



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

"EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOTRAQUEAL DE
BUDESONIDA COMBINADA CON SURFACTANTE VS
SURFACTANTE PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE
DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS".

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE RAMA DE

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. ARIADNA BETZABÉ DE LA GARZA LÓPEZ

ASESORES
DRA. LUISA SÁNCHEZ GARCÍA
DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO



MÉXICO, DF.

JULIO 2014





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.



"2014, Año de Octavio Paz"

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 15/05/2014

DR.(A). LUISA SÁNCHEZ GARCÍA

PRESENTE

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

"EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOTRAQUEAL DE BUDESONIDA COMBINADA CON SURFACTANTE VS SURFACTANTE PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS".

que 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-2014-3504-27

ATENTAMENTE

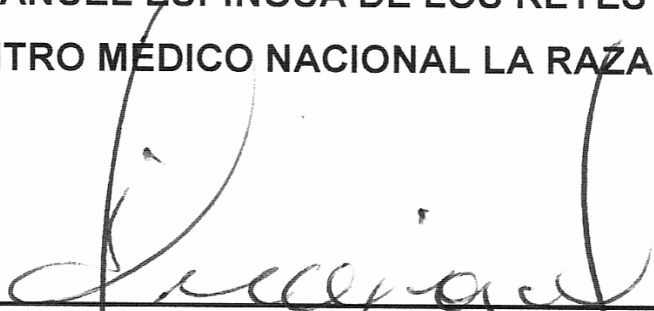
DR.(A). GILBERTO TENA ALAVEZ

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 GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3
"DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



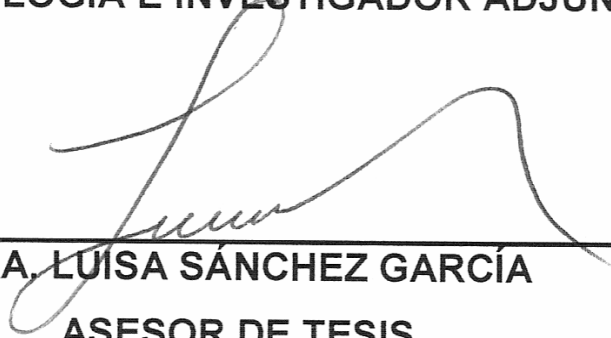
DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN EN SALUD



DRA. MARÍA GUADALUPE VELOZ MARTÍNEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN EN
SALUD



DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA E INVESTIGADOR ADJUNTO



DRA. LUISA SÁNCHEZ GARCÍA
ASESOR DE TESIS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA

DEDICATORIA

A mis pequeños pacientes

“Para los niños trabajamos, porque ellos son los que saben querer,
porque ellos son la esperanza del mundo”.

José Martí

AGRADECIMIENTOS

“Bienaventurado el hombre que halla la sabiduría
y que obtiene la inteligencia;
porque su ganancia es mejor que la ganancia de la plata,
y sus frutos más que el oro fino.
Más preciosa es que las piedras preciosas,
y todo lo que puedas desear, no se puede comparar a ella.
Largura de días está en su mano derecha,
en su izquierda, riquezas y honra.
Sus caminos son caminos deleitosos,
y todas sus veredas paz.
Ella es árbol de vida para los que de ella echan mano,
y bienaventurados son los que la retienen”.

Proverbios 3:13-18

A Dios.

A mis padres Julia y Andrés.

A mi hermana Andrea Zaret.

A mi abuelita Arcadia, tíos y primos.

A mis maestros, grandes médicos.

A mis compañeros y amigos.

Gracias.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL.

Nombre: Luisa Sánchez García

Categoría: Jefe de la División De Pediatría.

Adscripción: Hospital de Gineco-obstetricia 3, C.M.N. "La Raza".

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

Teléfono: 57 24 59 00 Ext: 23744.

INVESTIGADOR ADJUNTO.

Nombre: Leonardo Cruz Reynoso.

Categoría: Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Adscripción: Hospital de Gineco-obstetricia 3, C.M.N. "La Raza".

Correo electrónico: leonardo.cruz@imss.gob.mx y drleonardocruz@yahoo.com.mx

Teléfono: 57 24 59 00 Ext: 23744.

INVESTIGADOR ASOCIADO.

Nombre: Ariadna Betzabé de la Garza López.

Categoría: Médico Residente de 2º año de Neonatología.

Adscripción: Hospital de Gineco-obstetricia 3, C.M.N. "La Raza".

Correo electrónico: betzary@hotmail.com

Teléfono: 22 27 12 74 79

Dirección: Avenida Vallejo, esquina Antonio Valeriano s/n, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, México, D.F.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	6
2. ANTECEDENTES.....	8
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	23
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
5. OBJETIVOS.....	25
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	25
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
6. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	26
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
8. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.....	32
9. RESULTADOS.....	34
10. DISCUSIÓN.....	44
11. CONCLUSIÓN.....	47
12. BIBLIOGRAFÍA.....	48
13. ANEXOS.....	54

1. RESUMEN

TÍTULO. Eficacia de la administración endotraqueal de budesonida combinada con surfactante vs surfactante para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

INTRODUCCIÓN. La displasia broncopulmonar (DBP) se desarrolla por el nacimiento prematuro, que interrumpe la embriología del parénquima pulmonar normal. Aunque la incidencia de DBP en niños mayores de 1500g ha disminuido, la incidencia global se mantiene igual, debido al incremento en la supervivencia de los prematuros de muy bajo peso. 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 es un problema de salud pública.

OBJETIVO. Conocer la eficacia de la administración temprana de budesonida combinada con surfactante para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

MATERIAL Y MÉTODOS. 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, DF, en el periodo comprendido del 1° de julio 2013 al 31 de mayo del 2014. Se incluyeron recién nacidos con peso de 750 a 1500 gramos, ≤ 32 SDG, con datos clínicos y radiografía de tórax compatible con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), cuyos padres autorizaron su inclusión en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado. Se excluyeron recién nacidos con malformaciones congénitas mayores o sospecha de cromosomopatías. Los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo A (tratado) se administraron 100 mg/kg de surfactante (Survanta) junto con 0.25 mg/kg de budesonida (Pulmicort) y al grupo B (control) se le administro 100 mg/kg de surfactante (Survanta). Las variables utilizadas fueron: a) variable independiente: tratamiento, b) variables dependientes: presión inspiratoria pico (PIP), días de estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), días de estancia hospitalaria (EIH), días de ventilación mecánica (VMA), días de uso de O₂, presencia de DBP, motivo del egreso, se calculó el tamaño de la muestra por grupo para comparar dos proporciones. El análisis incluyo

estadística descriptiva y de asociación con X², prueba estadística de Fisher, U-Mann Whitney y prueba de Mantel-Haenszel, además se calculó el RR con IC del 95%.

RESULTADOS. Se incluyeron un total de 245 RNPT, 122 en el grupo A (budesonida + surfactante) y 123 en el grupo B (surfactante), se eliminaron 6 pacientes por trasladarse a otro hospital, quedando 239 RNPT, 119 en el grupo A y 120 en el grupo B, el total que presentó muerte o DBP fue 79 (66 %) en el grupo A siendo mayor en el grupo B 100 (83%), $p=0.003$, con un riesgo incrementado de muerte y DBP/Surfactante, RR 2.53 (IC 95% 1.37-4.67). 191 RNPT sobrevivieron el periodo neonatal (≥ 28 días) 100 (52%) vs 91 (48%) encontrando en ellos ausencia de displasia broncopulmonar 40% vs 22%, $p=0.007$ con disminución del riesgo con RR DBP/Budesonida 0.42 (IC 95% 0.23-0.79), supervivencia sin displasia 40% vs 22%, $p=0.007$, el riesgo de no sobrevivir o presentar displasia incrementa en el grupo B con RR 2.3 (IC 95% 1.2-4.4), uso de O₂ a las 36 SDG 48% vs 66%, $p=0.01$, disminuye el riesgo de necesidad de O₂ a las 36 SDG empleando budesonida con RR 0.47 (IC 95% 0.26-0.85), egreso a su domicilio con O₂ 23% vs 40%, RR Egreso a domicilio con O₂/Budesonida 0.45 (IC 95% 0.24-0.85).

CONCLUSIÓN: La administración de budesonida disminuye el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar, el riesgo de muerte/displasia, la necesidad de O₂ a las 36 SDG y el empleo de O₂ domiciliario.

2. ANTECEDENTES

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) 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 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 mycoplasma 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 VM 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 <1,000g) 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 1,250g, 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 1,000g es de 34%, y en aquéllos con un peso entre 1,001 y 1,200g es de 15%; mientras que solamente el 7% desarrollan DBP cuando al nacer, el peso es de 1,201 a 1,500g.^{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 vida¹⁸ y es un problema de salud pública de primera importancia.^{8, 9, 10}

DEFINICIÓN

Northway et al, 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.¹

En el 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 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 fue uniformar la clasificación de severidad de la DBP. 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 posnatal¹⁹ o aquella de llamar DBP sólo a los infantes que persisten con requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual²⁰ están quedando ya en desuso y deben evitarse porque originan confusión.

