



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“SECUELAS PULMONARES A 36 MESES EN PACIENTES CON
VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL PERIODO NEONATAL”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MARCOS NOEL CÓRDOVA FLORES

TUTOR:

DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI



CIUDAD DE MÉXICO

2018



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.

**“SECUELAS PULMONARES A 36 MESES EN PACIENTES CON
VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL PERIODO NEONATAL”**




**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA**



**DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
TUTOR DE TESIS**

INDICE

I.- Portada	1
II.- Título	1
III.- Índice general	3
IV.- MARCO TEORICO	
1. Resumen	4
2.- Introducción	6
3.- Antecedentes	6
4.- Pregunta de investigación	14
5.- Justificación	15
6.- Objetivo General	16
7.- Objetivos específicos	16
8.- Clasificación de la investigación.....	17
9.- Pacientes y métodos	17
10.- Población	17
11.- Criterios de Inclusión.....	17
12.- Criterios de exclusión.....	17
13.- Método	18
14.- Definiciones operacionales.....	18
15.- Cálculo del tamaño de la muestra	19
16.- Análisis estadístico	19
17.- Consideraciones éticas	20
18.- Cronograma.....	20
19.- Resultados	21
20.- Discusión	32
21.- Conclusiones	35
22.- Anexos	36
23.- Bibliografía.....	37

MARCO TEÓRICO

Resumen

Antecedentes: La ventilación mecánica es un avance tecnológico que permite que sobrevivan pacientes con insuficiencia respiratoria. En el caso de recién nacidos, ha permitido la supervivencia de neonatos con enfermedades pulmonares, incluso prematuros de edad gestacional cada vez más cortas. Sin embargo, es antifisiológica y lleva a daño pulmonar y frecuentemente a secuelas a corto y largo plazo.

Justificación: En el departamento de Neonatología del INP se tratan con ventilación mecánica un promedio de 80 pacientes anuales y desconocemos cuántos tienen secuelas a mediano plazo y el tipo de las mismas. Se plantea este estudio para mejorar nuestro conocimiento de estos pacientes.

Objetivo: Conocer la frecuencia y tipo de secuelas pulmonares que tienen a los 36 meses los pacientes que fueron ventilados en la etapa neonatal.

Clasificación de la Investigación: Estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico.

Población: Recién nacidos ventilados en etapa neonatal en neonatología del INP entre 2010 y 2012.

Criterios: Pacientes con ventilación mecánica en etapa neonatal cuyo expediente clínico sea localizable. Se excluirán los que hayan sido egresados por defunción o alta voluntaria o tengan expediente incompleto.

Métodos: Se localizarán los expedientes clínicos y se anotarán los datos de las variables seleccionadas en un formato especial. Se concentrarán electrónicamente en programa informático SPSS versión 20.

Muestra: Por conveniencia; muestreo sistemático de pacientes ventilados durante 3 años consecutivos (2010-2012) que cumplan criterios.

Análisis estadístico: Se realizará estadística descriptiva de variables demográficas, se calcularán proporciones de los que tengan secuelas a los 36 meses y aquéllos que hayan sido hospitalizados y su causa y aquéllos tratados con esteroides o broncodilatadores durante algún periodo. Se buscará asociación de los que hayan tenido secuelas en algún momento después del egreso y entre los que tengan secuelas a los 36 meses con algunas variables independientes.

Consideraciones éticas: Se mantendrá confidencialidad de la información individual. Por ser retrospectivo no tiene riesgos ni costos para pacientes.

Cronograma: Diseño: agosto de 2016, Evaluación: Julio- Agosto de 2017, recolección de información por 3 meses. Análisis de información: Enero 2018. Resultados finales: Mayo 2018.

Resultados: Se reunió un total de 216 sujetos durante el periodo de seguimiento del estudio. De este grupo de sujetos, 112 (51.9%) fueron mujeres y 104 (48.1%) fueron hombres. De nuestra población, se encontraron un total de 93 pacientes prematuros (43.05%), y un número de 123 (56.94%) los neonatos mayores de 37 semanas de edad gestacional. De acuerdo con los desenlaces estudiados, se recabó información únicamente en 159 pacientes, los 57 sujetos restantes se perdieron durante el seguimiento o no regresaron a recibir seguimiento y/o atención médica. El porcentaje de sujetos que requirió hospitalizaciones posteriores fue del 40.8%, con un promedio de 1.57 ± 2.4 eventos. Se encontró la presencia de secuelas pulmonares a los 36 meses en el 11.9% de los casos. La mortalidad observada posterior a la hospitalización en este grupo de pacientes fue de 15.7% con una mediana de la edad al momento de la defunción de 4 meses.

Conclusiones: En el presente estudio, se encontró que 11.9% de los neonatos ventilados de los que se tuvo información, tuvieron secuelas pulmonares a los 36 meses de edad. Las principales reportadas en este estudio fueron: tos crónica en el 50% de los lactantes con secuelas; bronquiolitis en un 36.84% de los casos, y crisis asmática también en el 36.84%. Además, se encontró que un 31.5% de los pacientes con secuelas pulmonares presentaron por lo menos un episodio de neumonía posterior al egreso. Son frecuentes el uso de oxígeno en el 100%, broncodilatadores en un 89.47%, esteroides inhalados en 84.21%, y diuréticos en un 52.63%, entre los sobrevivientes con secuelas pulmonares que requirieron de ventilación mecánica en el periodo neonatal.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES.

La ventilación mecánica constituye una técnica de uso generalizado en las unidades de cuidados intensivos neonatales; a raíz de su introducción en la segunda mitad del siglo XX ha permitido que sobrevivan recién nacidos que antes fallecían por dificultad respiratoria; sin embargo no está exenta de complicaciones que en ocasiones pueden suponer un riesgo para los pacientes. ¹

Actualmente se reconoce la importancia de la lesión pulmonar secundaria a la ventilación mecánica, así como las secuelas que puede ocasionar, de ahí que anteriormente el objetivo de la asistencia respiratoria era mantener el intercambio gaseoso a la par que reducir al mínimo el trabajo respiratorio, ahora se tiene más en cuenta el proporcionar el intercambio gaseoso que sostenga la vida mientras se reduce al mínimo la lesión pulmonar inducida por el ventilador. ²

Todos estos avances en el conocimiento y las nuevas tecnologías aplicables a las unidades de cuidados intensivos han incrementado en las últimas décadas de manera importante la supervivencia de los recién nacidos, sobre todo los neonatos pretérmino. Así como se incrementa la supervivencia de estos pacientes, se incrementa la morbilidad a corto y a largo plazo. ²

A pesar de ello siguen existiendo complicaciones del uso de la ventilación mecánica, y en algunas situaciones, ante patología respiratoria muy grave, puede hablarse de fracaso de la ventilación mecánica convencional (VMC) cuando no se consigue el adecuado recambio gaseoso o es necesario emplear presiones muy elevadas. Por este motivo, se siguen proponiendo métodos de ventilación alternativos, siendo uno de ellos la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).³

La terapia con surfactante y la introducción de esteroides antenatales han influido mucho en la supervivencia, aunadas a las técnicas más sofisticadas de ventilación asistida convencional y de alta frecuencia oscilatoria.⁴

