Tres de los 13 pacientes (23%) seguían usando oxígeno suplementario hasta el momento del estudio. Un alto porcentaje de pacientes (84.6%) tenían el antecedente de reflujo gastroesofágico. De igual forma, una gran proporción de niños (9 pacientes, equivalentes al 69.0%) tuvieron hipertensión arterial pulmonar (>28 mmHg de presión arterial media) documentada por el Servicio de Cardiología según nota de egreso, y poco menos de la mitad de ellos recibían tratamiento con diurético u otros medicamentos antihipertensivos como captopril o hidralazina. Cabe señalar que dos pacientes más también tenían tratamiento antihipertensivo, a pesar de no haber tenido medición de la presión arterial pulmonar.

Tres pacientes (2 niños y 1 niña) no fueron traídos a la segunda visita, por lo que solamente completaron una de las ramas del estudio (1 experimental, 2 control). Además, en uno de los pacientes del sexo masculino no fue posible obtener registros confiables de la R_{int} , aunque sí de las demás variables.

Con respecto a la resistencia de las vías aéreas, después de la aplicación de la maniobra control todos los niños excepto uno tuvieron una disminución del valor de la R_{int} , y esta tendencia grupal alcanzó significancia estadística ($p=0.004$, **figura 2A**). Por el contrario, después de la inhalación de salbutamol la respuesta de la R_{int} fue más inconstante (disminuyó en 6 niños, aumentó en 2, y fue prácticamente igual en 2), por lo que estos cambios no tuvieron significancia estadística ($p=0.13$, **figura 2B**). En la **figura 3** se pueden observar las modificaciones de la R_{int} , expresadas como porcentaje de cambio, es decir, el valor final de la R_{int} después de la maniobra control ($76.4 \pm 5.2\%$) o salbutamol ($90.6 \pm 9.8\%$), expresado como porcentaje de su valor inicial.

Para la evaluación de la oximetría de pulso se decidió descartar a los 3 niños que a la fecha del estudio seguían siendo dependientes de oxígeno suplementario. Después de la administración de la maniobra control encontramos que en 3 niños la SpO_2 se mantuvo igual, mientras que en los 7 niños restantes se observó un ligero incremento de la saturación ($p=0.008$, **figura 4A**). En el grupo que recibió salbutamol la SpO_2 se mantuvo constante en 7 niños, y en los 2 restantes disminuyó ($p=0.29$, **figura 4B**). En la **figura 5** se muestran estos mismos cambios, evaluados como porcentaje de cambio después de la aplicación de la maniobra control ($101.1 \pm 0.3\%$) o bien después de la administración de 200 μg de salbutamol ($99.5 \pm 0.4\%$).

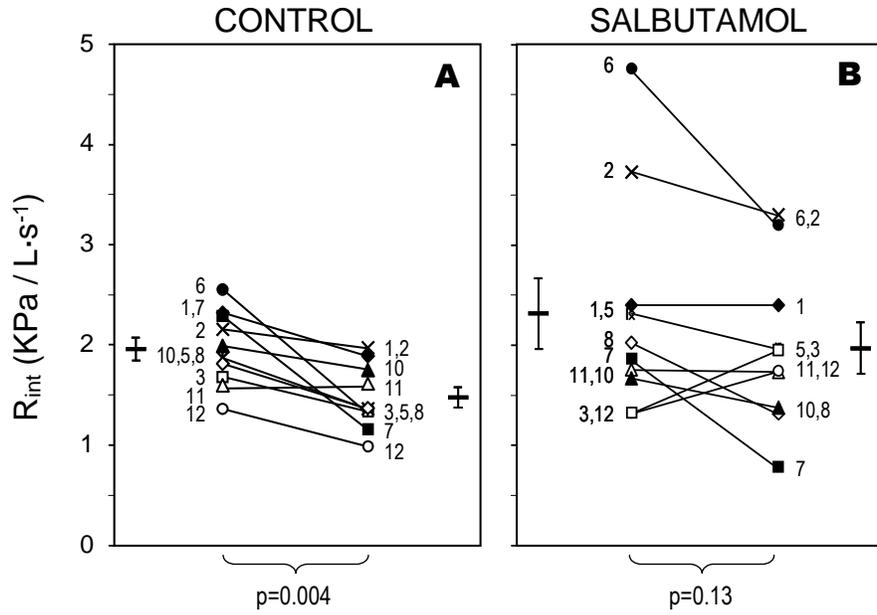


Figura 2. Efecto del salbutamol o la maniobra control sobre la resistencia de las vías aéreas (R_{int}) en niños con DBP. Con el fin de poder comparar ambos pánenes, en cada símbolo se muestra el número de paciente. Al lado de cada grupo está su promedio \pm error estándar. La significancia se evaluó con prueba t de Student pareada.

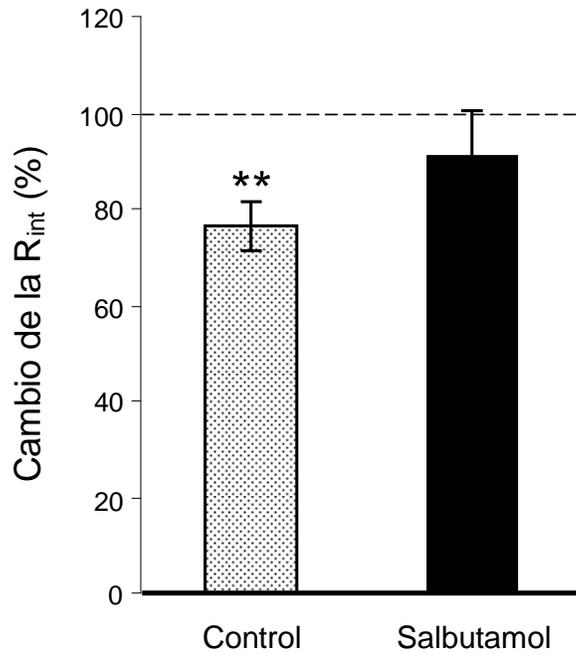


Figura 3. Mismos cambios de la R_{int} de la figura 2, expresados como porcentaje de su valor inicial. ** $p=0.001$ (prueba t de Student pareada).