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 1,251-1,500g. Se estima que alrededor de un 30% de los bebés prematuros con un peso al nacer <1,000g tienen DBP²². 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. 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 hay variaciones de sexo, raza, entre otras, se reporta 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

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: embrionaria (7 semanas), pseudoglandular (7-16 semanas), canalicular (16-26 semanas), sacular (26-26 semanas) alveolar (36- 41 semanas).¹⁵

En el recién nacido (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 llevarán 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 antes de 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}

PATOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO

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. 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}

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 incrementa a menor edad gestacional. 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}

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}

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}

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.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

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 posnatal 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

Toxicidad por oxígeno y ventilación mecánica.

Biotrauma y antioxidantes. Los radicales libres de O_2 y las especies reactivas de oxígeno (ERO), dan como resultado 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 dextrorribonucleico (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 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.

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.^{37,38}

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.³⁹

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.⁴⁰

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.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}

CUADRO CLÍNICO

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

Exploración física. El empeoramiento de la función respiratoria con taquipnea, tiraje, retracciones. Puede observarse espiración prolongada y sibilancias.

Estudios de laboratorio. En la gasometría suele observarse hipoxemia con retención de CO₂, con pH conservado por el componente metabólico, niveles elevados de bicarbonato sérico secundario a la retención crónica de CO₂, e hiponatremia, hipopotasemia o hipocloremia, secundarias a la administración crónica de diuréticos.

Estudios de gabinete. En la radiografía de tórax pueden 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.

Otros estudios. Es obligada la evaluación cardíaca para excluir las causas no pulmonares de la insuficiencia respiratoria. Debe 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}

TRATAMIENTO

MANEJO HOSPITALARIO

VENTILACIÓN MECÁNICA. 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 (PaCO₂) >55mmHg, con un pH >7.25, y mantenemos una saturación de oxígeno (SaO₂) del 90-

95%, y una presión arterial de oxígeno (PaO₂) de 60-80mmHg. En pacientes crónicos se debe ajustar para mantener una PaCO₂ <65mmHg, y no se inicia el destete respiratorio hasta que se establece un patrón de aumento de peso estable.

OXIGENOTERAPIA. Se suministra oxígeno (O₂) suplementario para mantener una PaO₂ >55mmHg en cualquier momento y en general la SatO₂ debe mantenerse entre 90-95%. La concentración de O₂ se disminuirá gradualmente según lo tolera el paciente. El O₂ se suspenderá cuando el paciente mantenga SatO₂ >90% durante la alimentación, el sueño y los periodos de actividad física.

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.

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

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

FARMACOS. 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).

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. La furosemida se administra de 0.5-2mg/kg/día una o dos veces al día. La clorotiazida es una alternativa a la furosemida a dosis de 2-4mg/kg/día fraccionado en dos dosis. La espironolactona es mucho menos efectiva, y se usa ocasionalmente a dosis de 1-3mg/kg/día en una sola dosis.^{46,47}

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, el bromuro de ipratropio incrementa la distensibilidad dinámica y disminuye la resistencia respiratoria. La administración combinada o simultánea con un β -agonista puede sinergizar el efecto, aunque no hay suficientes estudios en prematuros.

No se recomienda la administración generalizada de corticoides posnatales, y se reservan solo para aquellos neonatos con insuficiencia respiratoria progresiva resistente a todos los demás tratamientos.

El cromoglicato se utiliza en neonatos 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).

El óxido nítrico inhalado está actualmente en investigación.

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.

NUTRICIÓN: En la DPB el índice metabólico y el gasto energético son mayores, a la vez que la ingesta de calorías es insuficiente. 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 30 kcal/oz y 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.

MANEJO AMBULATORIO

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.

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.

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)

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.

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}

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 anormalidades 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 otro 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}

NUEVAS INVESTIGACIONES TERAPÉUTICAS.

BUDESONIDA Y SURFACTANTE ENDOTRAQUEALES. En el 2008, Tsu Y et al, 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 fueron extubados en la

primera o segunda semana de vida, 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 et al, posteriormente dieron seguimiento a los niños sobrevivientes del protocolo anterior, encontrando los siguientes resultados: en los niños en que se administró budesonida + 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 et al, 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 et al., en el 2013 indujeron en cerditos recién nacidos el SDR, dividiéndolos 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 cerditos con SDR a quienes se les administró surfactante + budesonida tuvieron mejores resultados pulmonares en las primeras 24hrs de vida.⁵¹

En el 2013 se realizó en el Hospital de Ginecobstetricia No. 3, CMN La Raza el estudio piloto: Administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros, en un total de 30 pacientes, encontrando que la

administración de budesonida con surfactante endotraqueal disminuyó la 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; y la presencia de DBP 46% vs 90% p 0.038, con un RR de 0.095 (IC al 95%: 0.009-0.985).⁵²

3. 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 y de investigación. A pesar de esto la DBP es una de las mayores complicaciones de los niños prematuros y 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.

Considerando que en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 existe una alta incidencia de recién nacidos que cursan con SDR y alto riesgo de DBP, si logramos demostrar que la administración endotraqueal de budesonida con surfactante endotraqueal disminuye la incidencia de DBP y sus complicaciones posteriores, daremos un gran paso hacia la prevención y disminución de la incidencia de esta enfermedad y con esto se otorgara una mejor calidad de vida en un futuro cercano a los recién nacidos de muy bajo peso al nacer con SDR.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La administración endotraqueal de budesonida combinada con surfactante disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si la administración endotraqueal de budesonida combinada con surfactante disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer si la administración endotraqueal de budesonida combinada con surfactante disminuye la mortalidad en recién nacidos prematuros.
- Determinar si la administración endotraqueal de budesonida combinada con surfactante disminuye los días de estancia intrahospitalaria en recién nacidos prematuros.
- Determinar si la administración endotraqueal de budesonida combinada con surfactante disminuye los días de estancia en UCIN en recién nacidos prematuros.
- Determinar si la administración endotraqueal de budesonida combinada con surfactante disminuye los días de ventilación mecánica en recién nacidos prematuros.

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPOTESIS NULA (Ho).

La administración endotraqueal de budesonida combinada con surfactante no disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

HIPOTESIS ALTERNA (Hi).

La administración endotraqueal de budesonida combinada con surfactante disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, homodémico, doble ciego, aleatorizado, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional “La Raza”, México, D.F., de junio del 2013 a mayo del 2014.

Los pacientes estudiados fueron recién nacidos pretérmino (RNPT) con peso entre 750 - 1500 gramos y edad gestacional ≤ 32 SDG, con datos clínicos y radiográficos compatibles con SDR, cuyos padres aceptaron su participación mediante la firma de un consentimiento informado, se excluyeron RNPT con malformaciones congénita mayores y con conocimiento o sospecha de cromosomopatía incompatible con la vida. Se eliminaron RNPT que fueron trasladados a otra unidad.

Se calculó el tamaño de la muestra por grupo para comparar dos proporciones, en donde: En base a la bibliografía, consideramos la presencia de DBP en el 35% los RNPT con peso de 750g a 1500g y ≤ 32 SDG con datos clínicos y radiografía de tórax compatible con SDR a quienes se les administró surfactante, esperando la presencia de DBP del 20% en recién nacidos pretérmino con peso de 750g a 1500g y ≤ 32 SDG con datos clínicos y radiografía de tórax compatible con SDR 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 necesitaron una muestra por grupo = 121.

Procedimiento. Previa autorización y firma de consentimiento informado por los padres, se administró a todos los RNPT con peso entre 750 - 1500g, edad gestacional ≤ 32 SDG, con datos clínicos y radiográficos compatibles con SDR

surfactante o surfactante con budesonida. Los pacientes se dividieron en dos grupos de manera aleatoria, al grupo A (grupo tratado) se le administró 100mg por cada kilogramo de peso de surfactante (Survanta suspensión intratraqueal, Abbott, 25 mg/ml) junto con 0.25 mg por kilogramo de peso de budesonida (Pulmicort suspensión para nebulizar, AstraZeneca, 0.125 mg/ml) y al grupo B (control) se le administró 100mg por cada kilogramo de peso de surfactante (Survanta suspensión intratraqueal, Abbott, 25mg/ml). Para la elección del tratamiento, el enfermero o residente de turno, tomó un sobre con un número de folio progresivo y administró el tratamiento A o el tratamiento B según lo indicado en el sobre (previamente aleatorizado). Posterior a la administración del medicamento, se registró el número de folio obtenido en la hoja de nacimiento y posteriormente se recabaron los datos en la hoja de recolección de datos. El (los) médico (os) tratante (s) no tuvieron conocimiento de cuál 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).

La variable independiente se definió como:

Tratamiento. Tratamiento A Budesonida + Surfactante. Tratamiento B Surfactante. La budesonida es un glucocorticoide inhalado usado como antiinflamatorio de la vía aérea en neonatos. El surfactante es una sustancia presente en los alvéolos, compuesta principalmente por fosfolípidos (en un 80%, el predominante es la dipalmitoilfosfatidilcolina), lípidos neutrales (8%) y proteínas (12%), su principal función es reducir la tensión superficial alveolar. Se obtuvo lo anotado en el expediente clínico.

