



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
NEONATOLOGIA

**“ PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR CON CITRATO DE
CAFEÍNA EN PREMATUROS DE 32 SEMANAS DE GESTACION CON PESO
MENOR A 1500 GR EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA
CIUDAD DE MEXICO “DR. BELISARIO DOMINGUEZ ”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR
DR. GENARO ISIDORO JIMENEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO.

- 2015 -

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.



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.

**“ PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR CON CITRATO DE
CAFEÍNA EN PREMATUROS DE 32 SEMANAS DE GESTACION CON PESO
MENOR A 1500 GR EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA
CIUDAD DE MEXICO “DR. BELISARIO DOMINGUEZ ”**

AUTOR: DR. GENARO ISIDORO JIMENEZ

Vo. Bo.

DRA. GUDALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO

Profesor Titular del Curso Universitario de Neonatología

Vo. Bo.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

Director de Educación e Investigación

**“ PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR CON CITRATO DE
CAFEÍNA EN PREMATUROS DE 32 SEMANAS DE GESTACION CON PESO
MENOR A 1500 GR EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA
CIUDAD DE MEXICO “DR. BELISARIO DOMINGUEZ ”**

Vo. Bo.

DRA. GUDALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO

Director de Tesis y Jefa del Servicio de Neonatología
Del Hospital de Especialidades de la ciudad de México
“Dr. Belisario Domínguez”

INDICE

RESUMEN

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
IV. JUSTIFICACION	21
V. OBJETIVOS	22
VI. HIPOTESIS	23
VII. MATERIAL Y METODOS	24
VIII. RESULTADOS	26
IX. DISCUSION	33
X. CONCLUSIONES	35
XI.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36
XII. ANEXOS	39

“ PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR CON CITRATO DE CAFEÍNA EN PREMATUROS DE 32 SEMANAS DE GESTACION CON PESO MENOR A 1500 GR EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MEXICO “DR. BELISARIO DOMINGUEZ ”

RESUMEN

Objetivo: Comprobar la eficacia del uso de citrato de cafeína como tratamiento para la prevención de la displasia broncopulmonar (DBP) disminuyendo el uso en días de oxígeno suplementario en pacientes menores de 1500 gramos o menores de 32 semanas de gestación.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo, en donde se seleccionaron a los recién nacidos (RN) en un periodo de tiempo comprendido del mes de agosto a diciembre del 2014, con peso igual o menor a 1500 y con menor o igual a 32 semanas de gestación al nacimiento. Se mantuvo un seguimiento a los 28 días y 36 semanas de gestación postnatal.

Resultados: En el periodo comprendido del mes de agosto a diciembre del 2014, se documentaron 26 recién nacidos que cumplían criterios para incluirlos en el estudio. Sin embargo solo 13 pacientes completaron tratamiento con citrato de cafeína hasta las 36 semanas de gestación postnatal. De estos pacientes 6 fueron hombres (46.1 %) y 7 mujeres (53.8 %). La incidencia de displasia broncopulmonar fue de 69%. El rango de apoyo de oxígeno suplementario fue de 5 – 56 días con una mediana de 29 días.

Conclusiones: No se encontró diferencia de la incidencia de displasia broncopulmonar con el uso de citrato de cafeína en forma temprana, pero si se observó menor severidad de daño pulmonar a la semana 36 de edad gestacional.

Palabras Clave: Displasia broncopulmonar, prematuridad, oxigenoterapia, surfactante, ventilación mecánica, cafeína, corticoesteroides.

PREVENTION BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA WITH CAFFEINE CITRATE IN PREMATURE OF 32 WEEKS GESTATION WITH WEIGHT LESS THAN 1500 G IN THE SPECIALTY HOSPITAL OF THE CITY OF MEXICO DR. BELISARIO DOMINGUEZ.

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy of the use of caffeine citrate as a treatment for the prevention of bronchopulmonary dysplasia, decreasing in days of supplemental oxygen in patients less than 1500 grams or less than 32 weeks gestation.

Material and Methods: We made descriptive cross-sectional study, where we selected newborns born in time period of August to December 2014, with weight equal to or less than 1500 and less than or equal to 32 weeks of gestation at birth. They stuck-up at 28 days and 36 weeks of gestation postnatal remained.

Results: In the period of August to December 2014, documented 26 newborns who met the criteria for inclusion in the study. However, only 13 patients completed treatment with caffeine citrate until 36 weeks of postnatal pregnancy. Of these patients, 6 were men (46.1%) and 7 females (53.8%). The incidence of bronchopulmonary dysplasia was 69%. Support range supplemental oxygen was 5-56 days with a median of 29 days.

Conclusions: We found no difference in the incidence of bronchopulmonary dysplasia using caffeine citrate early, but less severe lung damage was observed at 36 weeks of gestational age.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia, prematurity, oxygen therapy, surfactant, mechanical ventilation, caffeine, corticosteroids).

INTRODUCCION

Displasia broncopulmonar (DBP) fue descrito por primera vez por Northway y sus colegas en 1967 como una lesión pulmonar en los recién nacidos prematuros (RNP) que resultan de oxígeno y ventilación mecánica ⁽¹⁾. La describió como una enfermedad pulmonar crónica (EPC) de los recién nacidos prematuros relativamente mayores que requirieron ventilación con altas presiones y oxígeno durante periodos prolongados de tiempo. Se caracterizó por hallazgos clínicos, radiológicos, e histopatológicas bien definidos ⁽²⁾. Se describieron 4 etapas que terminaban en daño pulmonar severo, con falla respiratoria, caracterizada por hipoxemia e hipercapnia, acompañado con frecuencia de *cor pulmonale*. Los cambios radiológicos en la etapa más avanzada mostraban áreas de colapso, con aumento de la densidad pulmonar, acompañada de hiperinsuflación, especialmente de los lóbulos inferiores e imágenes cordonales de fibrosis. Sin embargo, en las últimas dos décadas la DBP clásica descrita anteriormente ha sido reemplazada mayoritariamente por formas más leves de injuria pulmonar crónica, la denominada "Nueva DBP". Esta presentación de la DBP tiene un mejor pronóstico y menos secuelas a largo plazo, pero su incidencia no ha disminuido. Este cambio se debería al avance en el cuidado perinatal de los últimos años, dado por la administración de corticoides prenatales en parto prematuro que aceleran la maduración pulmonar fetal, el uso precoz de surfactante en RN con distrés respiratorio, estrategias ventilatorias más conservadoras, nuevos modos ventilatorios, manejo más agresivo del ductus arterioso persistente, una nutrición parenteral más precoz, además de otras intervenciones. Estos avances

perinatales han significado un aumento en la sobrevida de los RN con peso extremadamente bajo (< 1.000 g) lo que explicaría en parte la mantención de la incidencia de la DBP, principalmente a los RN muy inmaduros ⁽³⁾.

ANTECEDENTES

MARCO CONCEPTUAL.

La displasia broncopulmonar es un trastorno pulmonar crónico, consecuencia de la reparación anormal del daño pulmonar, que afecta principalmente a los bebés prematuros que habiendo necesitado apoyo ventilatorio inicialmente, persiste con requerimientos de oxígeno a los 28 días de vida ^(3,4), clasificando como leve, moderada o severa a las 36 semanas de gestación o al alta, de acuerdo a lo que ocurra primero y la necesidad o no de oxígeno suplementario que requiera en ese momento ⁽⁴⁾.

Desde la descripción inicial de Northway la historia natural de esta afección ha cambiado, y nuevas definiciones han sido propuestas. En 1979 Bancalari y cols, definió como DBP al cuadro de insuficiencia respiratoria neonatal prolongada en un neonato que habiendo necesitado ventilación mecánica por algunos días inicialmente, persiste con requerimientos de oxígeno y alteraciones radiológicas a los 28 días de vida. Sin embargo, con el aumento de la sobrevivencia de los RN más inmaduros, diversos autores notaron que las alteraciones radiológicas diferían a las previamente descritas, cuestionándose la importancia de los requerimientos de oxígeno durante los primeros 28 días de vida. En 1988 Shennan y cols, introducen el concepto de dependencia de oxígeno a las 36

semanas de edad postconcepcional ^(3,5). No obstante los recién nacidos mayores de 32 semanas de gestación no quedaban bien clasificados. Así en el año 2001 el Instituto nacional de Salud efectúa un taller de DBP, publicando posteriormente un consenso de la nueva definición de DBP, en que se dividen los RN en menor de 32 semanas de gestación y mayor igual a 32 semanas de gestación, clasificando en leve, moderada o severa según los criterios de oxígeno y el apoyo ventilatorio ⁽³⁾.

