



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**ESTUDIO PILOTO: ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE BUDESONIDA
USANDO SURFACTANTE COMO VEHÍCULO PARA DISMINUIR LA
INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN
NACIDOS PREMATUROS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE RAMA DE

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. JOSÉ LUIS ZACARÍAS MACÍAS

ASESOR

DRA. LUISA SÁNCHEZ GARCÍA



MÉXICO D.F.

2013

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



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.



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3504
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 24/07/2013

MTRA. LUISA SÁNCHEZ GARCÍA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ESTUDIO PILOTO: ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE BUDESONIDA, USANDO SURFACTANTE COMO VEHÍCULO PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3504-26

ATENTAMENTE


DR. GILBERTO TENA ALAVEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3504

IMSS

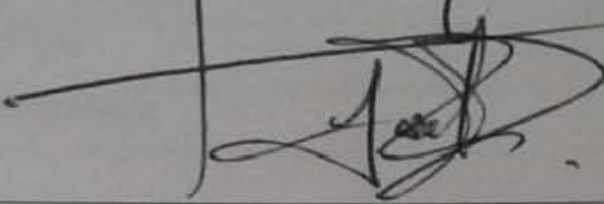
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
"DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



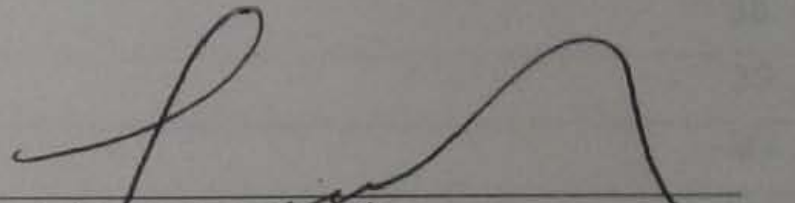
DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD



DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO

PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA



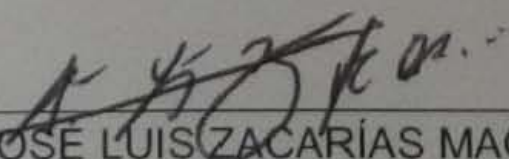
DRA. LUISA SÁNCHEZ GARCÍA

ASESOR DE TESIS
JEFE DE DIVISIÓN DE PEDIATRÍA



DR. NOÉ HERNÁNDEZ ROMERO

INVESTIGADOR ASOCIADO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UCIN



DR. JOSÉ LUIS ZACARÍAS MACÍAS

RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO NEONATOLOGÍA

ÍNDICE

Identificación de los investigadores	2
Resumen	3
Antecedentes (Marco teórico)	4
Justificación del estudio	25
Planteamiento del problema	26
Objetivos	27
Hipótesis de trabajo	28
Material y métodos	29
Análisis estadístico	38
Factibilidad y aspectos éticos	39
Resultados	41
Discusión	44
Conclusiones	46
Bibliografía	48
Anexos	53

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Luisa Sánchez García

Matrícula: 8716072

Especialidad: Pediatría.

Cargo: Jefe de división de Pediatría.

Adscripción: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D.F.

Domicilio: Antonio Valeriano esquina Vallejo sin número, col la Raza, Azcapotzalco, México, D.F.

Teléfono oficina: 57245900 Ext 23744

Correo electrónico: luisa.sanchezg@imss.gob.mx

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr. Noé Hernández Romero (Asesor metodológico)

Matrícula: 99369896

Cargo: Médico adscrito al servicio de Neonatología.

Adscripción: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D.F.

Domicilio: Antonio Valeriano esquina Vallejo sin número, col la Raza, Azcapotzalco, México, D.F.

Teléfono oficina: 57245900 Ext 23744

Correo electrónico: noenatologo@hotmail.com

Dr. José Luis Zacarías Macías

Cargo: Médico residente de Neonatología 6 año.

Matrícula: 99282425

Adscripción: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D.F.

Domicilio: Antonio Valeriano esquina Vallejo sin número, col la Raza, Azcapotzalco, México, D.F.

Teléfono oficina: 57245900 Ext 23744

Correo electrónico: jlzm007@hotmail.com

RESUMEN

Título. Estudio piloto: Administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

Introducción. La displasia broncopulmonar (DBP) se desarrolla por el nacimiento prematuro, interrumpiendo la embriología del parénquima pulmonar normal. La incidencia de DBP en niños mayores de 1500g ha disminuido, pero la incidencia global se mantiene igual, esto por el incremento en la supervivencia de los prematuros de muy bajo peso. La DBP es la primera causa de morbilidad respiratoria en el prematuro que sobrevive más allá de los 28 días de vida y es un problema de salud pública.

Objetivo. Conocer si la administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de DBP en prematuros..

Material y métodos. Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, doble ciego, aleatorizado, en el Hospital de Gineco Obstetricia No.3, de junio 2013 a agosto de 2013. A los prematuros con peso entre 750 y 1500g y con una edad gestacional ≤ 32 con datos clínicos y radiografía de tórax compatible con SDR surfactante o surfactante con budesonida. Se dividieron en dos grupos: control (surfactante) y tratado (surfactante + budesonida). Al grupo control se le administró 100mg por cada kilogramo de peso de surfactante, y al grupo tratado se le administró 100mg por cada kilogramo de peso de surfactante junto con 250mcgs por kilogramo de peso de budesonida. Se les dio seguimiento hasta su egreso. 30 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, y de estos 7 fueron excluidos.

Resultados: La administración de budesonida con surfactante disminuyó la dependencia de O₂ de los niños con DBP 30.8% vs 90%, p 0.04; días de VMA 11.6 \pm 7.9 vs 36.3 \pm 26.1, p 0.016; días EIH 52 \pm 19.7 v 83.7 \pm 18.9, p 0.001; y la presencia de DBP 46% vs 90% p 0.038, con un RR de 0.095 (IC al 95%: 0.009-0.985);

Conclusiones: La administración de budesonida usando surfactante como vehículo en recién nacidos prematuros es efectiva para disminuir el riesgo de DBP, los días de estancia hospitalaria y los días de ventilación mecánica.

ANTECEDENTES

1. INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez por Northway en el año 1967. William Northway, radiólogo, notó que las radiografías de tórax de los infantes prematuros que sufrieron síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (SDR) o enfermedad de las membrana hialina (EMH) tratados con ventilación mecánica a altas concentraciones de oxígeno tenían ciertas características distintivas de hiperinflación, atelectasias, fibrosis y en algunos casos bulas. Estos pulmones, a su vez, manifestaban alteraciones histopatológicas. Se describieron cuatro estadios de la enfermedad, basados en alteraciones radiográficas, en ese entonces.⁽¹⁾

La DBP clásica es una forma de enfermedad pulmonar crónica (EPC) que sigue a una insuficiencia respiratoria primaria (ejemplo síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de aspiración de meconio).⁽²⁾

La displasia broncopulmonar (DBP) se desarrolla por el nacimiento prematuro, interrumpiendo la embriología del parénquima pulmonar normal (etapa sacular) y como consecuencia, la detención del desarrollo alveolar y vascular, condición que ocasiona inmadurez pulmonar concomitante en el recién nacido prematuro, se presentará inmadurez metabólica que se expresa por la deficiencia de la síntesis del surfactante pulmonar, enzimas y moléculas antioxidantes, lo que predispone a mayor vulnerabilidad en las vías aéreas al uso terapéutico no controlado de oxigenoterapia, presión positiva durante la reanimación neonatal y/o volumen corriente "bajos y altos" durante la ventilación mecánica (VM) e infección de la vía aérea baja por bacterias Gram negativas, y vertical por micoplasma materno.^(3,4) La presencia prematura del oxígeno en las vías aéreas facilitará la actividad oxidante de las especies reactivas del oxígeno (ERO), que se comportarán como vectores que causarán daño pulmonar. Otros estudios han demostrado que la ventilación mecánica y la oxigenoterapia en modelos experimentales interfieren con el desarrollo de los alvéolos, y con el de los vasos sanguíneos.^(5,6) En este contexto, los niños de pretérmino que

se enfrentan a la oxigenoterapia tienen mayor labilidad para desarrollar daño pulmonar durante la etapa sacular; es decir, en el momento en el que se están desarrollando los alvéolos y los vasos sanguíneos pulmonares.⁽⁷⁾

La supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso (peso menor de 1,500g), y recién nacidos prematuros extremos (peso menor de 1000g) se mantiene en ascenso, atribuyéndose al constante avance tecnológico e investigación (evidencia médico-terapéutica) como son la administración de esteroides antenatales, el control prenatal, calidad de atención del parto, reanimación neonatal, el uso de surfactante pulmonar exógeno, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, el soporte nutricional y la atención médica integral y multidisciplinaria hospitalaria y ambulatoria, lo que ha permitido disminuir la mortalidad a expensas del aumento de la incidencia, sobrevida, comorbilidad y secuelas propias de la DBP.^(8, 9,10)

A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento del SDR (uso generalizado de esteroides prenatales y tratamiento con agente tensoactivo) así como del mejor manejo de la VM (control del barotrauma, el volutrauma, menores concentraciones de oxígeno, hipercapnia permisiva, uso de presión positiva continua en la vía aérea nasal, etc.), la DBP es una de las mayores complicaciones de los niños prematuros. Todos estos avances han conseguido disminuir la incidencia de la DBP en niños mayores de 1.500g. Sin embargo, con la mayor supervivencia de niños muy inmaduros (24–26 semanas de gestación, peso al nacer <1000g) que tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad, la incidencia global de ésta ha permanecido igual o incluso ha aumentado, aunque existen grandes variaciones entre unos centros y otros. Claramente, el riesgo de desarrollar DBP se incrementa a medida que disminuyen el peso al nacer o la edad gestacional.^(11,12) En la actualidad, la DBP se observa con menor frecuencia en los niños que al nacer tienen un peso corporal mayor a los 1250g, o bien cuando son productos de gestaciones mayores a 30 semanas.^(4,13) La incidencia en los recién nacidos de 501 a 750g de peso es de 52%, en los que pesan de 751 a 1000g es de 34%, y en aquéllos con un peso entre 1001 y 1200g es de 15%; mientras que solamente el 7% desarrollan DBP cuando al nacer, el peso es de 1201 a 1500g.^(14,15)

Desafortunadamente, las distintas definiciones usadas en el pasado han contribuido a una gran variabilidad entre los numerosos estudios publicados, lo que hace difícil conocer realmente el alcance de la enfermedad y sus verdaderas secuelas.⁽¹²⁾ En los últimos años parece existir consenso y la DBP se define como la necesidad de suplemento de oxígeno al menos 28 días después del nacimiento, y su gravedad dependerá del grado de soporte respiratorio requerido al llegar cerca del término.⁽¹⁶⁾

El diagnóstico de DBP identifica a una serie de pacientes prematuros que van a tener un riesgo incrementado de secuelas respiratorias.⁽¹⁷⁾

Esta enfermedad es la primera causa de morbilidad respiratoria en el recién nacido pretérmino que sobrevive más allá de los 28 días de vida ⁽¹⁸⁾ y es un problema de salud pública de primera importancia.^(8, 9, 10)

2. DEFINICIÓN

Northway et ál,⁽¹⁾ publicaron en 1967 la descripción "Clásica" de DBP basada en los siguientes criterios: SDR grave, con requerimiento de oxígeno entre 80 y 100% y necesidad de VM mayor de seis días; además, describieron cuatro etapas radiográficas. Los sobrevivientes de DBP tenían 34 semanas de edad gestacional y 2,234g de peso, respectivamente.