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria es una modalidad ventilatoria que consigue una ventilación alveolar adecuada utilizando volúmenes corriente muy bajos, iguales o inferiores a los del espacio muerto, a frecuencias por encima de la fisiológica. Teóricamente presenta una serie de ventajas derivadas del bajo volumen utilizado y la elevada frecuencia de ventilación, con un adecuado intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, con mínimas variaciones en las presiones y en los volúmenes de ventilación, manteniendo los pulmones con un volumen relativamente constante, minimizando los efectos de volutrauma y atelectrauma.³

La comorbilidad pulmonar a corto plazo ha sido bien estudiada en este grupo etéreo, y documentada en diversos estudios donde se han demostrado entre otras cosas, la dependencia al uso de oxígeno de manera prolongada y la re hospitalización frecuente en los primeros dos años de vida.⁵

Hablar de daño pulmonar crónico secundario a ventilación mecánica, nos obliga a hacer mención a la displasia broncopulmonar cuya definición ha evolucionado durante la última década; actualmente se considera como la necesidad de suplementación con oxígeno por 28 días o más.⁶

La displasia broncopulmonar es la causa más común de enfermedad crónica en las edades preescolares o escolares. A pesar de los muchos avances y técnicas de ventilación mecánica, como el uso de surfactante y corticosteroides antenatales, la incidencia de displasia broncopulmonar no ha disminuido e incluso ha aumentado discretamente, ya que ahora sobreviven neonatos de menor edad gestacional que hace apenas 20 años.⁶

Los niños con displasia broncopulmonar pueden manifestar un cuadro clínico semejante al asma e intolerancia al ejercicio. En estos pacientes se ha observado óxido nítrico exhalado disminuido, lo que implica ausencia de inflamación eosinofílica, menor respuesta a broncodilatadores y menor porcentaje de atopia, por lo que se postula que sería una entidad diferente al asma, propia de la displasia broncopulmonar.¹¹

Los pocos estudios de pacientes ventilados en la etapa neonatal a largo plazo han reportado como secuelas pulmonares obstrucción de la vía aérea así como atrapamiento aéreo sobre todo en pacientes que cursaron con displasia broncopulmonar. Las secuelas de aquellos pacientes que no cursaron con displasia broncopulmonar, pero que fueron ventilados en la etapa neonatal, son menos claras o no se han reportado.⁵

La duración de la terapia ventilatoria y oxígeno suplementario es significativamente mayor en niños con displasia broncopulmonar. Se ha reportado que la frecuencia de síntomas respiratorios persistentes ocurre más de una vez a la semana en niños con antecedente de displasia broncopulmonar. La prevalencia de atopia, asma, alergias no se ha visto influenciada por displasia broncopulmonar, sin embargo los pacientes con antecedente de daño pulmonar son más propensos a ser tratados con medicamentos para asma. ⁸

El daño pulmonar a largo plazo es más evidente en aquellos neonatos pretérmino que cursaron con displasia broncopulmonar que en los pacientes a término, reportándose reingresos hospitalarios en los primeros dos años de vida, sibilancias y tos crónica en la edad escolar. ¹²

Gross y cols. ⁵ realizaron un estudio en 156 pacientes con antecedente de ventilación mecánica neonatal o displasia broncopulmonar entre los años 1985 y 1986 con seguimiento hasta edades escolares. De los 156 pacientes, un total de 125 fueron neonatos pretérmino, dándose seguimiento a un pequeño número de pacientes a término. El estudio no marcó diferencias significativas entre aquellos niños con displasia broncopulmonar previa y los que no cursaron con ella en cuanto a síntomas pulmonares. Sin embargo el uso de agentes broncodilatadores para exacerbaciones agudas de asma fue usado de manera más frecuente en pacientes con antecedente de prematurez, además de que niños de ambos grupos reportaron restricción en las actividades causadas por síntomas pulmonares. ⁵

Otro factor concurrente en pacientes con antecedente de ventilación mecánica son los

procesos virales. Tres factores son predictivos de episodios de sibilancias durante los 12 meses siguientes a la temporada de Virus Sincitial Respiratorio (VRS) independientemente de la edad gestacional: hospitalización temprana para VSR o bronquiolitis diagnosticada, peso al nacer <3330 gramos y género masculino. El conocimiento de estos factores de riesgo puede facilitar la identificación de los pacientes en alto riesgo de morbilidades respiratorias, con la subsecuente implementación de medidas profilácticas más rigurosas.¹

Se ha agregado en los últimos años un elemento para intentar controlar la infección por VRS en el grupo de riesgo que incluye los prematuros nacidos con edad gestacional menor o igual a 34 semanas y aquellos con displasia broncopulmonar. Es el uso de palivizumab, un anticuerpo monoclonal específico, de uso intramuscular mensual que cuenta con estudios multicéntricos controlados que demuestran su efectividad en reducir la tasa de hospitalización en pacientes de riesgo.¹⁵

En un estudio publicado en 2013 que comparaba comorbilidades en niños con antecedente de displasia broncopulmonar que requirieron asistencia respiratoria en la etapa neonatal, se encontró que a la edad de 8 años, los pacientes pretérmino comparados con un grupo control de pacientes de término, tienen una incidencia mayor de asma y sibilancias.⁶

Los pacientes con antecedente de ventilación mecánica en la etapa neonatal, y aquéllos con antecedente de daño pulmonar han reportado alteraciones en las pruebas de funcionamiento pulmonar sobre todo en paciente con bajo peso al nacer, en los que se ha encontrado significativa obstrucción de la vía aérea con flujos espiratorios reducidos. Los

pacientes con antecedente de ventilación mecánica durante la etapa neonatal tienen menor capacidad vital, incremento de la obstrucción aérea comparado con los pacientes que no cursaron con enfermedad pulmonar.⁵

En la última década se han desarrollado sistemas para estudiar la función respiratoria en RN sobrevivientes de la enfermedad pulmonar crónica de la infancia. Uno de los cambios más precoces detectables en la DBP moderada es el incremento en la reactividad de las vías aéreas, que se puede evaluar mediante la respuesta a fármacos por vía inhalada B2 agonista o prueba de metacolina. En la enfermedad más grave, la obstrucción de las vías aéreas se acompaña de limitación importante del flujo aéreo que puede analizar mediante la curva flujo-volumen.¹⁵

Tepper et al,¹³ revisaron las técnicas que evalúan la funcionalidad pulmonar determinantes de la morbilidad en la enfermedad obstructiva de la vía aérea. Demostró la disminución de la capacidad vital forzada (FVC), incremento del volumen residual, y resistencia de las vías aéreas (Raw) debido al atrapamiento aéreo y a la consiguiente hiperinsuflación. La capacidad pulmonar total es normal con la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono. La distensibilidad pulmonar estática está disminuida por fibrosis y aumento de agua pulmonar.¹⁴

En consecuencia, el trabajo respiratorio es mayor por la asociación de una distensibilidad reducida y por el aumento en la Raw. Estas anomalías pueden normalizarse durante los tres primeros años de vida, excepto el FVC que puede mantenerse bajo en la edad adulta. Los pacientes con DBP pueden incrementar la reactividad de la vía aérea a las pruebas de

reto con metacolina-histamina y persistir con síntomas y signos respiratorios. ¹⁴