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de la DBP en los RN prematuros es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento ⁽³⁾. La incidencia de DBP en recién nacidos con peso menor de 1,500 g al nacimiento es del 20 al 40% y en menores de 1,000 g es del 40 al 60% en el Instituto Nacional de Perinatología. De los prematuros con MBP (menores a 1,500 g), 30 a 50% requieren oxígeno a los 28 días y a las 36 SDGC la dependencia baja del 4 al 30%. De los que pesan entre 500 y 750 g, la incidencia de DBP es del 52% y va reduciéndose hasta ser del 7% en aquellos con peso entre 1,250 y 1,500 g. Cuando requieren surfactante y ventilación mecánica, la incidencia sube al 60% y a las 36 semanas de gestación corregidas (SDGc) al 30% ⁽⁶⁾.

El BPD clásico descrito por NORTHWAY en 1967 ha sido sustituido por formas menos graves de la nueva DBP, que se encuentran con poca frecuencia en pacientes > 30 semanas de gestación y peso al nacimiento > 1200 gramos. En un

estudio americano reciente, en el que se define la DBP como necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, la incidencia fue del 52% en los recién nacidos con peso al nacer de 501 a 750 g, 34% en los recién nacidos con peso al nacer de 751 a 1.000 g, del 15% en recién nacidos con peso al nacer de 1001-1200 g, y un 7% en los recién nacidos con peso al nacer de 1201 a 1500 g ⁽⁷⁾.

La falta de criterios claros que englobaran todo el espectro poblacional con alteración respiratoria explica la disparidad de incidencia de DBP entre diferentes unidades neonatales ⁽⁸⁾.

FACTORES DE RIESGO.

Hasta el momento no se ha identificado un factor de riesgo único que pueda causar la DBP ⁽⁹⁾. Muchos factores contribuyen al desarrollo de la DPB y lo más probable es que estos actúen en una forma aditiva y/o sinérgica para producir el daño pulmonar ⁽¹⁰⁾.

La prematuridad por sí mismo es un factor de riesgo decisivo y el factor más importante en el desarrollo de DBP. La edad gestacional menor a 30 semanas aumenta el riesgo hasta cuatro veces. Además coexiste la deficiencia de los sistemas enzimáticos y antioxidante, lo que provoca mayor vulnerabilidad a la lesión secundaria atribuido al uso terapéutico de oxigenoterapia y a la ventilación mecánica (VM) ^(3,9). El sexo masculino tiene mayor incidencia en la DBP, lo cual se relaciona con una expresión de sistemas antioxidantes deficientes en los niños al nacimiento y la incidencia es inversamente proporcional al peso. La inflamación

tiene un papel crucial en la DBP donde participan diversos factores como la VM, la oxigenoterapia con su toxicidad, el estrés oxidativo, los tejidos epiteliales y endoteliales que presentaran daño al activarse el proceso en la vía aérea y pulmonar. Las líneas celulares involucradas son polimorfonucleares y macrófagos en un inicio desencadenando una cascada de mediadores inflamatorios como las citosinas, leucotrienos, metaloproteasas, liberación de elastasas y colagenasa por los neutrófilos activados que destruirán la elastina y la matriz de la colágena, que forman parte de la estructura que soporta la vías aéreas. La infección con ureaplasma juega un papel importante en el desarrollo de la DBP en los RN menores de 1000 g de peso, sin embargo es controversial, debido a que en estudios se ha aislado este germen en el 82% de los RN que posteriormente desarrollaron DBP, pero solo se consiguió aislar en el 41% de los que no lo manifestaron. La corioamnioitis y la posible inflamación del pulmón fetal se consideran causantes de las formas no clásicas de DBP. Un factor importante es la asociación entre la enfermedad de membrana hialina y DBP. El déficit de material tensioactivo aumentara la tensión superficial de la interfase aire líquido alveolar, así mismo condicionara alteraciones debidas a inmadurez de los sistemas enzimáticos reguladores de la síntesis de surfactante en los neumocitos tipo II a través de inhibición de su liberación a la luz alveolar una vez ya sintetizado ⁽⁹⁾.

La restricción de líquidos en las primeras semanas se asocia con una menor incidencia de DBP a los 28 días de vida. El exceso de fluidos intravenosos puede

producir edema pulmonar y complicar la patología subyacente, deteriorar la función pulmonar y predisponer el aumento de los parámetros de ventilación ⁽⁹⁾. Los factores genéticos juegan un papel importante en la susceptibilidad de desarrollar DBP moderada o severa, sin embargo los polimorfismos comunes de genes específicos que están involucrados en la inflamación o la diferenciación de pulmón no tiene influencia en el desarrollo de la DBP. Se ha encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) un potente inductor de inflamación, se encuentra aumentado en los bebés que después desarrollan displasia y se ha demostrado parcialmente que la inhibición de los alelos que contribuyen a su formación reducen el riesgo de DBP ^(6,9).

Para entender el desarrollo del síndrome de dificultad respiratorio (SDR) y DBP es necesario conocer el desarrollo embriológico del pulmón. Se conocen cinco etapas del desarrollo embriológico pulmonar.

- a). ETAPA EMBRIONARIA, da inicio con la fecundación y la séptima semana de gestación donde ocurre el desarrollo de las vías aéreas mayores.
- b). ETAPA PSEUDOGLANDULAR, Sucede entre la séptima y la decimosexta semana donde acontece y está completa las vías aéreas conductoras hasta la zona 16.
- c). LA ETAPA CANALICULAR. Sobreviene ente las 16 y 26 semanas donde se desarrolla el acino y sus vasos, los bronquiolos terminales dan origen a los bronquiolos respiratorios con sacos terminales, determinados por los alveolos primitivos.

d). LA ETAPA SACULAR. Se presenta hacia la semana 26, extendiéndose hasta la semana 36 de gestación se desarrolla la red capilar en el mesénquima circundante y se formarán los vasos linfáticos, los sáculos tapizados por células planas que corresponden a los neumocitos tipo I se diferenciarán en neumocitos tipo II, éstos tendrán forma cuboidal u ovoide que se encuentran interpuestos entre los neumocitos tipo I. Los neumocitos tipo II son los responsables de la producción, síntesis y reparación del epitelio alveolar en caso de lesiones.

e) LA ETAPA ALVEOLAR. Se inicia entre las 36 a 41 semanas de gestación y se continúa hasta los ocho años de edad. En esta etapa los alvéolos vascularizados se desarrollan completamente y su maduración estará presente hasta la quinta semana después del nacimiento.

En el RN ya se encuentran formadas de cinco a seis generaciones de bronquios respiratorios, está completamente desarrollada la unidad respiratoria funcional el “ACINO”, constituida por aproximadamente 20 millones de alveolos. 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 ⁽⁹⁾.

MECANISMOS DE DAÑO PULMONAR.

BIOTRAUMA. El aire enriquecido con oxígeno es beneficioso para mejorar la oxigenación sistémica, pero también puede ser potencialmente perjudicial, ya que favorece la producción de radicales libres como el peróxido de hidrógeno, anión superóxido, radical hidroxilo y las especies reactivas del oxígeno (ERO) ⁽⁹⁾. Es interesante notar, que la hiperoxia per se produce más daño que la hiperventilación, pero si se combinan ambas, los daños son mayores que cualquiera de los dos por separado. Ambas producen inflamación con aumento de células (polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos), necrosis de neumocitos tipo I e hiperplasia de pneumocitos tipo II, con aumento en el número de fibroblastos en el intersticio ⁽¹⁰⁾. 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 RN y RNP, estos mecanismos aún no están completamente expresados y la presencia de O₂ 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. Además en el neonato existe una inmadurez metabólica, con mecanismos deficientes en la biosíntesis de enzimas antioxidantes las superóxido dismutasas (SOD), la catalasa (CAT) y las glutatión peroxidasas (GSH-Px) ⁽⁹⁾.

