



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**USO DE SALBUTAMOL INHALADO EN EL TRATAMIENTO
DE LA TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

PRESENTA:

Dra. Paulina Guadalupe Briseño Sahagun

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2015



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

USO DE SALBUTAMOL INHALADO EN EL TRATAMIENTO DE LA TAQUIPNEA
TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO EN EL PERIODO QUE COMPRENDE
FEBRERO DE 2015 A MAYO DE 2015

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. PAULINA GUADALUPE BRISEÑO SAHAGUN

DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA

Jefa del Departamento de Enseñanza, Investigación y
Capacitación del Hospital Infantil del Estado de
Sonora

Profesor Titular del Curso Universitario de
Pediatria

DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS

Director General Del Hospital Infantil del Estado
de Sonora

Profesor Adjunto al Curso Universitario de Pediatría

Dr. Carlos Arturo Ramírez Rodríguez

Jefe del Servicio de Neonatología
Director de tesis

Hermosillo, Sonora a Julio de 2015

Agradecimientos:

Ante todo a Dios, pues me ha permitido concluir un triunfo más en mi preparación personal y profesional.

A mis padres y hermanas quienes a pesar de la distancia, me han brindado su cariño y amor incondicional que me ha dado la fuerza para seguir adelante.

A mi esposo por estar todo momento a mi lado, cuidándome, amándome y apoyándome incondicionalmente siempre, en el andar de esta hermosa profesión.

A cada uno de mis compañeros, amigos y maestros que me ayudaron en los momentos que parecía más difícil andar este camino

INDICE

I.	Introducción.....	1
II.	Resumen	3
III.	Planteamiento del problema	4
IV.	Marco teórico	5
V.	Objetivos	9
VI.	Hipótesis	9
VII.	Justificación	10
VIII.	Metodología	11
IX.	Resultados	20
X.	Discusión	23
XI.	Conclusiones	26
XII.	Anexos	27
XIII.	Bibliografía	33

INTRODUCCIÓN

La TTRN es un proceso respiratorio resultado de un aclaramiento defectuoso o retardado de líquido pulmonar fetal; que se presenta con más frecuencia en los recién nacidos de término o cercanos a término ⁽⁴⁾. Abarca del 35 al 50% de los casos de insuficiencia respiratoria no infecciosa en los recién nacidos que ingresan al servicio de neonatología ⁽¹⁾.

Fue descrito por primera vez en 1966 ⁽²⁾ y por lo general es una enfermedad benigna y autolimitada. El riesgo de morbilidad se incrementa si se asocia a hipoxemia, falla respiratoria y síndromes de fuga aérea ⁽¹⁾.

El cuadro clínico es de dificultad respiratoria que se vuelve evidente en las primeras horas después del nacimiento, caracterizado por taquipnea (frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto), aleteo nasal, quejido, retracción torácica y cianosis en casos extremos; con aumento en el requerimiento de oxígeno suplementario, con niveles de CO₂ normales o ligeramente aumentados ⁽¹⁾.

El principal factor de riesgo para su presentación es el nacimiento por cesárea sin trabajo de parto o parto precipitado ^(16, 17). El epitelio pulmonar secreta cloro y líquido a lo largo de la gestación pero desarrolla la habilidad de reabsorber activamente sodio solamente durante el final de la gestación.

La estimulación mediada por epinefrina de los canales epiteliales de sodio sensibles a amilorida realiza la eliminación de líquido alveolar a través de adenosina monofosfato cíclico y Ca⁺², actuando probablemente como un segundo mensajero intracelular. Al nacer, la epinefrina, oxígeno, glucocorticoides y hormonas tiroideas

interactúan para aumentar el transporte de Na⁺ por el epitelio y aumentar la expresión de genes de canales epiteliales de sodio ^(15, 21).

La inhabilidad del pulmón fetal de cambiar de una fase de secreción de fluido a una de absorción de fluido y la inmadurez en la expresión de los canales epiteliales de sodio puede tener un rol importante en el desarrollo de la taquipnea transitoria del recién nacido ⁽¹³⁾.

RESUMEN

Introducción: La taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) es un proceso respiratorio secundario al retraso o reabsorción inadecuada de líquido pulmonar en el feto. **Objetivo:** Analizar las diferencias clínicas de pacientes con TTRN que reciben uso temprano de salbutamol inhalado. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo de 21 pacientes con TTRN. Se aleatorizaron y recibieron por nebulización, una dosis de salbutamol (N=10) o solución salina 0.9% (N=11), y se compararon los índices clínicos. **Resultados:** Los datos generales mostraron que existe una homogeneidad en ambos grupos. El grupo de salbutamol requirió menores horas de oxígeno suplementario 13.8 ± 7.3 , en comparación con el grupo control 25.9 ± 23.4 ; así como inició antes el estímulo enteral 14.8 ± 8.4 hrs vs 22 ± 20 ; pero sin diferencias significativas ($p= 0.07$). **Conclusiones:** Debido a que los valores de significancia se aproximan al valor esperado ($p=0.05$) se recomienda la revaloración con valores de N superiores.