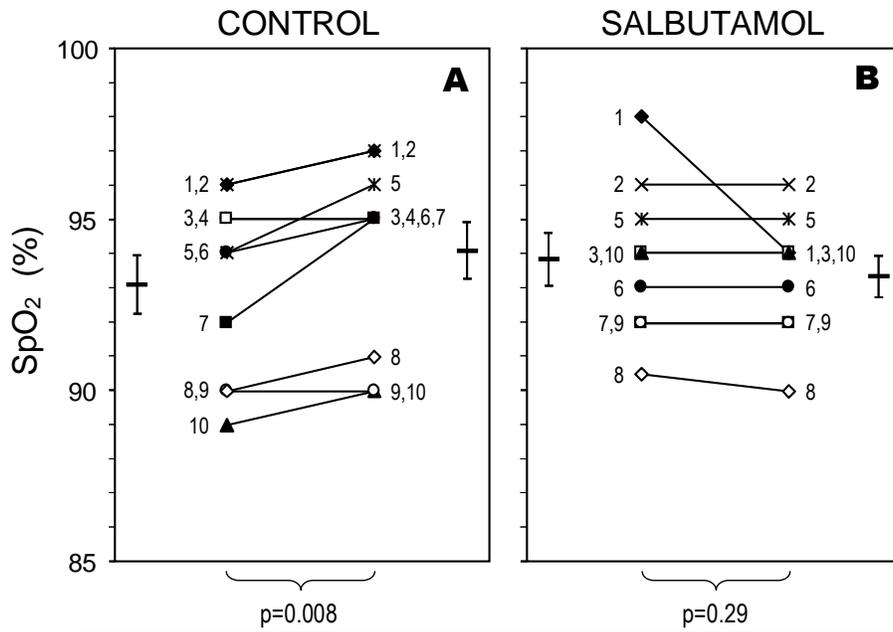


Figura 4. Efecto del salbutamol o la maniobra control sobre la saturación periférica de oxígeno (SpO₂) en niños con DBP. Con el fin de poder comparar ambos paneles, en cada símbolo se muestra el número de paciente. Al lado de cada grupo está su promedio ± error estándar. La significancia se evaluó con prueba t de Student pareada.

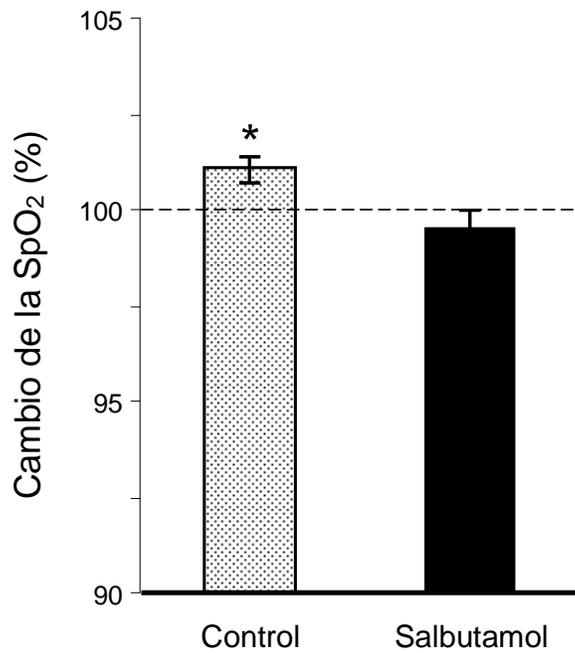


Figura 5. Mismos cambios de la SpO₂ de la figura 4, expresados como porcentaje de su valor inicial. **p=0.001 (prueba t de Student pareada).

La **figura 6** permite identificar en cada niño los cambios simultáneos ocurridos en la R_{int} y la SpO_2 , ambos expresados como porcentaje de cambio (es decir, qué tanto varió la segunda medición, con respecto a la primera), y que ya fueron descritos en los dos párrafos previos. Se puede observar que en el grupo control hay una clara tendencia a que mientras más disminuía la resistencia de las vías aéreas, más aumentaba la oximetría ($r = -0.57$, $p = 0.14$). En el grupo con salbutamol esta tendencia no se observó.

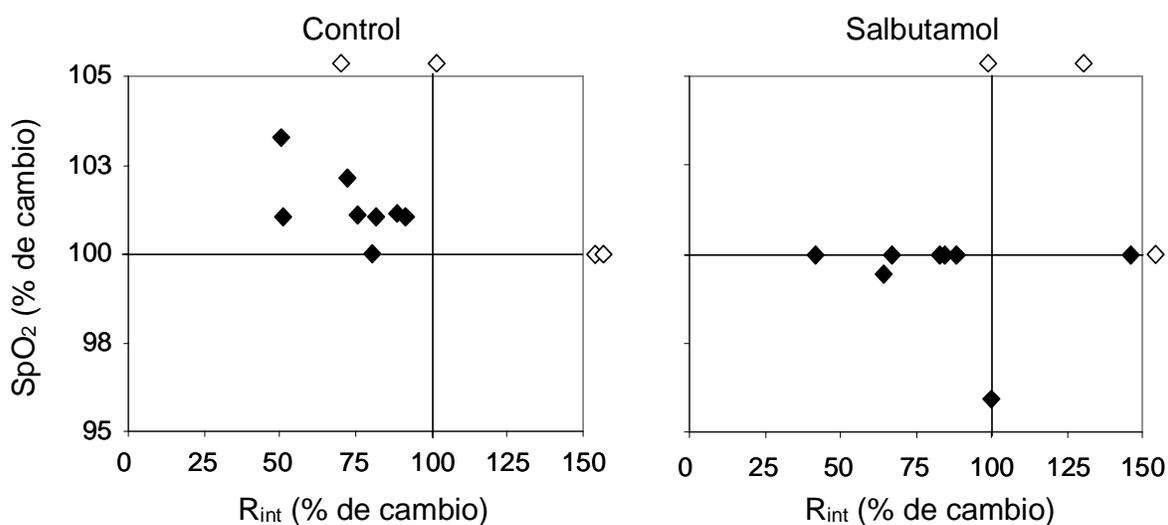


Figura 6. Cambios simultáneos de la R_{int} y la SpO_2 (símbolos negros) observados en niños con DBP después de la administración inhalada de salbutamol o de una maniobra simulada (control). Los símbolos blancos indican niños en quienes sólo se hizo una de las mediciones (R_{int} o SpO_2).