Las variables dependientes se definieron de la siguiente forma:

1. Displasia broncopulmonar. Necesidad de oxígeno suplementario después de los 28 días de vida y su clasificación de acuerdo a los criterios de la NICHD, obtenido del expediente clínico.
2. Días de ventilación mecánica. Días durante los cuales el paciente permanece conectado a un ventilador mecánico, obtenido del expediente clínico.

3. Días de estancia intrahospitalaria. Días durante los cuales se encuentra hospitalizado un paciente a la hora de llevar a cabo el censo, obtenido del expediente clínico.
4. Días de estancia en UCIN. Días durante los cuales se encuentra hospitalizado un paciente en la unidad de terapia intensiva neonatal a la hora de llevar a cabo el censo, obtenido del expediente clínico.
5. Días de uso de oxígeno. Días durante los cuales un paciente requiere uso de oxígeno suplementario a la hora de llevar a cabo el censo, obtenido del expediente clínico.
6. Motivo de egreso hospitalario. 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), obtenido del expediente clínico.

Las variables de confusión fueron:

1. Esteroides prenatales: Administración de 2 dosis de betametasona, o 4 dosis de dexametasona a dosis e intervalos 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, obtenido del expediente clínico.
2. Preeclampsia materna. 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, obtenido del expediente clínico.
3. Ruptura prematura prolongada de membranas. 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, obtenido del expediente clínico.
4. Persistencia de conducto arterioso. 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). Diagnóstico mediante rastreo ultrasonográfico o por ecocardiograma, obtenido del expediente clínico.

5. Neumonía neonatal. 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. Diagnóstico clínico de neumonía intrauterina, neumonía asociada a ventilador, neumonía intrahospitalaria, obtenido del expediente clínico.
6. Depresión neonatal. Apgar ≤ 6 a los 5 min de vida, con evolución neurológica normal, obtenido del expediente clínico.
7. Hemorragia intraventricular. Hemorragia intracraneana más común en los RNPT, se origina de la matriz germinal. Los estudios ultrasonográficos la clasifica de acuerdo a Papile en cuatro grupos: Grado I: Hemorragia de la matriz germinal, sin o mínima hemorragia intraventricular. Grado II: Hemorragia intraventricular, que 10 a 50 % del ventrículo Grado III: Hemorragia intraventricular es mayor del 50 % y el ventrículo lateral dilatado. Grado IV: Lo anterior más hemorragia intraparenquimatosa, obtenido del expediente clínico.
8. Retinopatía del prematuro. Es una retinopatía proliferativa periférica, debido a falta de maduración de la vascularización de la retina, tiene una etiología multifactorial, siendo la prematurez su principal factor de riesgo. Se clasifica de acuerdo al Comité Internacional para la Clasificación de la Retinopatía del Prematuro en 5 grados, obtenido del expediente clínico.
9. Enterocolitis necrotizante. Enfermedad grave, que afecta principalmente a recién nacidos prematuros, se presenta como síndrome gastrointestinal y sistémico que comprende síntomas variados y variables, como distensión e hipersensibilidad abdominal, sangre en heces, intolerancia a los alimentos, apnea, letargia, acidosis, sepsis y choque. Basado en los criterios de Bell se clasifica en 3 estadios de acuerdo a su gravedad, obtenido del expediente clínico.

Las variables demográficas fueron las siguientes:

1. Género. Taxón específico en ciencias sociales que alude al conjunto de características diferenciadas que la sociedad asigna a hombres y mujeres, obtenido del expediente clínico.
2. Edad Gestacional. Tiempo transcurrido desde la última regla hasta el momento de la medición (puede ser al nacimiento) de un embrión, feto o recién nacido, obtenido del expediente clínico.
3. Peso al nacer: Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo. Es la cantidad de gramos del producto de la gestación al momento del nacimiento, obtenido del expediente clínico.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics 20. Para los datos de variables cualitativas se utilizó estadística descriptiva como frecuencias y porcentajes, además se compararon las diferencias de proporciones entre los grupos con Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas que presentaron distribución simétrica 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-Student. Las variables cuantitativas con distribución anormal, se analizaron con la prueba no paramétrica de U-Mann Whitney. Al comparar diferencias entre tres o más variables se utilizó la prueba de Mantel-Haenszel. Además se calculó el RR con IC del 95%.

8. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue factible, ya que dentro del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 se contó con los pacientes y todas las herramientas y recursos necesarios 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 contribuir con evidencia científica en 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, intentamos dando un gran paso hacia la prevención y disminución de la incidencia de 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 el 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.

El estudio estuvo sujeto a la aprobación por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, con dictamen de AUTORIZADO y número de registro institucional R-2014-3504-27.

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD

De acuerdo con la Ley 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. Título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

DECLARACIÓN DE HELSINKI

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

9. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de junio 2013 a mayo 2014, se incluyeron un total de 245 RNPT que cumplieron con los criterios de inclusión, 122 en el grupo A (budesonida + surfactante) y 123 en el grupo B (surfactante). Se eliminaron 6 pacientes por trasladarse a otro hospital, 3 del grupo tratado (1 con diagnóstico tardío de conexión anómala de venas pulmonares, 1 hidrocefalia congénita y 1 ECN IIIB) y 3 del grupo control (2 con malformación intestinal diagnosticada a las 24 horas de vida y 1 ECN IIIB), quedando un total de 239 RNPT, 119 en el grupo A y 120 en el grupo B.

El total que presento muerte o DBP fue 79 (66 %) en el grupo A siendo mayor en el grupo B 100 (83%), $p=0.003$, con un riesgo incrementado de muerte y DBP/Surfactante, RR 2.53 (IC 95% 1.37-4.67). El egreso por defunción fue mayor en el grupo B 35 (29%) vs 23 (19%) en el grupo A, $p=0.07$, aunque sin diferencia estadísticamente significativa.

De los 239 RNPT fallecieron antes de los 28 días de vida, 19 (16%) del grupo A y 29 (24%) del grupo B, los cuales fueron excluidos al no contar con la edad en días necesaria para el diagnóstico de DBP, a continuación se presentan las características de ambos grupos, encontrando solo diferencias en cuanto a la presencia de PCA siendo mayor en el grupo A, $p=0.04$ y menor PIP con $p=0.02$. (Tabla 1)

Tabla 1. Características de los pacientes que fallecieron antes de los 28 día de vida por grupo

n = 48	Grupo A (n =19)	Grupo B (n = 29)	P
Sexo (femenino/masculino)	2/17 (11/89%)	8/21(28/72%)	0.27 ^F
SDG, media \pm DE (semanas)	29 \pm 2	28 \pm 2	0.18 ^U
SDG (< 30 SDG/>30SDG)	14/5 (74/26%)	26/3 (90/10%)	0.23 ^F
Peso al nacer, media \pm DE (gr)	981.5 \pm 220.1	957.0 \pm 197.8	0.74 ^U
Peso al nacer (750-999gr/1000-1249gr/1249-1500)	10/6/3 (52/32/16%)	16/9/4 (55/31/14%)	0.97 ^X
Vía de nacimiento (parto/cesárea)	2/17 (10/90%)	5/24 (17/83%)	0.68 ^F
Depresión neonatal	1 (5%)	5 (17%)	0.22 ^F
Esteroides prenatales	4 (21%)	7 (24%)	1 ^F
Preeclampsia materna	5 (26%)	9 (31%)	0.72 ^X
RPM \geq 18 hrs	6 (32%)	8 (29%)	0.76 ^X
Dosis de surfactante (1/2)	5/14 (26/74%)	5/24 (17/83%)	0.5 ^X
Tipo de administración (Profiláctico/Rescate)	12/7 (63/37%)	21/8 (72/28%)	0.49 ^X
PCA	6 (32%)	2 (7%)	0.04 ^F
Neumonía	5 (26%)	5 (17%)	0.48 ^F
HIV, grados (I-II/III-IV)	9/10 (47/53%)	21/8 (72/28%)	0.08 ^X
ECN	2 (10%)	6 (21%)	0.45 ^X
Días VMA, media \pm DE, días	6.5 \pm 6.2	6.7 \pm 5.1	0.66 ^U
Días EIH, media \pm DE, días	7.6 \pm 6.8	7.5 \pm 6.5	0.95 ^U
Días UCIN, media \pm DE, días	7.6 \pm 6.8	7.4 \pm 5.0	0.92 ^U
PIP máx, media \pm DE, cmH2O	18.1 \pm 3.0	22.0 \pm 5.9	0.02 ^U

X: Chi-cuadrada, F: Prueba exacta de Fisher, U: Prueba U de Mann-Whitney

* p < 0.05 estadísticamente significativa.