Palabra clave: Salbutamol, taquipnea transitoria del recién nacido

Planteamiento del problema

La inhalación de salbutamol, un agonista β 2-adrenergico, estimula la absorción de líquido en pacientes con Taquipnea transitoria del recién nacido. Los estudios realizados, han demostrado que el uso de salbutamol inhalado en las primeras horas de vida, disminuye la estancia hospitalaria al disminuir el tiempo de necesidad de oxígeno suplementario y permite el inicio de alimentación enteral en un intervalo de tiempo menor ^(4, 13). Sin embargo, se requieren estudios con una población de estudio mayor para establecer su eficacia como una intervención terapéutica de esta condición respiratoria común.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el efecto de salbutamol nebulizado en la media de tiempo de oxígeno suplementario, estancia hospitalaria e inicio de alimentación enteral en pacientes con diagnóstico de TTRN?

MARCO TEÓRICO

La TTRN es un proceso respiratorio no infeccioso que se presenta con más frecuencia en los recién nacidos de término o cercanos a término. Abarca del 35 al 50% de los casos de insuficiencia respiratoria no infecciosa en los recién nacidos que ingresan al servicio de neonatología ⁽¹⁾.

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1966 por Avery y cols. Se denominó también “pulmón húmedo”, “distrés respiratorio inexplicable del RN”, “taquipnea neonatal”, “síndrome del distrés respiratorio tipo II” y, más recientemente, “maladaptación pulmonar”. Predomina en el neonato a término, pero también se puede observar, con cierta frecuencia, en el pretérmino límite nacido por cesárea. Se estima una incidencia de 11% de nacidos vivos y supone el 32% de los cuadros de DR neonatal. Es una alteración leve y autolimitada aunque estudios recientes sugieren que pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo ulterior de sibilancias en etapas precoces de la vida ^(1, 14, 21).

La principal etiología de este padecimiento es el retraso o reabsorción inadecuada de líquido pulmonar que llena las vías respiratorias fetales ^(3, 4), de ahí que el principal factor de riesgo para su presentación es el nacimiento por cesárea sin trabajo de parto o parto precipitado. El epitelio pulmonar secreta cloro y líquido a lo largo de la gestación pero desarrolla la habilidad de reabsorber activamente sodio solamente durante el final de la gestación.

El aclaramiento del líquido pulmonar al nacimiento se asocia con el incremento de las catecolaminas fetales que actúan en los receptores beta adrenérgicos

localizados en las células alveolares tipo II y que conducen a la absorción activa de sodio al incrementar los canales epiteliales de sodio y la actividad sodio-potasio ATPasa ^(5, 6).

En circunstancias normales el líquido pulmonar es rápidamente absorbido después del nacimiento a través de los sistemas linfático y vascular; iniciado por agonistas beta adrenérgicos como esteroides endógenos y catecolaminas, que aumentan durante el trabajo de parto ⁽⁴⁾.

La inhabilidad del pulmón fetal de cambiar de una fase secretora a la absorción de líquido, así como la inmadurez en la expresión de canales de sodio puede jugar un papel importante en el desarrollo de la TTRN.

Los recién nacidos con TTRN tienen niveles menores de catecolaminas circulantes que aquellos sin TTRN. Estimulación ex vivo de tejido pulmonar con agonistas β -adrenérgicos exógenos ha demostrado incrementar la absorción de líquido pulmonar tanto en modelos humanos como animales ⁽⁷⁾. Además, modelos recientes in vivo e in vitro de edema pulmonar sugieren que la administración intravenosa de agonistas β 2-adrenergicos estimula la reabsorción de fluido pulmonar ^(8, 9).

El cuadro clínico es de dificultad respiratoria que se vuelve evidente en las primeras horas después del nacimiento, caracterizado por taquipnea (frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto), aleteo nasal, quejido, retracción torácica y cianosis en casos extremos; con aumento en el requerimiento de oxígeno suplementario, con niveles de CO₂ normales o ligeramente aumentados ⁽¹⁾.

El diagnóstico de la TTRN es clínico, al tratarse de un recién nacido con taquipnea que inicia poco tiempo después del nacimiento y persiste por más de cuatro horas postnatales, alcanzando en ocasiones una frecuencia respiratoria de hasta 120 por minuto, con una dificultad respiratoria leve, con o sin quejido, con necesidad de oxígeno suplementario; sin factores de riesgo o manifestaciones de proceso infeccioso. Estos pacientes presentan radiografía de tórax normal o con incremento de volumen pulmonar, con leve edema o fluido interlobar, sin otras alteraciones.

Existen los criterios de Rawlings y Smith, para unificar el diagnóstico de TTRN, los cuales son los siguientes ⁽¹⁴⁾:

- Inicio de taquipnea (FR >60 rpm) dentro de las primeras seis horas de vida.
- Persistencia de taquipnea por al menos 12 horas.
- Radiografía de tórax con uno de los siguientes datos:
 - a) Prominentes marcas vasculares centrales.
 - b) Fisuras interlobares de líquido pleural.
 - c) Congestión perihiliar simétrica.
 - d) Hiperinsuflación: aplanamiento de hemidiafragmas o aumento de diámetro anteroposterior, o ambos.