En el año 2001 un taller organizado por el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD); National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI); Office of Rare Diseases (ORD) llegó a algunos acuerdos importantes que se mantienen en la actualidad.⁽¹⁶⁾ El primero de todos fue acordar el nombre de DBP para referirse a la enfermedad crónica pulmonar del prematuro y distinguirla así de otras enfermedades crónicas pulmonares vistas en pediatría. El segundo acuerdo fue uniformar la clasificación de severidad de la DBP (Tabla 1). El criterio común para todos los grupos fue el requerimiento de oxígeno por un total de por lo menos 28 días. Otro criterio importante fue la división en dos grupos; los de <32 semanas y los de ≥32 semanas. Es importante mencionar que las características radiográficas no fueron consideradas en esta nueva clasificación. Para el grupo de <32 semanas se

define como DBP leve si el infante está sin oxígeno y respirando aire ambiental a las 36 semanas de edad postmenstrual corregida. Es moderada si el requerimiento de oxígeno es <30% y es severa si requiere >30% de oxígeno, ventilación mecánica o presión positiva (CPAPn) a las 36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (cualquiera que se de primero). Para el grupo de ≥ 32 semanas los grados de severidad están basados en el requerimiento o no de oxígeno a los 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (cualquiera que se dé primero) y dividido a su vez en leve, moderada y severa; de una manera similar al grupo anterior. Definiciones previas como enfermedad pulmonar crónica del prematuro basado en la persistencia del requerimiento de oxígeno a los 28 días de vida post-natal⁽¹⁹⁾ o aquella de llamar DBP sólo a los infantes que persisten con requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual⁽²⁰⁾ están quedando ya en desuso y deben evitarse porque originan confusión.

Tabla 1. Definición de la BDP: Criterios diagnósticos ⁽¹⁶⁾

Edad gestacional	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Tiempo de evaluación	36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (el que se dé primero).	> 28 días pero < 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (el que se dé primero).
	Tratado con oxígeno > 21% por lo menos 28 días. MÁS	Tratado con oxígeno > 21% por lo menos 28 días. MÁS
DBP Leve	Sin oxígeno (aire ambiental) a las 36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (el que se dé primero).	Sin oxígeno (aire ambiental) a los 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (el que se dé primero).
DBP moderada	Con < 30% oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (el que se dé primero).	Con < 30% oxígeno a los 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (el que se dé primero).
DBP severa	Con $\geq 30\%$ oxígeno y/o presión positiva (CPAP, BiPAP, ventilador) a las 36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (el que se dé primero).	Con $\geq 30\%$ oxígeno y/o presión positiva (CPAP, BiPAP, ventilador) a los 56 días de edad post-natal o al tiempo de alta (el que se dé primero).

3. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Existe una gran variabilidad en la incidencia de DBP en los diversos centros. Se estima que en los Estados Unidos se afectan de 5,000 a 10,000 lactantes cada año o alrededor de 2 a 3 por 1,000 nacidos vivos.⁽²¹⁾ En la Universidad de Miami la incidencia de DBP es del 67% en infantes con un peso de 500-750g y menos del 1% en infantes con un peso de 1251-1500g. Se estima que alrededor de un 30% de los bebés prematuros con un peso al nacer <1000g tienen DBP⁽²²⁾. En los neonatos ventilados la incidencia de DBP es de 20%. El riesgo de DBP se incrementa al disminuir el peso al nacer y la edad gestacional (Tabla 2). De acuerdo con el peso, la frecuencia DBP es mayor del 85% en los neonatos de 500 a 699g, que disminuye hasta el 3% en aquéllos con peso al nacer mayor de 2,000g.⁽²¹⁾

Otra característica interesante es que aparentemente hay variaciones de sexo, raza, entre otras. Hay estudios que reportan una incidencia más alta en bebés varones de la raza blanca y menor incidencia en bebés del sexo femenino.^(12, 23) Otros han reportado incidencias más altas de DBP en pacientes con historia familiar de atopias y asma.⁽²⁴⁾

Los cambios observados en la morbilidad infantil y los avances biotecnológicos, han aumentado la frecuencia de la enfermedad pulmonar crónica en la infancia, la cual es mayor del 60% en menores de 1000g y del 5% en niños de 2,000g. El 95% de los lactantes que desarrollan DBP son prematuros. Los indicadores de gestión hospitalaria de las instituciones de salud incrementan la demanda en la atención médica de DBP ambulatoria, hospitalaria y de rehabilitación.⁽²¹⁾

Tabla 2. Porcentaje de infantes sobrevivientes con DBP en diferentes grupos de peso al nacer ⁽²⁵⁾

Peso al nacer (g)	Dependencia de Oxígeno a los 28 días de edad post-natal	Dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual en infantes <32 semanas
< 750	90-100%	54%
750-999	50-70%	33%
1,000-1,249	30-60%	20%
1,250-1,499	6-40%	10%

4. EMBRIOLOGÍA DEL PARÉNQUIMA PULMONAR

Para entender el desarrollo del SDR y DBP es necesario tener el conocimiento sobre la embriología del parénquima pulmonar. Se conocen cinco etapas en el desarrollo embriológico pulmonar normal: **a) Etapa embrionaria:** da inicio con la fecundación a la séptima semana de gestación donde ocurre el desarrollo de las vías aéreas mayores; **b) Etapa pseudoglandular:** entre la séptima y la decimosexta semana donde acontece y ésta completa las vías aéreas conductoras hasta la zona 16; **c) Etapa canalicular:** entre las 16 y 26 semanas donde se desarrolla el acino y sus vasos, los bronquiolos terminales dan origen a los bronquiolos respiratorios, con sacos terminales, determinados por los alvéolos primitivos; **d) Etapa sacular:** hacia la semana 26, extendiéndose hasta la semana 36 de gestación, se desarrolla la red capilar en el mesénquima circundante y se formarán los vasos linfáticos, los sáculos tapizados por células planas que corresponden a los neumocitos tipo I, se diferenciarán en neumocitos tipo II, éstos tendrán forma cuboidal u ovoide que se encuentran interpuestos entre los neumocitos tipo I. Los neumocitos tipo II son los responsables de la producción, síntesis y reparación del epitelio alveolar en caso de lesiones; **e) Etapa alveolar:** entre las 36 a 41 semanas de gestación y se continúa hasta los ocho años de edad. En esta etapa los alvéolos vascularizados se desarrollan completamente y su maduración estará presente hasta la quinta semana después del nacimiento.⁽¹⁵⁾

En el RN ya se encuentran formadas de cinco a seis generaciones de bronquios respiratorios, está completamente desarrollada la unidad respiratoria funcional el "acino", constituida aproximadamente por 20 millones de alvéolos; posteriormente, el crecimiento y el desarrollo del niño continuará multiplicando la unidad respiratoria funcional hasta alcanzar los 600 millones de alvéolos durante la primera década de la vida. En este momento, el área de intercambio gaseoso o membrana alveolocapilar constituyen una superficie de aproximadamente 70 m², además, en dicha área se llevaran a cabo otras funciones no respiratorias como son de absorción, metabolismo y defensa pulmonar.

Por lo tanto, cualquier factor que contribuya a alterar cualquiera de las etapas de la embriología del parénquima pulmonar o la interrupción del embarazo en la semana 36 de gestación, pondrá en desventaja al RN al nacer, a efecto de una alveolización incompleta (interrupción en la etapa sacular), disminución de la función pulmonar y función no respiratoria, deficiencia de enzimas antioxidantes, además, de aumento de citocinas, enzimas proteolíticas y posteriormente desarrollo de DBP.^(26, 27)

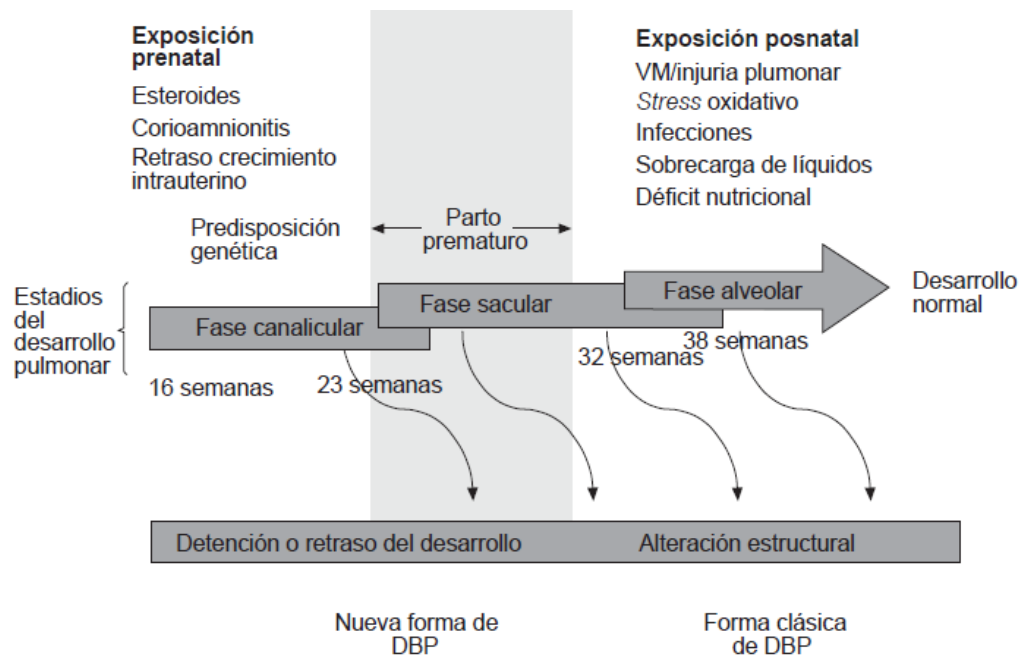


Figura 3 Fases del desarrollo pulmonar, daños potenciales y tipos de alteración pulmonar.

5. PATOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO

- a) Predisposición genética.** Algunos lactantes son más susceptibles que otros a desarrollar DBP, sobre todo aquellos que tienen antecedentes familiares de reactividad de las vías aéreas. Es posible que existan ciertas variaciones fenotípicas que incrementen el riesgo en el desarrollo de DBP. Se ha observado mayor riesgo de DBP en recién nacidos de raza blanca que en raza negra.⁽³³⁾ Se ha observado que ciertas familias y poblaciones son más susceptibles a desarrollarla; por ejemplo, es más frecuente en gemelos. Parecen existir influencias hereditarias (genéticas) que regulan la síntesis de surfactante, desarrollo vascular e inflamación.^{(21, 22, 28).}
- b) Prematurez:** El nacimiento prematuro es el factor más importante en el desarrollo de DBP, además, coexiste la deficiencia de los sistemas enzimáticos y antioxidantes, lo que provoca mayor vulnerabilidad a la lesión secundaria atribuido al uso terapéutico de oxigenoterapia y VM. La frecuencia de DBP en niños menores de 28 semanas de gestación es del 60%, de 32 a 36 semanas del 15 a 20% y de 37 semanas o más el 5%. A pesar de los importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología y del tratamiento de DBP, este padecimiento continúa siendo una causa principal de mortalidad neonatal en los primeros días de vida.^(21,29)
- c) Sexo y Peso:** En la mayoría de los estudios epidemiológicos de DBP se encontró predominio en el sexo masculino, lo cual se relaciona con una expresión de sistemas antioxidantes deficientes en los niños al nacimiento. La incidencia de DBP aumenta con la disminución de peso corporal al nacimiento, sobrepasando el 50% en recién nacidos menores de 750g.^(21, 30)
- d) Inflamación e infección:** La respuesta inflamatoria del prematuro es esencial para el desarrollo de la DBP. Más aún hay evidencia que este proceso se inicia a nivel intrauterino. Dentro de los mediadores inflamatorios más estudiados están: endotoxinas, interleucinas (IL-6, IL-1 β IL-8, IL-11), factor de necrosis tumoral α y β (TNF α y β), factor transformante de crecimiento α (TGF α), proteína monocítica quimioattractiva (MCP 1, 2 y 3); si bien muchos de estos mediadores

pueden estimular el desarrollo pulmonar, también dañan la septación alveolar y la remodelación vascular favoreciendo así el desarrollo de la DBP. Muchas bacterias han sido estudiadas como factor causal de infecciones prenatales y/o colonizaciones de la vía aérea. Entre ellas cabe mencionar al *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli*, entre otras. El común denominador de todas ellas es que producen corioamnionitis. Esta inflamación / infección placentaria es encontrada comúnmente en partos prematuros con una frecuencia de hasta 87% en infantes prematuros <27 semanas y se ha asociado al desarrollo de DBP. Es interesante notar que la incidencia de SDR es menor en estos infantes pero la incidencia de DBP es mayor, ya que la corioamnionitis predispone a mayor daño pulmonar producido por otros factores como ventilación mecánica, uso de oxígeno, aspiración u otras infecciones post-natales.^(22, 31)

- e) Sobrecarga hídrica y persistencia del conducto arterioso (PCA).** El edema pulmonar se ve con frecuencia en la DBP. Tanto el exceso de fluidos como la PCA sintomático se han asociado a edema pulmonar y posterior DBP. Estudios en neonatos con un peso ≤ 1750 g y con ingesta de fluidos de 200 ml/kg/día después de la primera semana de vida desarrollaron más DBP que los infantes que tuvieron una ingesta restringida de 150 ml/kg/día.⁽³²⁾ El edema pulmonar produce daño del intersticio, endotelio, epitelio y aumento de TNF α , PGF1 α y mieloperoxidasa. (producto de los neutrófilos)⁽³³⁾ Se ha observado que los problemas pulmonares (formas más severas de DBP, edema pulmonar e hipertensión pulmonar) son más comunes en los pacientes no tratados de cierre de PCA. En conclusión, ambos factores (exceso de fluidos y PCA) afectan la función pulmonar y hay evidencia que ambos contribuyen al desarrollo de la DBP.⁽²²⁾
- f) Glucocorticoides.** Los efectos de los glucocorticoides en los recién nacidos prematuros son varios; por un lado ayudan a la maduración del surfactante y a una madurez estructural pulmonar, adelgazando el mesénquima; sin embargo, está demostrado que inhibe la alveolarización. Estos efectos son variables dependiendo de la dosis,

duración del tratamiento y la edad gestacional.⁽³⁴⁾ Debemos recordar que el uso de dexametasona en el período pre y postnatal no previene la DBP aunque ayuda a la extubación. Además, se ha asociado a problemas de retardo en el desarrollo morfológico (menor crecimiento) y neuropsicomotor.⁽³⁵⁾

g) Toxicidad por oxígeno y ventilación mecánica.

1. **Biotrauma y antioxidantes:** participan la lesión celular atribuida a los radicales libres de O_2 y las especies reactivas de oxígeno (ERO), dan como resultado el estrés oxidativo como mecanismo inicial de daño pulmonar en DBP. El aire enriquecido con O_2 es benéfico para mejorar la oxigenación sistémica, pero puede ser potencialmente perjudicial, ya que favorece la producción de radicales libres como el peróxido de hidrógeno, anión superóxido, radical hidroxilo y ERO. Las ERO pueden modificar el ácido desoxirribonucleico (DNA), afectan enzimas y dañan las membranas celulares. En los adultos hay un equilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes. Sin embargo, en el neonato, especialmente en el neonato prematuro, estos mecanismos aún no están completamente expresados y la presencia de O_2 y ERO resultan en un estrés oxidativo, el cual se define como el desbalance entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes a favor de un daño tisular. En numerosos estudios de investigación experimental en modelo animal, se demuestra que la hiperoxia pulmonar puede inducir un desequilibrio oxidativo/antioxidante del pulmón con una generación constante de ERO y en consecuencia, producir daño tisular que no puede ser evitado eficientemente por la inmadurez metabólica del neonato, quien presenta mecanismos deficientes en la biosíntesis de enzimas antioxidantes las superóxido dismutasas (SOD), la catalasa (CAT) y las glutatión peroxidasas (GSH-Px). Un antioxidante con función biológica es una sustancia que incluso en concentraciones muy pequeñas comparadas con el sustrato oxidable, disminuye o evita la oxidación del sustrato,

toda vez que resulta ser un agente reductor más potente. Los antioxidantes se han clasificado de acuerdo con la estructura química y función biológica, dividiéndose en enzimáticos y no enzimáticos. Los antioxidantes enzimáticos inactivan los ERO por diferentes mecanismos, entre otras, las SOD, la CAT, y las GSH Px. Los antioxidantes no enzimáticos tales como la vitamina C, E, el glutatión reducido (GSH), el β -caroteno, ácido úrico, glucosa, neutralizan y eliminan los radicales libres.⁽³⁶⁾

2. **Barotrauma y síndromes de fuga aérea.** Es la ruptura alveolar debido a las presiones elevadas de la vía aérea baja, cuya fisiopatología es ocasionada por la hiperinsuflación o la retención de un gran volumen de aire con gradiente de presión entre los alvéolos y los tejidos circundantes y el consecuente escape de gases desde las vías aéreas a estructuras extralveolares. En la clínica se puede manifestar con la presencia de neumomediastino, neumotórax o enfisema intersticial, este último representa un riesgo seis veces mayor para el desarrollo de DBP.⁽³⁷⁾ La presencia de aire extralveolar se considera una de las más graves y principales complicaciones de la VM. La forma más frecuente de presentación es el enfisema intersticial, neumomediastino y neumotórax. Este último oscila entre el 10 y el 40% en pacientes que son ventilados con altos volúmenes. Esta incidencia tan alta refleja que el mecanismo principal de la lesión pulmonar atribuido a la ventilación mecánica es por la falta de una técnica ventilatoria adecuada para cada paciente. El mecanismo de barotrauma se ha demostrado como un indicador independiente para el desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. La aparición de barotrauma no está relacionada al manejo de los mismos parámetros del ventilador.⁽³⁸⁾
3. **Volutrauma.** La ventilación mecánica con volúmenes bajos y/o altos sobredistiende, tanto a la vía aérea y los alvéolos sanos y los enfermos, produciendo un daño pulmonar directo al provocar una disrupción de las células epiteliales y endoteliales. Esta lesión

de la barrera alveolocapilar genera un aumento de la permeabilidad a grandes solutos, con el consiguiente edema pulmonar con alto contenido de proteínas y aumento del flujo linfático. El desarrollo del volutrauma por sí solo condiciona lesión pulmonar ultraestructural representada por los cambios morfológicos y fisiológicos relacionados con la ventilación mecánica (1. Edema pulmonar. 2. Extravasación de proteínas plasmáticas. 3. Daño alveolar difuso. 4. Hemorragia alveolar e infiltración por neutrófilos. 5. Disrupción difusa de la barrera epitelial y endotelial.)⁽³⁹⁾

4. **Atelectotrauma.** El repetido colapso y reexpansión de las vías aéreas distales conducen a lesión severa, tanto funcional (disminución de la complianza y PaO₂) como histológica (necrosis epitelial bronquiolar y formación de membranas hialinas). Esta apertura y cierre repetidos de las vías aéreas distales, que se repiten miles de veces al día, genera fuerzas de cizallamiento entre distintas capas de los tejidos adyacentes provocando la lesión del epitelio alveolar. Algunos autores han denominado a este fenómeno atelectotrauma. Este tipo de lesión puede incluso con uso de volumen corriente bajo y es especialmente severo en un pulmón heterogéneamente ventilado.⁽⁴⁰⁾

h) Surfactante y ventilación. El volutrauma es el mayor problema asociado a ventilación mecánica en la DBP. Los pulmones de los recién nacidos con SDR tienen una baja complianza y una vía aérea con un alta complianza. Este desbalance crea distensión bronquiolar que se traduce en isquemia de las vías aéreas y necrosis seguida por enfisema pulmonar intersticial y fugas de aire en el parénquima pulmonar que complican el cuadro clínico con mala distribución de la ventilación y la perfusión agravando la hipoxia e isquemia. Esto a su vez se traduce en algunas áreas pulmonares distendidas y otras pobremente ventiladas (hiperinflación y atelectasias).⁽⁴¹⁾ Estos cambios, muchos de ellos inflamatorios afectan también el surfactante con disminución de las

proteínas (SP) A, B y C.⁽⁴²⁾ Asimismo, condicionará alteraciones debidas a la inmadurez de los sistemas enzimáticos reguladores de la síntesis de surfactante en los neumocitos tipo II a través de la inhibición de la liberación a la luz alveolar una vez ya sintetizado. Estudios de investigación han demostrado que estrategias ventilatorias con volúmenes corrientes menores a lo establecido (6ml/kg) producen menor disrupción del parénquima pulmonar, sin embargo, aun así es evidente el daño pulmonar crónico.⁽⁴³⁾ Otras técnicas ventilatorias como la hipercapnia permisiva, que acepta niveles más elevados de pCO₂, han demostrado menor inflamación, menor tiempo en el ventilador y menor riesgo de estenosis subglótica.^(44,45)

6. CUADRO CLÍNICO

Debe sospecharse en todo recién nacido con deterioro progresivo e idiopático de la función pulmonar, con antecedente de prematurez, sobre todo <32SDG y que haya cursado con SDR.

- a) **Exploración física.** El empeoramiento de la función respiratoria se pone de manifiesto con taquipnea, tiraje, retracciones. Puede observarse espiración prolongada y sibilancias. Puede observarse hepatomegalia en caso de insuficiencia cardiaca derecha.
- b) **Estudios de laboratorio.** En la gasometría suele observarse hipoxemia con retención de CO₂, con pH conservado por el componente metabólico. En los electrolitos puede observarse niveles elevados de bicarbonato sérico secundario a la retención crónica de CO₂; Hiponatremia, hipopotasemia o hipocloremia, secundarias a la administración crónica de diuréticos. Urea y creatinina elevadas, secundarias a la restricción hídrica.
- c) **Estudios de gabinete.** En la placa de tórax puede observarse múltiples alteraciones: infiltrado difuso e hipoventilación pulmonares, bronquioectasias, atelectasias con patrón en parches intercaladas con áreas quísticas e hiperinsuflación global grave. En la clasificación inicial, se referían cuatro estadios: **Estadio I:** mismo aspecto que en el SDR. **Estadio II:** opacidad difusa con aumento de

densidad y volúmenes pulmonares normales a reducidos. **Estadio III:** densidades estriadas con hiperclaridades ampollosas e hiperinsuflación precoz. **Estadio IV:** hiperinsuflación con mayores áreas de hiperclaridad. La clasificación radiológica suele ser un tanto subjetiva, y actualmente hay una nueva clasificación, para la “nueva” displasia (ver tabla 3) Suele ser difícil diferenciar las manifestaciones radiológicas nuevas de las manifestaciones crónicas.

