



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



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

TÍTULO

**DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA CON TERAPIA DE
SURFACTANTE MÍNIMAMENTE INVASIVA VS TECNICA INSURE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO MENORES DE 32 SEMANAS DE
GESTACIÓN CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA DE RAMA EN

NEONATOLOGIA

**PRESENTADA POR
DRA. RUBÍ CHÁVEZ SILVA**

**ASESORES DE TESIS:
DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO
DR. HECTOR ALBERTO MACÍAS AVILES**

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Leonardo Cruz Reynoso.

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

Categoría: Pediatra Neonatólogo

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

Teléfono/ fax: 57 24 59 00 Ext: 23744.

INVESTIGADOR ASOCIADO ADSCRITO AL IMSS

Nombre: Héctor Alberto Macías Avilés

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

Categoría: Pediatra Neonatólogo

Correo electrónico: hectormaciasaviles@yahoo.com.mx

Teléfono/ fax: 57 24 59 00 Ext: 23744.

INVESTIGADOR ASOCIADO NO ADSCRITO

Nombre: Rubí Chávez Silva

Categoría: Médico Residente de 2º año de Neonatología. Hospital de Gineco-Obstetricia 3, C.M.N. "La Raza".

Correo electrónico: rubi.c.s.07@gmail.com

Teléfono/ fax: 57 24 59 00 Ext: 23744.

INDICE

I	TITULO	1
II	INVESTIGADORES	2
III	RESUMEN	4
IV	ANTECEDENTES	6
V	JUSTIFICACION	23
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
VII	OBJETIVOS	25
VIII	SUJETOS, MATERIAL Y METODOS	26
	Diseño del estudio	26
	Tamaño de la muestra	26
	Criterios de selección	27
	Procedimientos	28
	Definición operacional y escalas de medición	30
IX	ANALISIS ESTADISTICO	33
X	RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS	34
XI	CONSIDERACIONES ETICAS	38
XII	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	40
XIII	RESULTADOS	41
XIV	CONCLUSION	45
XV	BIBLIOGRAFIA	46
XVI	ANEXOS	49

RESUMEN

TITULO: “DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA CON TERAPIA DE SURFACTANTE MÍNIMAMENTE INVASIVA VS TÉCNICA INSURE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA”

ANTECEDENTES El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la complicación más frecuente de la prematurez; según datos de la organización Mundial de la Salud, más de la mitad de los recién nacidos (RN) con un peso al nacer de entre 501 gramos y 1500 gramos muestran signos de SDR. La administración de surfactante es parte esencial del manejo del SDR. Generalmente, la instilación de surfactante se realiza después de la intubación traqueal y puede ser seguida de ventilación mecánica; o de ventilación y extubación a modalidad no invasiva como parte de la técnica INSURE. Cualquiera que sea el método utilizado, existe un riesgo de traumatismo tanto directamente a la vía aérea como al parénquima pulmonar inmaduro. En vista de las dificultades asociadas con la intubación para la aplicación de surfactante, se han descrito técnicas de aplicación de surfactante mínimamente invasivas (MIST) en las cuales la administración en neonatos prematuros se realiza sin intubación traqueal, instilando con un catéter delgado colocado a través de las cuerdas bucales; mientras el RN mantiene la respiración espontánea apoyado con presión nasal continua en las vías respiratorias (CPAP) ininterrumpida; con el objetivo de prevenir el daño estructural y funcional de los pulmones y la vía aérea especialmente en RN pretérmino. El manejo respiratorio con MIST disminuye el riesgo de displasia broncopulmonar, muerte y la necesidad de ventilación invasiva. Estudios previos comparan la terapia MIST con INSURE (intubar-surfactante y extubar) en RN menores de 34 SDG, encontrándose una disminución en la duración de la ventilación mecánica y disminución de incidencia de displasia broncopulmonar. Rigo, Klebermass-Schrehof, Dargaville, Canals y Wolfgang-Kribs han documentado esta disminución.

OBJETIVO: Comparar la duración de la ventilación mecánica con técnica mínimamente invasiva de aplicación de surfactante (MIST) vs técnica INSURE en recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación con síndrome de dificultad respiratoria establecido.