Por lo general es un padecimiento autolimitado con buen pronóstico. En ciertas ocasiones puede haber complicaciones como hipoxia, acidosis y síndrome de fuga aérea, principalmente en pacientes con incremento en la dificultad respiratoria como parte de una taquipnea transitoria severa.

Existen enfermedades con las que se debe hacer un diagnóstico diferencial, entre las que se incluyen: Neumonía, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar, síndrome de fuga de aire y hemorragia pulmonar ⁽¹⁾.

Debido a que la TTRN es autolimitada el único tratamiento a emplear es la asistencia respiratoria adecuada para mantener un intercambio gaseoso suficiente durante el tiempo que dure el trastorno. Generalmente no son necesarias concentraciones de oxígeno superiores al 40% para mantener una saturación por pulso-oximetría en el rango de 88 a 95%. Hasta el momento ningún manejo farmacológico ha demostrado mejoría en la duración de los síntomas y estancia hospitalaria que sustenten su efectividad ⁽¹⁾.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Analizar las diferencias clínicas de los síntomas de pacientes con TTRN que reciben uso temprano de salbutamol inhalado en el servicio de neonatología del "Hospital Infantil del Estado de Sonora"

Objetivos Particulares:

Evaluar la diferencia de tiempo de requerir oxígeno suplementario.

Estimar la diferencia de tiempo de estancia hospitalaria.

Estimar la diferencia de tiempo de inicio de estimulación enteral.

HIPÓTESIS

H1: \bar{X}_B tiempo de oxígeno suplementario < \bar{X}_A tiempo de oxígeno suplementario.

\bar{X}_B tiempo de estancia hospitalaria < \bar{X}_A tiempo de estancia hospitalaria.

\bar{X}_B tiempo de inicio de alimentación enteral < \bar{X}_A tiempo de inicio de alimentación enteral.

H0: \bar{X}_A tiempo de oxígeno suplementario > \bar{X}_B tiempo de oxígeno suplementario.

\bar{X}_A tiempo de estancia hospitalaria > \bar{X}_B tiempo de estancia hospitalaria.

\bar{X}_A tiempo de inicio de alimentación enteral > \bar{X}_B tiempo de inicio de alimentación enteral.

JUSTIFICACIÓN

El presente protocolo se ha elaborado tras la realización y valoración de las fortalezas, oportunidades, amenazas y debilidades del investigador. La metodología propuesta para la investigación se ajusta de forma comparativa a los demás estudios realizados a nivel Latinoamérica y en el Estados Unidos. Se ha considerado que la implementación del presente protocolo cumplirá las necesidades del médico residente y del centro de salud sede.

Se hace presente la propuesta considerando las siguientes necesidades:

1. Las complicaciones presentadas por TTRN son una situación de elevada frecuencia para la población pediátrica sonoreense. Por lo tanto, la investigación científica base es indispensable.
2. La investigación ofrecerá una alternativa para el manejo de la TTRN, además de oxigenoterapia. La cual, de ser efectiva se administrará de forma exitosa a los pacientes con dicho diagnóstico.
3. Tras la implementación del método propuesto se lograrían disminuir los costos de la institución en el manejo de dicho padecimiento y avanzar en el conocimiento de su tratamiento.
4. Es importante analizar la situación médica actual de los pacientes pediátricos que acuden a las instalaciones del HIES y valorar las condiciones generales de los pacientes. Lo anterior debe considerarse siempre bajo la finalidad de realizar un servicio oportuno para los usuarios.

MATERIALES Y MÉTODO

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de salbutamol nebulizado en la media de tiempo de oxígeno suplementario, estancia hospitalaria e inicio de alimentación enteral en pacientes con diagnóstico de TTRN?

Diseño de estudio

Experimental, aleatorizado, doble ciego.

Lugar de estudio

Servicio de Neonatología del "Hospital Infantil del Estado de Sonora"

Periodo de estudio

01 de febrero de 2015 al 31 de mayo de 2015.

Población de estudio

Recién nacido que ingrese al servicio de Neonatología del "Hospital Infantil del Estado de Sonora" con diagnóstico de Taquipnea transitoria del recién nacido.

Grupos de Estudio

Se incluirán a todos los recién nacidos que ingresen a la Unidad de Neonatología con diagnóstico de Taquipnea Transitoria del Recién Nacido. Para la investigación se considerarán dos grupos de estudio (A y B).

Grupo B: Recién nacidos con diagnóstico de TTRN que reciban manejo estándar con oxígeno terapia y una dosis única de salbutamol con solución salina 0.9% en nebulización en las primeras seis horas de vida.