Tabla 3. Clasificación radiográfica actual de la DBP

Grado	Descripción
1	Opacidades tenues no bien definidas que dan al pulmón apariencia de bruma
2	Opacidades definidas, reticulolineales y localizadas centralmente
3	Extensas opacidades reticulolineales, extendidas hacia la periferia del pulmón con tendencia a coalescer en el centro
4	Cambios quísticos definidos pero muy pequeños, además de los cambios del grado 3
5	Áreas opacas, quísticas de igual volumen y quistes mayores que en el grado 4
6	Mayor presencia de áreas quísticas que de áreas opacas. Pulmón con apariencia de bulla

d) Otros estudios. Es obligada la evaluación cardíaca para excluir las causas no pulmonares de la insuficiencia respiratoria. Deben realizarse electrocardiograma (EGC) y ecocardiograma (ECO), los cuales podrán detectar cor pulmonale, manifestado por hipertrofia ventricular derecha y elevación de la presión en la arteria pulmonar, con desviación del eje a la derecha.^(2,46,47)

7. TRATAMIENTO

I. HOSPITALARIO

A. VENTILACIÓN MECÁNICA.

- 1) Fase aguda.** Se establecen ajustes destinados a reducir el mínimo las presiones de las vías respiratorias, y al mismo tiempo se proporciona un intercambio de gases adecuado. Se evita la hiperventilación, manteniendo una presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) $>55\text{mmHg}$, con un $\text{pH} >7.25$, y mantenemos una saturación de oxígeno (SaO_2) del 90-95%, y una presión arterial de oxígeno (PaO_2) de 60-80mmHg.

2) **Fase crónica.** Se debe ajustar para mantener una $\text{PaCO}_2 < 65\text{mmHg}$, y no se inicia el destete respiratorio hasta que se establece un patrón de aumento de peso estable.

B. OXIGENOTERAPIA. Se suministra oxígeno (O_2) suplementario para mantener una $\text{PaO}_2 > 55\text{mmHg}$ en cualquier momento. Se debe correlacionar la SatO_2 con la PaO_2 individualmente, y en general la SatO_2 debe mantenerse entre 90-95%. La concentración de O_2 se disminuirá gradualmente según lo tolera el paciente. El oxígeno se suspenderá cuando el paciente mantenga saturaciones $> 90\%$ durante la alimentación, el sueño y los periodos de actividad física.

C. REPOSICIÓN DE SURFACTANTE. Algunos ensayos clínicos han descrito que el tratamiento con surfactante disminuye la mortalidad a los 28 días de vida y la severidad de la DBP.

D. TRATAMIENTO DE LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO: Se recomienda el tratamiento precoz y agresivo en caso de una PCA hemodinámicamente significativa.

E. TRATAMIENTO CON LÍQUIDOS. Se limitará a lo mínimo necesario. Inicialmente serán los necesarios para mantener diuresis de 1ml/kg/h y concentración de sodio (Na) de $140\text{-}145\text{mEq/L}$. Posteriormente serán $130\text{-}150\text{ml/kg/día}$ para mantener el aporte calórico. Cuando el estado respiratorio es estable, gradualmente se reduce la rigurosidad de la restricción hídrica.

F. FÁRMACOS.

1) **Prevención.** Vitamina A 5000 UI tres veces a la semana durante los primeros 28 días de vida redujo la incidencia de DBP en recién nacidos de peso extremadamente bajo en un 10%. Hay investigaciones sobre la administración de superóxido dismutasa Cu/Zn humana recombinante administrada por vía endotraqueal cada 48h durante la intubación dio lugar a la reducción de alrededor del 50% del uso de fármacos antiasmáticos, hospitalizaciones en el primer año de vida. También se ha estudiado la administración temprana de budesonida con surfactante como vehículo en recién nacidos de peso muy bajo al nacer con SDR como tratamiento preventivo, encontrándose resultados alentadores, con

disminución significativa de la mortalidad, la displasia, la severidad de la misma, días de ventilación mecánica, parámetros ventilatorios (ver más adelante).

2) Retención de líquidos. Los diuréticos atenúan los síntomas de distrés respiratorio y dan lugar a una disminución de la resistencia respiratoria y un aumento de la distensibilidad dinámica; puede observarse un efecto benéfico desde los 60 minutos de la administración, aunque el efecto máximo se observa hasta la semana de tratamiento. El mecanismo es por disminución de agua pulmonar con una disminución del líquido intersticial y peribronquial. Furosemida: se administra de 0.5-2mg/kg/día una o dos veces al día. Puede administrarse simultaneo a las hemotransfusiones, si se ha identificado distrés respiratorio posterior a las mismas. Los efectos secundarios incluyen: nefrocalcinosis, hipercalciuria, ototoxicidad, desequilibrio hidroelectrolítico y nefrolitiasis. Se suele combinar con otros diuréticos para disminuir los efectos secundarios (al dar menor dosis de furosemida). Puede darse a días alternos en el estadio crónico de la enfermedad. Clorotiazida: es una alternativa a la furosemida a dosis de 2-4mg/kg/día fraccionado en dos dosis. Esta disminuye la excreción de calcio, y si se administra con furosemida, disminuye al mínimo las pérdidas de calcio e invertir la nefrocalcinosis, y permite administración más baja de furosemida. Espironolactona es mucho menos efectiva, y se usa ocasionalmente a dosis de 1-3mg/kg/día en una sola dosis.^(46,47)

3) Broncodilatadores. Los periodos obstructivos agudos y el aumento crónico de la resistencia guardan relación con un aumento del tono de las vías respiratorias o con un broncoespasmo y pueden responder al tratamiento con broncodilatador. **Agonistas β adrenérgicos**: nebulizados disminuyen la resistencia pulmonar y aumento de la distensibilidad. La taquicardia es su principal efecto que limita el tratamiento. Se prefiere el albuterol que tiene mucha mayor selectividad a receptores β_2 y menos toxicidad β_1 con espaciador en una solución al 0.5% (5mg/ml) en dosis de 0.02-0.04mg/kg (hasta 0.1ml en 2ml de solución fisiológica) nebulizado cada 6-8hrs. **Muscarínicos**: el bromuro de ipratropio incrementa la distensibilidad dinámica y disminuye la

resistencia respiratoria. La administración combinada o simultánea con un b agonista puede sinergizar el efecto, aunque no hay suficientes estudios en prematuros.

- 4) Corticoides postnatales:** No se recomienda su administración generalizada, y se reservan solo para aquellos neonatos con insuficiencia respiratoria progresiva resistente a todos los demás tratamientos. Hay que recordar los efectos secundarios: hipertensión, hiperglicemia, perforación gastrointestinal espontánea, afección sobre el neurodesarrollo. En caso que se decida usar, se pueden administrar según el siguiente esquema (ver cuadro 1). En el caso de edema postextubación, con obstrucción puede atenuarse con dosis de dexametasona a 0.25mg/kg dosis cada 12hrs empezando 8-12hrs antes de la extubación.

Cuadro 1. Pautas sugeridas de tratamiento con dexametasona para la DBP

DURACIÓN PAUTA	DÍA	DOSIS
BREVE	1	0.1mg/kg c/12h
	2	0.075mg/kg c/12h
	3 (Puede repetirse cada semana si es necesario)	0.05mg/kg c/12h
PROLONGADO *Si no se obtiene respuesta después de 72hrs, debe suspenderse.	1 y 2	0.1mg/kg c/12h
	3 y 4	0.075mg/kg c/12h
	5,6 y 7	0.05mg/kg c/12h
	8	Descanso
	9	0.05mg/kg c/12h
	10	Término

- 5) Cromoglicato.** Se utiliza en neonatos que desarrollan enfermedad pulmonar crónica (EPC) que desarrollan asma durante el primer año de vida, atenuando los síntomas. No se ha evaluado aún su uso en contexto de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

- 6) Óxido nítrico inhalado (iNO):** actualmente en investigación.

- 7) Tratamiento del dolor:** El tratamiento del dolor y la sedación se utilizan para los signos físicos o autónomos de dolor. Estas respuestas pueden

interferir con la capacidad para ventilar y oxigenar. Se utilizan morfina, fentanyl, benzodiacepinas de acción corta.

8) Suplemento de electrolitos: La hiponatremia, la hipopotasemia y la hipocloremia con hipercapnia secundaria son efectos adversos frecuentes del tratamiento crónico con diuréticos, que se corrigen disminuyendo la dosis del diurético o añadiendo suplementos de cloruro de sodio (NaCl) y cloruro de potasio (KCl).

G. NUTRICIÓN: en la DPB el índice metabólico y el gasto energético son mayores, a la vez que la ingesta de calorías son insuficientes. La provisión de un mayor número de calorías mediante la administración de lípidos en lugar de hidratos de carbono disminuye el cociente respiratorio, con lo que se reduce la producción de CO₂. Para optimizar el crecimiento es necesario reducir al mínimo el gasto energético y aumentar el máximo el consumo de calorías. En general, la nutrición parenteral total (NPT) se requiere por tiempos prolongados, y al iniciar la alimentación enteral, se alimenta por sonda orogástrica, para evitar la fatiga. Se suele dar fórmula de 30kcal/oz. Se suele suplementar la alimentación con vitamina E y enzimas antioxidantes, que disminuyen la toxicidad de los oxidantes (a pesar de que los suplementos con vitamina E no previenen la DBP). La vitamina A puede facilitar la reepitelización y minimizar la fibrosis. El selenio, el zinc y el cobre son oligoelementos vitales para la función enzimática antioxidante y es muy importante logra una ingesta suficiente.

H. HEMOTRANSFUSIONES: Se mantiene un hematocrito (Hto) entre 30-35%, mientras el paciente requiera oxígeno suplementario.

II. AMBULATORIO

A. OXIGENOTERAPIA. Los suplementos de O₂ son suministrados por bombas portátiles que permiten mayor movilidad. El destete se basa en la evaluación periódica de la SatO₂.

B. FÁRMACOS. Los neonatos que requieren diuréticos, también requieren monitorización de sus electrolitos. Cuando el paciente está estable, se disminuye la dosis diurética al 50%, antes de

suspender el tratamiento. La dosis de broncodilatadores se disminuye gradualmente cuando al respirar aire ambiental el paciente se encuentra estable. Los medicamentos nebulizados son los últimos en reducirse, y debe permanecer a siempre accesible por si llegase a presentarse una recidiva de los síntomas.

- C. VACUNAS.** Además de los esquemas estándares, deben recibir la vacuna antineumocócica y antigripal, al igual que palivizumab. (anticuerpo monoclonal, obtenido de ratón humanizado para la prevención de infección por virus sincitial respiratorio)
- D. NUTRICIÓN.** Debe monitorizarse el incremento de peso con precisión, ya que es un indicador de bienestar. En general se requieren suplementos calóricos para mantener un crecimiento normal después del alta.
- E. EXPOSICIÓN PASIVA AL TABACO.** Los padres de estos neonatos no deben fumar, y se debe reducir al mínimo la exposición de estos neonatos a ambientes con humo. ^(46, 47)

8. PRONÓSTICO.

La mortalidad se reporta en cifras muy variables, se ha comunicado en alrededor del 30-40%, no obstante la mortalidad ha disminuido en la actualidad al haber mejorado la comprensión y el manejo de los recién nacidos afectados. Los que sufren de DBP moderada o severa presenta grados de mortalidad variables, con alta incidencia de cuadros respiratorios de repetición durante el primer año de vida, con hospitalizaciones frecuentes. Y durante los años siguientes tiene un incremento importante en la probabilidad de reactividad de la vía aérea, además se ha descrito incremento en la muerte súbita y de hipertensión arterial sistémica. Sin embargo estas últimas observaciones no han sido reconfirmadas por nuevos estudios.