Con respecto a nuestra principal variable de desenlace, la concentración de sustancia P presente en el condensado de aire exhalado, desafortunadamente los niveles de este compuesto fueron no detectables (es decir, estuvieron por debajo del nivel de sensibilidad del inmunoanálisis), por lo que este aspecto no pudo ser valorado en este estudio preliminar.

Como hallazgos adicionales que apoyan que las medición de la R_{int} y de la SpO_2 fueron apropiadas, encontramos que la primera y la segunda medición basal tenían una correlación positiva ($r = 0.75$, $p = 0.01$ para la R_{int} y $r = 0.73$, $p = 0.03$ para la SpO_2), es decir, mientras más altos fueron los valores de resistencias o de saturación en la primera visita, más altos fueron también en la segunda visita (**figura 7**). Además, tanto para la R_{int}

como para la SpO_2 los valores obtenidos en condiciones basales en ambos procedimientos mostraron una tendencia a disminuir conforme avanzaba la edad de los pacientes (**figura 8**), tal como se ha descrito en la literatura científica [28,29].

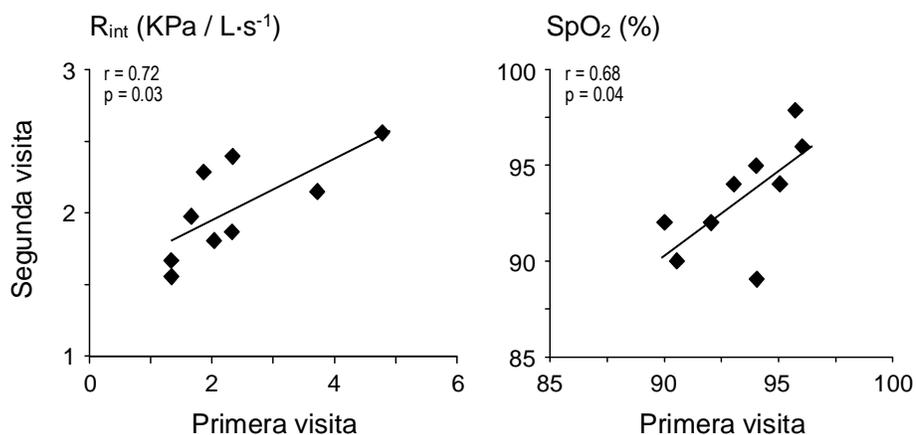


Figura 7. Correlación de las mediciones basales de la R_{int} y de SpO_2 , respectivamente, efectuadas en la primera y segunda visitas. En cada pánel se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (r) y su significancia estadística.

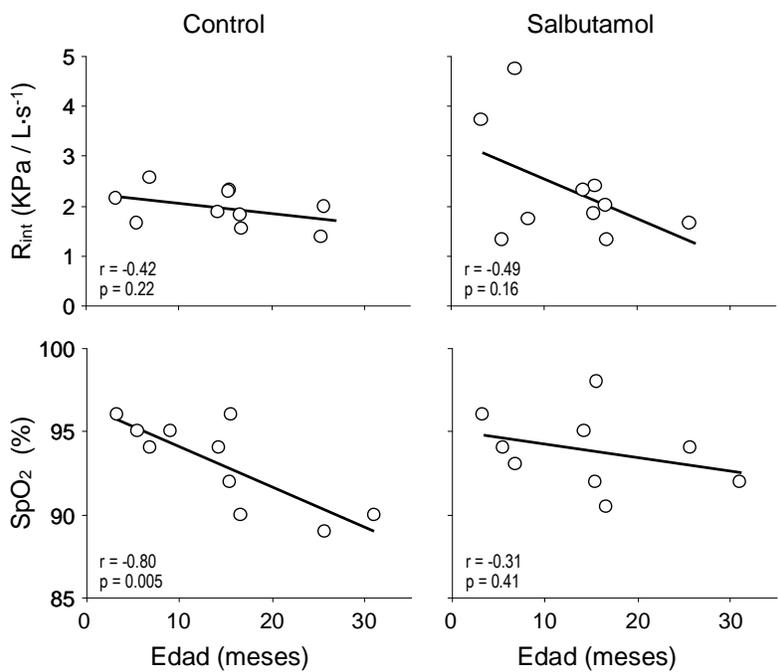


Figura 8. Cambios de la resistencia de la R_{int} y la SpO_2 con respecto a la edad de niños con DBP. En cada pánel se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (r) y su significancia estadística.

Nombre de archivo: A6
Directorio: \\IMPRESIONES\Documentos c\4F
Plantilla: C:\Documents and Settings\Administrador\Datos de programa\Microsoft\Plantillas\Normal.dotm
Título:
Asunto:
Autor: Roberto
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/09/2009 03:00:00 p.m.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/09/2009 03:00:00 p.m.
Guardado por: Ba-k.com
Tiempo de edición: 2 minutos
Impreso el: 18/09/2009 03:12:00 p.m.
Última impresión completa
Número de páginas: 7
Número de palabras: 1,012 (aprox.)
Número de caracteres: 5,566 (aprox.)