MATERIAL Y METODOS: Estudio prospectivo, experimental, longitudinal realizado en el servicio de Neonatología del Hospital de Gineco Obstetricia Número 3, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Centro Médico Nacional “La Raza. Incluye 26 recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y/o peso menor de 1250 gramos, con menos de 24 horas de vida que usaron CPAP nasal como medida respiratoria inicial por SDR establecido, aplicando surfactante con técnica MIST método Hobart vs técnica INSURE en cohorte histórica de 24 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se compararán las variables de interés con una prueba de T de student o X^2 para variables continuas o categóricas, usando el paquete SPSS para Windows versión 22 SPSS Chicago Illinois.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: No se requiere de financiamiento extra ya que se encuentra dentro del presupuesto destinado a la atención de los recién nacidos hospitalizados en el Hospital de Gineco- Obstetricia número 3 CMR.

RESULTADOS

Se obtuvo que la duración de la ventilación mecánica en el grupo INSURE tuvo un promedio de 28 horas vs 86 horas en el grupo MIST, la presentación de displasia broncopulmonar en 11 pacientes de ambos grupos (45% vs 42%), al estadificar la severidad de displasia broncopulmonar, se observa disminución en la proporción y severidad de la misma en el grupo MIST. Respecto a mortalidad se presentó en 1 paciente (4.1%) del grupo INSURE vs 3 pacientes (11%) del grupo MIST.

CONCLUSION

Se concluye que la administración de surfactante mínimamente invasiva permite preservar la integridad del sistema respiratorio y prioriza la aplicación de surfactante, tratando de minimizar la duración de la ventilación mecánica. Al momento del corte en este estudio, no se observó disminución en la duración de la ventilación mecánica con la técnica MIST; pero si se observa la disminución en la severidad de la displasia broncopulmonar en este mismo grupo.

ANTECEDENTES

Desde el primer estudio experimental exitoso de G. Enhoring and B. Roberts en 1972 demostrando la efectividad de la administración de surfactante natural en modelos de conejos con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y el estudio clínico de Fujiwara en 1980 demostrando su éxito en 9 pacientes con SDR establecido, muchos estudios clínicos han sido llevados a cabo usando surfactante natural o sintético. En las dos décadas pasadas, la terapia con surfactante exógeno ha sido la piedra angular en el tratamiento de los recién nacidos pretérmino(RNPT). Su introducción en 1990 ha traído una disminución considerable en la tasa de mortalidad neonatal.^{1, 2}

Muchos clínicos consideran que los potenciales beneficios del surfactante superan los riesgos de la intubación. En la sala de partos la intubación suele ser complicada por múltiples intentos de intubación y episodios de hipoxia. Más allá de la situación en sala de partos, la intubación en RNPT requiere premedicación con narcóticos o relajantes musculares, trayendo un retraso en la extubación una vez que el surfactante es administrado.³

La edad gestacional es el factor de riesgo más importante para el síndrome de dificultad respiratoria. Adicionalmente, otros factores de riesgo (independientes) son la depresión neonatal severa (definida como el pH de cordón umbilical menor de 7.1), depresión neonatal moderada (definida como Apgar menor de 7 puntos a los 5 minutos) ya que inactivan el surfactante en menor o mayor grado. Otros factores incluyen: peso bajo (menor del percentil 10) al nacer, falta de tratamiento con esteroides prenatales y género masculino. La necesidad de apoyo con O₂ durante las primeras 24 horas de vida es conocido como un indicador directo de síndrome de dificultad respiratoria severa.⁵

La incidencia del SDR que requiere ventilación mecánica (VM) en RN de término y cerca de término es de 7.2/ 1000 RN vivos y 30% de los que requieren VM en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) son de peso bajo al nacer.⁸

La incidencia de SDR disminuye de 10.5% para RN de 34 SDG a 0.3% a las 38 SDG. La incidencia de morbilidad respiratoria es asociada al nacimiento por cesárea antes del inicio del trabajo de parto.⁸

El surfactante es un complejo biológico de proteínas y lípidos (principalmente fosfolípidos) que facilitan la respiración y protección pulmonar, tiene la habilidad de reducir la tensión superficial en la interfase aire-agua, excluyendo el colapso alveolar durante la inspiración. Trayendo como consecuencia el mantenimiento de la capacidad residual funcional, mejorando el intercambio gaseoso y reduciendo sustancialmente el trabajo respiratorio.²