Respecto al pronóstico neurológico, Northway detectó anomalías neurológicas significativas en un 34% de los sobrevivientes con DBP a los 3 años de edad. En un estudio de seguimiento de RN con peso menor a 1500g con DBP, se informó que el 30% presentaba compromiso neurológico a los 2 años de edad corregida. En otro estudio prospectivo de

DBP se observó que un 25% de estos niños presentaba defectos del desarrollo, evaluados por el test de Bayley. En otros trabajo prospectivo realizado en niños entre 14 meses y 7 años, un 28% presentó alteraciones en el neurodesarrollo por test de Bayley, y un 10% encefalopatía fija, y en otro estudio reciente se encontró un coeficiente intelectual menor en niños con DBP a los 4-5 años, en comparación con controles sanos. Entonces la DBP implica “per se” un peor pronóstico neurológico para infantes afectados. También se ha observado un retardo en el crecimiento ponderoestatural en los niños afectados con DBP, incluso hasta la adolescencia.^(46, 47)

9. NUEVAS INVESTIGACIONES TERAPÉUTICAS.

BUDESONIDA Y SURFACTANTE ENDOTRAQUEALES. En 2008, Tsu F. Yeh y cols, iniciaron un estudio piloto, administrando budesonida endotraqueal usando surfactante como vehículo, en el cual se incluyeron 116 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos: grupo budesonida + surfactante (60 pacientes) y grupo surfactante (56 pacientes). Los resultados reportados fueron favorables hacia el grupo budesonida + surfactante: más niños del fueron extubados en la 1 o 2 semana, más niños requirieron solo una dosis de surfactante, murieron menos y desarrollaron menos DBP. Este estudio demostró que la administración endotraqueal temprana de budesonida usando surfactante como vehículo, mejoró significativamente el estado pulmonar de los recién nacidos, reduciendo la incidencia combinada de DBP/muerte, e incrementó el número de sobrevivientes sin DBP.⁽⁴⁸⁾ Yeh y cols, posteriormente dieron seguimiento a los niños sobrevivientes del protocolo anterior, encontrando los siguientes resultados: en los niños en que se administró budesonide + surfactante: menos episodios de infecciones del tracto respiratorio por año. Referente al neurodesarrollo, desarrollo físico, desarrollo intelectual, no hubo diferencias entre los dos grupos.⁽⁴⁹⁾ En 2010, Chia-Feng Yang y cols, indujeron un SDR en cerditos, y de manera aleatoria divididos en 3 grupos: un grupo no recibió ningún medicamento, otro grupo solo surfactante y el tercer grupo surfactante + budesonida, encontrando lo siguiente: el uso de budesonida con surfactante no alteró la función del surfactante exógeno. Los grupos tratados (surfactante, surfactante +

budesonida) tuvieron mejor oxigenación y una protección histopatológica. El grupo con surfactante + budesonida tuvo mejores PaO₂ comparado con el grupo de surfactante, aunque esto no alcanzó significancia estadística. En la fase hiperaguda (primeras 4 horas) hubo diferencia histopatológica a favor del grupo con budesonida, pero también no fue significativo.⁽⁵⁰⁾

Chin-Hsueh y cols. en 2013 indujeron en cerditos recién nacidos el SDR, dividiéndolos en dos grupos. Los dividieron en dos grupos, un grupo control (se le administró surfactante) y un grupo tratado (surfactante + budesonida). Encontraron que la oxigenación en las primeras 24hrs fue significativamente mayor en el grupo tratado, las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α [TNF- α], interleucina 1 [IL-1]) se encontraron disminuidas, histopatológicamente se encontró menor daño pulmonar en el grupo con budesonida + surfactante. En conclusión los puerquitos con SDR a quienes se les administró surfactante + budesonida tuvieron mejores resultados pulmonares en las primeras 24hrs de vida.⁽⁵¹⁾

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso (peso menor de 1,500g), y recién nacidos prematuros extremos (peso menor de 1000g) se mantiene en ascenso, atribuyéndose al constante avance tecnológico e investigación. A pesar de estos avances la DBP es una de las mayores complicaciones de los niños prematuros, la incidencia global de la DBP ha permanecido igual o incluso ha aumentado. Esta enfermedad es la primera causa de morbilidad respiratoria en el recién nacido pretérmino que sobrevive más allá de los 28 días de vida y es un problema de salud pública de primera importancia. Si se logra demostrar que la administración de budesonida con surfactante endotraqueal disminuye la incidencia de DBP y sus complicaciones posteriores, se estaría dando un gran paso hacia la prevención y disminución de la incidencia de DBP y con esto llevar a una mejor calidad de vida en un futuro cercano a los recién nacidos de muy bajo peso al nacer con SDR.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros?

OBJETIVOS

General:

1. Conocer si la administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

Específicos:

1. Conocer si administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo disminuye la mortalidad en recién nacidos prematuros.
2. Determinar si la administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo disminuye los días de estancia intrahospitalaria en recién nacidos.
3. Determinar si la administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo disminuye los días de ventilación mecánica en recién nacidos prematuros.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, doble ciego, aleatorizado, en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional la Raza, México, D. F., en el periodo comprendido de junio 2013 a agosto de 2013. Se incluyeron a todos los recién nacidos pretérmino con peso de 750g a 1500g y ≤ 32 SDG con datos clínicos y radiografía de tórax compatible con SDR cuyos padres autorizaron la inclusión en el estudio mediante la firma de consentimiento informado. Se excluyeron los recién nacidos con malformaciones congénitas mayores y recién nacidos con conocimiento o sospecha de cromosomopatía incompatible con la vida. Se eliminaron los recién nacidos cuya información se encontró incompleta, los recién nacidos referidos a otra unidad hospitalaria y los recién nacidos que no hayan alcanzado los 28 días de vida (esto por no poder ser catalogados como displásicos o no displásicos)

Para el cálculo del tamaño de muestra, en base a la bibliografía, se consideró la presencia de DBP en el 35% los recién nacidos pretérmino con peso de 750g a 1500g a quienes se les administró surfactante, esperando la presencia de DBP del 20% a quienes se les administró surfactante + budesonida, entonces:

P1= 35% de pacientes con BDP tratados con surfactante

P2= 20% de pacientes con BDP tratados con budesonida + surfactante.

Diferencia entre P1 y P2 = 0.15

α = 0.05 (unilateral)

β =0.20

En base a lo anterior, y revisando tablas correspondientes se necesita una muestra por grupo de 121 pacientes. En el presente estudio, por ser un piloto, se estudió el 12% (15 pacientes) del tamaño de muestra total por grupo.

El procedimiento fue el siguiente: previa autorización y firma de consentimiento informado por la madre, se administró a todos los recién

nacidos prematuros con peso entre 750 - 1500g, edad gestacional ≤ 32 SDG, con datos clínicos y radiográficos compatibles con SDR surfactante o surfactante con budesonida.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de manera aleatoria, el grupo A (grupo tratado) se le administró 100mg (4ml) por cada kilogramo de peso de surfactante (Survanta) junto con 250mcgs por kilogramo de peso de budesonida (Pulmicort) y al grupo B (control) se le administró 100mg (4ml) por cada kilogramo de peso de surfactante (Survanta). Para la elección del tratamiento, el enfermero o residente de turno, tomó un sobre con un número de folio progresivo, abrió dicho sobre y administró el tratamiento A o el tratamiento B según lo indicó dicho sobre (previamente aleatorizado). Posterior a la administración del medicamento, se anotó en la hoja de nacimiento, en la esquina inferior derecha del anverso el número de folio obtenido, el cual fue registrado, y posteriormente se recabaron los datos en la hoja de recolección de datos. El (los) médico (os) tratante (s) no tuvieron conocimiento de cual de los dos tratamientos fue administrado. A todos los recién nacidos incluidos, se les dio seguimiento hasta su egreso (ya sea por mejoría o defunción).

Las variables se definieron de la siguiente manera: a) Variable independiente: tratamiento; b) Variables dependientes: presión inspiratoria pico, días de ventilación mecánica, días de estancia intrahospitalaria, presencia de displasia broncopulmonar, dosis de surfactante, motivo de egreso; c) Variables de confusión: esteroides prenatales, preeclampsia, diabetes, ruptura prematura de membranas, persistencia de conducto arterioso, neumonía; d) Variables demográficas: género, edad gestacional, peso, y calificación de Apgar.

VARIABLE INDEPENDIENTE

• TRATAMIENTO

Definición conceptual: **Tratamiento A** Budesonida + Surfactante. **Tratamiento B** Surfactante. **Budesonida:** glucocorticoide inhalado usado como antiinflamatorio de la vía aérea en neonatos. **Surfactante:** sustancia presente en los alvéolos, compuesta principalmente por fosfolípidos (en un 80%, el predominante es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)), lípidos neutrales (8%) y proteínas (12%). Su principal función es reducir la tensión superficial alveolar.

Definición operacional: Administración de tratamiento A o tratamiento B recién nacidos con SDR. (Lo anotado en el expediente)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Tratado (A) o control (B)

VARIABLES DEPENDIENTES

• PRESIÓN INSPIRATORIA PICO MÁXIMA

Definición conceptual: Es la presión necesaria para vencer tanto los elementos elásticos como resistivos del sistema toracopulmonar a la entrada de un volumen o flujo inspiratorio.

Definición operacional: Presión inspiratoria pico máxima registrada en las primeras 24hrs posteriores a iniciada la ventilación mecánica (Lo anotado en el expediente)

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta.

Unidad de medición: MmH₂O

• DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

Definición conceptual: Es una estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida.

Definición operacional: Días durante los cuales el paciente permanece conectado a un ventilador mecánico. (Lo anotado en el expediente clínico)

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición Numérica discreta

Unidad de medición: Días

• DÍAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA

Definición conceptual: Días durante los cuales se encuentra hospitalizado un paciente a la hora de llevar a cabo el censo.

Definición operacional: Tiempo transcurrido dentro del hospital por el paciente (lo anotado en el expediente clínico)

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición Numérica discreta.

Unidad de medición: Días.

• PRESENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Definición conceptual: Es la necesidad de oxígeno suplementario después de los 28 días de vida.

Definición operacional: Es la necesidad de oxígeno suplementario después de los 28 días de vida. (lo anotado en el expediente clínico)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Si o no.

• MOTIVO DE EGRESO HOSPITALARIO

Definición conceptual: Salida del establecimiento médico de un paciente internado, y se divide en: 1. Egreso de paciente vivo (finalización del período de internación por cura, mejoría, o inalteración de su estado. Incluye alta médica, retiro voluntario, otra situación que no sea defunción) 2. Egreso de paciente fallecido. (Finalización del período de internación por defunción)

Definición operacional: Motivo de egreso del paciente. (Lo referido en expediente clínico)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Paciente vivo o paciente fallecido.