Grupo A: Recién nacidos con diagnóstico de TTRN que reciban manejo estándar con oxígeno terapia y nebulización con solución salina 0.9% sin salbutamol en las primeras seis horas de vida.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Recién nacido ingresado al servicio de neonatología con diagnóstico de TTRN en base a los criterios de Rawlings y Smith ⁽¹⁴⁾:

- Inicio de taquipnea (FR >60 rpm) dentro de las primeras seis horas de vida.
- Persistencia de taquipnea por al menos 12 horas.
- Radiografía de tórax con uno de los siguientes datos:
 - e) Prominentes marcas vasculares centrales.
 - f) Fisuras interlobares de líquido pleural.
 - g) Congestión perihiliar simétrica.
 - h) Hiperinsuflación: aplanamiento de hemidiafragmas o aumento de diámetro anteroposterior, o ambos.
- Exclusión de otro trastorno respiratorio conocido (aspiración de meconio, síndrome de dificultad respiratoria, neumonitis, cardiopatía congénita) o no respiratorio (hipocalcemia, hipoglicemia persistente, policitemia) como probable etiología de la taquipnea.

Criterios de exclusión:

Recién nacido con hipoxia severa, sepsis, síndrome de insuficiencia orgánica múltiple, coagulación intravascular diseminada y lesión pulmonar iatrogénica.

Recién nacido que requirió ventilación mecánica, aplicación de surfactante, diurético y/o antibióticos.

Tipo de muestra

Muestreo probabilístico, aleatorio simple con un nivel de confianza 95%, marco muestral 8500, con una incidencia de 2% y un margen de error de 5%. Tamaño de la muestra: 31 pacientes.

Aspectos éticos de la investigación

El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes y el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades, para mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, incluso las mejores intervenciones actuales deben de ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes.

El presente trabajo será realizado con fines médicos y de diagnóstico, siempre cuidado la identidad e integridad de las pacientes que participaron en la investigación. Durante el análisis de datos no se hará referencia de la identidad de ninguno de los pacientes participantes y todos los datos personales de los pacientes serán manejados de forma confidencial. En conjunto con lo anterior, la presente investigación se realizará tomando en cuenta la declaración de Helsinki y todos los aspectos éticos que demanda la investigación médica con seres humanos.

El protocolo se evalúa con base a lo establecido por la ley general de salud, basado en el artículo 17 fracción III, IV y V. Debido a la naturaleza de la investigación, se requiere de consentimiento informado por parte de los representantes legales del paciente (Anexo II). Los pacientes recibirán información sobre la realización de la investigación y se les explicará sobre los manejos y cuidados a los que puede enfrentarse.

Recursos empleados

Recursos humanos:

- Médicos especialistas en pediatría.
- Médico residente de pediatría y neonatología.
- Personal de enfermería.
- Asesor médico de proyecto de tesis.
- Asesor metodológico de tesis.
- Personal médico interno de pregrado.

Recursos físicos:

- Equipo general de consultorio para evaluación general del paciente.
- Grupo de medicamentos específicos para protocolo (salbutamol).
- Material de papelería.
- Equipo para procesamiento de datos estadístico (computadora y software).

Recursos financieros:

Tras la evaluación previa realizada para fines de planeación de proyecto de tesis, se ha llegado a la conclusión de que no será necesario el uso de recursos financieros por parte del médico residente. Los expedientes, informes de pacientes e infraestructura laboral, así como el material inhalado, serán proporcionados por la institución de atención médica HIES.

Descripción de las variables según la metodología

Edad gestacional

Definición.- Es el tiempo transcurrido desde el momento de la concepción hasta el momento del nacimiento.

Indicador.- Semanas de gestación.

Escala de medición.- Cuantitativa, continua.

Operacionalización.- Se definirá según las características físicas al nacimiento a través de la escala de Capurro y fecha de última menstruación.

Género

Definición: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.

Indicador: Masculino o femenino.

Escala de medición: Cualitativa, nominal.

Operacionalización: Por exploración física se obtendrá el sexo: Masculino o Femenino.

Peso al nacimiento

Definición: Fuerza expresada en gramos que un cuerpo determinado ejerce en relación a la gravedad.

Indicador: Gramos.

Escala de medición: Cuantitativa, continua.

Operacionalización: Se utilizará la báscula que se encuentra en el servicio de quirófano o teco cirugía al momento de nacer y con el paciente desnudo.

Duración de oxígeno suplementario

Definición: Medida de tiempo equivalente a 60 minutos durante las cual se administra oxígeno suplementario en puntas nasales, casco o a flujo libre, para mantener una saturación de oxígeno >90 %.

Indicador: Horas.

Escala de medición: Cuantitativa, continua.

Operacionalización: Se utilizará el tiempo medido desde el inicio de la taquipnea en la que se proporciona oxígeno suplementario hasta el momento en el que mantiene oximetrías de pulso >90% con aire ambiental.

Día de vida de inicio de alimentación enteral

Definición: Tiempo equivalente a 60 minutos posterior al nacimiento, posteriores a los cuales el paciente recibe alimentación enteral, ya sea por sonda orogástrica o por succión.

Indicador: Horas.

Escala de medición: Cuantitativa, continua.

Operacionalización: Se utilizará el tiempo medido desde el nacimiento al día en el cual se inicia la administración de calostro o fórmula maternizada al tracto gastrointestinal, ya sea por succión o por sonda orogástrica.

Día de estancia hospitalaria

Definición: Tiempo equivalente a 24 horas que emplea la Tierra en dar una vuelta sobre si misma posterior al nacimiento.

Indicador: Días.

Escala de medición: Cuantitativa, discreta.