La síntesis de surfactante inicia en la vida fetal hacia las 20 semanas de gestación, presentado un incremento paulatino con la edad gestacional. El surfactante pulmonar es sintetizado en neumocitos tipo II, revistiendo los alvéolos. Múltiples factores de transcripción y esteroides regulan tal síntesis. El surfactante pulmonar está constituido por una compleja mezcla de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), proteínas A, B, C y D (SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). DPPC es el principal componente (41%), pero el surfactante incluye fosfatidilcolina no saturada (25%), fosfatidilglicerol (9%), otros fosfolípidos, colesterol y otros lípidos neutros.^{1,17}

Múltiples estudios clínicos controlados han sido realizados utilizando surfactantes porcinos y bovinos. Existen diferentes tipos de surfactante disponibles mundialmente. 3 surfactantes derivados de animales con características únicas: extraído de lavado o solvente de pulmón de ternero (Infrasurf, Forest Labs, New York, NY), con aditivos especiales de extracto lipídico de pulmón picado bovino (Survanta, Abbott Laboratories, Columbus, OH); Poractant alfa (Curosurf, Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy) es un surfactante es único en que aparte de ser extraído de pulmón de cerdo, contiene solo lípidos polares y alta cantidad de SP-B.¹⁷

TABLA 1. Composición de surfactantes de origen animal, comúnmente utilizados ¹⁷

Surfactante	Preparación	Fosfolípidos (mg/ml)	DSPC (mg/ml)	Proteínas totales	SP-B (mg/ml)	SP-B (mg/mm)	SP-C (mg/mm)	PLMGN) (mol% total)
Poractant alfa (Curosurf)	Extracto de pulmón porcino	76	30	1	0.45	2-3.7		3.8 ± 0.1
Beractant (Survanta)	Extracto de pulmón bovino	25	11-15.5	<1	No especificado	0-1.3	1-20	1.5 ± 0.2
Calfactant (Infasurf)	Lavado pulmonar bovino/DDPC, colesterol	35	16	0.7	0.26	5.4	8.1	No especificado

Tomado de: Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present and future; S. Sardesai, M. Biniwale, F. Wertheimer et al; Pediatric Research;81;1;240-247.

DSPC: fosfatidilcolina saturada PLMGN: plasmalogen SP: proteína de surfactante.

Tiempo de aplicación de tratamiento con surfactante: profiláctico vs tardío, rescate temprano o tardío.

Pasado

Estudios previos a 1990, cuando el uso prenatal de esteroides era inferior a 50% se demostró que la aplicación de surfactante profiláctico administrado en los primeros 15 minutos después del nacimiento en un pulmón lleno de fluido líquido mantenía una mejor distribución del surfactante y fue asociado con mejores resultados que la terapia de rescate. Sin embargo, con el incremento en el uso de esteroides prenatales y uso de presión positiva continua (CPAP) durante la estabilización en la sala de partos, la terapia con surfactante profiláctica es asociada con mayor riesgo de muerte y displasia broncopulmonar. En poblaciones con alto uso de esteroides prenatales y uso rutinario de CPAP nasal (NCPAP) en la sala de atención, la terapia con surfactante profiláctico no está recomendada.¹⁷

Presente: rescate temprano vs tardío

En 1999, Verder y Cols., en un ensayo compararon la terapia con surfactante de rescate temprano vs tardío selectivo en RN pretérmino con NCPAP, aleatorio con aplicación intratraqueal cuando había incremento en el requerimiento de oxígeno, demostrando que el tratamiento de rescate temprano resulta en disminución significativa para la necesidad de intubación y muerte en los primeros 7 días de vida y después del egreso hospitalario.¹⁷

Futuro

El tiempo exacto de administración de surfactante está aún en debate, especialmente en infantes que reciben ventilación no invasiva (NIV). Futuras investigaciones deberían centrarse en optimizar el tiempo para individualizar pacientes, no solo con requerimiento de oxígeno, sino tomando también en consideración la presión, intercambio gaseoso, condición clínica y hallazgos radiológicos.¹⁷

En los últimos 10 años, diferentes metas análisis han confirmado que el tratamiento temprano con surfactante exógeno es más efectivo que el tratamiento de rescate tardío debido a la mejor distribución del surfactante y evitando en daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. Los beneficios del tratamiento temprano (<2 horas) y tardío (> 2 horas) han sido revisados, presentando el primero una disminución de la necesidad de ventilación mecánica en la primera semana de vida, riesgo del daño pulmonar agudo, la mortalidad neonatal, la enfermedad pulmonar crónica y disminución de la hemorragia intraventricular y neumotórax^{1,8}