Las causas de defunción se muestran a continuación, en donde observamos que la mayoría de las causas pulmonares correspondieron al grupo B. (Tabla 2)

Tabla 2. Causas de defunción

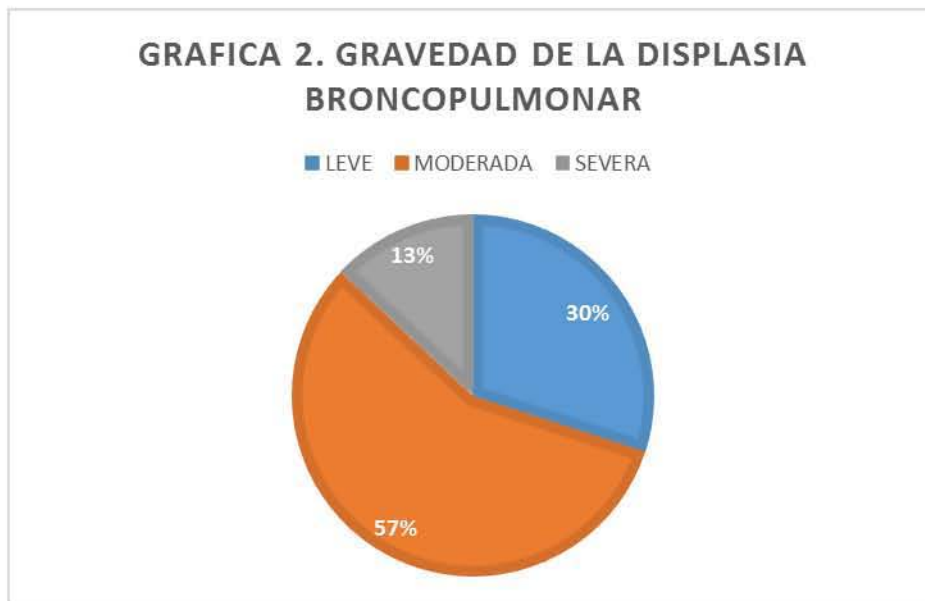
	GRUPO A	GRUPO B
PULMONARES:		
NEUMOTORAX	1	4
HEMORRAGIA PULMONAR	0	2
HIPERTENSION PULMONAR	0	1
SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA	1	3
TOTAL	2	10
OTRAS:		
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE III B	1	5
HEMORRAGÍA INTRAVENTRICULAR CATASTRÓFICA	8	6
CHOQUE SÉPTICO	6	11
CHOQUE CARDIOGÉNICO	5	3
SÍNDROME DE TRANSFUSIÓN FETO-FETO	1	0
TOTAL	21	25
TOTAL GLOBAL	23	35

191 RNPT sobrevivieron el periodo neonatal (≥ 28 días), con una edad gestacional media de 29 ± 2 SDG y peso al nacer $1,157.7 \pm 217.7$ gr, media de DEIH 57.9 ± 21.6 , de estancia en UCIN 26.4 ± 18.1 , de uso de O2 suplementario 36.5 ± 19.0 , sobrevivió sin DBP el 31% de los RN y se diagnosticó DBP en el 69%, falleció solo el 5.2% de los pacientes, necesidad de uso de O2 a las 36 SDG en el 44%. Es importante resaltar que solo el 39% de los recién nacidos tuvieron antecedente de administración de esteroides prenatales. (Tabla 3)

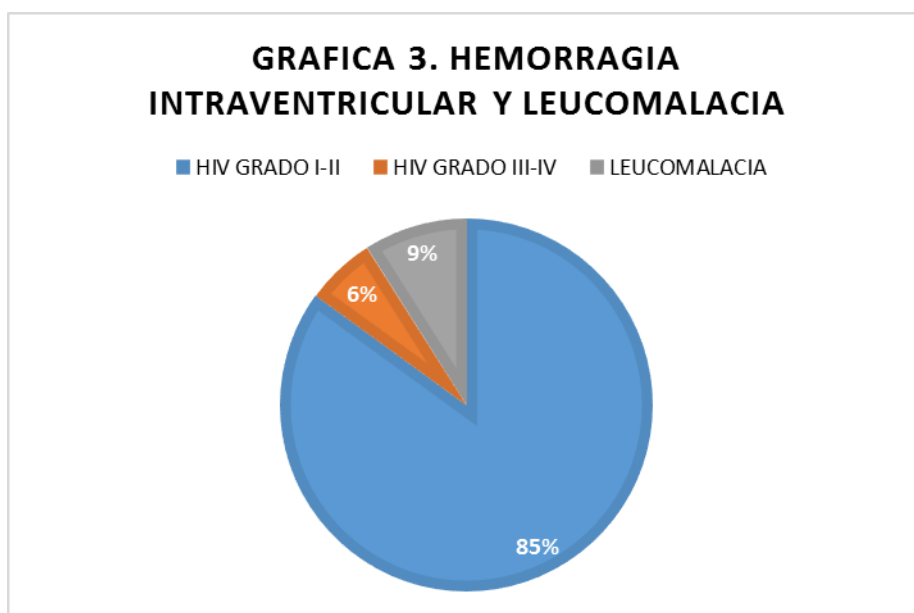
Tabla 3. Características de los recién nacidos pretérmino incluidos en el estudio

n=191	
DBP (SI/NO)	131/60 (69/31%)
Sexo (femenino/masculino)	83/108 (42/58%)
SDG (semanas)	30 ± 2
SDG (< 30 SDG/>30SDG)	129/62 (68/32%)
Peso al nacer, media + DE, gr	$1,157.7 \pm 217.7$
Peso al nacer (750-999gr/1000-1249gr/1249-1500)	48/69/74 (25/36/39%)
Vía de nacimiento (parto/cesárea)	3/188 (2/98%)
Depresión neonatal	12 (6%)
Esteroides prenatales	75 (39%)
Preeclampsia materna	72 (38%)
RPM > 18 hrs	40 (21%)
Tipo de administración (Profiláctico/Rescate)	127/66 (65/35%)
Dosis de surfactante (1/2)	171/20 (90/10%)
PCA	38 (20%)
Neumonía	70 (37%)
HIV/Leucomalacia	174/17(91/9%)
ROP	72 (38%)
ECN	46 (24%)
Egreso (mejoría/defunción)	181/10 (95/5%)
Días VMA, media \pm DE, días	9.2 ± 12.9
Días EIH, media \pm DE, días	57.9 ± 21.6
DEIH (< 70 días />71 días)	138/53 (72/28%)
Días UCIN, media \pm DE, días	26.4 ± 18.1
Días uso O2, media \pm DE, días	36.5 ± 19.0
PIP máx, media \pm DE, cmH2O	17.6 ± 3.5
Uso de O2 a las 36 SDG	108 (57%)
Egreso a domicilio con O2	59 (31%)
Egreso con O2 (DBP con O2/DBP sin O2/No DBP)	59/72/60 (31/38/31%)
Sobrevive sin DBP (SI/NO)	60/131 (31/69%)
Gravedad de DBP (l/m/s) (n=131)	39/75/17 (30/57/13%)

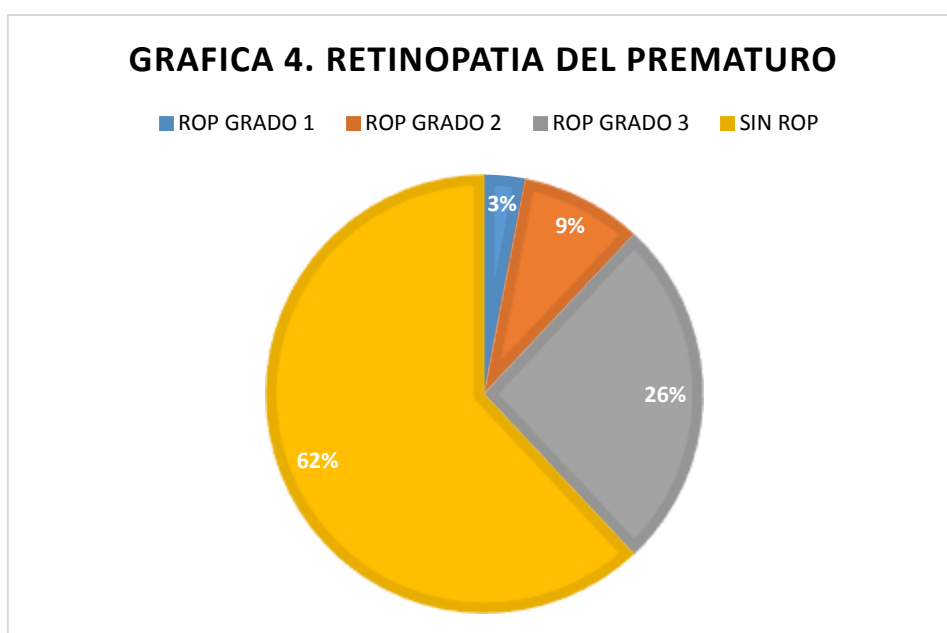
Egresaron con O2 domiciliario 31% de los niños, además clasificamos la severidad de la DBP en los RNPT menores de 32 SDG al egreso o al cumplir 36 SDG corregidas y en los mayores de 32 SDG al egreso o al cumplir 56 días de vida, encontrando que el 57% presento displasia moderada. (Graficas 1,2)



El 100% de los recién nacidos presentó hemorragia intraventricular, grado I-II en el 85% y el 9% leucomalacia. (Grafica 3)



Todos fueron valorados por oftalmología después de los 45 días de vida, pero no siempre a la misma edad gestacional, por lo que el siguiente cuadro debe interpretarse con reserva, encontrando que el 62% de los pacientes no presentó ROP. (Grafica 4)



Al comparar a los RN de acuerdo al grupo de tratamiento, 100 (52%) RNPT en el grupo A y 91 (48%) en el grupo B, no hubo diferencias en cuando a antecedentes de preeclampsia, ruptura prematura de membranas, vía de nacimiento, depresión neonatal, uso de esteroides prenatales, PCA, neumonía, HIV, leucomalacia, ROP, ECN, número de dosis, ni tipo de administración del surfactante. La mortalidad fue del 4% en el grupo A vs 7% del grupo B, $p= 0.42$.