Operacionalización: Se utilizará el tiempo medido desde el nacimiento al día en el cual se egresa de la institución a su domicilio.

Variable independiente	Variables dependientes	Covariables
Salbutamol nebulizado	Duración de oxígeno suplementario	Edad gestacional
	Duración de inicio de estimulación enteral	Género
	Media de estancia hospitalaria	Peso
		Vía de nacimiento

Descripción general de la metodología

Se diseñó un estudio experimental, aleatorizado, doble ciego. Se incluirán a todos los recién nacidos que ingresen al servicio de neonatología del HIES en el periodo comprendido del 01 de febrero de 2015 al 31 de mayo de 2015 con diagnóstico de TTRN.

Se analizará el total de la muestra a través de una asignación aleatoria dentro de dos grupos de estudio. El grupo B estará constituido por recién nacidos con diagnóstico de TTRN que reciban además del manejo estándar establecido por las Guías de práctica clínica en México con oxígeno terapia, una dosis única de salbutamol inhalada en las primeras seis horas de vida. Se aplicará nebulización con salbutamol (5 mg/ml) 0.1 ml más 2.5 ml de solución salina 0.9% mediante mascarilla, utilizando compresor de oxígeno a un flujo de 5 a 6 L/min, durante un periodo mínimo de 15 min.

El grupo A estará constituido por recién nacidos con diagnóstico de TTRN que únicamente recibirán el manejo estándar establecido con oxígeno terapia y una nebulización con solución salina 0.9% sin salbutamol en las primeras seis horas de vida.

La persona encargada de preparación de la nebulización será la única persona que conozca si la misma incluye salbutamol o únicamente solución salina al 0.9%. El personal de enfermería encargado de registrar la frecuencia respiratoria y la persona que analizará los datos y variables dependientes desconocerá cuales de los grupos de estudio, A o B, corresponde a los pacientes con o sin salbutamol en la nebulización.

Para garantizar la seguridad del uso de salbutamol, todos los pacientes serán monitorizados para probables taquicardias o arritmias presentadas; recibiendo manejo médico en caso necesario y suspendiéndose el estudio en caso de efectos adversos.

Los candidatos a participar en este protocolo serán capturados en una hoja especial de recolección de datos para su análisis posterior, en las que se incluirán los datos generales del paciente y su evolución durante su estancia hospitalaria con respecto a la dependencia de oxígeno y al inicio de la estimulación enteral (Anexo I).

Se compararán las variables entre ambos grupos, para asociar si hay beneficio de la sintomatología con el uso de salbutamol. Se utilizará la prueba t de Student para analizar las diferencias entre las medias de dos grupos independientes. Para comparar la frecuencia y la proporción de las variables categóricas, se utilizará una prueba F de Fisher. Se probarán hipótesis a una cola donde un valor de $p < 0.05$ será considerado como significativo.

RESULTADOS

Se evaluaron 31 pacientes que ingresaron al servicio de Neonatología con diagnóstico de TTRN, de los cuales se excluyeron 10 por no contar con consentimiento informado, requerir ventilación mecánica y/o recibir manejo antibiótico. De los 21 pacientes incluidos en el estudio, 10 fueron aleatorizados en el grupo de nebulización con salbutamol y 11 en el grupo de solución salina. El promedio de edad gestacional fue de 39.1 ± 1.8 SDG; con un promedio de peso de $3365 \text{ g} \pm 450 \text{ g}$. Trece pacientes fueron masculinos (61.9%) y nueve fueron obtenidos vía cesárea (42.9%). El promedio de puntuación Apgar al minuto fue de 8.3 ± 0.6 y a los cinco minutos de 9.0 ± 0.4 ; con un promedio de frecuencia respiratoria al ingreso de 82.9 ± 11.3 .

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la saturación de Oxígeno al ingreso de ambos grupos ($p=0.005$). Las variables que analizan los datos generales de los pacientes mostraron que existe una homogeneidad en la muestra y no se presentan diferencias significativas en relación a la edad, peso, sexo ni FR de ingreso entre los grupos valorados según la prueba F de Fisher (Cuadro 1)

Se encontró diferencia significativa en el incremento en la saturación de oxígeno posterior a la nebulización en el grupo tratado con salbutamol a diferencia del control 4.90 ± 6.93 vs 0.64 ± 2.37 ($p= 0.014$); así como en el número de pacientes que requirieron más de 2 días de estancia hospitalaria 0.10 ± 1.19 vs 0.27 ± 0.46 ($p=0.46$). No se presentaron efectos adversos entre el grupo A y el B (Cuadro 2). Tampoco se reportaron diferencias significativas entre grupos para la valoración de la duración de oxígeno suplementario ni el inicio de la nutrición enteral. Sin embargo, estas variables

alcanzaron valores de p razonables como para ser consideradas importantes en futuros estudios. (p= 0.07). Debido a que los valores de significancia de las variables mencionadas se aproximan al valor esperado (p=0.05) se recomienda la revaloración con valores de N superiores a los presentados para corroborar el nivel de significancia. Por otro lado, la prueba t de Student no encontró diferencias significativas entre la duración de la estancia hospitalaria ni la taquipnea para ambos grupos (p= 0.31 y p=0.94 respectivamente).