BAROTRAUMA. Con el nacimiento prematuro se interrumpe el desarrollo pulmonar normal. En este momento el RNP queda expuesto a estímulos indeseables en un momento en que es susceptible a la lesión relacionada con el

uso de presiones, volúmenes bajos y/o altos y a la producción de radicales libres de O₂. La ventilación con presión positiva, por si sola produce lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (LPIVM), aunada al déficit de surfactante pulmonar que aumenta la tensión superficial y predispone a colapso alveolar. La LPIVM es un síndrome complejo en el que intervienen mecanismos que interactúan en el tiempo y en las distintas zonas del pulmón de forma desigual, especialmente cuando el pulmón está previamente dañado.

El barotrauma se refiere a la ruptura alveolar debido a las presiones elevadas de la vía aérea baja, cuya fisiología es ocasionada por la insuflación o la retención de un gran volumen de aire con gradiente de presión entre los alveolos y los tejidos circundantes y el consecuente escape de gases desde las vías aéreas a estructuras extraalveolares. En la clínica se puede manifestar con la presencia de neumomediastino, neumotórax, o enfisema intersticial, este último representa un riesgo seis veces más para el desarrollo de DBP.

VOLUTRAUMA. La VM con volúmenes bajos y/o altos podría sobredistender, tanto a los alveolos sanos como los enfermos, produciendo un daño pulmonar directo al provocar una disrupción de las células epiteliales y endoteliales, generando así un aumento en la permeabilidad a grandes solutos, desarrollando edema pulmonar con alto contenido de proteínas, y aumento del flujo linfático ⁽⁹⁾.

ATELECTRAUMA. El repetido colapso y reexpansion 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 de las vías aéreas genera fuerzas de

cizallamiento entre distintas capas de los tejidos adyacentes provocando la lesión del epitelio alveolar.

PATOLOGIA.

Northway describe DBP en 1960 como una enfermedad pulmonar crónica de los recién nacidos prematuros relativamente mayores que requiere ventilación con altas presiones y oxígeno durante periodos prolongados de tiempo. Se caracterizó por cuatro hallazgos clínicos, radiológicos, e histopatológicas bien definidos. Las señas de identidad de la ahora llamada " DBP vieja ", eran graves lesiones en las vías respiratorias grandes, edema intersticial y alveolar y extensa enfermedad de las vías respiratorias pequeñas con áreas de hiperinsuflación y fibrosis ⁽²⁾, metaplasia e hiperplasia del epitelio respiratorio, hipertrofia del musculo liso respiratorio, alveolos sobredistendidos (enfisematosos) alternándose con otros colapsados (atelectasicos) con el número de ellos disminuidos así como disminución de las ramificaciones disminuidas ⁽¹⁰⁾. La patología de la DBP ha cambiado a lo largo de cuatro décadas, con la introducción de los corticoides prenatales, uso de surfactante, y cuidados respiratorios modernos, en cambio, la "nueva BPD" se produce principalmente en bebés extremadamente prematuros, se produce después de que las necesidades de ventilación y oxígeno son modestas, y no se acompaña de las clásicas fases clínicas y radiológicas de la " vieja DBP". El hallazgo histopatológico más dramático es la " alveolarización detenido " con enfermedad mínima grande o pequeño de las vías respiratorias, y relativamente menos

inflamación y fibrosis ^(2,9). Hay menos fibrosis, mínima metaplasia, menor hipertrofia del musculo liso y un número menor de alveolos, secundario a una menor septación y alveolarización, además se acompañan de la disminución del número de arterias pulmonares pequeñas, lo que puede contribuir a hipertensión pulmonar y a problemas cardiovasculares concomitantes en el caso de la DBP grave ^(9,10).

PATOGENESIS.

La etiopatogenia de la DBP es claramente multifactorial; y los primeros factores de riesgo reportados por Northway hace 40 años se mantienen en plena vigencia. Es así como la prematuridad, el síndrome de dificultad respiratoria; las altas concentraciones de oxígeno y la injuria producida por la ventilación mecánica siguen teniendo un rol fundamental en el desarrollo de la DBP. Paralelamente en los últimos años se han ido agregando otros factores involucrados en su patogenia como son: la inflamación y/o infección, la administración excesiva de líquidos, el edema pulmonar, la persistencia o reapertura del ductus arterioso, el aumento de la resistencia de las vías aéreas, inmadurez de los sistemas antioxidantes, deficiencias nutricionales, insuficiencia adrenal precoz, y predisposición genética ⁽³⁾. Factores que activen un proceso inflamatorio como barotrauma, volutrauma, hiperoxia, edema pulmonar y sepsis aumentan la presencia de citosinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El desbalance de estas últimas llevara a lesión pulmonar, esto es seguido ya sea por la curación (resolución de la lesión) o la reparación del pulmón llevando a una

vascularización y alveolarización anormal desarrollando displasia broncopulmonar ^(3,7). Aun reduciendo todos los factores de riesgo al mínimo, hay bebés que desarrollan una DBP moderada o hasta severa lo que sugiere que hay un factor genético. La liberación de citoquinas y las respuestas del pulmón inmaduro se determinan por las diferencias alélicas de los genes, creando una susceptibilidad genética a BPD.

PRESENTACION CLINICA.

Actualmente se pueden distinguir 2 presentaciones: La DBP clásica y la Nueva DBP, estas nos solo difieren en su manifestación sino también en los mecanismos fisiopatogénicos y en el pronóstico.

La DBP clásica es aquella que se presenta en RN prematuros sobrevivientes a un distrés respiratorio severo que han requerido ventilación mecánica con parámetros elevados en los primeros días de vida; altas concentraciones de oxígeno y de presiones inspiratorias, con persistencia de síntomas y signos de dificultad respiratoria y dependencia de oxígeno adicional por períodos prolongados; en ellos se pueden observar alteraciones radiológicas crónicas, como imágenes quísticas con hiperinsuflación pulmonar y líneas intersticiales que corresponden a fibrosis pulmonar, daño de la vía aérea, hipertrofia de glándulas mucosas y destrucción alveolar. Este tipo de DBP es actualmente cada vez menos frecuente ^(3,8).

La Nueva DBP con la introducción de los corticoides antenatales, el uso postnatal de surfactante exógeno y de nuevos modos de asistencia ventilatoria mecánica;

junto con estrategias ventilatorias más conservadoras o gentiles, ha aumentado la sobrevivencia de los RN prematuros, especialmente de peso extremadamente bajo (menor a 1000 gr y/o de menos de 28 – 30 semanas de edad gestacional. En la nueva DBP, los neonatos son generalmente de peso extremadamente bajo, que inician con dificultad respiratoria leve o ausente, muchos de ellos requieren intubación, otros CPAP u oxigeno que mejora rápidamente con la administración de surfactante requiriendo bajas concentraciones de oxigeno (periodo de luna de miel). Luego de algunas semanas, con o sin el apoyo de ventilación mecánica, sin oxígeno adicional o con mínimos requerimientos inicia nuevamente dificultad respiratoria y aumento de los requerimientos de oxígeno. Muchas veces este deterioro esta desencadenado por una infección sistémica o pulmonar o por un aumento del flujo sanguíneo pulmonar por reapertura del ductus arterioso ^(3, 8,10). Radiográficamente Northway describió cuatro etapas de la DBP, las dos primeras agudas, forman parte de enfermedad de membrana hialina y las dos últimas detallaban la progresión de la enfermedad pulmonar crónica del lactante: I- síndrome de dificultad respiratoria (SDR), II- infiltrado difuso, III- patrón intersticial, IV- atrapamiento de aire, hiperlucidez local alternada con opacidad difusa, estas etapas corresponden con la progresión natural desde el SDR hasta el patrón patológico con metaplasia, atelectasias e hipertrofia muscular peri bronquial y perivascular. Recientemente los cambios radiográficos se asocian al grado de severidad de DBP, en la cual se evalúan los cambios más sutiles durante el desarrollo y seguimiento de esta, caracterizada en grados que van del 1 al 6. También se ha desarrollado un sistema que utiliza la tomografía axial

computada de tórax para definir la gravedad de la DBP que al compararlo con los hallazgos radiográficos a la semana 36 de edad gestacional tiene mejor correlación clínica, ya que nos permite evaluar con mayor precisión los cambios en el tamaño de la vía aérea, el engrosamiento septal, la hiperinsuflación causada por el atrapamiento aéreo y la marcada heterogeneidad pulmonar, por lo que es útil para antes del egreso, pero ninguno de los dos sirve para pronóstico ^(6,9).