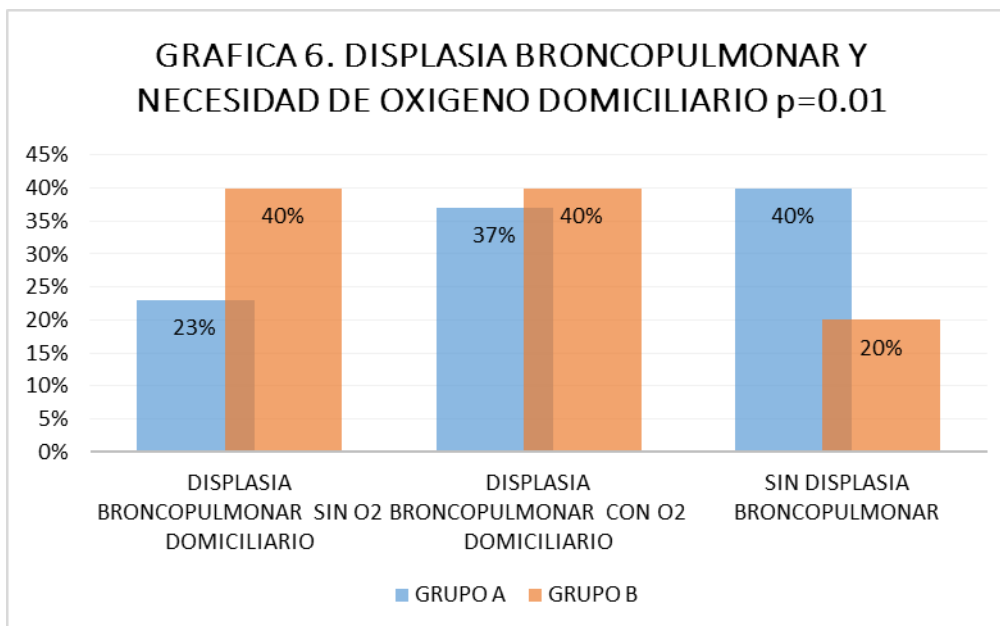
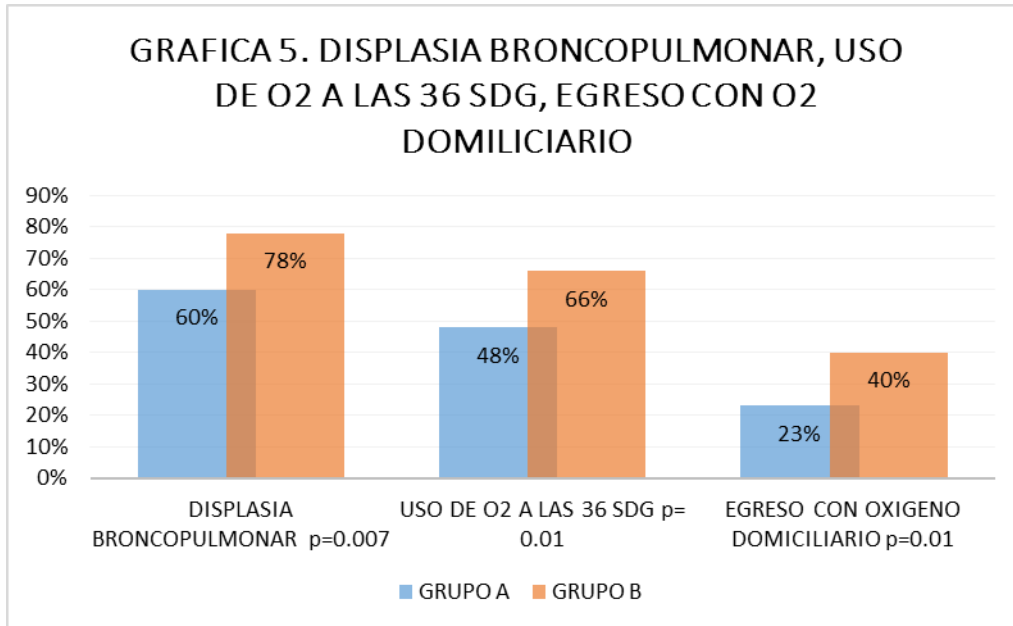
Encontramos los siguientes resultados con diferencia estadísticamente significativa (grupo A vs grupo B): ausencia de displasia broncopulmonar 40% vs 22%, $p=0.007$ con disminución del riesgo con RR DBP/Budesonida 0.42 (IC 95% 0.23-0.79), supervivencia sin displasia 40% vs 22%, $p 0.007$, el riesgo de no sobrevivir o presentar displasia incrementa en el grupo B con RR 2.3 (IC 95% 1.2-4.4), uso de O₂ a las 36 SDG 48% vs 66%, $p 0.01$, disminuye el riesgo de necesidad de O₂ a las 36 SDG empleando budesonida con RR 0.47 (IC 95% 0.26-0.85), egreso a su domicilio con O₂ 23% vs 40%, RR Egreso a domicilio con O₂/Budesonida 0.45 (IC 95% 0.24-0.85).

Los días de ventilación mecánica (7.6 ± 9.1 vs 10.9 ± 16.0 , $p=0.5$), días de estancia intrahospitalaria (55.9 ± 20.8 vs 60.1 ± 22.3 , $p=0.26$), días de estancia en UCIN (23.4 ± 13.2 vs 29.5 ± 21.7 , $p= 0.28$), días de uso de O₂ (34.4 ± 19.5 vs 39.2 ± 18.0 , $p=0.1$), fueron menores en el grupo A, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, la PIP máxima fue menor en el grupo A con $p= 0.00$ (16.6 ± 2.4 vs 18.7 ± 4.1). (Tabla 4, Graficas 5,6)

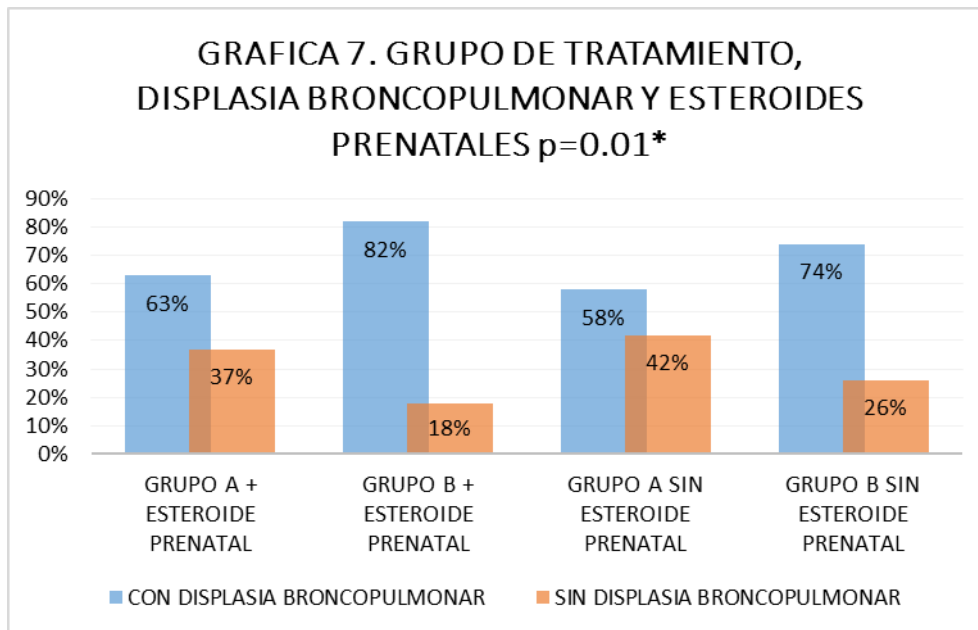
Tabla 4. Características de los recién nacidos que vivieron más de 28 días por grupo de tratamiento