DISCUSIÓN

Concentración de sustancia P en el condensado de aire exhalado

El condensado de aire exhalado es una técnica que va ganando popularidad por su naturaleza no invasiva y la facilidad con que se obtiene la muestra. En este condensado se han logrado detectar diversos compuestos, desde moléculas muy simples como H_2O_2 , NH_3 , óxidos de nitrógeno, nitrotirosina, glutatión y adenosina, moléculas más complejas como los metabolitos del ácido araquidónico (PGE_2 , leucotrienos, TXA_2 , 8-isoprostano), hasta proteínas como diversas citocinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ) [27,30,31]. Sin embargo, no pudimos encontrar en la literatura científica estudios que hayan analizado la concentración de sustancia P, lo que ratifica la originalidad del presente estudio pero plantea el problema de que no se conoce la gama de concentraciones que puede haber en el condensado. En un inicio se tuvo la intención de dividir la muestra en dos alícuotas, una de las cuales sería liofilizada para concentrarla. Sin embargo, la cantidad de muestra que se logró recolectar no fue lo suficientemente grande, por lo que solo se tuvo la oportunidad de hacer una sola determinación. Por lo tanto, se tomó la decisión de hacer el ELISA directamente con la muestra. Desafortunadamente en la gran mayoría de las muestras el inmunoanálisis no fue capaz de detectar cambios en la concentración de sustancia P, pues casi todas las muestras tuvieron niveles no detectables de este compuesto. Si bien una posible explicación es que simplemente el salbutamol no provoca cambios en los niveles de sustancia P, antes de descartar esta posibilidad se debe corroborar que el resultado negativo no se debió a falta de sensibilidad del ELISA. Así, con la experiencia ganada en este análisis preliminar, el siguiente paso es repetir el estudio efectuando concentración de la muestra mediante liofilización para aumentar la posibilidad de detección de sustancia P. Aunque éste que era uno de los objetivos principales y no pudimos demostrarlo por ahora.

Resistencia de las vías aéreas

Los resultados señalan que los valores de la R_{int} en niños con DBP variaron ampliamente, desde 1.32 hasta 4.75 $KPa/L \cdot s^{-1}$, pero mucha de esta variación podría ser debida a la edad del paciente, ya que encontramos una tendencia a que conforme mayor era la edad niño,

menor era el valor de la R_{int} medida en condiciones basales, antes de la aplicación de salbutamol o de la maniobra control. Esta disminución progresiva de la resistencia de las vías aéreas ya se ha descrito en niños sanos de edad escolar [32-37] así como en recién nacidos y lactantes [28].

Dentro de nuestros objetivos principales estaba evaluar los cambios de la R_{int} , sospechando que el menos en alguna proporción de pacientes podría haber broncoconstricción paradójica (es decir, aumento de la R_{int}) minutos después de haber inhalado salbutamol. Sin embargo, para nuestra sorpresa, el grupo que mostró un cambio significativo pero en el sentido contrario (disminución de la R_{int}) fue el que recibió la maniobra control, mientras que el grupo que recibió salbutamol no modificó sus valores de R_{int} (**figura 3**). Podría haber dos explicaciones alternativas para interpretar estos resultados:

Primera posibilidad. En la primera medición los niños con DBP tenían valores relativamente fisiológicos de la R_{int} , y durante la segunda medición desarrollaron cierto grado de dilatación relativa de las vías aéreas, como se observa en el grupo control (**figura 9A**). Sin embargo, el salbutamol, tal vez por su efecto liberador de sustancia P (aunque no pudimos demostrarlo) contrarrestó esta dilatación relativa (**figura 9B**).

Segunda posibilidad. En la primera medición los niños con DBP tenían un cierto grado de obstrucción de las vías aéreas que, al menos en el grupo control, regresaron a valores relativamente más fisiológicos en la segunda medición (**figura 10A**). El salbutamol evitó este cambio (**figura 10B**).

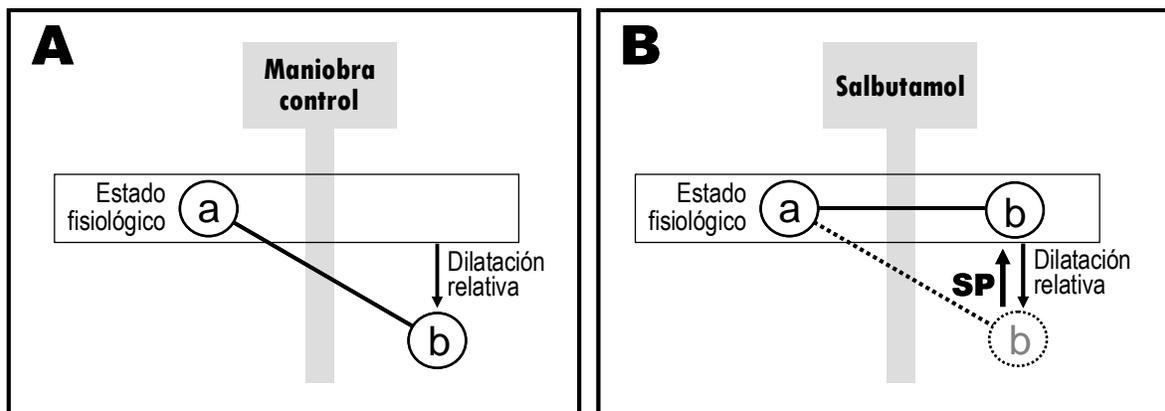


Figura 9. Primera de las dos posibles explicaciones para nuestros resultados. En el grupo que sólo recibió la maniobra control (A) hubo una dilatación relativa de las vías aéreas (disminución de la R_{int}), que fue evitada por el salbutamol (B).