Cuando la DBP se instala, los problemas pueden continuar y estos pueden ser clasificados en primarios y secundarios. Los primarios o pulmonares se presentan como atelectasias, hiperinflación, enfisema intersticial con fugas de aire (neumotórax y/o neumomediastino) con o sin desarrollo de quistes intrapulmonares, malacias (traqueo y/o broncomalacia) que aumentan la obstrucción de la vía aérea, neumonías con posible sepsis secundaria, edema pulmonar, hiperreactividad bronquial con sibilancias, apneas o síndrome de muerte súbita y finalmente el desarrollo de fibrosis pulmonar asociada a cor-pulmonale. Los secundarios o no pulmonares, incluyen los gastroenterológicos; problemas en la deglución, reflujo gastroesofágico con o sin aspiración, la enterocolitis necrotizante con riesgo de síndrome de intestino corto, la malnutrición que puede ser agravada por fallas en otros órganos y sistemas, la falla hepática por el uso prolongado de nutrición parenteral, entre otros ⁽¹⁰⁾.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.

El objetivo del tratamiento en la DBP es manejar los síntomas que la caracterizan, mejorando la función pulmonar, reduciendo el daño y la inflamación, manteniendo una adecuada oxigenación y facilitando el crecimiento pulmonar.

Las estrategias de prevención pueden prenatales están bastante establecidas en el manejo medico habitual, las cuales son efectivas al realizarlas de manera adecuada. No obstante las estrategias de prevención postnatales están en pleno desarrollo e investigación, algunas de las cuales se han confirmado científicamente y otras aún están en etapa experimental ^(6,13).

PREVENCION DEL PARTO PREMATURO.

La forma más eficaz de prevenir la DBP es sin duda la de evitar el parto prematuro, previniendo así la prematurez y el distrés respiratorio. Sin embargo la disminución del parto prematuro ha sido un tema complejo y difícil de resolver. El buen control del embarazo especialmente en aquellos de alto riesgo; junto con algunas intervenciones como el adecuado diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria, de la vaginosis bacteriana, de la corioamnionitis y en general de cualquier infección materna podría reducir el parto prematuro ⁽¹³⁾.

ADMINISTRACION DE CORTICOIDES ANTENATALES.

El uso de esteroides antenatales en madres con riesgo de parto prematuro ha reducido la incidencia de muertes neonatales y distrés respiratorio en aproximadamente 50% ⁽¹³⁾.

NUTRICION ADECUADA.

Diversos nutrientes son indispensables para una adecuada función pulmonar y para el proceso de reparación. La vitamina A está implicada en la regulación del

crecimiento de los pulmones, la tabicación alveolar, la producción de surfactante, y apoya la integridad y la reparación del epitelio respiratorio después de la lesión. (14,16). El mayor paso de vitamina A hacia el feto ocurre en el último trimestre del embarazo, por lo cual los RN menores a 28 – 30 SDG nacen sin los depósitos adecuados de vitamina A. La suplementación de vitamina A en los menores de 1500 gr, se asocia a una reducción de la mortalidad o de la necesidad de oxígeno al mes de vida y en los menores de 1000 g de la necesidad de oxígeno a las 36 SDG postnatal (8,13). Dosis de 5000 U IM tres veces por semana durante el primer mes de vida disminuye significativamente la incidencia de DBP, sin presentar alteraciones en el desarrollo neurosensorial (13).

MEDICAMENTOS

La teofilina y la cafeína se han utilizado desde la década de los 70, su mecanismo de acción no es muy conocida, sin embargo se ha planteado que posiblemente producen un aumento del nivel de respuesta de los quimiorreceptores, el aumento de desempeño de los músculos respiratorios y la excitación generalizada del sistema nervioso central.

Las metilxantinas reducen la frecuencia de la apnea y la necesidad de la ventilación mecánica durante los primeros 7 días de vida.

TEOFILINA.

La dosis de teofilina se inicia con impregnación a razón de 4 a 6 mg/kg de peso y se mantiene con 1 a 2 mg/kg dosis cada 6 a 8 horas de forma endovenosa. La

administración por vía oral es en dosis de 3 a 6 mg/kg/día dividida entre cada 6 a 8 horas.

Los efectos secundarios de la teofilina son irritabilidad, insomnio, temblores, taquicardia, hipotensión o hipertensión, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, hematemesis, deshidratación, albuminuria y convulsiones.

CITRATO DE CAFEINA

La cafeína es introducida como tratamiento para las apneas en 1999, ya que ofrecía la ventaja de ser administrado una vez al día y con menores efectos adversos que la teofilina.

La cafeína (1, 3,7 – trimetilxantina) actúa como un antagonista de la adenosina endógena en los subtipos de receptores A1 y A2. Se inhibe la fosfodiesterasa lo que lleva a un aumento de los niveles de AMP cíclico y la estimulación del SNC.

La cafeína relaja el músculo liso bronquial, estimula el músculo cardíaco y actúa como un diurético suave. Se cree que en los recién nacidos con apneas, la cafeína trabaja mediante la estimulación del centro respiratorio central, disminuyendo el umbral de CO₂ y el aumento de la respuesta a la hipercapnia. También puede aumentar el tono muscular y disminuir la fatiga del diafragma ayudando así el esfuerzo respiratorio.

La cafeína se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad cercana al 100%. Una dosis de citrato de cafeína de 20 mg/kg produce concentraciones séricas máximas de 6 a 10 mcg/ml con un tiempo promedio de 30 minutos a 2 horas. La absorción no parece ser afectada por la administración con la alimentación.

Se distribuye en todo el cuerpo y cruza la barrera encefálica consiguiendo concentraciones en el LCR iguales a las concentraciones séricas.

La cafeína se metaboliza en el hígado por el citocromo p450 1A2 (CYP1A2), así como CYP 2E1 y CYP3A3/4. Aproximadamente 3 a 10% de una dosis de cafeína se convierte en teofilina. La vida media de eliminación de la cafeína se ha correlacionado con la edad gestacional, la edad postnatal y el peso. En los recién nacidos prematuros, la vida media es de aproximadamente 72 a 96 horas (rango de 40 a 231 horas) a los 9 meses de edad, la vida media se ha reducido aproximadamente a 5 horas. La remoción es de 5 a 9 ml/h en recién nacidos a 94 ml/h en adultos.

El citrato de Cafeína es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos reportados se incluyen intolerancia alimentaria, rash, enterocolitis necrotizante (NEC), y sepsis. Concentraciones en suero superiores e a 20 mcg/ ml a menudo se asocia con un aumento de la irritabilidad, nerviosismo, intolerancia alimentaria, el aumento de la producción de orina y taquicardia. Concentraciones superiores a 50 mcg/ ml, existe un mayor riesgo de fiebre, taquipnea, hipertoniá, vómitos, hiperglicemia, BUN elevado y aumentos de glóbulos blandos, arritmias y convulsiones. En el 2.2 % se encontró Hemorragia cerebral, hemorragia intestinal, hemorragia intravascular diseminada, insuficiencia renal, acidosis, disnea, edema pulmonar, gastritis y la retinopatía del prematuro.

Por otra parte las metilxantinas aumentan el consumo de oxígeno en el recién nacido y el prematuro, lo cual se ha asociado a reducción de su velocidad de crecimiento. Los beneficios a corto plazo de la cafeína son similares a los de la

Teofilina, sin embargo los efectos secundarios parecen ser menos frecuentes con el uso de la cafeína.