• NÚMERO DE DOSIS DE SURFACTANTE

Definición conceptual: **Surfactante:** sustancia presente en los alvéolos, compuesta principalmente por fosfolípidos (80%, el predominante es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)), lípidos (8%) y proteínas (12%). Su principal función es reducir la tensión superficial alveolar. **Dosis:** es la cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrará.

Definición operacional: Número de dosis de surfactante, o surfactante + budesonida administradas al recién nacido. (Lo referido en expediente clínico)

Tipo de variable: Cuantitativa.

VARIABLES DE CONFUSIÓN

• ESTEROIDES PRENATALES

Definición conceptual: Es la administración de dexametasona o betametasona a la madre, a dosis convencionales, previa a la obtención de un producto de la gestación prematuro para la inducción de madurez pulmonar, y así disminuir la probabilidad de presentar SDR.

Definición operacional: Administración de 2 dosis de betametasona, o 4 dosis de dexametasona a dosis e intervalos convencionales (Lo referido en el expediente clínico)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Si o no.

• DIABETES MATERNA

Definición conceptual: conjunto de trastornos metabólicos, que afecta a diferentes órganos y tejidos, y se caracteriza por hiperglucemia. La causan varios trastornos, siendo el principal la baja producción de la hormona insulina.

Definición operacional: Presencia de diabetes mellitus tipo 1,2 o gestacional en la madre antes o durante el embarazo. (Lo anotado en el expediente)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Si o no.

• PREECLAMPSIA MATERNA

Definición conceptual: la aparición de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 del embarazo. Se suele acompañar de edemas pero no es necesaria la presencia de éstos para ser diagnosticada. Es una enfermedad característica y propia del embarazo. Puede complicarse evolucionando a una eclampsia, o puede manifestarse con el de Síndrome HELLP

Definición operacional: Presencia de preeclampsia leve, severa, síndrome de HELLP o eclampsia. (Lo anotado en el expediente)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Si o no.

• RUPTURA PREMATURA PROLONGADA DE MEMBRANAS.

Definición conceptual: Es la solución de continuidad espontánea de las membranas corioamnióticas, desde las 22 SDG hasta antes del inicio del trabajo de parto. Se considera prolongada cuando excede las 18hrs.

Definición operacional: Presencia de ruptura de membranas igual o mayor a 18hrs de evolución. (Lo anotado en el expediente)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Si o no.

• PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO

Definición conceptual: El conducto arterioso es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda, esencial en la vida fetal, cuando este permanece más allá de la vida fetal se habla de persistencia de conducto arterioso (más allá de 7 días).

Definición operacional: Diagnóstico mediante rastreo ultrasonográfico o por ecocardiograma (Lo referido en expediente clínico)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Si o no.

• NEUMONÍA NEONATAL

Definición conceptual: es la enfermedad del sistema respiratorio que consiste en la inflamación de los espacios alveolares, la cual ocurre en el periodo neonatal, la cual en la mayoría de los casos es de origen infeccioso.

Definición operacional: Diagnóstico clínico de neumonía intrauterina, neumonía asociada a ventilador, neumonía intrahospitalaria. (Lo referido en expediente clínico)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Si o no.

VARIBLES DEMOGRÁFICAS

• GÉNERO

Definición conceptual: Taxón específico en ciencias sociales que alude al conjunto de características diferenciadas que la sociedad asigna a hombres y mujeres.

Definición operacional: Lo anotado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Hombre o mujer.

• EDAD GESTACIONAL

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde la última regla hasta el momento de la medición (puede ser al nacimiento) de un embrión, feto o recién nacido.

Definición operacional: Es la edad del producto de la gestación al momento del nacimiento. (lo anotado en el expediente clínico)

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Semanas de gestación

• PESO AL NACER:

Definición conceptual: Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo

Definición operacional: Es la cantidad de gramos del producto de la gestación al momento del nacimiento (lo anotado en el expediente clínico)

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

Unidad de medición: Gramos.

• **VÍA DE NACIMIENTO:**

Definición conceptual: Expulsión de uno o más fetos y la placenta desde el interior de la cavidad uterina al exterior. Puede ser vía vaginal (parto) o vía abdominal. (Cesárea).

Definición operacional: Lo anotado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Parto o cesárea.

• **APGAR:**

Definición conceptual Prueba que se realiza al 1 y 5 minutos (y cada 5 minutos hasta los 20 minutos si la puntuación es inferior a siete). La puntuación al primer minuto evalúa el nivel de tolerancia del RN al proceso del nacimiento y su posible sufrimiento y la puntuación a los 5 minutos evalúa el nivel de adaptabilidad al medio ambiente y su capacidad de recuperación.

Definición operacional: Lo anotado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Numérica discreta.

Unidad de medición: De 0 a 10.

Escala de medición: Numérica discreta.

Unidad de medición: Dosis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

HIPÓTESIS NULA (H_0)

La administración temprana de budesonida usando surfactante como vehículo no tiene diferencia en la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacido prematuros.

HIPÓTESIS ALTERNA (H_1)

La administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacido prematuros.

Los resultados obtenidos se analizaron con el software SPSS IBM 20. Para los datos de variables cualitativas se utilizó estadística descriptiva como frecuencias y porcentajes, además se comparó la diferencia de proporciones entre los grupos utilizando el estadístico exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, y para comparar la diferencia de medias entre los grupos cuando la distribución fue normal se utilizó t de Student, y para comparar la diferencia de medias entre los grupos sin distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica de U-Mann Whitney.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue totalmente factible, ya que dentro del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 se contó con todas las herramientas y recursos necesarios, los cuales fueron financiados por el Instituto Mexicano del Seguro Social en el proceso inherente a la atención habitual de los derechohabientes.

Los autores de este proyecto consideramos que fue un estudio ético, ya que la finalidad del mismo fue poder contribuir con evidencia científica a demostrar que la administración de budesonida con surfactante endotraqueal disminuye la incidencia de DBP y sus complicaciones posteriores. Teniendo en cuenta que la DBP, es la primera causa de morbilidad respiratoria en el recién nacido pretérmino que sobrevive más allá de los 28 días de vida y que es un problema de salud pública de primera importancia, se intenta dar un gran paso hacia la prevención y disminución de la incidencia de la DBP. Los posibles efectos secundarios reportados en la literatura por la administración simultánea de surfactante + budesonida endotraqueales son de riesgo mínimo, y no pusieron en riesgo ni la vida ni la salud de los recién nacidos que recibieron dicho tratamiento, y los posibles beneficios superan en demasía a los posibles efectos secundarios.

Considerando que “todos los procedimientos” estuvieron de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, Investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Título Segundo, Capítulo III, De la Investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

Se presentó al Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Víctor Manuel Espinosa de los Reyes”, siendo aprobado y recibiendo el siguiente número de registro: R-2013-3504-26.

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD

De acuerdo al Reglamento General de Salud en materia de investigación para la salud, títulos primero al sexto y noveno. Norma técnica No.313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud. REGLAMENTO FEDERAL

Titulo 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

DECLARACION DE HELSINKI

Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con la última revisión en Seúl, Corea, octubre 2008. Principios éticos que tiene su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de junio a agosto de 2013, se incluyeron en el protocolo 30 recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión, y a quienes les fue administrado el tratamiento, 15 en el grupo tratado (budesonida + surfactante) y 15 en el grupo control (surfactante). Cabe mencionar que las características en ambos grupos son muy similares, no encontrándose ninguna diferencia significativa a favor de uno u otro grupo. (ver tabla 1)

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos por grupos.

CARACTERÍSTICAS	BUDESONIDA (n=15)	CONTROL (n=15)
Género, masculino/femenino	6/9 (40%/60%)	12/3 (80%/20%)
Vía de nacimiento, cesárea/parto	14/1 (93.3%/6.7%)	14/1 (93.3%/6.7%)
Peso, media, \pm DE, g	1104.6 \pm 249.2	1018.30 \pm 163.3
SDG, media, \pm DE, semanas	29.6 \pm 1.1	28 \pm 1.8
Esteroides prenatales	2 (13.3%)	6 (40%)
Calificación de Apgar 1'		
\leq 3	2 (13.3%)	3 (20%)
4-6	6 (40%)	7 (46.7%)
>6	7 (46.7%)	5 (33.3%)
Calificación de Apgar 5'		
4-6	---	3 (20%)
>6	15 (100%)	12 (80%)
Diabetes materna	1 (6.7%)	---
Preeclampsia	1 (6.7%)	2 (13.4%)
RPM \geq 18 hrs	4 (26.7%)	4 (26.7%)
PCA	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Neumonía	3 (20%)	5 (33.3%)
Dosis de surfactante, 1/2	12/3 (80%/20%)	2/3 (80%/20%)
DBP, si/no *	6/9 (40%/60%)	9/6 (60%/40%)
Dependencia O2, si/no/no DBP*	4/2/9 (26.7%/13.3%/60%)	9/0/6(60%/- /40%)
Egreso, mejoría/defunción	12/3 (80%/20%)	9/6 (60%/40%)
Sobrevida sin DBP	6 (40%)	1 (6.7%)
Días VMA, media, \pm DE, días	10.6 \pm 7.8	26.9 \pm 25.1
Días EIH, media, \pm DE, días	45.7 \pm 24.8	58.5 \pm 39.9
PIP max., media, \pm DE, cmH ₂ O	18.4 \pm 2.2	20.7 \pm 3.5

*No valorable, ya que 7 pacientes fallecieron antes de 28 días de vida. (2 grupo tratado, 5 grupo control)

De los 30 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se excluyeron 7 de ellos (2 grupo tratado, 5 grupo control) por fallecer antes del día 28 de vida. Se realizó el análisis estadístico de los pacientes fallecidos antes de alcanzar los 28 días de vida, buscando alguna asociación o sesgo entre grupos. Las características de dichos pacientes nuevamente fueron homogéneas (ver tabla 2)

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE FALLECIERON ANTES DE 28 DIAS DE VIDA

CARACTERÍSTICAS	BUDESONIDA (n=2)	CONTROL (n=5)
Género, masculino/femenino	2/0 (100%/0%)	4/1 (80%/20%)
Vía de nacimiento, cesárea/parto	1/1(50%/50%)	4/1 (80%/20%)
Peso, media, \pm DE, g	920.0 \pm 155.5	992.0 \pm 190.5
SDG, media, \pm DE, semanas	30.5 \pm 0.7	28.4 \pm 2.6
Esteroides prenatales	2 (100%)	1 (20%)
Calificación de Apgar 1'		
4-6	2(100%)	2(40%)
>6	2 (100%)	3 (60%)
Calificación de Apgar 5'		
>6	2(100%)	5(100%)
RPM \geq 18 hrs	2 (100%)	1 (20%)
Dosis de surfactante, 1/2	2/0 (100%/0%)	3/2 (60%/40%)
Días VMA, media, \pm DE, días	4.5 \pm 2.1	8.2 \pm 4.0
Días EIH, media, \pm DE, días	4.5 \pm 2.1	8.2 \pm 4.0
PIP max., media, \pm DE, cmH ₂ O	20.0 \pm 2.8	22.2 \pm 3.7

*Las variables que no se mencionan en esta tabla (en relación a la tabla 1) son características que no presentó ninguno de los 7 pacientes que se analizaron.