Las guías nacionales recomiendan la administración de surfactante: la Asociación Británica de Medicina Perinatal en 1999 sugirió administrar surfactante a menores de 32 SDG con necesidad de intubación y a todos los RN pretérmino menores de 29 SDG. Más recientemente en 2008, la Academia Americana de Pediatría recomendó usar surfactante en RN con SDR lo más pronto posible después de la intubación, independientemente de la exposición antenatal de esteroides, y administración profiláctica en menores de 28 SDG. La Sociedad Canadiense indica surfactante profiláctico a RN con riesgo de SDR tan pronto como sea estabilizado,

en los primeros minutos de intubación. Las Guías del Consenso Europeo recomiendan aplicación profiláctica en RN pretérmino extremos menores de 26 SDG y a todos los pretérmino que requieran intubación para su estabilización.⁸

TABLA 2. Guías Internacionales para el tratamiento del SDR ⁸			
País	Año	Edad gestacional	Uso Profiláctico
Reino Unido	1999	>29 SDG	Sistemático
		<32 SDG	Si necesita intubación al nacer
Canadá	2005	< 26 SDG	Sistemático
		26-27 SDG	Sin antecedente de esteroide prenatal
Estados Unidos	2008	< 28 SDG	Sistemático
Europa	2010-2013	< 26 SDG	Sistemático
Europa	2016	>26 SDG	Sistemático
Tomado De: López et al. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? When and how should we treat newborn infants in the future; BioMed Central 2013, 13; 1: 11.			

Recientes estudios multicéntricos aleatorizados han reportado que el uso de la presión continua positiva de la vía aérea (CPAP) en la sala de partos ha sido tan efectiva como la intubación y administración de surfactante en los primeros minutos después del nacimiento y muestran una tendencia a disminuir la necesidad de la ventilación mecánica y la incidencia de displasia broncopulmonar.²

La terapia con surfactante para el síndrome de dificultad respiratoria tradicionalmente requiere intubación endotraqueal y ventilación por un cierto periodo. Esta exposición a la ventilación artificial, no importa que tan breve sea, es responsable del daño mecánico (volutrauma y barotrauma) y de mediadores inflamatorios (biotrauma) presentados en neonatos que establecen en escenario de procesos inflamatorios crónicos procesos principales de la DBP. El uso de ventilación no invasiva propuesta con la presión continua de la vía aérea (CPAP) sin el uso de surfactante exógeno se ha incrementado. De todas formas, el uso CPAP nasal trae un alto riesgo de neumotórax y deficiencia de surfactante en el recién nacido pretérmino menor de 1000 gramos.¹²

More y Cols., en 2014, en una revisión de 10 estudios clínicos y observacionales, indica un crecimiento en el interés de métodos mínimamente invasivos de aplicación de surfactante. La evidencia actual sugiere que la administración con un catéter delgado es factible, potencialmente efectiva, y un método seguro de aplicación.¹²

Estudios realizados en animales de experimentación muestran que se consigue una mejor distribución del surfactante exógeno, con una mejor dispersión e incorporación de fosfolípidos al metabolismo endógeno cuando se administra estando el paciente en ventilación espontánea con presión continua en la vía aérea (CPAP) que cuando se encuentra conectado a ventilación mecánica convencional. Así mismo trae consigo el riesgo de la falla a CPAP relacionado con la falta de remisión del síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hasta la mitad de los pacientes que inician con CPAP, requieren intubación en la primera semana de vida, muchos de ellos con altos requerimientos de oxígeno en el contexto de la deficiencia de surfactante del SDR.^{1,2,3.}

De acuerdo al Consenso Europeo de manejo de síndrome de dificultad respiratoria, sugiere el inicio de CPAP al nacer en todos los menores de 30 SDG que no necesiten intubación para su estabilización, ya sea utilizado como interfase el uso de puntas binasales o mascarilla, e iniciando con una presión de 6-8 cmH₂O. El uso de CPAP y surfactante de rescate temprano debe ser considerado el manejo óptimo de recién nacidos con SDR, mientras el uso de surfactante de rescate tardío debe ser estandarizado. El protocolo sugiere que se trate a RN de 26 SDG que requieran FiO₂ > 0.30 o RN que requieran FiO₂ > 0.4. La dosis inicial de poractant alfa es de 200 mg/kg, INSURE debe ser considerado cuando falla el CPAP.¹³