Durante las primeras tres semanas de tratamiento los prematuros que recibieron cafeína aumentaron de peso a una velocidad menor que los tratados con placebo; sin embargo de la 4 semana en adelante las velocidades de crecimiento se igualaron. La circunferencia cefálica fue similar. Los prematuros que no reciben cafeína requieren más oxígeno o presión positiva. Existen datos que la cafeína también disminuye significativamente la aparición de displasia broncopulmonar. La dosis de carga recomendada para el citrato de cafeína es de 20 mg / kg por vía intravenosa o por vía enteral (equivalente a 10 mg de cafeína base). Si se administra IV, la dosis de carga debe ser infundida durante 30 minutos. La terapia de mantenimiento se debe iniciar con una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa durante 10 minutos o enteral cada 24 horas a partir de 24 horas después de la dosis de carga. El tratamiento se debe ajustar en base a la respuesta clínica y para mantener las concentraciones de cafeína entre 5 y 20 mcg/ml.

Dos estudios recientes han sugerido que pueden ser innecesario el seguimiento de las concentraciones séricas de rutina, al utilizar dosis de 25 mg /kg seguido de 6 mg /kg/día. Consecuimiento y evaluación a los 4 y 8 días de iniciada la cafeína. La concentración sérica media de cafeína, en los lactantes sin disfunción renal o hepática fue de 20,87 mcg / ml. Ninguno infante tenía niveles superiores a 33 mcg/ ml o menos de 11 mcg / ml.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La displasia broncopulmonar es producto de factores genéticos como ambientales que surgen de constante daño pulmonar, que desencadena un desequilibrio en el proceso inflamatorio y proinflamatorio que aunado a la inmadurez del pulmón desencadena un proceso de reparación pulmonar anormal con la consecuencia de fibrosis, vascularización y alveolarización anormal.

Una de los principales daños a nivel pulmonar es la inducida por ventilación mecánica, que está relacionada con el tiempo de duración. En la actualidad debido al uso de esteroides prenatales, surfactante y modas de ventilación innovadoras como la hipercapnia permisiva la VM ya no es tan agresiva.

Con nuevas terapias, con el propósito de reducir el tiempo de ventilación mecánica, se introdujo las xantinas, aminofilina teofilina, y últimamente el citrato de cafeína. Este último actúa como un antagonista de la adenosina endógena en los subtipos de receptores A1 y A2. Se inhibe la fosfodiesterasa lo que lleva a un aumento de los niveles de AMP cíclico y la estimulación del SNC. La cafeína relaja el musculo liso bronquial, estimulo el musculo cardiaco y actúa como un diurético suave. Se cree que en los recién nacidos con displasia broncopulmonar, la cafeína trabaja mediante la estimulación del centro respiratorio central, disminuyendo el umbral de CO2 y el aumento de la respuesta a la hipercapnia. También puede aumentar el tono muscular y disminuir la fatiga del diafragma ayudando así el esfuerzo respiratorio.

¿El uso de citrato de cafeína disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar al reducir el uso de ventilación y oxígeno en días, si se utiliza de forma temprana?

JUSTIFICACION.

La displasia broncopulmonar es una de las secuelas más frecuentes que afecta al recién nacido de muy bajo peso, aproximadamente dos tercios de los prematuros que desarrollan esta enfermedad sin de extremo bajo con peso menor a 1000 gr.

En el instituto nacional de perinatología en México, se registran es del 20 al 40% en los menores de 1500 gr y del 40 al 60%. En nuestro hospital de Especialidades Belisario Domínguez se registran nacimientos con diagnóstico de prematurez.

A pesar de los avances de la medicina perinatal y neonatal así como diversas estrategias en el manejo de ventilación mecánica la incidencia se ha mantenido sin variaciones. Sin embargo el uso de citrato de cafeína en recién nacidos que presentaron apnea del prematuro se ha visto disminución del uso de ventilación y requerimiento de oxígeno suplementario con una incidencia menor de displasia broncopulmonar.

OBJETIVO GENERAL.

Comprobar la eficacia del uso de citrato de cafeína como tratamiento para la prevención de la displasia broncopulmonar disminuyendo el uso en días de oxígeno suplementario en pacientes menores de 1500 gramos o menores de 32 semanas de gestación.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Seleccionar una población de pacientes prematuros con un peso menor de 1500 gramos o menor de 32 semanas de gestación que nacen en los meses de agosto a diciembre del 2014.
- Identificar a los pacientes que requieren uso de citrato de cafeína
- Administrar tratamiento con citrato de cafeína a la dosis establecida de 20 mg/kg/día como impregnación iniciando a las 24 a 32 h de vida y luego 5 mg/kg/día como mantenimiento a las 24 hrs de iniciado la impregnación.
- Identificar reacciones adversas secundarias al uso de citrato de cafeína
- Evaluar la evolución clínica de los pacientes que se les administro citrato de cafeína.
- Identificar a los cuantos días se suspendió el oxígeno suplementario

HIPOTESIS.

El citrato de Cafeína es una xantina que disminuye las necesidades de Oxígeno Suplementario, por tanto disminuye los días ventilación y días de Oxígeno disminuyendo el daño pulmonar manifestado como displasia broncopulmonar.

-Si usa citrato de cafeína de forma temprana, la incidencia de displasia de broncopulmonar disminuye de forma significativa.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio Descriptivo prospectivo longitudinal en recién nacidos prematuros menores o igual a 32 semanas de gestación o con peso menor o igual a 1500 g de los meses comprendidos de agosto a diciembre del 2014.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Recién nacidos prematuros menor o igual a 32 semanas de gestación o con peso menor o igual de 1500 g.

Recién nacidos que inicien tratamiento con citrato de cafeína en la primera semana de vida.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

RN mayores de 32 semanas de gestación o con peso mayor a 1500 gr.

RN que no completaron tratamiento con citrato de cafeína hasta la semana 36 de gestación postnatal.

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN.

RN con hepatopatía.

RN con alteraciones de la Coagulación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Traslado a otra unidad.

Fallecimiento.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.

Se diseñó una hoja de recolección de datos específico para el estudio (ver anexo 1).

ASPECTOS ETICOS

El estudio reportado se realizó de acuerdo a la declaración de Helsinki y al reglamento de la Ley General de Salud 29 en materia de investigación para la salud, en el título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, la investigación cumple con el capítulo I, artículos 13 al 22. En el artículo 17 de dicho capítulo esta investigación está en la categoría III. También cumple con el capítulo III, artículos 34 al 38. El consentimiento informado se realizó de acuerdo al anexo 2.

RESULTADOS

Del periodo comprendido de Agosto a diciembre del 2014, se registraron 26 nacimientos prematuros con peso igual o menor de 1500 gr y menor o igual a 32 semanas de gestación. De estos pacientes 4 presentaron defunción por diversas causas y no se inició tratamiento con citrato de cafeína, 9 pacientes se excluyeron por no completar tratamiento con citrato de cafeína hasta la semana 36 o al alta del servicio, y 13 pacientes cumplieron criterios para ingresar al estudio (tabla 1).

De los pacientes incluidos se registraron 7 recién nacidos mujeres (53.8 %) y 6 recién nacido hombres (46.1%) (Tabla 1). La edad de gestación al nacimiento se encontró de 27 – 32 con una mediana de 30 semanas de gestación. El peso mínimo registrado fue de 912 g y peso máximo registrado fue de 1500 gr con una mediana de 1150g (fig.1)

Se registró un inicio de tratamiento con citrato de cafeína a dosis de impregnación de 20 mg/kg/día a las 24 a 72 h con un promedio de 32 h de vida y una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día a las 24 h posteriores a la impregnación.

Se mantuvo una vigilancia de los pacientes hasta la semana 36 de gestación postnatal.