Es esperado que los pacientes con enfermedad respiratoria neonatal y daño asociado con el ventilador y soporte de oxígeno estén predispuestos al desarrollo de secuelas pulmonares en edades posteriores independientemente de la edad gestacional. Además, este daño se incrementa por procesos infecciosos pulmonares o de hiperreactividad bronquial durante los primeros dos años de vida. Algunos factores ambientales como el tabaquismo pasivo, o algunos antecedentes alérgicos, como historia familiar de asma podrían estar involucrados en estas secuelas sin embargo su papel no se ha estudiado a fondo. ⁵

Algunos estudios han concluido que aquellos pacientes que no cursaron con daño pulmonar considerado como displasia broncopulmonar pueden tener función pulmonar equivalente a los niños sanos en edades escolares; sin embargo aquellos pacientes con antecedente de uso de ventilador mecánico en la etapa neonatal con daño pulmonar son mas predispuestos de manera significativa a tener función pulmonar anormal en la edad escolar. ⁵

Los estudios realizados en la era post-surfactante continúan reportando los mismos resultados. Henessy et al ¹³ siguieron a 308 bebés con prematuridad extrema (74% de los cuales habían tenido displasia broncopulmonar) por 6 años y estudiaron secuelas pulmonares a los 30 meses y 6 años de edad usando un cuestionario a los padres y flujo espiratorio pico (PEF) a los 6 años. Encontraron que los niños en este grupo de edad tuvieron una mayor prevalencia de síntomas respiratorios y uso de medicamentos

respiratorios comparado con sus compañeros de clase. También encontraron que en el subgrupo con displasia broncopulmonar que los síntomas respiratorios y el uso de medicamentos fue mucho más elevado comparado al del grupo sin displasia. Este incremento se encontró en ambos grupos tanto a los 30 meses como a los 6 años de edad.⁶

A pesar de que los pacientes con displasia broncopulmonar continúan con mayores síntomas respiratorios, necesidad de medicamentos y re hospitalización, los supervivientes con DBP tienen a mejorar con el paso del tiempo. Esta mejoría está probablemente relacionada al crecimiento del pulmón de manera progresiva después del daño inicial en la UCIN.⁶

Un análisis de regresión múltiple ha revelado que en los pacientes con displasia broncopulmonar, cada día de administración de oxígeno suplementario fue asociado con una disminución de puntuación Z de 0.038 para FEV1. El peso al nacimiento, edad gestacional, días de ventilación mecánica, terapia con surfactante, corticosteroides antenatales y edad al día de seguimiento no fueron asociados con alteraciones en la función pulmonar en edades escolares. En grupos sin displasia broncopulmonar, ninguna asociación fue encontrada entre los resultados de las pruebas de función pulmonar en la edad escolar y las características neonatales.⁸

Los estudios realizados a la fecha no son muchos y tienen muchas limitantes, como el número de pacientes, o la falta de seguimiento adecuado. Son necesarios estudios más extensos para la descripción de secuelas pulmonares en pacientes ventilados en la edad

neonatal, con o sin antecedente de displasia broncopulmonar y correlacionando la edad gestacional, pero sobre todo, necesitamos saber qué sucede con la población que hemos atendido.

Actualmente en el servicio de Neonatología INP no se da un seguimiento a largo plazo de todos los pacientes que recibieron ventilación mecánica en el periodo neonatal y/o cuentan con el diagnóstico de displasia broncopulmonar. Como se puede observar a lo largo del texto, los recién nacidos pretérmino, dadas las nuevas terapias en los últimos años, son los pacientes que pueden desarrollar displasia broncopulmonar, descrita por Northway en el año de 1967. Idealmente el seguimiento de estos neonatos de alto riesgo debería hacerse de manera ideal como mínimo hasta los 8 años de edad, cuando se completa el desarrollo pulmonar. Deberá realizarse un manejo integral evaluando la función pulmonar, el estado nutricional y velocidad de crecimiento, inmunizaciones, apoyo con exámenes complementarios, vigilancia de tratamiento y adherencia al mismo. Y de no ser posible de realizar por el servicio de Neonatología, resaltar la importancia de canalizar a estos pacientes al servicio de Neumología pediátrica INP para un adecuado seguimiento, y realizar en ellos pruebas de función pulmonar, en edades posteriores.

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son las secuelas pulmonares que tienen a los 36 meses los pacientes con ventilación mecánica en periodo neonatal?

JUSTIFICACIÓN.

Ha sido claro que en la literatura internacional se menciona secuelas a corto y largo plazo en los pacientes que han sido ventilados en forma artificial en la etapa neonatal; artículos sobre mecanismos, hallazgos y evolución de la displasia broncopulmonar a corto plazo son numerosos. Sin embargo, no existen estudios de seguimiento en nuestro medio para neonatos ventilados. En el departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría durante 2014 se atendieron a 362 pacientes, de los cuales 83 (23%) fueron ventilados en forma artificial entre 1 y 90 días. 16 de ellos tuvieron ventilación de alta frecuencia. Aunque en forma esporádica nos enteramos que alguno de ellos se ha re hospitalizado por problema respiratorio, casi siempre neumonía, no se tiene la certeza de la proporción de pacientes que fueron ventilados y que tienen morbilidad a mediano o largo plazo.

Si bien el niño con antecedente de displasia broncopulmonar va realizando una recuperación de su función pulmonar, algunos no lo logran por completo, lo que los predispone a un mayor y más rápido deterioro de la función pulmonar en caso de ser expuestos a factores de riesgo como el tabaco, aumentando la predisposición a desarrollar enfermedad pulmonar crónica en etapas posteriores de la vida.

Es de utilidad el conocimiento de secuelas pulmonares a 36 meses en neonatos que fueron ventilados en etapa neonatal porque se pueden comparar con los datos publicados internacionalmente y saber si son cifras esperadas, mayores o menores y eventualmente se puede modificar la técnica ventilatoria, haciéndola más gentil en esta etapa, evaluar la posibilidad de realizar pruebas de función pulmonar, o establecer un programa de seguimiento neumológico a largo plazo.

OBJETIVOS.

General:

- Conocer la frecuencia y tipo de secuelas pulmonares que tienen a los 36 meses los pacientes que fueron ventilados en la etapa neonatal.

Específicos:

1. Conocer la proporción de pacientes ventilados en etapa neonatal que tienen secuelas a los 36 meses.
2. Estimar la proporción de pacientes ventilados en etapa neonatal que son sanos a los 36 meses.
3. Identificar el tipo de secuelas que tienen los pacientes ventilados en etapa neonatal a los 36 meses.
4. Detectar la proporción de pacientes ventilados en etapa neonatal que usan broncodilatadores y/o esteroides inhalados a los 36 meses.
5. Investigar la tasa de re hospitalización en pacientes ventilados en etapa neonatal en los primeros 3 años de vida.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico.

Pacientes y métodos

Población universo

1. Preescolares con antecedente de haber sido ventilados en periodo neonatal.

Población objetivo

1. Preescolares con antecedente de haber sido ventilados en forma artificial en el departamento de neonatología del INP en la etapa neonatal entre el 1° de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2012.