De los 30 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, finalmente se incluyeron en el estudio a 23 de ellos, 13 en el grupo tratado, y 10 en el grupo control, encontrándose los siguientes resultados estadísticamente significativos (grupo tratado vs grupo control): SDG 29.4 ± 1.1 vs 27.9 ± 1.3 p 0.01; presencia de DBP 46% vs 90% p 0.038, con un RR para DBP/budesonida de 0.095 (IC al 95%: 0.009-0.985); dependencia de O₂ de los niños con DBP 30.8% vs 90% p 0.04; días de VMA 11.6 ± 7.9 vs 36.3 ± 26.1 , p 0.016; días EIH 52 ± 19.7 v 83.7 ± 18.9 , p 0.001. Se resumen todos los resultados en la tabla 3.

Tabla 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE ALCANZARON LOS DE 28 DIAS DE VIDA.

CARACTERÍSTICAS	BUDESONIDA (n=13)	CONTROL (n=10)	P
Género, masculino/femenino	4/9 (30%/70%)	8/2 (80%/20%)	0.36 ^F
Vía de nacimiento, cesárea/parto	13/0(100%/0%)	10/0 (100%/0%)	N/A
Peso, media, \pm DE, g	1133.0 ± 252.7	1031.5 ± 157.4	1.181 ^T
SDG, media, \pm DE, semanas	29.4 ± 1.1	27.9 ± 1.3	0.01 ^T
Esteroides prenatales	2 (15.4%)	5 (50%)	0.169 ^F
Calificación de Apgar 1'			
<3	2 (15.4%)	3 (20%)	
4-6	6 (46.1%)	5 (50%)	0.483 ^U
>6	5 (38.4%)	2 (20%)	
Calificación de Apgar 5'			
4-6	---	3 (30%)	0.648 ^U
>6	13 (100%)	70 (70%)	
Diabetes materna	1 (7.7%)	---	1.00 ^F
Preeclampsia	1 (7.7%)	2 (20%)	0.560 ^F
RPM \geq 18 hrs	2 (15.4%)	3 (30%)	0.618 ^F
PCA	2 (15.4%)	2 (20%)	0.59 ^F
Neumonía	3 (22.1%)	5 (50%)	0.221 ^F
Dosis de surfactante, 1/2	10/3 (76.9%/23.1%)	9/1 (90%/10%)	0.604 ^F
DBP, si/no **	6/7 (46%/54%)	9/1 (90%/10%)	0.038 ^F
Dependencia O ₂ , si/no/no DBP	4/2/7 (30.8%/15.4%/53.8%)	9/0/1(90%/- /10%)	0.04 ^F
Egreso, mejoría/defunción	12/1 (92.3%/7.7%)	9/1 (90%/10%)	1.00 ^F
Sobrevida sin DBP	6 (46.4%)	1 (10%)	0.089 ^F
Días VMA, media, \pm DE, días	11.6 ± 7.9	36.3 ± 26.1	0.016 ^T
Días EIH, media, \pm DE, días	52.0 ± 19.7	83.7 ± 18.9	0.001 ^T
PIP max., media, \pm DE, cmH ₂ O	18.2 ± 2.1	20.0 ± 3.4	0.257 ^U

F: Estadístico exacto de Fisher. **U:** Prueba U de Mann-Whitney. **T:** t de Student. **N/A:** no valorable por no haber dos variables a comparar.

** El RR para DBP/budesonida es de 0.095 (IC al 95%: 0.009-0.985)

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que la administración temprana de budesonida usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros: (grupo tratado vs grupo control) 46% vs 90%, p 0.038, con un RR para DBP/budesonida de 0.095 (IC al 95%: 0.009-0.985). Además se observó que también disminuyó los días de ventilación mecánica: 11.6 ± 7.9 vs 36.3 ± 26.1 , p 0.016; los días de estancia intrahospitalaria: 52 ± 19.7 vs 83.7 ± 18.9 , p 0.001; y la dependencia de O_2 en los niños con DBP: 30.8% vs 90% p 0.04.

Todo lo anterior concluye lo que otros autores como Yeh et al, Chia-Feng Yang et al, Chen et al han reportado en la literatura: disminución en la incidencia de DBP en prematuros a quienes se les administró budesonida con surfactante endotraqueal.

En el caso de nuestro estudio, además, debemos tomar en cuenta la edad gestacional en los niños que sobrevivieron más de 28 días, ya que hay una significancia estadística a favor del grupo con budesonida, 29.4 ± 1.1 vs 27.9 ± 1.3 (p 0.01), lo cual podría justificar el mejor resultado en las otras variables hacia el grupo con budesonida. Esto sin embargo no se ve reflejado en el peso, ya que la media de los grupos (1133 ± 252.7 vs 1030.5 ± 157 , p 1.181) es similar y sin significancia estadística. Dado que se reporta una significancia estadística en la edad gestacional (mayor edad en el grupo con budesonida) esperaríamos una significancia estadística en el peso, a favor nuevamente del grupo tratado, pero esto no fue así, ya que los pesos fueron similares en ambos grupos.

Otro dato que llamó nuestra atención, es la elevada mortalidad: Fallecieron 9 recién nacidos del total de la muestra (que representan un 30%), y de estos, 7 antes de 28 días de vida.

Analizando por separado el grupo de éstos 7 niños, encontramos que el tiempo promedio de vida en el grupo tratado fue de 4.5 días, y en el grupo control de 8.2 días, y 5 niños (71%) solo recibieron una dosis de surfactante, sin tener algún

diagnóstico agregado que pudiera justificar la mala evolución a nivel ventilatorio (PCA o neumonía), y requiriendo una PIP con una media de 20 cmH₂O (grupo tratado) y 22.2cmH₂O (grupo control), mayor a lo reportado en los que sobrevivieron 28 días o más. Esto nos lleva a las siguientes preguntas: ¿Éstos recién nacidos requerían una segunda dosis de surfactante? ¿Se hubieran beneficiado de una segunda dosis de surfactante en caso de haberla recibido?

También es importante resaltar la alta incidencia de nacimientos vía cesárea: 93.3% (28/30) contra solo un 6.7% (2/30) vía vaginal, y en contraparte la baja administración de esteroides prenatales, de tan solo el 26.6%.

CONCLUSIONES

Concluimos que la administración temprana de budesonida usando surfactante como vehículo en recién nacidos prematuros es efectiva para disminuir el riesgo de DBP, para disminuir los días de estancia intrahospitalaria así como los días de ventilación mecánica. Estos resultados son alentadores, y coinciden con lo reportado por la literatura.

Este estudio sin embargo, debe ser tomado con reserva por dos motivos: 1. El tamaño de muestra es pequeño; y 2. Se reportó una significancia estadística a favor del grupo tratado respecto a la edad gestacional, y esto podría ser un sesgo importante: aunque también esperaríamos una significancia estadística similar en el peso (por la estrecha relación entre peso y edad gestacional) y esta no se dio.

Concluimos también, que en nuestra unidad hospitalaria sería importante revalorar la aplicación de una segunda dosis de surfactante en los recién nacidos prematuros con diagnóstico de SDR, ya que solo el 20% recibió una segunda dosis de surfactante (contrario a lo reportado en la literatura: 30-65% de recién nacidos con necesidad de una segunda dosis de surfactante; y a lo publicado en el consenso europeo de SDR de 2010, donde se concluye que los niños que reciben una segunda o tercera dosis de surfactante se benefician ampliamente, siempre y cuando ésta sea necesaria) Por lo tanto, al revalorar mejor la necesidad de una segunda dosis de surfactante, y administrarse (siempre que fuera necesario) nuestros recién nacidos podrían beneficiarse, dado la alta mortalidad y los largos periodos de ventilación mecánica asistida reportados en nuestro estudio.

Conociendo también la importancia de la adecuada administración de los esteroides prenatales, y sus efectos benéficos en la maduración fetal, (principalmente a nivel respiratorio) sería de suma importancia administrarlos a la mayor cantidad de madres posibles, ya que solo el 26.6% del total de niños incluidos en nuestro estudio tuvo el beneficio de dicho tratamiento.

Es necesario realizar estudios similares, con un tamaño de muestra mayor, pero como estudio piloto, los resultados obtenidos en nuestra investigación son alentadores, coincidiendo con lo reportado por otros autores: beneficios de la administración temprana de budesonida endotraqueal usando surfactante como vehículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Northway WH Jr, Rosan RD, Porter DY: Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276:357-368.
2. Tricia Lacy Gomella, M. D, Neonatología; 6ª edición; Mc Graw-Hill. 2010
3. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507.
4. Bancalari E, González A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. In: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic lung disease in early infancy*. New York: Marcel Dekker; 2000.p. 41-64.
5. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1333-1346.
6. Albertine KH, Jones GP, Starcher BC, et ál. Chronic lung injury in preterm lambs. Disordered respiratory tract development. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 945-958.
7. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 73-81.
8. Tschanz SA, Burri PH. Postnatal lung development and its impairment by glucocorticoids. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 16: 247-249.
9. Tschanz SA, Damke BM, Burri PH. Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biol Neonate* 1995; 68:229-245.
10. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109: 330-338.
11. Hentze TI, Hansen BM, Jonsbo F, Greisen G. Chronic lung disease in a cohort of children born before the 28th gestational week. Incidence and etiological factors. *Ugeskr Laeger*. 2006; 168: 2243-7.
12. Bancalari E, Claire N, Soskol. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8:63-71.

13. Pérez G, Barrio Gómez de Argüero MI, Luna C, et ál. Displasia broncopulmonar. Enfermedad pulmonar crónica. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. AEPED 2003; 3: 235-244.
14. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. Symposium: Neonatology II: Evidence and experience in neonatal medicine. Indian J Pediatr 2007; 74: 73-77.
15. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, et ál. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. Am J Obstet Gynecol 1998;179(6 Pt 1):1632-1639.
16. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Resp Crit Care Med. 2001;163:1723-9.
17. Northway WA, Moss RB, Carlisle KB. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. N Eng J Med.1990; 323:1793-9.
18. Corpus Escalante C. Raquel, Pérez-Guzmán Carlos y cols. La displasia broncopulmonar su tratamiento nutricional. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2008; 21 (3): 235-240.
19. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr 1979; 95: 819-823.
20. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins E. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. Pediatrics 1988; 82:527-532.
21. Lule Morales María Silvia, Guzmán Grenfell Alberto Martín y cols. La "nueva" displasia broncopulmonar. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2008; 21 (3): 221-234.
22. Sabogal Rosas Carlos E., Talmaciu Isaac. Displasia broncopulmonar (desde el punto de vista del neumólogo) Rev. peru. Pediatr 2008: 61 (3): 176-187.
23. Walsh MC, Wilson-Costello, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol.2003; 23:451-456.
24. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. Pediatrics 1987; 79:26-30.