A los 28 días de vida postnatal, 9 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar de los cuales 3 se encontraban con apoyo de ventilación mecánica, 1 con CPAP nasal, 1 con cámara cefálica y 4 con apoyo de oxígeno

suplementario de forma indirecta (figura 2). Solo se registraron 4 pacientes que no desarrollaron displasia broncopulmonar de los cuales 2 fueron masculinos y 2 femeninos, con necesidad de apoyo de oxígeno suplementario de 5 a 23 días con una mediana de 15 días. La edad de gestacional al nacimiento fue de 31 a 32 semanas con peso de 1232 g a 1500 g. Así mismo, al inicio de tratamiento 1 se encontraba con Ventilación mecánica, 2 con CPAP y 1 con casco cefálico. (Fig. 3 y 6)

De acuerdo a la severidad a las 36 semanas de gestación postnatal de los pacientes que desarrollaron displasia broncopulmonar 2 se clasificaron como leves y 7 en moderada. Con necesidad de oxígeno en días de 28 a 56 con una mediana de 35 días. De acuerdo al peso se registró un rango de 912 g a 1400 g con una mediana de 1220 g. (Fig. 4 y 6)

De todos los pacientes al inicio del estudio 9 se encontraban en ventilación mecánica de los cuales 8 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar, 3 pacientes con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP por sus siglas en inglés) de los cuales solo uno desarrollo displasia broncopulmonar. Solo un paciente se encontraba con cámara cefálica al inicio del estudio y no desarrollo displasia broncopulmonar (Fig 5).

El efecto adverso encontrado fue la taquicardia en con cifras máximas de hasta 206 lpm y cifras mínimas de 110 lpm. No se encontró otro efecto adverso en este estudio (Fig. 7).

CUADROS Y GRAFICOS

Tabla 1. Número de pacientes totales de agosto – septiembre de 2014.

Característica	Total de pacientes		Sexo	
	n.	(%)	Hombre n.(5)	Mujer n (5)
Incluidos	13	(50%)	6 (46.1 %)	7 (53.8%)
Excluidos	9	(34 %)	5	4
Eliminados	4	(15.3%)	3	1

Figura 1. Edad gestacional y peso al inicio de tratamiento.

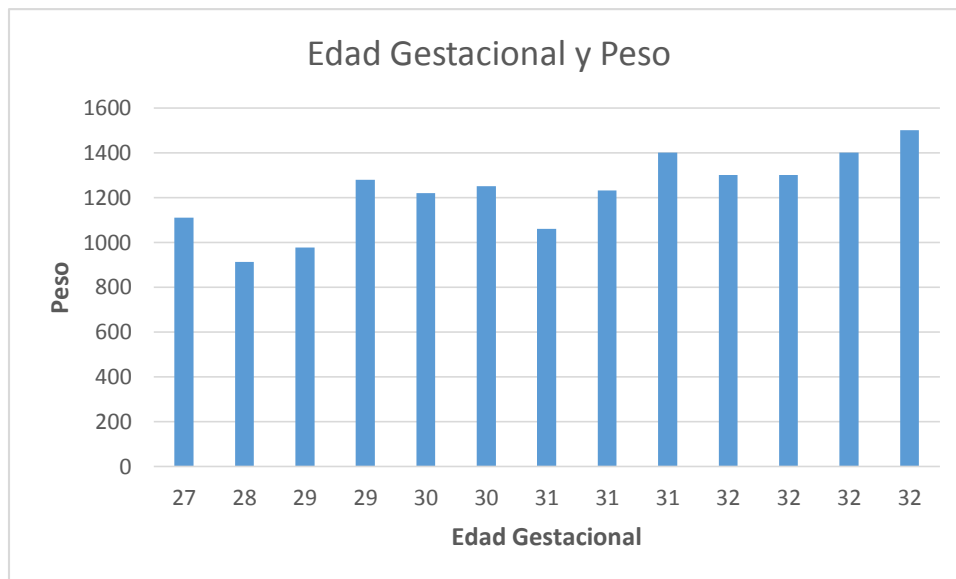


Figura 2. Desarrollo de DBP a los 28 días de vida.

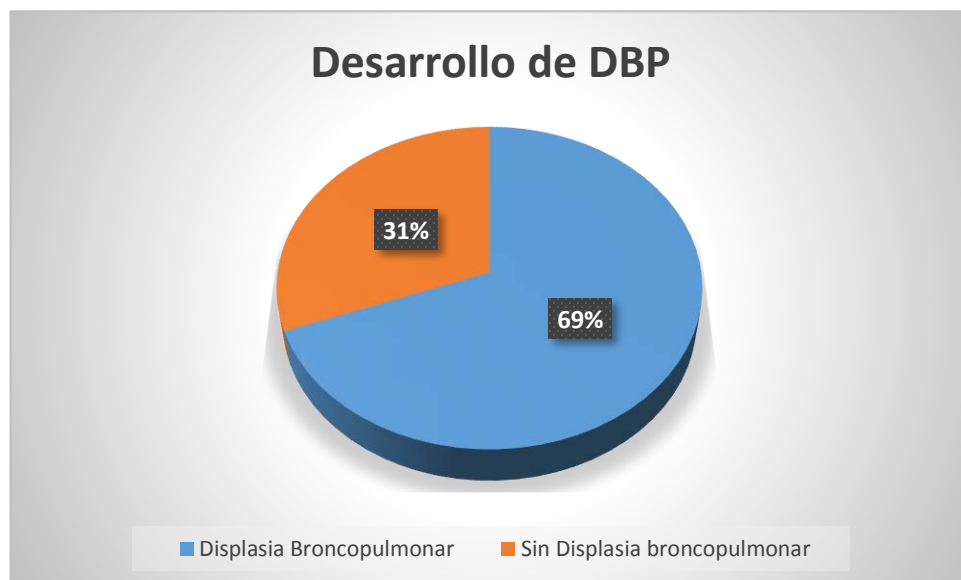


Figura 3. Tipo de apoyo de Oxígeno suplementario.

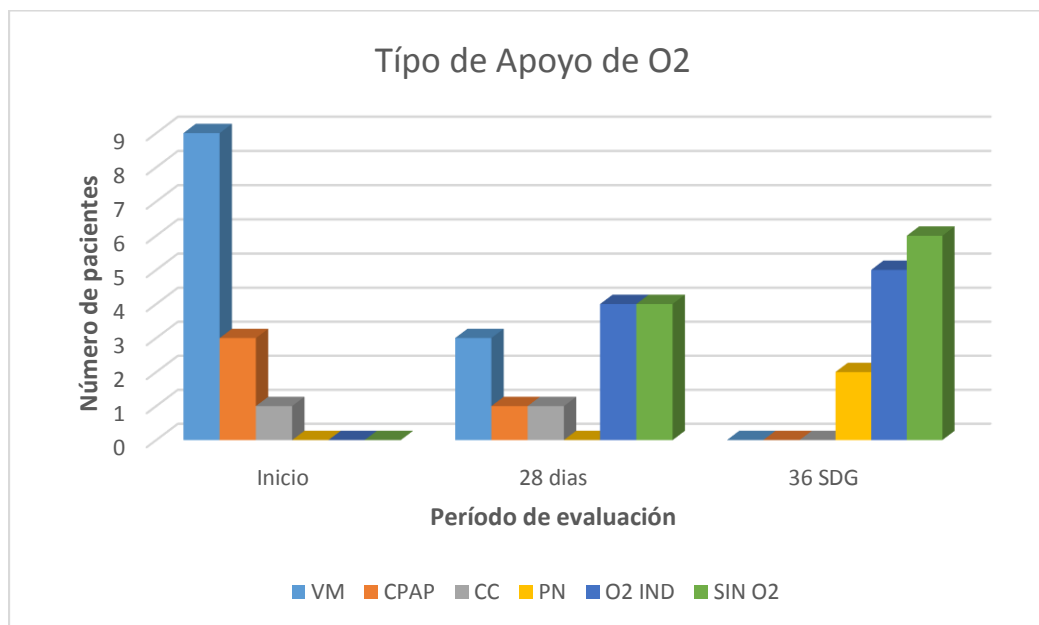


Fig. 4. Severidad de DBP a las 36 SDG postnatal.