Criterios de inclusión

1. Tener un expediente localizable.
2. Haber recibido seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de exclusión

1. Egreso hospitalario por defunción.
2. Egreso por alta voluntaria.
3. Datos incompletos en el expediente médico.

MÉTODO.

Se localizarán en la base de datos del departamento de Neonatología del INP los nombres y registros de los pacientes que fueron ventilados y egresaron en el periodo del 1° de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012. Se eliminarán aquéllos egresados por defunción y alta voluntaria. Se localizarán los expedientes clínicos en el Archivo del Instituto y se revisarán para conocer si cumplen con los criterios de inclusión y no tienen alguno de exclusión; de ser así, se incluirán en el estudio. Se obtendrán los datos de las variables seleccionadas y se anotarán en una forma de recolección de datos elaborada especialmente para este proyecto; posteriormente se capturarán en formato electrónico de SPSS para su posterior procesamiento.

Definiciones operacionales

Etapa Neonatal. Desde el momento del nacimiento y hasta los 28 días. Variable dicotómica.

Edad. Días transcurridos desde el nacimiento hasta un momento determinado. Variable cuantitativa discreta.

Edad gestacional. Tiempo transcurrido desde el inicio de la gestación hasta el nacimiento; se medirá en semanas completas. Variable cuantitativa discreta.

Ventilación mecánica. Asistencia ventilatoria por presión positiva mediante intubación endotraqueal: puede ser con ventilador convencional o con ventilador de alta frecuencia.

Displasia Broncopulmonar. Requerimiento de oxígeno durante 28 días o más. Variable dicotómica.

Por las características de un estudio retrospectivo, en el que se anotarán las variables registradas en el expediente clínico, se considerará que las enfermedades y procedimientos que consten en el expediente son ciertos independientemente de la definición utilizada al momento de establecerse.

Cálculo del tamaño de la muestra

Se realizará un muestreo por conveniencia debido a que es un estudio retrospectivo en el que se quiere tener información de los pacientes 36 meses después de haber sido atendidos en el departamento de neonatología. Utilizaremos un muestreo sistemático que incluya a todos los expedientes localizables que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo establecido como población objetivo y que no tengan un motivo para ser excluidos.

Análisis estadístico

Se realizará primero una exploración de las variables seleccionadas (Forma de recolección de datos) para conocer su comportamiento. Aquéllas variables cuantitativas que se comporten con una distribución normal se expresarán con sus valores promedio y desviación estándar; aquéllas que no tengan tal distribución, se expresarán como mediana y valores mínimo y máximo. Se construirá una tabla con las variables demográficas y medidas de tendencia central/ dispersión.

Se conocerá y expresará la proporción de niños que continúen seguimiento y se graficará la pérdida de pacientes en el seguimiento. Se calculará la proporción de niños que tengan secuelas a los 36 meses, de aquéllos que hayan sido hospitalizados durante este tiempo y aquéllos que hayan

usado broncodilatadores o esteroides inhalados; se conocerá también la proporción de niños sanos a los 3 años.

Se realizará análisis bivariado para saber si existen variables independientes que puedan asociarse a secuelas de pacientes en cualquier momento después del egreso y también a los 36 meses. En caso de obtener información suficiente con significancia estadística, podría realizarse una regresión lineal para conocer el peso de los factores encontrados.

Consideraciones éticas

Es un estudio retrospectivo que no tendrá ningún efecto en los pacientes que fueron atendidos en los últimos 3 años; sin embargo, es necesario aclararse que se mantendrá la confidencialidad de los pacientes en lo individual y sólo se darán a conocer los datos del grupo en su conjunto.

Cronograma.

Diseño del proyecto: Agosto y septiembre de 2016.

Evaluación por el Comité de Investigación: Septiembre - octubre de 2016.

Segunda evaluación por el Comité de Investigación: Julio- Agosto de 2017.

Recolección de la información: 3 meses a partir de su autorización.

Análisis de la información: Enero-Abril de 2018.

Presentación de resultados y redacción final: Mayo-Junio 2018.

RESULTADOS.

Se reunió un total de 216 sujetos durante el periodo de seguimiento del estudio. De este grupo de sujetos, 112 (51.9%) fueron mujeres y 104 (48.1%) fueron hombres. La mediana de edad gestacional fue de 37 semanas con un rango intercuartilar (RIC 33-39 semanas). El promedio del peso al nacer de la muestra analizada fue de 2296.96 ± 802.84 gramos. De nuestra población, se encontraron un total de 93 pacientes prematuros (43.05%), y un número de 123 (56.94%) los neonatos mayores de 37 semanas de edad gestacional. Las características generales de la muestra se presentan en la tabla 1.

Edad gestacional (semanas)	35.83 \pm 4.00*
Peso al nacer (g)	2296 \pm 802.84*
Sexo	
Masculino n (%)	112 (51.9)
Femenino n (%)	104 (48.1)
Prematuros n (%)	93 (43.05)
Recién nacidos de término	123 (56.94)
Uso de oxígeno n (%)	215 (99.5)
Tratamiento con oxígeno (días)	10 (4-25)
Uso de CPAP n (%)	59 (27.3)
Uso de CPAP (días)	2 (1)
Uso de ventilación mecánica convencional n (%)	216 (100)
Uso de ventilación mecánica convencional (días)	4 (2-11) °
Uso de ventilación de alta frecuencia n (%)	8 (3.7)
Uso de ventilación de alta frecuencia (días)	-
Displasia broncopulmonar n (%)	57 (35.8)
Exposición a tabaquismo en casa n (%)	55 (34.5)
Número de hermanos	2 (1)

CPAP Presión positiva continua en la vía aérea; n: número; g: gramos; * Media con desviación estándar, ° Mediana con rango intercuartilar.

Durante la hospitalización inicial, la patología de base inicial más frecuente de ingreso a la UCIN de los sujetos que requirieron el apoyo de la ventilación mecánica fueron: prematuros 63 sujetos (29.2%), gastroscisis 27 sujetos (12.5%), neumonía 23 sujetos (10.6%), atresia esofágica 14 sujetos (6.5%) y sepsis 7 sujetos (3.2%). La figura 1. muestra la distribución de la frecuencia de los motivos de ingreso.