n = 191	Grupo A (n = 100)	Grupo B (n = 91)	p
DBP (SI/NO) **	60/40 (60/40%)	71/20 (78/22%)	0.007 ^X
Sexo (femenino/masculino)	48/52 (48/52%)	35/56 (38/62%)	0.18 ^X
SDG (semanas)	30 ± 1	29 ± 2	0.15 ^U
SDG (< 30 SDG/>30SDG)	66/34 (66/34%)	63/38 (69/31%)	0.63 ^X
Peso al nacer (gramos)	1,177.2 ± 214.5	1,136.3 ± 220.3	0.18 ^U
Peso al nacer (750-999gr/1000-1249gr/1249-1500)	21/35/44 (21/35/44%)	27/34/30 (30/37/33%)	0.22 ^X
Vía de nacimiento (parto/cesárea)	3/97 (3/97%)	0/91(0/100%)	0.24 ^F
Depresión neonatal	3 (3%)	2 (2%)	0.72 ^F
Esteroides prenatales	35 (35%)	40 (44%)	0.2 ^X
Preeclampsia materna	38 (38%)	34 (37%)	0.92 ^X
RPM > 18 hrs	20 (20%)	20 (22%)	0.73 ^X
Tipo de administración (Profiláctico/Rescate)	68/32 (68/32%)	57/34 (63/37%)	0.43 ^X
Dosis de surfactante (1/2)	87/13 (87/13%)	84/7 (92/8%)	0.23 ^X
PCA	22 (22%)	16 (18%)	0.44 ^X
Neumonía	32 (32%)	38 (42%)	0.16 ^X
HIV/Leucomalacia	94 (94%)	80(88%)	0.14 ^X
ROP	35 (35%)	37(41%)	0.42 ^X
ECN	21 (21%)	25 (28%)	0.29 ^X
Egreso (mejoría/defunción)	96/4 (96/4%)	85/6 (93/7%)	0.42 ^X
Días VMA, media ± DE, días	7.6 ± 9.1	10.9 ± 16.0	0.5 ^U
Días EIH, media ± DE, días	55.9 ± 20.8	60.1 ± 22.3	0.26 ^U
DEIH (< 70 días />71 días)	73/27 (73/27%)	65/26 (71/39%)	0.80 ^X
Días UCIN, media ± DE, días	23.4 ± 13.2	29.5 ± 21.7	0.28 ^U
Días uso O2, media ± DE, días	34.4 ± 19.5	39.2 ± 18.0	0.1 ^U
PIP máx, media ± DE, cmH2O	16.6 ± 2.4	18.7 ± 4.1	0.00 ^U
Uso de O2 a las 36 SDG**	48 (48%)	60 (66%)	0.01 ^X
Egreso a domicilio con O2**	23 (23%)	36 (40%)	0.01 ^X
Egreso con O2 (DBP con O2/DBP sin O2/No DBP)	23/37/40 (23/37/40%)	36/35/20 (40/40/22%)	0.01 ^X
Sobrevive sin DBP (SI/NO)**	40/60 (40/60%)	20/71 (22/78%)	0.007 ^X
Gravedad de DBP (l/m/s)	20/36/4 (33/60/4%)	19/39/13(27/65/18%)	0.13 ^X

X: Chi-cuadrada, **F:** Prueba exacta de Fisher, **U:** Prueba U de Mann-Whitney
* p < 0.05 estadísticamente significativa
** RR DBP/Budesonida 0.42 (IC 95% 0.23-0.79), RR Sobrevive sin displasia/Surfactante 2.3 (IC 95% 1.2-4.4), RR O2 a las 36 SDG/Budesonida 0.47 (IC 95% 0.26-0.85), RR Egreso con O2 domiciliario/Budesonida 0.45 (IC 95% 0.24-0.85)

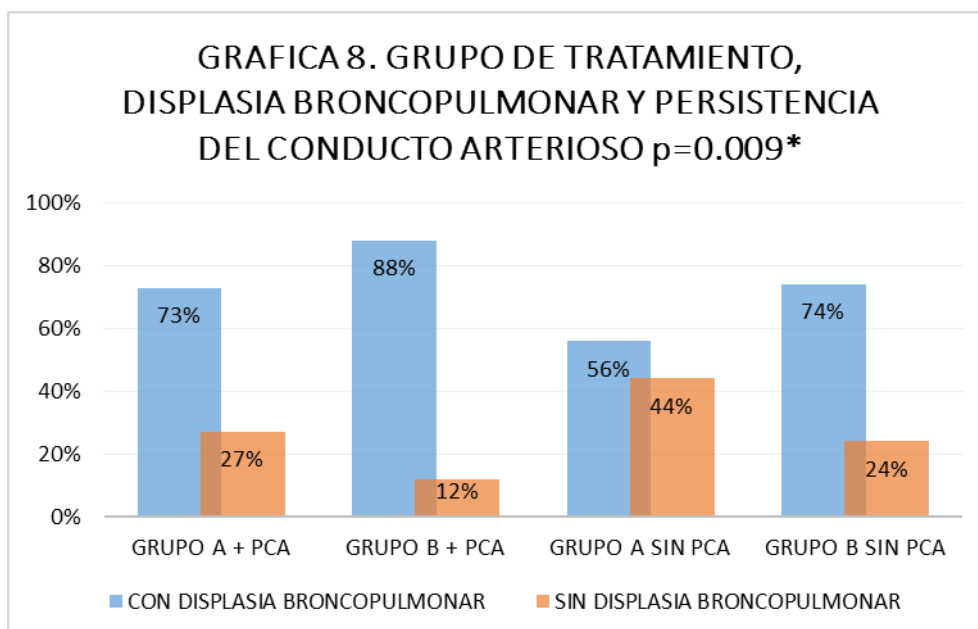


Al administrar budesonida en los RNPT con antecedente de administración de esteroides prenatales la presencia de displasia es de 22 (63%) vs 33 (82%), mientras que sin administración de esteroides es de 38 (58%) vs 38 (76%), $p=0.01$. (Grafica 7).



* Prueba de Mantel-Haenszel $p \leq 0.05$ estadísticamente significativa

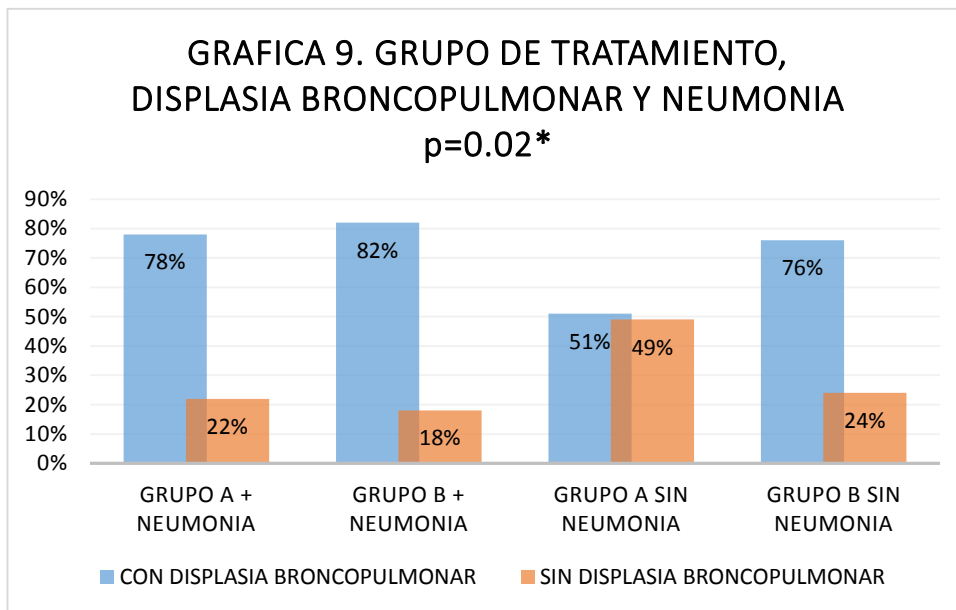
El 58% (22) de los RNPT que presentaron PCA pertenecieron al grupo A y 42% (16) del grupo B y a pesar de que es un factor de alto riesgo para desarrollo de DBP, se observó menor incidencia de la misma en el grupo A, 6 (27%) vs 2 (12%), $p= 0.009$. (Grafica 8).



* Prueba de Mantel-Haenszel $p \leq 0.05$ estadísticamente significativa

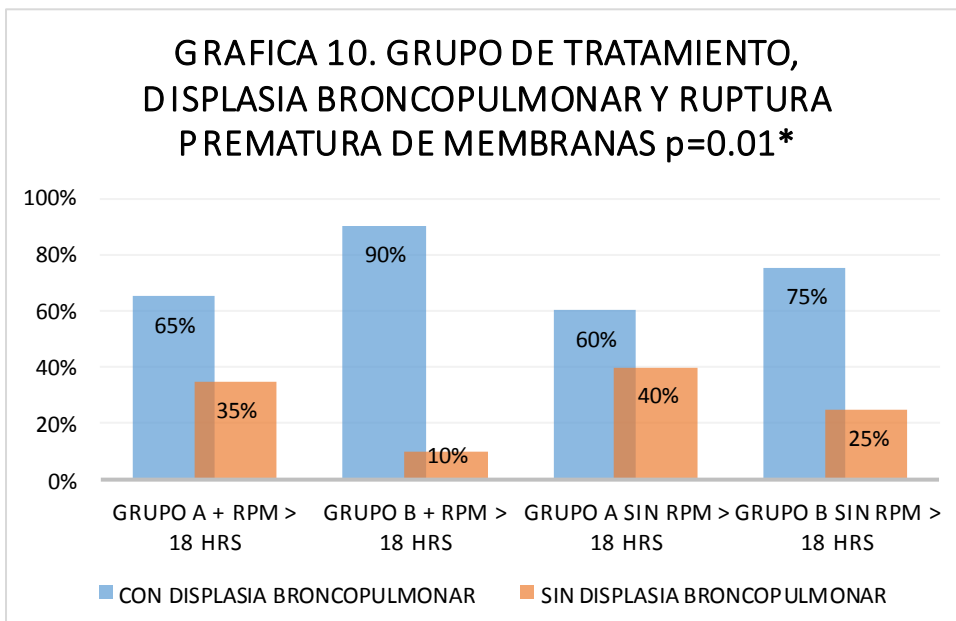
Respecto a la presencia de neumonía esta fue mayor en el grupo B 38 (54%) vs 32 (46%), observando que hubo una disminución de DBP en el grupo A

tanto en los niños que presentaron y no presentaron neumonía, aunque la reducción fue mucho mayor en el grupo A sin neumonía. (Grafica 9)



* Prueba de Mantel-Haenszel $p \leq 0.05$ estadísticamente significativa

40 RNPT con antecedente de RPM, 20 (50%) grupo A vs 20 (50%) grupo B, con disminución del riesgo de DBP en el grupo tratado, $p = 0.01$. (Grafica 10)



* Prueba de Mantel-Haenszel $p \leq 0.05$ estadísticamente significativa

10. DISCUSIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es es la primera causa de morbilidad respiratoria en el recién nacido pretérmino que sobrevive más allá de los 28 días de vida, lo que ha generado la búsqueda de tratamientos que disminuyan la incidencia de la misma.