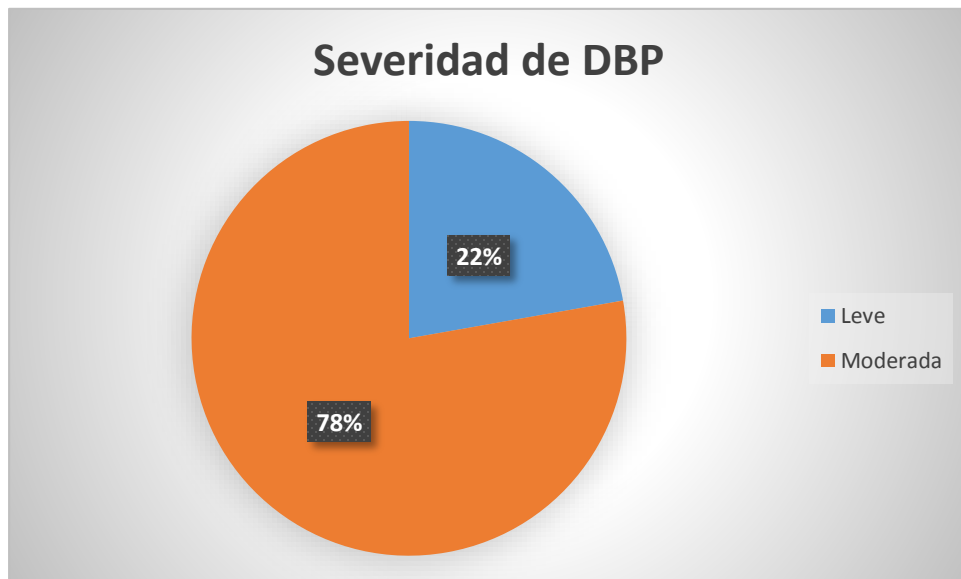


FIG. 5. Desarrollo de DBP de acuerdo a tipo de apoyo de Oxígeno.

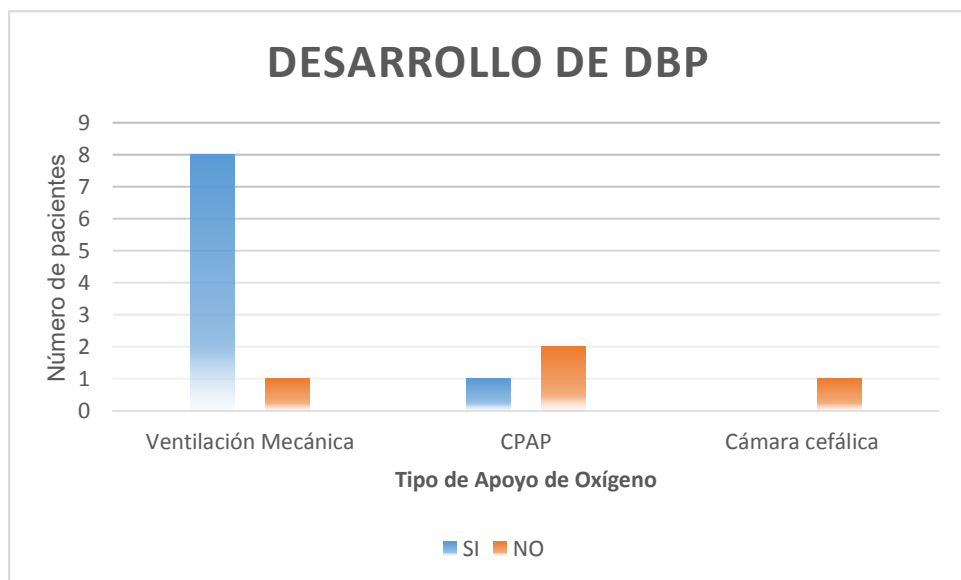
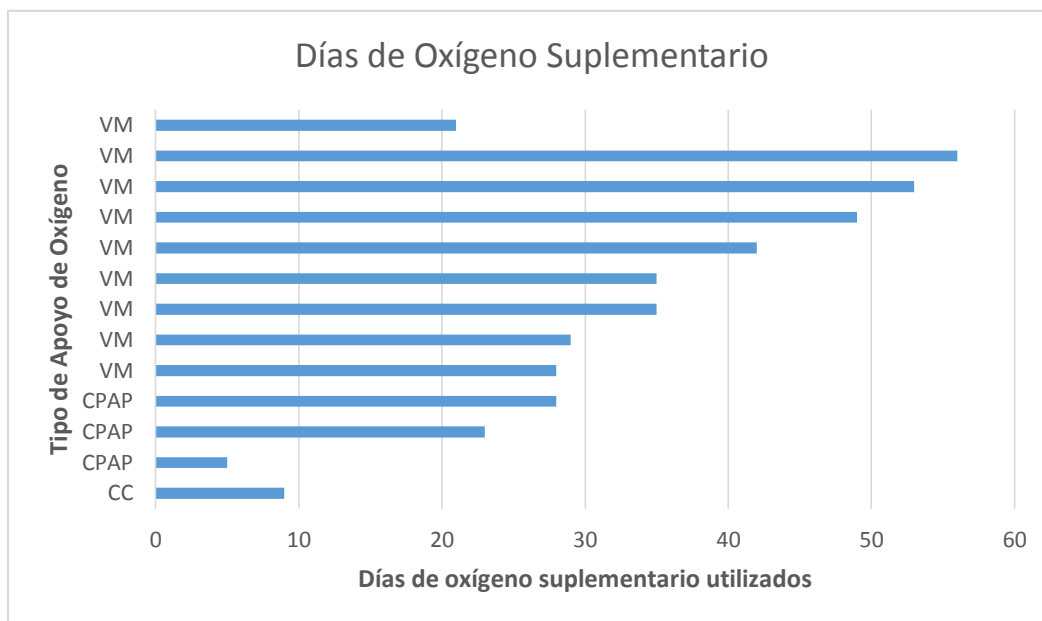


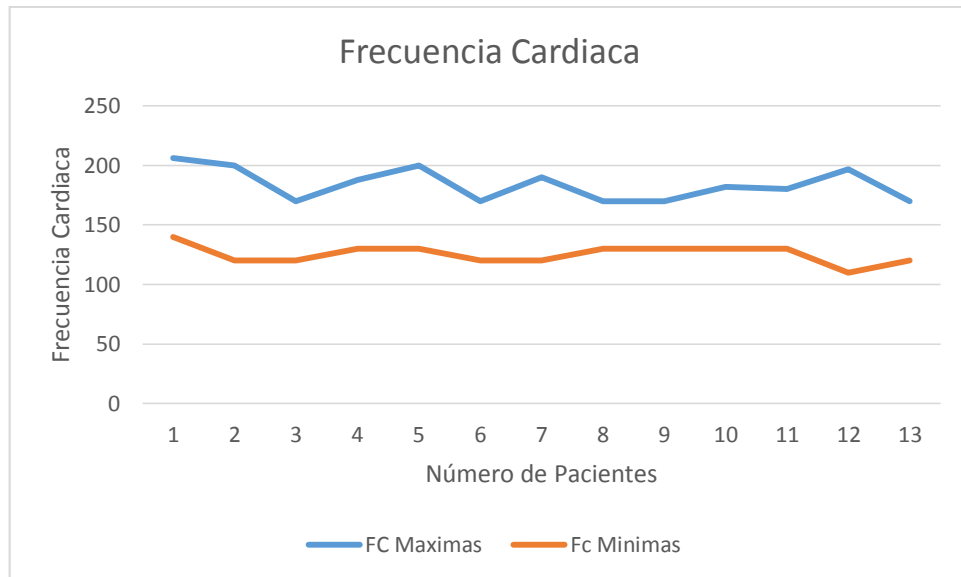
Fig. 6. Días de Apoyo de Oxígeno suplementario.



Cuadro 2. Incidencia de DBP de acuerdo a peso.

Peso	N. Pacientes	DESARROLLO DE DBP	
		SI	No
< 1000 g	2	2 (100%)	0
>1000 a 1500	11	7 (63%)	4 (37%)

Fig. 7. Efecto Adverso



DISCUSION.

El manejo de la displasia broncopulmonar, requiere de varias intervenciones, tanto del aspecto, preventivo a nivel prenatal, nutricional, estrategias ventilatorias menos agresivas al momento de nacimiento, así como fármacos que nos permitan disminuir el uso irracional de oxígeno suplementario. En este estudio se describe la incidencia de displasia broncopulmonar utilizando citrato de cafeína de forma temprana en los primeras 24 a 72 h, con resultados similares a las descritas en la literatura mundial, así como en México. Sin embargo el tipo de estudio fue con una población pequeña de 26 pacientes. De los cuales 50% cumplió los criterios de inclusión con tratamiento completo a las 36 semanas de gestación. El 34.6 % de los pacientes se excluyeron del estudio por no completar tratamiento debido a la falta del medicamento en la institución de la secretaria de salud por no estar en el cuadro básico de medicamentos y solo 4 pacientes que representan el 15.4 % de la población falleció por otras causas (choque séptico, neumonía, etc..) y no recibió tratamiento.