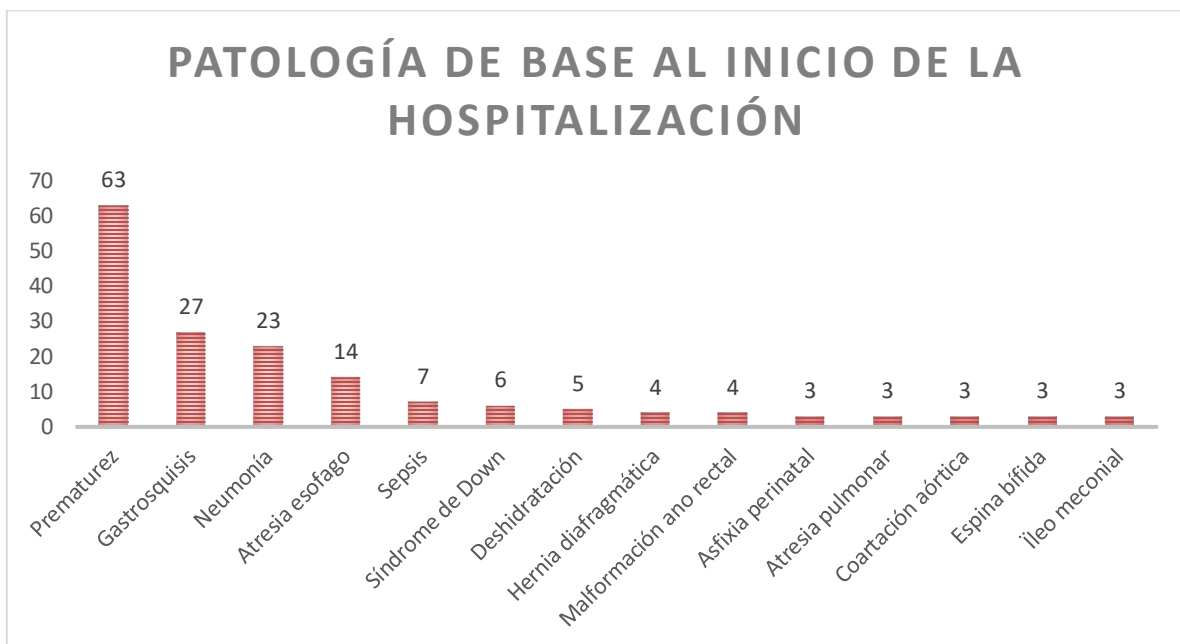


Figura 1. Número de sujetos por patología más frecuente de ingreso en la hospitalización inicial en la población estudiada. (n=216 sujetos).

Durante la hospitalización inicial, se requirió del uso de ventilación mecánica convencional en el 100% de los sujetos, de ventilación de alta frecuencia

solamente en el 3.7% de los casos y de CPAP en el 27.3% de los pacientes, como se muestra en la tabla 1.

La duración del uso de la ventilación mecánica tuvo una mediana de 4 días con un RIC de 2-11 días. Se estableció el diagnóstico de displasia broncopulmonar en el 35.8% (n=57) de los pacientes estudiados. De acuerdo con las condiciones asociadas encontramos que al menos el 25.1% (n=40) de los pacientes presentaron sepsis. Se administró Palivizumab únicamente en el 11.3% (n=18) de los pacientes.

De acuerdo con los desenlaces estudiados, se recabó información únicamente en 159 pacientes, los 57 sujetos restantes se perdieron durante el seguimiento o no regresaron a recibir seguimiento y/o atención médica.

De los sujetos perdidos durante la investigación, 12 personas no contaban con teléfono en el expediente clínico, 16 personas no contestaron la llamada telefónica realizada, 14 pacientes nunca acudieron a sus citas de seguimiento, 8 pacientes tienen diagnósticos iniciales muy graves y no hay registros posteriores de ellos en los expedientes, por lo que fueron considerados como posible fallecimiento, sin anotarlos en los desenlaces del estudio como defunciones, y en 7 personas no correspondía el número telefónico registrado en el expediente con el paciente.

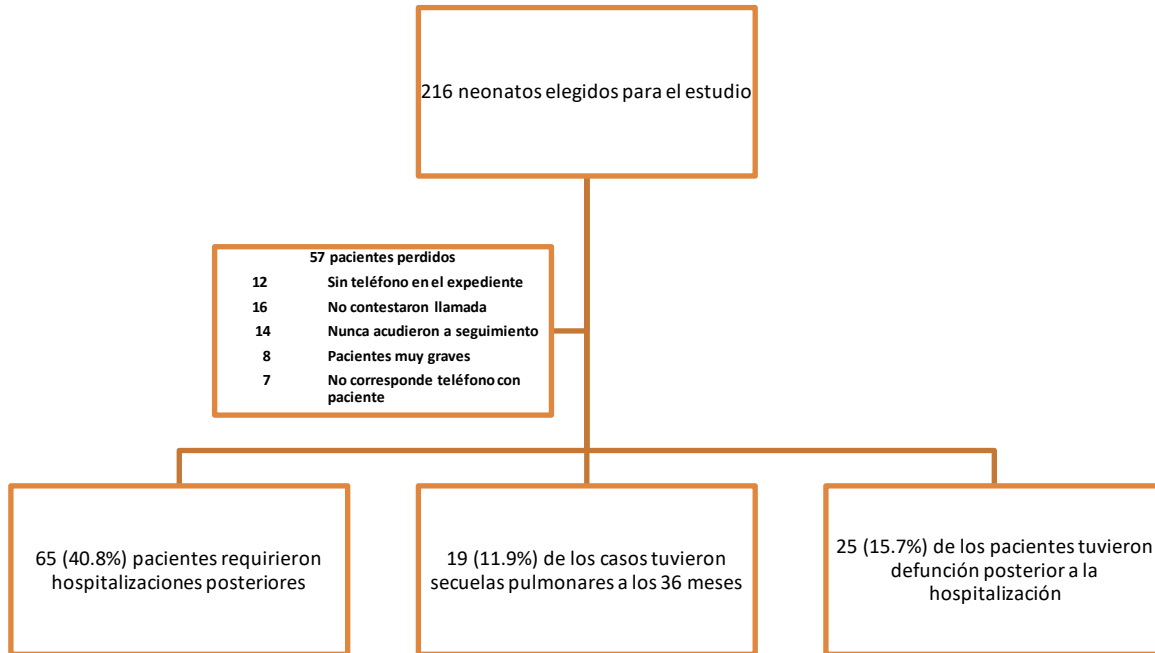


Figura 2. Diagrama general de la población estudiada.

De los 159 pacientes en los que tenemos información a los 36 meses, se encontró que se utilizó oxígeno suplementario en algún momento posterior al egreso en el 4.4% (n=7), en la tabla 2, observamos la distribución de los meses de uso de acuerdo con el número de sujetos que lo utilizaron.

Tabla 2 Duración y número de sujetos que utilizaron oxígeno en casa

Meses	Frecuencia (n)	Porcentaje
0	152	95.6
2	1	.6
3	2	1.3
8	1	.6
12	1	.6
24	1	.6
36	1	.6
Total	159	100.0

Respecto al uso de diuréticos, se observó que sólo ocurrió en el 10.6% (n=17). con un rango de duración que va desde los 2 meses de uso hasta algunos pacientes que alcanzaron a utilizarlos a los 36 meses de seguimiento, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Duración y frecuencia de uso de diurético

Meses	Frecuencia (n)	Porcentaje
0	142	89.3
2	1	.6
3	1	.6
8	1	.6
12	1	.6
15	2	1.3
22	1	.6
24	2	1.3
28	1	.6
30	1	.6
36	6	3.8
Total	159	100.0

El uso de broncodilatadores posterior al egreso fue otro aspecto al que se le dio seguimiento, encontrado una frecuencia del 11.9% (n=19). Con un rango de uso en meses de 10 hasta 36, como se muestran en la tabla 4.