Cuadro 1. Valores promedio, frecuencia relativa y diferencia estadística de las características generales de los pacientes evaluados.

<i>Variable</i>	<i>Grupo Tratamiento (n=10)</i>	<i>Grupo Control (n=11)</i>	<i>P</i>
<i>Edad gestacional (semanas)</i>	39.29 ± 1.54	39.09 ± 2.17	.105
<i>Peso al nacimiento (g)</i>	3275 ± 405	3447 ± 491	.922
<i>Sexo masculino (%)</i>	50%	72.7%	.141
<i>Vía de nacimiento</i>			
<i>Vaginal (%)</i>	60%	54.5%	.651
<i>Cesárea (%)</i>	40%	45.4%	.651
<i>FR ingreso</i>	83.3 ± 10.8	82.6 ± 12.6	.909
<i>Saturación O2 al ingreso</i>	93.6 ± 6.7	97.6 ± 1.7	.005
<i>FR post a NUS</i>	67.60 ± 5.71	68.27 ± 11.31	0.054
<i>SatO2 posterior a nebulización</i>	98.50 ± 1.43	98.09 ± 1.30	0.983
<i>Diferencia entre FR al ingreso y post NUS</i>	-14.70 ± 9.42	-14.00 ± 14.02	0.106
<i>Diferencia entre SatO2 al ingreso y post NUS</i>	4.90 ± 6.93	0.64 ± 2.37	0.014

Cuadro 2. Curso clínico entre grupos y grado de diferencia entre grupos evaluados.

<i>Variable</i>	<i>Grupo Tratamiento (n=10)</i>	<i>Grupo Control (n=11)</i>	<i>P</i>
<i>Duración de oxígeno suplementario (horas)</i>	13.8 ± 7.3	25.9 ± 23.4	.072
<i>Inicio de nutrición enteral (horas)</i>	14.8 ± 8.4	22 ± 20	.076
<i>Duración de taquipnea (días)</i>	1.1 ± 1.19	1.0 ± 1.41	.944
<i>Efectos adversos</i>	0	0	
<i>Días de estancia hospitalaria</i>	1.7 + 0.94	2.36 + 1.50	.314
<i>Más de 1 día de estancia hospitalaria</i>	0.50 + 0.52	0.73 + 0.46	.141
<i>Más de 2 días de estancia hospitalaria</i>	0.10 + 1.19	0.27 + 0.46	.046
<i>Días con FR mayor a 60 por minuto</i>	1.10 + 1.19	1 + 1.41	.944

DISCUSIÓN

La taquipnea transitoria del recién nacido es un padecimiento del parénquima pulmonar autolimitado caracterizado por edema pulmonar resultado del retraso en la absorción y eliminación del líquido pulmonar fetal. A lo largo de la gestación, la presencia de una cantidad adecuada de líquido pulmonar es crítico para el crecimiento normal del pulmón y para el desarrollo del pulmón fetal para completar la transición de intrauterina a la vida extrauterina. A partir de 2-3 días antes del nacimiento, el fluido comienza a drenar desde los pulmones, ayudando de este modo la transición al entorno *ex utero*². Cuando comienza el trabajo de parto, el epitelio pulmonar cambia de una membrana secretora de cloruro a una membrana de absorción de sodio, invirtiendo así el flujo de fluido pulmonar¹⁶.

El mecanismo actualmente aceptado de movimiento transepitelial de líquido pulmonar en el momento del nacimiento es por el movimiento pasivo de Na⁺ a través de canales epiteliales de sodio, los cuales se creen cerrados durante la vida fetal, pero activado por la estimulación adrenérgica, cerca del nacimiento³. La estimulación mediada por epinefrina de los canales epiteliales de sodio sensibles a amilorida realiza la eliminación de líquido alveolar a través de adenosina monofosfato cíclico y Ca⁺², actuando probablemente como un segundo mensajero intracelular. Al nacer, la epinefrina, oxígeno, glucocorticoides y hormonas tiroideas interactúan para aumentar el transporte de Na⁺ por el epitelio y aumentar la expresión de genes de canales epiteliales de sodio^{15, 17}. La incapacidad del pulmón fetal para cambiar de una fase de secreción de fluido a la de absorción de fluidos y una inmadurez en la expresión de

canales epiteliales de sodio puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de TTRN.

Sobre la base de la literatura favoreciendo los β 2 agonistas para aumentar el aclaramiento de líquido del pulmón, nuestro estudio se realizó con el objetivo de investigar la eficacia de salbutamol inhalado en el tratamiento de la TTRN. Cuando los pacientes tratados con salbutamol se compararon con el grupo control, fue menor la duración de oxígeno suplementario e inicio de alimentación enteral alcanzaron valores de p razonables como para ser consideradas importantes en futuros estudios. Estos resultados conducen a la idea de que los β 2 agonistas son un tratamiento efectivo para el curso clínico de TTRN, pero requieren mayor estudio, con una población de estudio mayor.