Existen pocos estudios enfocados a la prevención de la displasia broncopulmonar con citrato de cafeína. La mayoría de los estudios que utilizan citrato de cafeína se dirigen al tratamiento de la apnea del prematuro.

La cafeína trabaja mediante la estimulación del centro respiratorio central, disminuyendo el umbral de CO₂ y el aumento de la respuesta a la hipercapnia, aumenta el tono muscular y disminuir la fatiga del diafragma ayudando así al esfuerzo respiratorio con disminución en la necesidad de oxígeno suplementario.

En nuestro estudio solo 4 de los 13 pacientes incluidos no desarrollaron displasia

broncopulmonar. El total de los pacientes requirieron apoyo de oxígeno en alguna modalidad en un rango de en días de vida de 5 a 56 con una mediana de 29 días.

CONCLUSION

El uso de citrato de cafeína, no disminuyó la incidencia de displasia broncopulmonar, sin embargo se observa que a las 36 semanas de gestación postnatal, la mayoría de los pacientes desarrollan una enfermedad leve.

La gravedad de la displasia, se relaciona con el número de días de apoyo de oxígeno, así como el tipo de intervención de apoyo utilizada, encontrando que el uso de ventilación mecánica, aumenta el riesgo de presentar displasia broncopulmonar y entre más días de oxígeno utilizado el riesgo es mayor de presentarla.

La introducción del medicamento en el cuadro básico del sector salud en México, nos permitiría realizar estudios poblacionales más grandes, con análisis comparativos enfocados a la prevención de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Alan H. Jobe and Eduardo Bancalari. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 163. Pp 1723 – 1729. 2001.
2. Laura Cerny, John S. Torday, Virender K. Rehan. Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia: Contemporary Status and Future Outlook. *Lung* (2008) 186: 75 – 89
3. Aldo Bancalari. Actualización en presentación y patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (3): 213 – 224.
4. Virender K. Rehan. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Finally, Something that Works. *Indian Journal Of Pediatrics*, Vol. 73 – november, 2006. 10027 – 1032.
5. Sven M. Schulzke, J. Jane Pillow. The management of evolving bronchopulmonary dysplasia. *Paediatrics Respiratory Reviews* 11 (2010) 143 – 148.
6. Elías Duck Hernandez, Pedro Juan Cullen Benitez, Eugenio Salgado Ruiz, Beatriz Guzman Cisneros. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. *An Med (Mex)* 2012; 57 (3): 223 – 231.
7. Anita Bhandari and Vineet Bhandari. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update. *Indian Journal Of Pediatrics*, Vol 74 – January, 2007.
8. Ma. Isabel Izquierdo Macian, Juan Alonso Lopez Andreu, Francisco Morcillo Sopena. Displasia broncopulmonar. Protocolos diagnóstico Terapéuticos de la AEP: *Neonatología*. 2008, 316- 334.

9. Maria Silvia Lule Morales, Alberto Martin Guzman Grenfell, Martha Patricia Sierra Vargas, et al. La “Nueva” Displasia broncopulmonar. Parte I. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex. Volumen 21 – numero 3 Julio – Septiembre 2008: 221 – 234.*
10. Carlos E. Sabogal Rosas, Isaac Talmaciu. Displasia broncopulmonar (desde el punto de vista del neumólogo). *Rev. Peru. Pediatr: 61 (3) 2008. Pag 176 – 187.*
11. Johanna M. Huusko, Minna K Karjalainen, Mari Mahlman, et al. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), Cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary displasia. *BMC Medical Genetics 2014, 15:20.*
12. Onland et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary displasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatrics 2013, 13: 207.*
13. Aldo Bancalari M. Estrategias de prevención y tratamiento en displasia broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr 2009; 80 (4): 309 – 322.*
14. Lawrence M Rhein. Management of severe Chronic Lung Disease of Prematurity. *J. Pulmon Resp Med 2013, S13.*
15. Vrinda Nair, Prakash Loganathan, Amuchou Singh Soraisham. Azitromycin and Other Macrolides for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology 2014; 106:337 – 347.*

16. Marcia L. Buck. Caffeine Citrate for the treatment of Apnea of Prematurity.
A Monthly Newsletter for Health Care Professionals from the University of Virginia Children's Hospital. Vol 14 Number 6 June 2008.
17. W. Thomas and CP Speer. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: Current status and future prospects. *Journal of perinatology* (2007) 27, s26-s32.

ANEXOS

Anexo 1

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BELISARIO DOMINGUEZ	
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	

Nombre:	Expediente	Genero: M	F	
Fecha de Nacimiento	Edad Gestacional	Via de Nacimiento: Parto	Cesarea	
Peso al Nacimiento	Talla al Nacimiento			
Gasometria de Cordon al nacimiento:	pH	HCO3	EB	USGT Inicial

Inicio de Monitorizacion:				
Fecha de Inicio de Cafeina	Edad de Gestacion:	Fc	Sat:	
Talla:	Tipo de Apoyo de Oxigeno	N. Eventos de apneas		
Laboratorios				
USG	Hemocultivo	Radiografia		
Citrato de Cafeina;	Dosis de Impregnacion	Dosis de Mantenimiento		

SEGUIMIENTO:								
FECHA	Edad Gestaciona	Tipo de Apoyo de Oxigeno	Peso	Talla	Fc	Sat	Dosis	Eventualidades

Nombre de personal de Supervision: _____

Anexo 2

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BELISARIO DOMINGUEZ"
UCIN

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ **EXPEDIENTE:** _____

Conforme al reglamento de la Ley General de Salud 29 en materia de investigación para la salud, en el título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, la investigación cumple con el capítulo I, artículos 13 al 22. En el artículo 17 de dicho capítulo esta investigación está en la categoría III. También cumple con el capítulo III, artículos 34 al 38.

A través de este medio y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, otorgo al **Hospital de Especialidades "Dr. Belisario Domínguez" SERVICIO DE NEONATOLOGIA** mi autorización, como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención del menor cuyo nombre y número de expediente aparecen en el recuadro superior de este documento, para participar en el protocolo de Investigación titulado: **Prevención de displasia broncopulmonar con Citrato de Cafeína en prematuros de 32 SDG con peso menor a 1500 gr en el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez.**

Se me ha explicado que el Citrato de Cafeína confiere un beneficio a la salud y que su uso puede reducir el uso de ventilación mecánica, disminuyendo las complicaciones ocasionadas por el uso prolongado de oxígeno, así como disminuir la estancia intrahospitalaria.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación en el estudio, que pueden ser los siguientes: intolerancia alimentaria, rash, taquicardia y que concentraciones superiores a 20 mcg/ml se asocia con aumento de la irritabilidad, nerviosismo, intolerancia alimentaria, taquicardia y aumento de la producción de la orina. Así también concentraciones por arriba de 50 mcg/ml puede producir taquipnea, vómitos, hipertonia, hiperglicemia, arritmias y convulsiones.

Los Investigadores Responsables Dra. Guadalupe Cecilia López Anacleto y el Dr. Genaro Isidoro Jiménez, a los cuales doy mi consentimiento, me darán información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento; así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se les plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

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

El investigador Responsable me ha dado seguridad de que mi hijo no será identificado en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con la privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer al respecto a mi permanencia de dicho estudio.

Una vez que se me ha explicado la utilidad y los posibles riesgos de la utilización de este medicamento en mi hijo. Acepto participar en este estudio, por lo que firmo en conformidad.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información, en la Ciudad de México, Distrito Federal a los _____ días del mes de _____ del año _____.

Nombre: _____ **Firma:** _____

Parentesco: _____ **Identificación:** _____

TESTIGOS

Nombre completo: _____ **Firma** _____

Nombre completo: _____ **Firma:** _____

Investigador Responsable:

DRA. GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO. –Médico Adscrito de UCIN.

DR. GENARO ISIDORO JIMENZ. –Residente de 5to año de Neonatología.