Tabla 4 Duración y frecuencia de uso de broncodilatador		
Meses	Frecuencia (n)	Porcentaje
0	140	88.1
10	1	.6
15	1	.6
16	1	.6
24	1	.6
25	1	.6
30	1	.6
32	2	1.3
35	1	.6
36	10	6.3
Total	159	100.0

Finalmente, respecto al uso de esteroides postnatales inhalados, como parte de terapia respiratoria por secuelas pulmonares, se encontró que sólo en el 12.5% (n=20) de los pacientes lo utilizó, con un rango en meses de 1 hasta 36 meses, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Duración y frecuencia de esteroides		
Meses	Frecuencia (n)	Porcentaje
0	139	87.4
1	1	.6
3	1	.6
12	1	.6
15	2	1.3
18	1	.6
21	1	.6
24	1	.6
32	1	.6
36	11	6.9
Total	159	100.0

El uso de oxígeno, diuréticos, broncodilatadores y esteroides inhalados en las tablas anteriores, señala que el sujeto de estudio se encontraba con dicho tratamiento a la edad señalada en meses; no se aplica como uso terapéutico continuo.

En la figura 3, observamos la frecuencia total de los eventos que ocurrieron y que previamente se describieron.

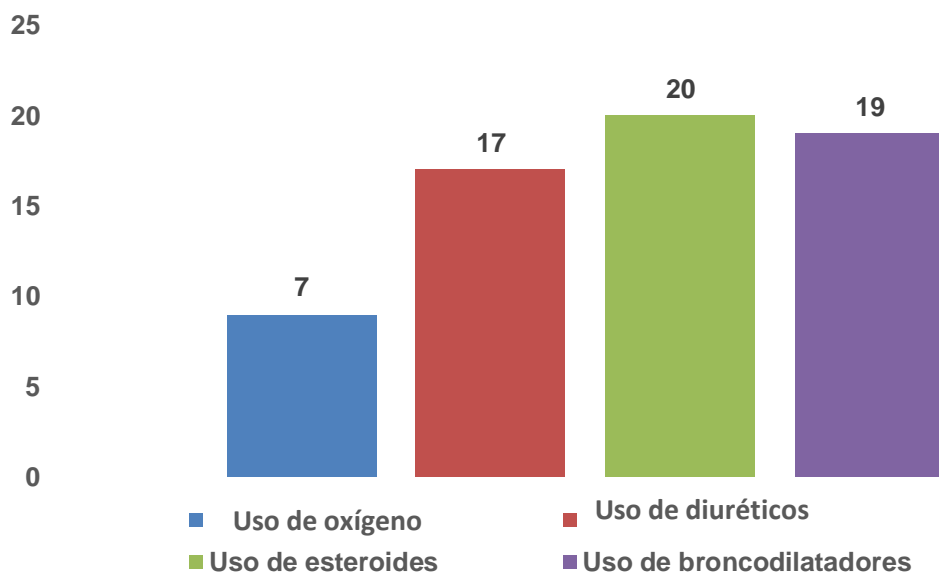


Figura 3. Número de pacientes que utilizaron medicamentos posterior al egreso.

De acuerdo con las complicaciones desarrolladas posterior a la hospitalización inicial, encontramos que la más frecuente fue neumonía con un 29% (n=41), sepsis con 48% (n=40) retraso psicomotor el 17.1% (n=37), el 1.9 % sujetos con retinopatía del prematuro (n=4), como se muestra en la figura 4.

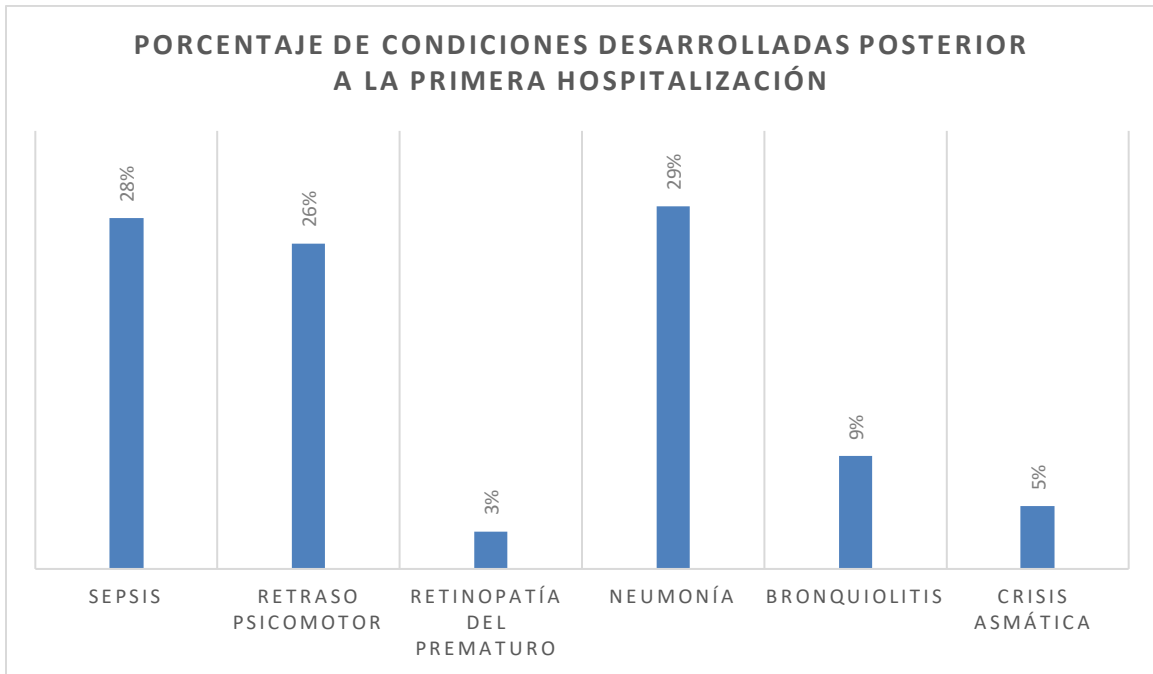


Figura 4. Frecuencia de condiciones desarrolladas posterior a la hospitalización inicial.

El porcentaje de sujetos que requirió hospitalizaciones posteriores fue del 40.8% (n=65), con un promedio de 1.57 ± 2.4 eventos.