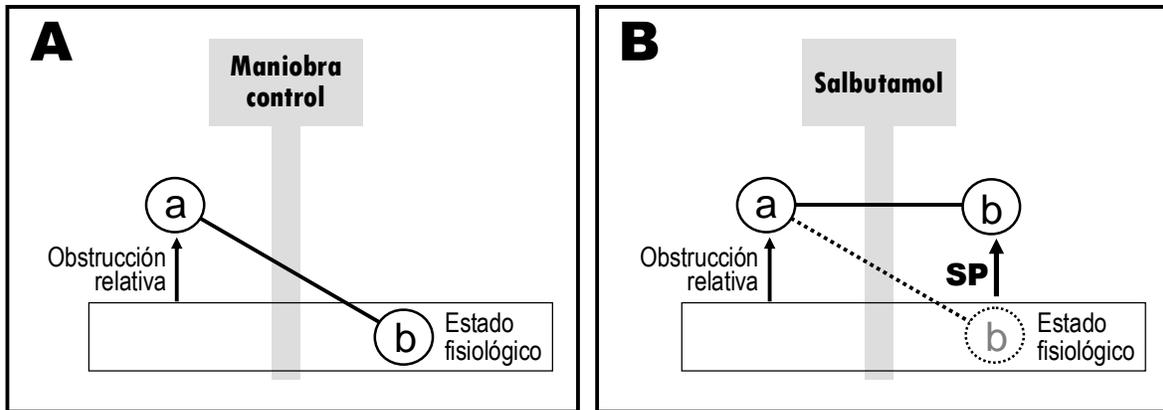


Figura 10. Segunda de las dos posibles explicaciones para nuestros resultados. El grupo que sólo recibió la maniobra control (A) tenía una obstrucción relativa de las vías aéreas (aumento de la R_{int}) y el salbutamol evitó el regreso a valores más fisiológicos (B).

Ignoramos cuál de estas dos posibles explicaciones pudiera ser la más acertada, pero en ambas un factor que podría explicar los cambios en el grupo control es el estrés del paciente ocasionado por estar en un ambiente extraño y por la manipulación de que es objeto (colocación de mascarillas, relativa inmovilización, etc). Se sabe que en sujetos sanos las situaciones estresantes producen estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y activación nerviosa simpática, con liberación subsecuente de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y cortisol [38,39]. Aunque teóricamente las catecolaminas liberadas durante el estrés deberían tener un efecto broncodilatador, al menos en sujetos asmáticos las situaciones estresantes más bien tienden a desencadenar crisis de broncospasmo [40], ya sea por liberación no inmunológica de mediadores por parte de célula cebada y/o activación directa o refleja del sistema nervioso parasimpático, con liberación subsecuente de acetilcolina [38,39]. En un modelo en ratones se ha demostrado además que el estrés (exposición a sonido repelente repetitivo por 24 h) favorece la inflamación y la hiperreactividad inducida por reto antigénico [41].

Cualquiera que sea la explicación correcta, es claro que el salbutamol tuvo un efecto paradójico ya que, contrariamente a lo esperado, la tendencia que tuvo fue a incrementar la resistencia (es decir, a causar obstrucción) de las vías aéreas. Durante las etapas tempranas de la DBP se ha demostrado la producción de broncodilatación aguda después de administrar salbutamol en neonatos y lactantes, ya sea bajo ventilación mecánica o no [9].

Este efecto benéfico del salbutamol, junto con las similitudes entre el asma y la DBP con respecto a la obstrucción de la vía aérea y las sibilancias, ha motivado el uso de broncodilatadores de acción corta en el manejo habitual de los pacientes con DBP [8,9]. Sin embargo, las respuestas del salbutamol en etapas tardías de la DBP han sido menos estudiadas y con resultados no consistentes [42,43]. Por ejemplo, en un estudio reciente, aún no publicado, evaluamos la respuesta broncodilatadora al salbutamol en 31 niños de entre 3 meses y 9 años de edad (mediana, 11 meses) [12]. Encontramos que el salbutamol lograba producir una disminución de la resistencia de las vías aéreas, medida por el método de la interrupción, en cerca de la mitad de los pacientes, pero producía un aumento paradójico de la resistencia de las vías aéreas en la otra mitad de la población.

Se sabe que las respuestas paradójicas al salbutamol ocurren ocasionalmente en pacientes con asma, y que el uso regular de salbutamol está asociado a tolerancia de su efecto broncodilatador, con aumento de la hiperreactividad de las vías aéreas, o con disminución de la protección frente a exposiciones a los alérgenos [42-45]. En 1981, Smyth y col. [5] encontraron que 3 (37.5%) de 8 niños con antecedente de DBP, estudiados a los ~8 años de edad, tenían una disminución del FEV₁ después de salbutamol aerosolizado. En 1998, De Boeck y col. [13] midieron la función pulmonar en 22 niños de 1 año de edad con DBP. De los 18 niños en quienes se pudieron hacer mediciones antes y después de la administración de salbutamol, 9 (50%) mostraron aumento de la resistencia pulmonar. En 2004, Robin y col. [14] realizaron pruebas de broncodilatación a 17 lactantes con DBP empleando la técnica de la compresión toracoabdominal rápida a volúmenes altos. Los autores encontraron que solamente 6 (35%) niños tuvieron broncodilatación significativa, mientras que los restantes mostraron un cambio promedio de FEF₇₅ de $7.7 \pm 11.8\%$ (promedio \pm desviación estándar), lo que implica que al menos algunos pacientes tuvieron una respuesta broncoobstructiva al salbutamol. Se ha detectado disminución de la función pulmonar en niños prematuros, especialmente en aquellos que sufrieron retraso intrauterino del crecimiento [46], y se han descrito respuestas paradójicas al salbutamol en esta población [16]. Más aún, parece que las respuestas broncodilatadoras al salbutamol se observan principalmente en los lactantes pretérmino que tienen síntomas respiratorios crónicos, pero no en los asintomáticos [47,48]. Por lo tanto, nuestro estudio apoya el concepto de que el salbutamol no debe ser usado rutinariamente en pacientes con DBP, sino

que solo debe administrarse a aquellos en quienes se demuestre que este medicamento produce una respuesta clínica o funcional favorable.