Patole et al,⁵³ demostraron que el uso de budesonida endotraqueal sin surfactante no presenta mejores resultados que el administrar solución salina, quizá debido a que la baja dosis administrada que fue de 0.02 y 0.05 mg/kg, o bien, debido a la pobre distribución de la budesonida en los pulmones, lo cual es similar en la administración inhalada, que al no usar surfactante como vehículo, es probable se absorba en las vías aéreas superiores antes de alcanzar el tejido pulmonar periférico.⁵⁴

Es importante saber si la interacción entre el surfactante y un esteroide puede afectar la función del agente tensoactivo, tanto por su distribución en el pulmón como por su metabolismo, Fajardo et al,⁵⁶ Nimmo et al⁵⁷ y Chen et al,⁵⁸ han estudiado en animales el uso de dexametasona con surfactante (survanta) demostrando que no hay alteración en sus propiedades tensoactivas, pero aún no sabemos si la budesonida afecta el metabolismo, la absorción y el ciclo pulmonar del surfactante, sin embargo, el estudio realizado por Tsu Y et al⁴⁸ y nuestro estudio indican que la administración endotraqueal de budesonida con surfactante tiene mejores resultados que la administración de surfactante solo; así como los estudios realizados por Chia-Feng Y et al⁵⁰ y Chin-Hsueh et al⁵¹ en cerditos que muestran mejor evolución respiratoria.

La budesonida es un potente antiinflamatorio local, después de su administración inhalada o endotraqueal, hay un descenso significativo de las células proinflamatorias y citoquinas, lo cual se ha corroborado en lavados pulmonares en niños y ratas,⁵⁸ lo cual pudiera explicar su beneficio en la disminución de la DBP.

En este estudio encontramos una incidencia global de 69%, observamos que como en otros estudios el riesgo de desarrollar DBP incrementa a menor edad gestacional y peso al nacer, con 98% en los RNPT entre 750-999 gr, 80% en 1000-1249 gr y del 39% en los mayores de 1250 gr, lo cual es más alto que lo reportado por Bhandari y cols en el 2007 y Morales L en el 2008.^{14,21} Sin embargo los resultados son completamente variables de un lugar a otro dependiendo de la definición usada, edad gestacional o peso al nacer, grado de inmadurez pulmonar y del manejo neonatal (tipo de ventilación, momento de inicio de la misma, nutrición, aporte de líquidos, etc.). Existe un predominio en el sexo masculino acorde a la literatura.^{21,30} Se reporta que cuando los RNPT requieren surfactante y ventilación mecánica, la incidencia incrementa al 60% a los 28 DVEU y a las 36 SDG corregidas al 40%, en contraste con 69% y 57% en nuestro grupo de estudio.

Demostramos que la administración de budesonida con surfactante en los RNPT con SDR incrementa el número de supervivientes sin displasia, disminuye el riesgo de DBP/muerte y disminuye la mortalidad como lo encontrado por Tsu Y et al en Taiwan⁴⁸. Además disminuye la necesidad de O2 a las 36 SDG (48%) y el egreso con O2 domiciliario.

En el grupo tratado 40% de los recién nacidos no presentaron DPB en comparación con 82% en el estudio de Tsu Y et al, es importante mencionar que ellos emplearon el termino DBP en aquellos RNPT que persistían con uso de DBP a las 36 SDG corregidas (definición de Shennan 1988) y no a los 28 días de vida como lo expuesto por la NICHD en el 2001 y que su grupo fue menor que el nuestro. Solo el 39% de los recién nacidos de nuestro estudio tuvieron antecedente de administración de esteroides prenatales, a diferencia de ellos que los administraron al 76% de los pacientes.

Los recién nacidos fueron manejados por diferentes médicos que desconocían el grupo al que permanecía el paciente, sin embargo, los tratamientos de manejo no fueron homogéneos en todos los pacientes, lo cual representa un sesgo para nuestro estudio.

Hay que resaltar que aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los días de estancia intrahospitalaria, de estancia en UCIN y de uso de O2 intrahospitalario, al igual que en el estudio ya mencionado, los días fueron menos al emplear budesonida, cabe mencionar que en muchas ocasiones la prolongación de los días de estancia no se debieron a causas pulmonares, sino a otras patologías asociadas durante la hospitalización, como sepsis, intolerancia a la alimentación, ganancia de peso, etc. La PIP máxima empleada fue también menor, lo cual consecuentemente disminuye el barotrauma que es parte de los factores de riesgo para desarrollo de DBP y síndrome de fuga aérea (fallecieron 4 pacientes con neumotórax en el grupo de surfactante vs 1).^{37,38}

Es interesante que en el grupo tratado con budesonida, los recién nacidos a pesar de cursar con PCA, recordando que en la primera semana de vida incrementa 3.9 veces más el riesgo de displasia,^{22,59} la presencia de displasia fue menor que en el grupo de surfactante.

No hubo diferencias en cuanto al desarrollo durante la hospitalización de HIV, ROP, ECN y no se encontraron efectos adversos posteriores a la administración del tratamiento.

11. CONCLUSIÓN

La administración de budesonida con surfactante endotraqueal en los recién nacidos pretermino con diagnósticos de síndrome de dificultad respiratoria, disminuye la incidencia de DBP, disminuye el riesgo de DBP/muerte, la necesidad de O₂ a las 36 SDG y el egreso con O₂ domiciliario.

Disminuye el riesgo de DBP en recién nacidos que presenten PCA y la necesidad de presiones ventilatorias elevadas.

Es importante reforzar con el servicio de Obstetricia la necesidad de la administración de esteroides prenatales en las madres con riesgo de parto pretermino ya que muy pocos de nuestros pacientes se beneficiaron con su uso y en el servicio de Neonatología la importancia de mantener a los pacientes con el mínimo porcentaje de oxígeno necesario para mantener saturaciones adecuadas.

Este es el estudio más grande que se ha realizado con este tratamiento y los resultados obtenidos son alentadores y nos orientan al beneficio de emplear budesonida en los recién nacidos que requieran en su manejo la administración de surfactante, ya que es una alternativa de bajo costo para prevenir la DBP, sin dejar atrás que es de suma importancia realizar estudios multicéntricos y de seguimiento para valorar el pronóstico a largo plazo en este grupo de pacientes.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Northway WH, 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 2000:41-64.
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. 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. Bronchopulmonary displasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8:63–71.

13. Pérez G, Barrio Gómez de Argüero MI, Luna C. 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. 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 R, Pérez C. 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 MS Silvia, Guzmán AM. La "nueva" displasia broncopulmonar. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2008;21(3):221-234.
22. Sabogal CE, Talmaciu I. 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 MM, Salcedo ChM, Rivas HC. 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.p.15-342.
31. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. 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, 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. 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* 1994;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.
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. Solá A. *Cuidados neonatales: Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo*; 3ed; 2011; Editorial Edimed.
48. Tsu Y, Hong L, Chien C, Tien W, Bai S. 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 K, Tsu Y, Hong L, Chien C. 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 Y, Mei-Jy J, Wen-Jue S. Acute Pathophysiological Effects of Intratracheal Installation of Budesonide and Exogenous Surfactant in a Neonatal Surfactant-depleted Piglet Model. *Pediatr Neonatol* 2012;5(4)219-226.
51. Chia Y, Chih-Hsueh L, Shr-Yun C. Intratracheal Budesonide Supplementation in Addition to Surfactant Improves Pulmonary Outcome in Surfactant-Depleted Newborn Piglets. *Paedr Pulmonol.* 2013;48:151-159.
52. Zacarías JL, Sánchez L. Estudio piloto: Administración temprana de budesonida usando surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros. Tesis de posgrado. Universidad Nacional Autónoma de México, México, DF, 2013.
53. Patole SK, Mohan MS, Jog SM, Muller R, Whitehall JS. Prophylactic intratracheal budesonide in preterm neonates at risk for chronic lung disease (CLD)-a pilot study. Presented at the Annual Conference of the Perinatal Society of Australia and New Zealand; March 2–3, 2001; Canberra, Australia; No. 1590.
54. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002058.
55. Hvizdos KM, Jarvis B. Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders. *Drugs.* 2000;60(5):1141–1178.
56. Fajardo C, Levin D, Garcia M, Adrams D, Adamson I. Surfactant versus saline as a vehicle for corticosteroid delivery to the lungs of ventilated rabbits. *Pediatr Res.* 1998;43(4 pt 1):542–547.