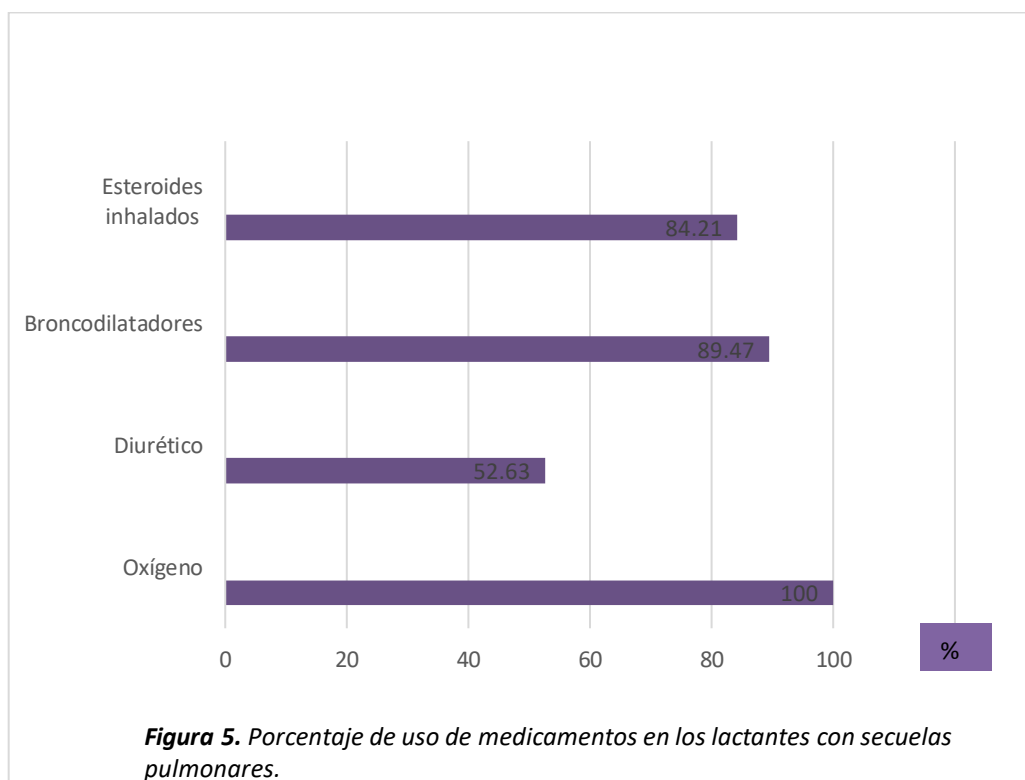
La edad máxima de seguimiento fue una mediana de 34.5 meses con un RIC 8 - 51.75 meses. **De los cuales se encontró la presencia de secuelas pulmonares a los 36 meses en el 11.9% de los casos (n=19).**

La mortalidad observada posterior a la hospitalización en este grupo de pacientes fue de 15.7% (n=25) con una mediana de la edad al momento de la defunción de 4 meses RIC 2-11 meses.

Finalmente se realizó una comparación entre los sujetos que presentaron una secuela pulmonar a los 36 meses de vida y los que no desarrollaron, resultando evidente una mayor proporción de complicaciones en los sujetos con secuelas y mayor necesidad terapéutica. Los resultados se presentan en la tabla 6.

	Con secuelas n=19	Sin secuelas n=148	p*
Uso de oxígeno	19 (100%)	16 (10.8%)	1
Uso de diurético %(n)	10 (52.63%)	7 (4.7%)	0.001
Uso de broncodilatadores	17 (89.47%)	2 (1.35%)	0.001
Uso de esteroides	16 (84.21%)	4 (2.7%)	0.001
Neumonía posterior al egreso	6 (31.57%)	23 (15.5%)	0.001
Bronquiolitis	7 (36.84%)	5 (3.3%)	0.001
Crisis asmática	7 (36.84%)	0	0.001

*p= χ^2



DISCUSIÓN.

Los resultados de este estudio demuestran la frecuencia de secuelas pulmonares entre neonatos ventilados en un porcentaje de 11.9% de los casos, acercándose al 13% de secuelas pulmonares encontrado por Pramana et al (16) donde reunieron un total de 126 recién nacidos con uso de terapia respiratoria en la edad neonatal y les dieron seguimiento a los 12 meses de vida; si bien el principal factor de riesgo para los síntomas respiratorios comunes era el frecuente contacto con otros niños, se encontró que la tos en los recién nacidos prematuros es tan común como en los recién nacidos a término, mientras que las sibilancias, terapia de inhalación y re-hospitalizaciones ocurren con más frecuencia en aquellos niños que requirieron atención terapéutica en los primeros días de vida.

De los pacientes de nuestro estudio, 112 (51.9%) fueron mujeres y 104 (48.1%) fueron hombres. No encontrando mayor prevalencia por género por uso de ventilación mecánica, dato que de igual manera carece de relevancia en la literatura consultada a nivel mundial.

Respecto a la patología o condición de base que originó el apoyo respiratorio motivo de inclusión al estudio, resalta en primer lugar la prematurez en un 29.2%, siendo también la principal causa por la cual se realizaron los estudios en la literatura encontrada, como lo reportaron Hennessy et al (13), que estudiaron a 308 bebés nacidos a las 25 semanas de gestación que fueron seguidos durante 30 meses y 6 años de edad, encontrando que el 74% de esta población recibe oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual; asimismo en este estudio se encontró que los síntomas respiratorios y el uso de medicación fueron más prevalentes a los 30 meses en niños con lesión pulmonar crónica en comparación con aquellos que no la tienen, similar a los resultados encontrados en nuestro estudio en los que se evidencia que aquellos niños con complicaciones requieren de medicamentos en mayor proporción que los niños que no presentaron ninguna condición adversa, como se mostró en la Tabla 6 de este estudio.

De igual manera, en nuestro estudio se presentó displasia broncopulmonar en un 26.4% del grupo de estudio, no siendo comparable a la investigación de estos autores ya que nuestra población incluye neonatos de término 123 (56.94%) y neonatos pretérmino en 93 (43.05%) de los casos, a diferencia de los neonatos de 25 semanas de edad gestacional en el estudio mencionado, donde un 81% desarrolló displasia broncopulmonar. La principal diferencia que presenta nuestro estudio radica en el amplio rango de edad gestacional que reportan nuestros pacientes, como resultado de ser un centro de referencia de tercer nivel de atención médica. Es importante resaltar el hallazgo mostrado en nuestras tablas en cuanto a duración y número de pacientes que utilizan oxígeno o algún otro medicamento como diurético, broncodilatadores o esteroides inhalados, ya que a los 36 meses de vida los porcentajes de uso varían entre el 1-6% y en el estudio de Hennessy et al (13), los síntomas, necesidad de ingreso hospitalario, y el uso de medicamentos de igual manera disminuyen entre 30 meses y 6 años, que fue el tiempo de seguimiento de esa investigación. Con respecto a la frecuencia de rehospitalizaciones en el grupo de estudio encontramos que el 40.8% de los pacientes tuvo al menos una hospitalización posterior a su egreso, comparable a lo encontrado por Pramana et al (16), que reportaron rehospitalización en 44% de los casos, siendo un hallazgo de especial relevancia ya que un alto porcentaje tuvo posteriormente una hospitalización relacionada con su patología de base inicial. En cuanto al desenlace encontrado por defunción en nuestro estudio se reportó un 15.7% de la población estudiada, lo cual varía en relación a la literatura, pues en el estudio de Hennessy et al (13), se encontró una mortalidad de 28.6% de los pacientes estudiados, probablemente relacionado a la mayor incidencia de displasia broncopulmonar encontrado por la mayor cantidad de recién nacidos pretérmino en dicho estudio.