25. Nievas FF, Chernick V: Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): update for the pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41:77-85.
26. Barrios R. Embriología y anatomía del parénquima pulmonar. En: Cano VF, Baltazares LE, Ibarra PC, editores. *Enfermedades del aparato respiratorio*. México: Méndez Editores; 2008.p. 13-36.
27. Lule MMS, Salcedo ChM, Rivas HCA, et ál. Malformaciones congénitas broncopulmonares. En: Cano VF, Baltazares LE, Ibarra PC, editores. *Enfermedades del aparato respiratorio*. México: Méndez Editores; 2008.p. 139-160.
28. Bhandari V, Gruen J. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:185-191.
29. Bhandari V, Gruen JR. The genomics of bronchopulmonary dysplasia *Neoreviews* 2007;8:e336-e344.
30. Morcillo F, Izquierdo I, López JA. Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. En: Cobos BN, González P-YE, editores. *Tratado de neumología infantil*. Madrid: Ergon; 2003 pp. 315-342.
31. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber, G. S. Maniscalco, W. M. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006; 30:171-178.
32. Tammela O, Koivisto M. Fluid restriction for preventing Bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improves the outcome of low birth weight infants. *Acta Paediatr* 1992; 81:207-212.
33. Gonzalez A, Sosenko, IR., Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J. Pediatr.* 1996; 128:470-478.
34. Sabogal C, Talmaciu I. Bronchopulmonary Dysplasia In: Panitch, Howard B. *Chronic Lung Disease of Infancy. Pediatric Pulmonology (The Requisites in Pediatrics)* 1st Edition. Philadelphia Elsevier Mosby 2005 p 60-75.
35. LeFlore J, Salhab WA, Broyles RS, Engle WD. Association of Antenatal and Postnatal Dexamethasone Exposure with Outcomes in Extremely Low Birth Weight Neonates. *Pediatrics* 2002; 110:275-279.
36. Olivares CIM, Guzmán GAM, Medina NR, Hicks GJJ. Especies reactivas del oxígeno (ERO). En: Hicks GJJ, editor. *Bioquímica*. México: McGraw Hill; 2002.p. 689-708.

37. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-1334.
38. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al, and ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30:51-61.
39. Adam EW, Harrison MC, Counsell SJ, et al. Increased lung water and tissue damage in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2004; 145:503-507.
40. Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, Jonson B. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:313-320.
41. Abman SH, Groothuis JR: Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia: Current issues. *Pediatr Clin North Am* 41:277-315.
42. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, Hibbs AM, Godinez RI, Godinez MH et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res.* 2004; 56:918-926.18.
43. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the postsurfactant era. *Biol Neonate.* 2005; 88:181-191.
44. Donn S, Sinha S. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease?. *Semin Neonatol.* 2003; 8:441-448
45. Gaynor E, Danoff S. The role of gentle ventilation in prevention of subglottic stenosis in the newborn. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 109:701-706.
46. John P. Cloherty, M. D. *Manuel de Cuidados Neonatales*; 7ed; 2012; Editorial Lippincott.
47. Augusto Sola. *Cuidados neonatales: Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo*; 3ed; 2011; Editorial Edimed.
48. Tsu F. Yeh, Hong C. Lin, Chien H. Chang, Tien S. Wu, Bai H. Su et al. Early Intratracheal Instillation of Budesonide Using Surfactant as a Vehicle to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Pilot Study *Pediatrics* 2008;121;e1310-1317
49. Huang T. Kuo, Tsu F. Yeh, Hong C. Lin, Chien H. Chang, et al. A Follow-Up Study Of Preterm Infants Given Budesonide Using Surfactant As A Vehicle

To Prevent Chronic Lung Disease In Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics* 2010;156; 4; 537-441

50. Chia Feng Yang, Mei-Jy Jeng, Wen-Jue Soong, et al. Acute Pathophysiological Effects of Intratracheal Installation of Budesonide and Exogenous Surfactant in a Neonatal Surfactant-depleted Piglet Model. *Pediatr Neonatol* 2012; 51 (4): 219-226.

51. Chia Feng Yang, Chih-Hsueh Lin, Shr-Yun Chiou, et al. Intratracheal Budesonide Supplementation in Addition to Surfactant Improves Pulmonary Outcome in Surfactant-Depleted Newborn Piglets. *Paedr Pulmonol.* 2013. 48: 151-159.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS




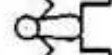































NOMBRE:

AFILIACIÓN:

NÚMERO DE FOLIO CORRESPONDIENTE AL TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO (CEGADO)		
GÉNERO (MASCULINO, FEMENINO)	(F / M)	
SEMANAS DE GESTACIÓN	SDG	
PESO AL NACER (GRAMOS)	GRS	
VÍA DE NACIMIENTO (PARTO / CESÁREA)	(P / C)	
APGAR 1'		
APGAR 5'		
ESTEROIDES ANTENATALES	(S / N)	
DIABETES MATERNA	(S / N)	
PREECLAMPSIA MATERNA	(S / N)	
RPM (\geq 18HRS)	(S / N)	
PIP MAXIMA 24HRS	(CMH20)	
DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA	(DÍAS)	
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	(DÍAS)	
PRESENCIA O NO DBP	(S / N)	
EGRESO CON O SIN OXÍGENO	(S / N)	
MOTIVO EGRESO (MEJORÍA, DEFUNCIÓN)	(M / D)	
PCA	(S / N)	
DOSIS DE SURFACTANTE	(1 / 2)	
NEUMONÍA	(S / N)	
SOBREVIDA SIN DBP	(S / N)	

ESCALA DE VALORACIÓN NUEVO BALLARD

Madurez neuromuscular

Puntuación	-1	0	1	2	3	4	5
Posición							
Ángulo antebrazo-mano (muñeca)	 >90°	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°	
Retroceso brazos		 180°	 140°-180°	 110°-140°	 90°-110°	 <90°	
Ángulo popliteo	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 <90°
Signo de la bufanda							
Talón-oreja							

Madurez física

Piel	Pegajosa, friable, transparente	Gelatinosa roja, translúcida	Suave, rosada; venas visibles	Descamación superficial y/o erupción; algunas venas	Agrietada, áreas pálidas; venas raras	Apergamada, agrietada; sin vasos	Curtida, arrugada, agrietada
Lanugo	Ausente	Escaso	Abundante	Fino	Áreas lampiñas	Generalmente lampiña	Puntuación de madurez
Superficie plantar	Talón-dedo 40-50 mm: -1 <40 mm: -2	>50 mm, sin surcos	Marcas rojas débiles	Sólo surco transversal anterior	Surcos 2/3 anteriores	Surcos en toda la planta	
Mamas	Imperceptibles	Apenas perceptibles	Areola plana, yema mamaria ausente	Areola granulada, yema 1-2 mm	Areola elevada, yema 3-4 mm	Areola bien formada, yema 5-10 mm	0 24 5 26 10 28
Ojos/ oídos	Fusión palpebral laxa, -1 firme: -2	Párpados abiertos; pabellón plano; se mantiene plegado	Pabellón ligeramente curvo; blando; se endereza lentamente	Pabellón curvo; enderezamiento suave pero activo	Formados y firmes, enderezamiento instantáneo	Cartilago grueso, oreja firme	15 30 20 32 25 34
Genitales (varón)	Escroto: plano, liso	Escroto vacío, arrugas suaves	Testículos en canal superior, arrugas escasas	Testículos descendentes, algunas arrugas	Testículos descendidos, arrugas evidentes	Testículos pendulos, arrugas profundas	30 36 35 38 40 40
Genitales (mujer)	Clitoris prominente, labios planos	Clitoris prominente, labios menores pequeños	Clitoris prominente, labios menores aumentados	Igual prominencia de labios mayores y menores	Labios mayores grandes, menores pequeños	Labios mayores cubriendo clitoris y menores	45 42 50 44

FIG. 256-1. Valoración de la edad gestacional. Nueva puntuación de Ballard. (Modificada de Ballard L, Khouri JC, Wedg K y cols.: «New Ballard score, expanded to include extremely premature infants». *The Journal of Pediatrics* 119(3):417-423, 1991. Utilizada con autorización de CV Mosby Company.)

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE PARA PARTICIPAR
EN EL ESTUDIO “ESTUDIO PILOTO: ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE
BUDESONIDE USANDO SURFACTANTE COMO VEHÍCULO PARA
PREVENIR DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS”**

Servicio de Recuperación Pediatría

57 24 59 00 Ext 23666

El objetivo del estudio al que ha sido invitado a participar es conocer si la administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo es útil para prevenir displasia broncopulmonar en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer. La supervivencia de los recién nacidos de muy bajo, y recién nacidos prematuros extremos, se mantiene en ascenso, debido al constante avance tecnológico e investigación. A pesar de estos avances la DBP es una de las mayores complicaciones de los niños prematuros, la incidencia global de la DBP ha permanecido igual o incluso ha aumentado. Esta enfermedad es la primera causa de morbilidad respiratoria en el recién nacido pretérmino que sobrevive más allá de los 28 días de vida y es un problema de salud pública.

Si se logra demostrar que la administración de budesonida con surfactante endotraqueal disminuye la incidencia de DBP y sus complicaciones posteriores, se estaría dando un gran paso hacia la prevención y disminución de la incidencia de DBP y con esto llevar a una mejor calidad de vida en un futuro cercano para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y necesidad de ventilación mecánica.

Usted ha sido invitada a participar en el estudio debido a que su recién nacido cumple los criterios de inclusión de nuestro estudio: recién nacido pretérmino con peso $\leq 1500g$ y $\leq 32SDG$ con necesidad de fase III de ventilación y radiografía de tórax compatible con SDR. Su participación en el estudio consiste, al aceptarlo, en la administración aleatoria (según sea el grupo) de surfactante (en el grupo control) y surfactante + budesonida (grupo tratado). Al grupo control se le administrará 100mg (4ml) por cada kilogramo de peso de surfactante (Survanta), y al grupo tratado se le administrará 100mg (4ml) por cada kilogramo de peso de surfactante (Survanta) junto con 250mcgs por kilogramo de peso de budesonida (Pulmicort). En caso de que a su recién nacido, de manera aleatoria, se le administre

surfactante + budesonida, es nuestra obligación informarle, que en múltiples estudios realizados y reportados por la literatura médica, no hay ningún efecto secundario importante, y que al mezclarse, no se alteran las propiedades fisicoquímicas del surfactante. El estudio en cambio, nos aportará información nueva e importante sobre la eficacia de la budesonida + surfactante para disminuir la incidencia de la BDP, la severidad de la misma (en caso de presentarse). Todo lo anterior de suma importancia, al ser la DBP la principal complicación respiratoria en prematuros de muy bajo peso que sobreviven más allá de 28 días y que requirieron oxígeno. Es nuestra responsabilidad y obligación informarle de los resultados, aclararle sus dudas, mantener una vigilancia adecuada de su salud y la de su hijo durante la realización de las pruebas y mantener la confidencialidad de los resultados. Usted es libre de rehusar participar en el estudio, sin que por ello se modifique su atención en el hospital.

En la parte superior de esta forma usted encontrará los nombres y teléfonos de los investigadores responsables del estudio, con quienes podrá ponerse en contacto en caso de molestias o dudas.

Los datos obtenidos de su persona son absolutamente confidenciales, no pueden ser utilizados con otro fin. Usted será informado de cualquier hallazgo obtenido en esta investigación.



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION
EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA**

Lugar y fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número _____

El objetivo del estudio es _____

Se me explicado que mi participación consistirá en _____

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias o beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridad es de que no se me identificará en la presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia de mi representado (a) en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable

Números telefónicos a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio

57 24 59 00 Ext 23666

Testigos



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3
"DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

ESTUDIO PILOTO: ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE BUDESONIDA
USANDO SURFACTANTE COMO VEHÍCULO PARA DISMINUIR LA
INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN
NACIDOS PREMATUROS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE RAMA DE
NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. JOSÉ LUIS ZACARÍAS MACÍAS

ASESOR

DRA. LUISA SÁNCHEZ GARCÍA



MÉXICO D.F.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