57. Nimmo AJ, Carstairs JR, Patole SK, Whitehall J, Davidson K, Vink R. Intratracheal administration of glucocorticoids using surfactant as a vehicle. *Clin Exper Pharmacol Physiology*. 2002; 29(8):661–665.
58. Chen CM, Fang CL, Chang CH. Surfactant and corticosteroid effects on lung function in a rat model of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2001;29(11):2169–2175.
59. Duck HE, Cullen BJ, Salgado RE y Guzman CB. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretermino. Revisión bibliográfica. *An Med (Mex)* 2012;57(3):223-231.

13. ANEXOS

ANEXO 1. 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)	
PREECLAMPSIA MATERNA	(S / N)	
RPM (\geq 18HRS)	(S / N)	
PIP MAXIMA 24HRS	(CMH2O)	
DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA	(DÍAS)	
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	(DÍAS)	
DIAS DE ESTANCIA EN UCIN	(DÍAS)	
DIAS DE USO DE OXIGENO	(DÍAS)	
PRESENCIA O NO DBP	(S / N)	
EGRESO CON O SIN OXÍGENO	(S / N)	
MOTIVO EGRESO (MEJORÍA, DEFUNCIÓN)	(M / D)	
PCA	(S / N)	
NIH	(S / N)	
ECN	(S / N)	
ROP (GRADOS)	(1/2/3/4)	
HIV (GRADOS I-II/III-IV/LEUCOMALACIA)	(1/2/3)	
DOSIS DE SURFACTANTE	(1 / 2)	
MOMENTO DE ADMINISTRACION DE SURFACTANTE	(P/R)	

ANEXO 2. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DBP

Definición de la DBP: Criterios Diagnósticos		
Edad Gestacional	< 32 Semanas	≥ 32 Semanas
Tiempo de evaluación	36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (lo que se dé primero) Tratado con oxígeno >21% por lo menos 28 días.	> 28 días pero < 56 días de edad postnatal o al tiempo de alta (lo que se dé primero) Tratado con oxígeno >21% por lo menos 28 días.
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 postnatal o al tiempo de alta (el que se dé primero)
DBP Moderada	Con oxígeno < 30% a las 36 semanas de edad postmenstrual o al tiempo de alta (el que se dé primero)	Con oxígeno < 30% a los 56 días de edad postnatal o al tiempo de alta (el que se dé primero)
DBP Severa	Con oxígeno > 30% 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 oxígeno > 30% y/o presión positiva (CPAP, BiPAP, ventilador) a los 56 días de edad postnatal o al tiempo de alta (el que se dé primero)

Fuente: Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Resp Crit Care Med. 2001;163:1723–9.
(16)

ANEXO 3. ESCALA DE VALORACIÓN NUEVO BALLARD

Madurez neuromuscular

Puntuación	-1	0	1	2	3	4	5
Posición							
Ángulo antebrazo-mano (muñeca)	>90°	90°	80°	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	Aréola plana, yema mamaria ausente	Aréola granulada, yema 1-2 mm	Aréola elevada, yema 3-4 mm	Aréola bien formada, yema 5-10 mm	-10 20
Ojos/ oídos	Fusión palpebral laxa, -1 firme: -2	Párpados abiertos; pabelón plano; se mantiene pliegado	Pabelón ligero, curvo; blando; se endereza lentamente	Pabelón curvo; enderezamiento suave pero activo	Formados y firmes, enderezamiento instantáneo	Cartilago grueso, oreja firme	-5 22
Genitales (varón)	Escroto: plano, liso	Escroto vacío, arrugas suaves	Testículos en canal superior; arrugas escasas	Testículos descendentes, algunas arrugas	Testículos descendidos, arrugas evidentes	Testículos péndulos, arrugas profundas	0 24
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	5 26
							10 28
							15 30
							20 32
							25 34
							30 36
							35 38
							40 40
							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.)

ANEXO 4. TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS

927415	956121	168117	169280	326569	266441
926937	515107	014658	159944	821115	317592
867169	388342	832261	993050	639410	698969
867169	542747	032683	131188	926198	371071
512500	843384	085361	398488	774767	383837
062464	423050	670884	840940	845839	979662
806702	881309	772977	367506	729859	457758
834815	163631	622143	938278	231305	219737
926839	453853	767825	284716	916182	467119
854813	731620	978100	589512	147694	389180
851595	451454	262448	688990	461777	647487
449353	556695	806050	123754	722070	935916
169116	586865	756231	469281	258737	989459
139470	358095	528858	660128	342072	681203
433775	761861	107191	515960	759056	150336
221922	232624	398839	495994	881970	792001
740207	078048	854928	875559	246288	000144
525873	755998	866934	444933	785944	018016
734185	499711	254256	616625	243045	251928
773112	463857	781983	078184	380752	492215



ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
“EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOTRAQUEAL DE BUDESONIDA
COMBINADA CON SURFACTANTE VS SURFACTANTE PARA DISMINUIR
LA INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN
NACIDOS PREMATUROS”.

México, DF. a _____ de _____ del 201__
No. De Registro _____

Justificación y Objetivos: La supervivencia de los recién nacidos prematuros se mantiene en ascenso, debido al constante avance tecnológico e investigación. A pesar de estos avances, las enfermedades respiratorias son una de las mayores complicaciones de estos niños prematuros y se continúan presentando con la misma frecuencia que en tiempos pasados, e inclusive se han incrementado. Las enfermedades respiratorias en los prematuros que sobreviven son la primera causa de enfermedad y muerte de estos pequeños. El objetivo del estudio al que ha sido invitado a participar es saber si la administración de un medicamento en sus pulmoncitos ayuda a disminuir los casos de estas enfermedades respiratorias, o en caso de presentarse (refiriéndonos específicamente a una enfermedad llamada displasia broncopulmonar) que sea menos severa.

Procedimientos: A los prematuros con dificultad para respirar se les administra de manera rutinaria y como única opción de tratamiento un medicamento en sus pulmoncitos llamado surfactante. Este medicamento les ayuda a que su pulmón pueda respirar mejor. Su participación en el estudio consiste, si decide aceptarlo, en permitir que a su recién nacido se le administre 1 de 2 opciones de medicamento en su pulmoncito. Una opción es

surfactante (medicamento rutinariamente administrado) y la otra opción sería administrar una mezcla de surfactante con el nuevo medicamento llamado budesonida, la cual se usa con un respirador para desinflamar las vías respiratorias. Entonces se administraría una mezcla de los medicamentos (surfactante más budesonida). No sabemos que medicamento se administraría en el pulmón de su bebé, porque serán escogidos al azar.

Riesgos y molestias: A todos los prematuros con dificultad para respirar se les coloca un tubo dentro de su vía respiratoria, y se les administraría de manera rutinaria como tratamiento un medicamento llamado surfactante. La administración del nuevo medicamento mezclado con surfactante, no generará ninguna molestia adicional a la que generaría la administración de surfactante sólo. No hay ningún efecto secundario importante al administrarse este nuevo medicamento. Se ha reportado por estudios científicos solo una leve elevación de la presión arterial, pero esta leve elevación se encuentra en los límites de la normalidad y no pone en peligro la función o la vida de su bebé.

Beneficios: El estudio nos aportaría información nueva y muy importante sobre la eficacia de este nuevo medicamento para disminuir las enfermedades respiratorias de los bebés prematuros que logran sobrevivir. Si logra comprobarse que este nuevo medicamento ayuda a la prevención de las enfermedades respiratorias, en un futuro, sería administrado a todos los bebés prematuros con dificultad para respirar, y esto ayudaría a todos los prematuros del mundo. Aclaramos que no hay ningún beneficio económico para usted como padre.

Información de resultados, privacidad y confidencialidad: Es nuestra responsabilidad y obligación informarle los resultados del estudio, aclararle sus dudas y mantener la confidencialidad absoluta de los resultados. No se identificará a ningún participante en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y los datos relacionados con la privacidad de los participantes serán manejados de forma totalmente confidencial.

Participación o retiro: Usted es libre de negarse a participar o retirarse del estudio, sin que por ello se modifique o afecte la atención medica de su recién nacido.

Disponibilidad del tratamiento médico: La disponibilidad de ambos medicamentos dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social es total, ya que estos se encuentran dentro del cuadro básico.

Dudas o aclaraciones: Comunicarse al teléfono 57 24 59 00 Ext. 23804 (Jefatura de Pediatría) con la Dra. Luisa Sánchez García, jefa de la división de pediatría del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro México Nacional “La Raza”.

Nombre y Firma de la Madre

Nombre, Firma y Matrícula de quien obtiene el consentimiento

Testigo

Testigo