Oximetría de pulso

La oximetría de pulso es un método sencillo y no invasivo de estimar la oxigenación de la sangre. En el presente estudio preliminar encontramos que la SpO₂ aumentó ligeramente en el grupo control, pero no tuvo cambios en los niños que recibieron salbutamol. Este comportamiento ("mejoría" en el grupo control y "sin cambios" en el grupo de salbutamol) fue parecido al que observamos con la medición de la R_{int}, lo que sugiere que ambas mediciones (SpO₂ y R_{int}) pudieran estar correlacionadas. Al comparar los porcentajes de cambio de ambos parámetros simultáneamente (figura 6) se puede observar que el grupo control tuvo una clara tendencia a que mientras más disminuyó la resistencia de las vías aéreas, más aumentó la SpO₂. Esta asociación es esperada, si se considera que una menor resistencia de las vías aéreas podría estar reflejando la apertura de vías aéreas periféricas anteriormente cerradas lo que favorecería el reclutamiento de unidades alveolares y la disminución de cortocircuitos [49]. Este efecto no se observó en el grupo con salbutamol.

Nombre de archivo: A7
Directorio: \\IMPRESIONES\Documentos c\4F
Plantilla: C:\Documents and Settings\Administrador\Datos de programa\Microsoft\Plantillas\Normal.dotm
Título:
Asunto:
Autor: Roberto
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/09/2009 03:02:00 p.m.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/09/2009 03:02:00 p.m.
Guardado por: Ba-k.com
Tiempo de edición: 1 minuto
Impreso el: 18/09/2009 03:12:00 p.m.
Última impresión completa
Número de páginas: 5
Número de palabras: 1,456 (aprox.)
Número de caracteres: 8,008 (aprox.)

CONCLUSIONES

El presente estudio preliminar nos permitió sospechar que en niños con DBP el salbutamol podría ocasionar un efecto paradójico, al menos en alguna proporción de pacientes. Sin embargo no fue posible documentar este efecto dado que la muestra de paciente fue muy escasa y que los resultados tomados en conjunto no lograron sustentar este efecto, por lo que habrá de retomar nuevamente un grupo de mayor cuantía y medir la sustancia P en muestras de condensado de aire exhalado y sean mas estrictas, así mismo lograr determinar que los cambios obtenidos sean descartados o apoyados por situaciones de orden estrés. Esto se manifestó porque, en conjunto, los pacientes que recibieron salbutamol no presentaron la disminución de la R_{int} y el aumento de la SpO_2 que se observó en los niños del grupo control. La concentración de sustancia P en el condensado de aire exhalado no pudo ser medida pues estuvo por debajo de los límites de detección.

Nombre de archivo: A8
Directorio: \\IMPRESIONES\Documentos c\4F
Plantilla: C:\Documents and Settings\Administrador\Datos de programa\Microsoft\Plantillas\Normal.dotm
Título:
Asunto:
Autor: Ba-k.com
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/09/2009 03:01:00 p.m.
Cambio número: 1
Guardado el: 18/09/2009 03:02:00 p.m.
Guardado por: Ba-k.com
Tiempo de edición: 1 minuto
Impreso el: 18/09/2009 03:11:00 p.m.
Última impresión completa
Número de páginas: 1
Número de palabras: 147 (aprox.)
Número de caracteres: 809 (aprox.)

REFERENCIAS

1. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276:357-68.
2. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357:1946-55.
3. Kraemer R. Whole-body plethysmography in the clinical assessment of infants with bronchopulmonary diseases. *Respiration* 1993; 60:1-8.
4. Gross SJ, Anbar RD, Mettelman BB. Follow-up at 15 years of preterm infants from a controlled trial of moderately early dexamethasone for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics* 2005; 115:681-7.
5. Smyth JA, Tabachnik E, Duncan WJ, Reilly BJ, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1981; 68:336-40.
6. Bader D, Ramos AD, Lew CD, Platzker AC, Stabile MW, Keens TG. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 110:693-9.
7. Greenough A. Late respiratory outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev* 2007; 83:785-8.
8. Baveja R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:209-18.
9. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:356-96.
10. Montaña LM, Vargas MH. Fármacos utilizados en el tratamiento del asma. En: Mendoza N (editor). *Farmacología*. México DF: Editorial Médica Panamericana, 2008.
11. Kovacs SJ, Fisher JB, Brodsky NL, Hurt H. Use of a beta-agonist in ventilated, very-low-birth-weight babies: a longitudinal evaluation. *Dev Pharmacol Ther* 1990; 15:61-7.
12. Vargas MH, Ojeda-Luna NG, Furuya MEY, Arreola-Ramírez JL, Zúñiga-Vázquez G. Resistencia de las vías aéreas y LTE₄ urinario en niños con displasia broncopulmonar.

Informe preliminar. Rev Invest Clin (enviado).

13. De Boeck K, Smith J, Van Lierde S, Devlieger H. Response to bronchodilators in clinically stable 1-year-old patients with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 1998; 157:75-9.
14. Robin B, Kim YJ, Huth J, Klocksieben J, Torres M, Tepper RS, Castile RG, Solway J, Hershenson MB, Goldstein-Filbrun A. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:236-42.
15. Prendiville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax* 1987; 42:86-91.
16. Yuksel B, Greenough A. Variable response to bronchodilator therapy in young children born prematurely. *Respir Med* 1993; 87:359-64.
17. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336:1391-6.
18. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax* 1993; 48:134-8.
19. Swystun VA, Gordon JR, Davis EB, Zhang X, Cockcroft DW. Mast cell tryptase release and asthmatic responses to allergen increase with regular use of salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:57-64.
20. Segura P, Chavez J, Montano LM, et al. Identification of mechanisms involved in the acute airway toxicity induced by parathion. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999; 360:699-710.
21. Chavez J, Segura P, Vargas MH, Arreola JL, Flores-Soto E, Montano LM. Paradoxical effect of salbutamol in a model of acute organophosphates intoxication in guinea pigs: role of substance P release. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292:L915-23.
22. Keir S, Page C, Spina D. Bronchial hyperresponsiveness induced by chronic treatment with albuterol: Role of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:388-94.
23. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 2004; 201:167-80.
24. Joos GF, Germonpre PR, Pauwels RA. Role of tachykinins in asthma. *Allergy* 2000; 55:321-37.

25. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-9.
26. Simon S. Sample size for the Mann-Whitney U test. Children's Mercy Hospital, 2000.
27. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26:523-48.
28. Lanteri CJ, Sly PD. Changes in respiratory mechanics with age. *J Appl Physiol* 1993; 74:369-78.
29. Vargas MH, Heyaime-Lalane J, Pérez-Rodríguez L, Zúñiga-Vázquez G, Furuya ME. Day-night fluctuation of pulse oximetry: an exploratory study in pediatric inpatients. *Rev Invest Clin* 2008; 60:303-10.
30. Montuschi P. Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potential clinical applications. *Ther Adv Respir Dis* 2007; 1:5-23.
31. Borrill ZL, Roy K, Singh D. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:472-86.
32. Merkus PJFM, Mijnsbergen JY, Hop WCJ, de Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1350-5.
33. McKenzie SA, Chan E, Dundas I, Bridge PD, Pao CS, Mylonopoulou M, Healy MJR. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2-10 years old of three ethnicities. *Arch Dis Child* 2002; 87:248-51.
34. Beydon N, Amsallem F, Ballet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 156:1388-94.
35. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsbergen JY, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age. *Eur Respir J* 2002; 20:907-11.
36. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, Novembre E, Veneruso G, Frongia G, et al. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001; 56:691-5.
37. Arets M, Brackel L, Van Der Ent K. Applicability of interrupter resistance

- measurements using the MicroRint® in the daily practice. *Resp Med* 2003; 4:233-42.
38. Kang DH, Fox C. Neuroendocrine and leukocyte responses and pulmonary function to acute stressors. *Ann Behav Med* 2000; 22:276-85.
39. Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Krieger S, Weis S, Rauh W, Hellhammer D. Blunted cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease? *Psychosom Med* 2003; 65:806-10.
40. Sandberg S, Järvenpää S, Penttinen A, Paton JY, McCann DC. Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression. *Thorax* 2004; 59:1046-51.
41. Joachim RA, Sagach V, Quarcoo D, Dinh QT, Arck PC, Klapp BF. Neurokinin-1 receptor mediates stress-exacerbated allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *Psychosom Med* 2004; 66:564-71.
42. Pelkonen A, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1178-84.
43. Wraight JM, Hancox RJ, Herbison GP, Cowan JO, Flannery EM, Taylor DR. Bronchodilator tolerance: the impact of increasing bronchoconstriction. *Eur Respir J* 2003; 21:810-5.
44. Kercksmar C. Asthma. En: Disorders of the respiratory tract in children. Chernick V, Boat T (editors). Philadelphia: Saunders. 1998. pp 688-730.
45. Girodet PO, Berger P, Martínez B, Marthan R, Advenier C, Molimard M. Paradoxical effect of salbutamol in an in vitro model of bronchoprotection. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19:179-86.
46. Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J* 2004; 24:731-3.
47. Yuksel B, Greenough A. Effect of nebulized salbutamol in preterm infants during the first year of life. *Eur Respir J* 1991; 4:1088-92.
48. Yuksel B, Greenough A. Relationship of symptoms to lung function abnormalities in preterm infants at follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11:202-6.
49. West JB. Fisiología respiratoria. 8a. ed. Barcelona: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Nombre de archivo: A9
Directorio: \\IMPRESIONES\Documentos c\4F
Plantilla: C:\Documents and Settings\Administrador\Datos de programa\Microsoft\Plantillas\Normal.dotm
Título:
Asunto:
Autor: Roberto
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/09/2009 03:03:00 p.m.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/09/2009 03:03:00 p.m.
Guardado por: Ba-k.com
Tiempo de edición: 0 minutos
Impreso el: 18/09/2009 03:11:00 p.m.
Última impresión completa
Número de páginas: 4
Número de palabras: 1,255 (aprox.)
Número de caracteres: 6,906 (aprox.)

ANEXOS

**AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO
POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3603

FECHA 10/09/2008

Estimado Mario Humberto Vargas Becerra

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

Evaluación de la capacidad del salbutamol para liberar sustancia P en las vías aéreas de lactantes con displasia broncopulmonar

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2008-3603-36

Atentamente

Dr(a). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para participar en el proyecto de investigación titulado

Evaluación de la capacidad del salbutamol para liberar sustancia P en las vías aéreas de niños con displasia broncopulmonar

México, D. F., a _____ de _____ de 2008

Estimados padres de familia:

Les estamos invitando a que su hijo(a) _____ participe en una investigación médica, así que por favor lean con cuidado la siguiente información y, si están ustedes de acuerdo, les pedimos que firmen al final de esta hoja.

Su hijo(a) tiene una enfermedad que se llama "displasia broncopulmonar", y uno de los medicamentos que se usan para el tratamiento de esta enfermedad es el "salbutamol". El salbutamol se usa para "abrir" los bronquios y así mejorar la respiración, pero en algunos niños el salbutamol no logra este efecto o tiene un efecto contrario y "cierra" más los bronquios. Existe la sospecha de que el salbutamol hace que los bronquios liberen una sustancia llamada "sustancia P", y que esta sustancia podría impedir que el salbutamol abra los bronquios. Por lo tanto, **el propósito** de la investigación es saber si el salbutamol hace que los bronquios liberen la "sustancia P".