Ninguno de los pacientes desarrollo taquicardia o arritmias por tratamiento con salbutamol nebulizado. Por lo tanto, la inhalación de salbutamol se cree que es un tratamiento de bajo riesgo para los pacientes de TTRN. Armangil et al. 2011 ¹³, compararon pacientes con TTRN tratados con salbutamol, logrando disminuciones significativas en la frecuencia respiratoria, FiO₂ y la duración de la hospitalización. Kym et al. 2014 ⁴, no encontraron diferencias significativas en el tiempo de aparición taquipnea, tasa de respiración inicial, la saturación de oxígeno en la hospitalización, los resultados de gases en sangre, y el uso empírico de antibióticos entre los dos grupos. Sin embargo, los niños que recibieron la terapia de inhalación salbutamol mostraron una menor duración de la taquipnea comparación con el grupo control. Esto llevó a una duración más corta de tratamiento con oxígeno y el tratamiento antibiótico

empírico en el grupo de la inhalación de salbutamol. Hasta el momento sin contar con estudios similares en México.

La limitación de este estudio incluye el pequeño número de sujetos. Se necesitan más investigaciones para examinar los efectos del salbutamol inhalado en TTRN en un mayor número de niños.

CONCLUSIONES

1. Existen diferencias estadísticamente significativas entre la saturación de Oxígeno tras la implementación de salbutamol como tratamiento de la taquipnea transitoria.
2. No se presentaron efectos adversos tras la implementación de salbutamol como tratamiento de taquipnea transitoria del recién nacido.
3. No existen diferencias significativas entre grupos para la valoración de la duración de oxígeno suplementario ni el inicio de la nutrición enteral.
4. No existen diferencias significativas entre la duración de la estancia hospitalaria ni la taquipnea con el uso de salbutamol como tratamiento.

Protocolo: Uso de salbutamol inhalado en el tratamiento de TTRN

Expediente: _____
Nombre: _____
Sexo: _____ Peso: _____ SDG x FUR: _____
Fecha de ingreso: _____ Hora: _____
Grupo: A B
Comorbilidad?: _____
Factores de riesgo para sepsis?: _____

Frecuencia respiratoria al ingreso y saturación de O₂: _____
Frecuencia respiratoria y saturación de O₂ posterior a nebulización: _____
Efectos secundarios? _____
Gasometría al ingreso: _____
Datos laboratoriales y radiográficos de importancia: _____
Vía de nacimiento: _____
APGAR: _____

Evolución: _____
Necesidad de oxígeno suplementario hasta que hrs de VEU: _____
CPAP: _____
Puntas nasales: _____
Casco cefálico: _____
Flujo libre: _____
Hrs de VEU que inicia alimentación enteral: _____
SOG: _____
Succión: _____

Promedio de frecuencia respiratoria:
Día 0: _____
Día 1: _____
Día 2: _____
Día 3: _____
Día 4: _____
Día 5: _____
Día 6: _____
Día 7: _____
Día __: _____

Fecha de Egreso: _____

Eventualidad: _____

Protocolo: Uso de salbutamol inhalado en el tratamiento de TRN

Fecha / Hora	CPAP	FIO2	Flujo lts/min	FR	saturación

ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo:

Uso de salbutamol inhalado en el tratamiento de la taquipnea transitoria del recién nacido en el HIES

Investigador principal: Dr. Carlos Arturo Ramírez Rodríguez

Co-Investigador: Dra. Paulina Guadalupe Briseño Sahagun

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Neonatología de Hospital Infantil del Estado de Sonora

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La taquipnea transitoria del recién nacido es un padecimiento que afecta del 0.5 al 2.8% de todos los recién nacidos caracterizado por respiraciones rápidas y dificultad para respirar. Actualmente el manejo consiste únicamente en proporcionar oxígeno y reposo al paciente. Este estudio pretende aplicar el uso de salbutamol inhalado, un fármaco que abre los bronquios y que además se ha demostrado que acelera la eliminación de líquido de los pulmones que ocasiona esta enfermedad.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos analizar los beneficios del uso de salbutamol nebulizado en la taquipnea transitoria del recién nacido para:

Disminuir la duración de la necesidad de oxígeno

Disminuir el tiempo de estancia hospitalaria

Iniciar a menor edad la alimentación.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que el dar una nebulización con salbutamol en un recién nacido con respiraciones rápidas en las primeras horas de vida, disminuye el tiempo de requerir oxígeno suplementario, permite iniciar la alimentación a edad más temprana al disminuir la frecuencia respiratoria y permite ser dado de alta antes que aquellos recién nacidos que no fueron nebulizados con salbutamol.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido y ofrecer una alternativa de tratamiento a una enfermedad que hasta el momento solo cuenta con manejo con oxígeno suplementario.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio, su hijo ingresado por dificultad respiratoria entrará en el programa, en el cual puede recibir una nebulización única con salbutamol o solución salina al 0.9% para posteriormente llevar una observación estricta de su frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno que maneja y la

posibilidad de retirar el oxígeno suplementario e iniciar la alimentación. No se realizará ningún procedimiento invasivo o no necesario, ajenos a los requeridos por su enfermedad que ha ocasionado su hospitalización.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