Los resultados obtenidos demuestran que los pacientes que tuvieron secuelas pulmonares a los 36 meses de vida, como tos crónica, sibilancias, uso de broncodilatadores, esteroides inhalados o diuréticos por lesión pulmonar crónica, fueron aquéllos que presentaban comorbilidades o patologías de base desde el nacimiento. Es resaltante que del total de pacientes con secuelas pulmonares el

31.5% llegó a presentar neumonía, lo que se explica por el conocimiento que tenemos de que las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica afectan aproximadamente a más del 30% de los neonatos, y su incidencia está relacionada con el bajo peso al nacer, utilización de catéter venoso central y el tiempo de ventilación mecánica, condiciones presentadas con frecuencia en los pacientes graves que requieren de cuidados intensivos.

Nuestra investigación presenta ciertas limitaciones que requieren ser discutidas. El número de pacientes de estudio es una muestra significativa, sin embargo es conformada por una población muy heterogénea de recién nacidos en cuanto a semanas de edad gestacional y patología inicial de base que requirió del apoyo ventilatorio, por lo que los resultados pueden verse afectados al no presentar uniformidad, esto por la gran variedad de patologías vistas en un centro de tercer nivel de atención médica. Lo anterior es una limitación que no permite extrapolar los resultados a toda la población. A pesar de esto, la importancia clínica de este estudio radica en la evidencia que aporta acerca del impacto y beneficio del uso de la ventilación mecánica en los neonatos y sus posibles desenlaces a los 36 meses de vida, considerando además de secuelas pulmonares, la presencia de secuelas neurológicas, como retraso psicomotor. Dentro de las fortalezas observadas en relación con otros trabajos descritos, se encuentra el hecho de que es uno de los pocos estudios realizados en nuestro hospital sobre secuelas pulmonares a mediano plazo en una población de neonatos que tiene una importante carga de enfermedad al nacimiento, ya que es un hospital donde confluyen varias patologías. Otra limitación importante son los posibles sesgos presentados en el trabajo, ya que, al ser retrospectivo, puede existir sesgo de selección y de información. De igual manera, se necesitan futuros estudios o incrementar la edad de seguimiento a seis o más años, lo que nos permitiría incluir la evaluación funcional mediante espirometría de estos pacientes, con el fin de determinar el compromiso pulmonar que pudieran presentar a estas edades, y de este modo complementar los datos concernientes al presente trabajo.

CONCLUSIONES.

En esta muestra estudiada, se encontró que 11.9% de los neonatos ventilados de los que se tuvo información, tuvieron secuelas pulmonares a los 36 meses de edad. Las principales reportadas en este estudio fueron: tos crónica en el 50% de los lactantes con secuelas; bronquiolitis en un 36.84% de los casos, y crisis asmática también en el 36.84%. Además se encontró que un 31.5% de los pacientes con secuelas pulmonares presentaron por lo menos un episodio de neumonía posterior al egreso.

En nuestra población de estudio, se encontró que 65 pacientes (40.8%) requirieron por lo menos de una hospitalización posterior al egreso.

Son frecuentes el uso de oxígeno en el 100%, broncodilatadores en un 89.47%, esteroides inhalados en 84.21%, y diuréticos en un 52.63%, entre los sobrevivientes con secuelas pulmonares que requirieron de ventilación mecánica en el periodo neonatal.

ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Datos Demográficos			
A	Número progresivo	No anotar	A
B	Apellidos-nombre		B
C	Registro		C
D	Fecha de nacimiento	Día-mes-año	D
E	Edad gestacional	Semanas completas	E
F	Peso al nacer	Gramos	F
Hospitalización inicial			
G	Enfermedad principal		G
H	Ventilación mecánica convencional	Días	H
I	Ventilación mecánica de alta frecuencia	Días	I
J	Tiempo de exposición de oxígeno	Días	J
K	Displasia broncopulmonar	0: No 1: Sí	K
L	Sepsis	0: No 1: Sí	L
M	Fecha de egreso	Día-mes-año	M
N	Tabaquismo en casa	0: No 1: Sí	N
O	Hermanos mayores	Número	O
P	Palivizumab	Dosis	P
Desenlaces			
Q	Oxígeno en casa	Meses	Q
R	Diuréticos	Meses	R
S	Broncodilatadores	Meses	S
T	Esteroides inhalados	Meses	T
U	Tos crónica	0: No 1: Sí	U
V	Hospitalizaciones	Número	V
W	Neumonías	Número	W
X	Bronquiolitis	Número	X
Y	Crisis de asma	Número	Y
Z	Retraso psicomotor	0: No 1: Sí	Z
AA	Retinopatía	0: No 1: Sí	AA
AB	Edad máxima de seguimiento	Meses	AB
AC	Fecha de última atención INP	Día-mes-año	AC
AD	Secuelas pulmonares a los 3 años	0: No 1: Sí	AD
AE	Defunción posterior a hospitalización	0: No 1: Sí	AE
AF	Edad de defunción	Meses	AF
AG	Observaciones		AG

BIBLIOGRAFIA.

1. Fauroux B, Gouyon JB, Roze JC, Guillermet-fromentin C, Glorieux I, Adamon L, et al. Respiratory morbidity of preterm infants of less than 33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: a 12-month follow-up of the CASTOR study cohort. *Epidemiol Infect* 2014; 142(7):1362-74.
2. Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, Faldella G, Bertelli L. Lung function outcome at school age in very low birth weight children. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48(8):830-7.
3. Palta M, Sadek-Badawi M, Barnet JH. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. Newborn Lung Project. *J Pediatr* 1998;132:57-63.
4. Newman JB, Batton D, DeBastos AG, Raz S. Neonatal respiratory dysfunction and neuropsychological performance at the preschool age: A study of very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neuropsychology* 2011; 25(5):666-78.
5. Gross SJ, Lannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: A prospective controlled study. *J Pediatr* 1998; 133(2):188-92.
6. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitte H, Buhner C. Differential effects of immaturity and neonatal lung disease on the lung function of very low birth weight infants at 48–52 postconceptional weeks. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48(12):1214-23.
7. Bhandari A, McGrath-Morrow S. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013; 37(2):132-7.
8. Vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: A Case-Control Follow-Up at school age. *J Pediatr* 2014;164:40-5
9. Palta M, Sadek-Badawi M, Barnet JH. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. Newborn Lung Project. *J Pediatr* 1998;132:57-63.

10. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinnes G. Functional assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years. Newborn Lung Project. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154: 23-30.
11. Parad RB, Davis JM, Lo J, Thomas M, Marlow N, Calvert S. et al. Prediction of respiratory outcome in extremely low gestational age infants. Neonatology 2015;107(4):241-8.
12. Choukroun ML, Feghali H, Vautrat S, Marquant F, Nacka F, Leroy V, et al. Pulmonary outcome and its correlates in school-aged children born with a gestational age 32 weeks. Respir Med 2013; 107(12):1966-76.
13. Hennessy EM, Bracewell MA, Wood N, Wolke D, Costeloe K, Gibson A, et al. EPICure Study Group. Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. Arch Dis Child 2008;93(12):1037-43.
14. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. 1986;109:1040-1046.
15. Hjalmarson O, Sandberg KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2005;146:86-90.
16. Pramana IA, Latzin P, Schlapbach LJ, Hafen G, Kuehni CE, Nelle M, et al. Respiratory symptoms in preterm infants: burden of disease in the first year of life. Eur J Med Res 2011;16: 223–230.