Si ustedes aceptan, deberán traer a su hijo(a) al consultorio de Neumología dos veces. Si su niño(a) está usando salbutamol, deberá suspenderlo 48 horas antes de cada una de las dos visitas al consultorio (es decir, suspenderlo 2 días antes de traerlo al consultorio). En el **primer día** de estudio su hijo(a) respirará por 10 minutos a través de una mascarilla. El aire que saca su hijo(a) se irá por una manguerita a un aparato donde se formarán algunas gotitas, que luego guardaremos para medir allí cuánta sustancia P había. Después, a través de otra mascarilla le daremos a su hijo(a) dos aplicaciones de salbutamol (200 µg). Finalmente, después de 10 minutos volveremos a pedirle que su hijo(a) respire otra vez en el equipo para juntar más gotitas del aire que saca. Todo esto no le causará ningún dolor a su hijo(a). Las únicas **molestias o riesgos** que pudiera darle el salbutamol es que si su niño(a) es muy sensible a esta medicina tenga durante algunas cuántas horas ligera inquietud o temblores en los dedos, o que le palpite el pecho. El **segundo día** que traigan a su hijo(a) deberá ser de 2 a 6 días después, y ese día repetiremos todo lo que se le hizo a su hijo(a) la primera vez. Para que el estudio tenga mayor calidad científica, en uno de esos dos días su hijo(a) no recibirá realmente el salbutamol (el frasco que lo dispara estará tapado), por lo que haremos un **sorteo** para saber si el salbutamol lo recibirá el primero o el segundo día. A su hijo no deberá chiflarle el pecho los días en que se realice el estudio.

Si en cualquier momento del estudio ustedes notan que su hijo(a) tiene dificultad para respirar, se pone morado(a), o tiene chiflido o silbido en el pecho, por favor comuníquense inmediatamente con la Dra. Patricia Pérez al teléfono 044-55-3759-5687 y

ella les dirá qué hacer.

La participación de su hijo(a) en la investigación **no le costará** nada, pero tampoco recibirá ningún **pago o recompensa** y su hijo(a) no tendrá un beneficio directo. Sin embargo, queremos repetirles que este estudio es muy importante para saber mejor qué está pasando con los niños que tienen esta enfermedad y no responden bien al salbutamol.

Queremos aclararles que si deciden que su hijo(a) no participe en este estudio nadie se va a enojar con ustedes o a desquitarse de alguna forma, y su negativa para participar **no afectará** en nada la calidad de la atención médica que su hijo(a) recibe por parte de los médicos del IMSS. De igual forma, si deciden que su hijo(a) entre al estudio pero luego se arrepienten, pueden **retirarlo** de la investigación (aunque ya hayan firmado esta carta) en el momento en que ustedes lo deseen.

Les garantizamos que toda la información será totalmente **confidencial**, ya que cuando hablemos sobre este estudio nunca diremos el nombre o los datos personales de su hijo(a) o de ustedes. Además, si quieren saber cómo salieron los resultado de su hijo(a) en esta investigación, con gusto se los proporcionaremos una vez que hayamos hecho los análisis de la sustancia P (alrededor de 2 a 4 meses después).

El protocolo fue registrado en el Comité Local de Investigación en Salud (_____)

Dra. Patricia Pérez Vieyra

Residente de Neumopediatría, Departamento de Neumología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS. Tel: 5627-6900 Ext. 22289

Dr. Mario H. Vargas Becerra

Neumólogo, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS

Acepto que mi hijo(a) participe en la investigación

Firma del padre

Firma de la madre

Nombre _____

Nombre _____

Testigo 1

Firma _____

Nombre _____

Relación con el paciente _____

Testigo 2

Firma _____

Nombre _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Protocolo de investigación
**Evaluación de la capacidad del salbutamol para liberar sustancia P
en las vías aéreas de niños con displasia broncopulmonar**

Fecha del estudio: Día _____ Mes: _____ Año: _____ Expediente _____

NOMBRE: _____ Masc. Fem.

Edad: _____ Nacimiento: Día _____ Mes: _____ Año: _____

Peso al nacer _____ Peso actual _____ Talla actual _____

Edad gestacional (semanas) _____ Esteroide prenatales Sí No ¿Informante? _____

¿Recibió ventilación mecánica al nacer? Sí No Días _____ ¿Informante? _____

¿Recibió surfactante? Sí No ¿Informante? _____

¿Grado de displasia a su egreso? Leve Moderada Grave ¿Informante? _____

¿Hasta qué edad necesitó oxígeno suplementario? _____ Actualmente ¿Litros/min? _____

Diagnósticos adicionales actuales:

- SI NO
- Asma
- Reflujo gastroesofágico
- Hipertensión arterial pulmonar
- Otros Dx o antecedentes

EDAD AL DX, GRAVEDAD, MANEJO

Medicamentos que recibe actualmente:

- SI NO
- Salbutamol (suspendido 48 h)
- Corticosteroide
- Antileucotrieno
- Diurético
- Antihipertensivo

DESCRIPCION DE TIPO, DOSIS Y ÚLTIMA ADMINISTRACIÓN

Nombre del padre/madre _____ Tel: _____

PRIMERA VISITA: Fecha _____

	PRE	<input type="checkbox"/> SALBUTAMOL	<input type="checkbox"/> CONTROL	POST
Auscultación pulmonar	_____			<input type="checkbox"/> Mucho mejor
	_____			<input type="checkbox"/> Algo mejor
	_____			<input type="checkbox"/> Prácticamente igual
	_____			<input type="checkbox"/> Algo peor
	_____			<input type="checkbox"/> Mucho peor
	_____			_____
	_____			_____
	_____			_____
Oximetría de pulso	_____			_____
Resistencia de las vías aéreas	_____			_____
Tubo de condensado, código	_____			_____

SEGUNDA VISITA: Fecha _____

	PRE	<input type="checkbox"/> SALBUTAMOL	<input type="checkbox"/> CONTROL	POST
Auscultación pulmonar	_____			<input type="checkbox"/> Mucho mejor
	_____			<input type="checkbox"/> Algo mejor
	_____			<input type="checkbox"/> Prácticamente igual
	_____			<input type="checkbox"/> Algo peor
	_____			<input type="checkbox"/> Mucho peor
	_____			_____
	_____			_____
	_____			_____
Oximetría de pulso	_____			_____
Resistencia de las vías aéreas	_____			_____
Tubo de condensado, código	_____			_____