El salbutamol es un medicamento seguro en el recién nacido, utilizado frecuentemente y que estudios previos no han ocasionado complicaciones mayores o reportes de fallecimientos por su uso. Puede haber efectos secundarios por el uso de salbutamol, como lo es el aumento de la frecuencia cardiaca, en caso de que se desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará inmediatamente y se suspenderá la aplicación del medicamento.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted o su hijo, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable o co-investigador al teléfono 644 462 43 42.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

• Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética del Hospital en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio a través de:

Dra. Elba Vázquez Pizaña
Dirección de Enseñanza e Investigación
Hospital Infantil del Estado de Sonora
Reforma #355 Norte Col. Ley 57, C.P. 83100 Hermosillo, Sonora.
Tel: 01662- 289 06 09.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

ANEXO III. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2014									2015							
	A B R	M A Y	J U N	J U L	A G O	S E P	O C T	N O V	D I C	E N E	F E B	M A R	A B R	M A Y	J U N	J U L	A G O
1	X																
2		X	X														
3			X														
4				X	X	X											
5							X										
6								X	X	X							
7										X	X	X	X				
8															X		
9															X		
10																X	
11																	X

1. Recopilación bibliográfica.
2. Elaboración del protocolo.
3. Diseño de los instrumentos.
4. Presentación del protocolo al comité de investigación.
5. Presentación del protocolo con correcciones al comité de investigación.
6. Espera de aprobación de comité de ética.
7. Recopilación de los datos.
8. Codificación de las variables.
9. Procesamiento de los datos.
10. Análisis de la información.
11. Entrega de resultados.

LITERATURA CITADA

1. Diagnóstico y Tratamiento de Taquipnea Transitoria del Recién Nacido, México: Secretaría de Salud; 2009.
2. Kasap B et al. Transient tachypnea of the newborn: predictive factor for prolonged tachypnea. *Pediatr Int.* Feb 2008;50(1):81-4
3. Aslan E, Tutdibi E, Martens S, Han Y, Monz D, Gortner L. Transient tachypnea of the newborn (TTN): a role for polymorphisms in the betaadrenergic receptor (ADRB) encoding genes? *Acta Paediatr* 2008;97: 1346-50
4. Kym MJ, Yoo JH, Jung JA, Byun SY. The Effects of Inhaled Albuterol in Transient Tachypnea of the Newborn. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014 March;6(2):126-130
5. Barker PM, Olver RE. Lung edema clearance; 20 years of progress invited review: clearance of lung liquid during the perinatal period. *J Appl Physiol* 2002; 93:1542-8.
6. Minakata Y, Suzuki S, Grygorczyk C, Dagenais A, Berthiaume Y. Impact of b-adrenergic agonist on Na⁺ channel and Na⁺-K⁺-ATPase expression in alveolar type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 275:414-22
7. Sakuma T et al. Denopamine, a beta (1)-adrenergic agonist, increases alveolar fluid clearance in ex vivo rat and guinea pig lungs. *J Appl Physiol* 2001; 90:10-6.
8. Perkins GD, Gao F, Thickett DR. In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury. *Thorax* 2008; 63:215-20

9. Frank JA, Wang Y, Osorio O, Matthay MA. Beta-adrenergic agonist therapy accelerates the resolution of hydrostatic pulmonary edema in sheep and rats. *J Appl Physiol* 2000; 89:1255-65.
10. Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr* 1996; 63(1): 93–98
11. Agrawal V, David RJ, Harris VJ. Classification of acute respiratory disorders of all newborns in a tertiary care center. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(7): 585–595.
12. Oztekin et al. Can we predict the duration of respiratory support in transient tachypnea of the newborn? *Turk J Med Sci* 2012; 42 (Sup.2): 1494-1498
13. Armangil D, Yurdakök M, Korkmaz A, Yigit S and Tekinalp G. Inhaled Beta-2 Agonist Salbutamol for the Treatment of Transient Tachypnea of the Newborn. *J Pediatr* 2011 Sep; 159(3):398-403.
14. Rawlings JS, Smith FR. Transient tachypnea of the newborn: an analysis of neonatal and obstetric risk factors. *Am J Dis Child* 1984;138:869-71
15. Mutlu GM, Koch WJ, Factor P. Alveolar epithelial beta-2-adrenergic receptors: their role in regulation of alveolar active sodium transport. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1270-5.
16. Gonzalez-Garay A, Hernández J, Casanueva E. Estudio de asociación entre los factores de riesgo maternos y neonatales para el desarrollo de taquipnea transitoria del recién nacido (estudio clinimétrico). *Rev Invest Med Sur Mex* Jul-Sep 2009, 16(3): 131-136.
17. Tutdibi E et al. Impact of Labor on Outcomes in Transient Tachypnea of the Newborn: Population-Based Study. *Pediatrics* 2010; 125:e577.

18. Hollenhorst M, Richter K, Fronius M. Ion Transport by Pulmonary Epithelia. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011:174306
19. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(2):101
20. Seon-Yeong Bak et al. Prognostic factors for treatment outcomes in transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics International.* 2012; 54: 875–880
21. González-Garay A. Actualidades sobre la taquipnea transitoria del recién nacido. *Acta Pediatr Mex* 2011;32(2):128-129