Aplicación de surfactante con LIST (Less Invasive Surfactant Therapy) o MIST (Terapia con Surfactante Mínimamente Invasiva) puede ser una alternativa a INSURE en pacientes que tienen respiración espontánea. Segunda o tercera dosis de surfactante se administrará, si hay evidencia de progresión del SDR o incremento en requerimientos de FiO₂ y necesidad de ventilación mecánica. La saturación objetivo en recién nacidos pretérmino que reciben oxígeno debe ser 90-94%. Por lo que las alarmas se deben configurar con límites de 89-95%.¹³

La cafeína se debe utilizar para todos los recién nacidos presentan alto riesgo de ventilación mecánica y en aquellos de peso menor de 1250 g al nacer que son manejados con ventilación no invasiva.¹³

Cuando el surfactante es instilado en los pulmones, la distribución es resultado de los siguientes principios: ¹¹

TABLA 3. PRINCIPIOS DE DISTRIBUCIÓN DEL SURFACTANTE	
Propiedad ¹¹	Efecto
Superficie	Causa rápida absorción y esparcimiento
Gravedad	Se distribuye por gravedad en las vías aéreas largas
Volumen	Mayor volumen causa mejor distribución
Velocidad de administración	Rápida administración mejora la distribución
Ajustes de ventilación	Presión y PEEP ayudan al limpiar el fluido de la vía aérea
Volumen de líquido pulmonar	Mayor volumen de líquido pulmonar fetal o edema mejora la distribución.
Tomado de: Nouraeyan et al, Surfactant administration in neonates: A review of delivery methods, Canadian Society of Respiratory Therapy, 2014, 50(3), 91:95.	

Terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST)

En vista de las dificultades asociadas con la intubación para la aplicación de surfactante, se han descrito técnicas de aplicación de surfactante mínimamente invasivas (MIST) en las cuales la aplicación de surfactante se realiza sin intubación traqueal, incluyendo mascarilla nasolaríngea, máscara laríngea y aerosolización.³

El paradigma del manejo respiratorio temprano ha sido modificado en años recientes, la aplicación de técnicas mínimamente invasivas para prevenir el daño estructural y funcional de los pulmones y la vía aérea especialmente en RN pretérmino.²

Considerando los riesgos de la asociación del uso de la cánula endotraqueal (usualmente asociada a premedicación que contribuye al retraso en la extubación),

la técnica MIST y la terapia de aplicación No Invasiva de Surfactante (NIST) han emergido como métodos de aplicación de surfactante sin la necesidad de ventilación con presión positiva.⁸

Catéter vascular y de alimentación

Una ruta alternativa de aplicación de surfactante en RN con respiración espontánea en pretérmino con CPAP consiste en la introducción de surfactante con un catéter endotraqueal delgado bajo laringoscopia. La sonda es insertada escasos minutos necesarios mientras el surfactante es administrado. Un reciente estudio multicéntrico de ensayos clínicos incluyó RNPT que fueron comparados con un grupo estándar (CPAP, intubación y aplicación de surfactante de rescate) con un grupo de intervención (surfactante con un catéter delgado). De acuerdo a este estudio, el nuevo método reduce la necesidad de ventilación mecánica en los días 2 y 3 después de nacer, así como una reducción en la necesidad de oxígeno a los 28 días, sin embargo, el riesgo de DBP y muerte a las 36 SDG no difirió entre los 2 grupos.⁸

Tabla 4. Accesos de aplicación de surfactante⁸

Método		Ventajas	Desventajas
MIST	Instilación nasofaríngea	Disminuye el dolor	No es bien evaluado Pérdida de surfactante
	Mascara laríngea	Dispositivo supraglótico	Doloroso
	Catéter de alimentación	Administración endotraqueal bajo CPAP nasal	Uso de pinzas Magill Laringoscopia Doloroso
	Catéter vascular	Administración endotraqueal Uso Bajo CPAP nasal	Doloroso
NIST	Aerosolización	Disminuye el dolor	Técnicamente difícil
Tomado De: López et al. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? When and how should we treat newborn infants in the future; BioMed Central 2013, 13; 1:11.			

La experiencia Cologne

Desde 2001, Kribs en Cologne, Alemania, fue pionera en el uso de MIST. El método Kribs incluye la introducción de un tubo de alimentación u otro catéter delgado a

través de la tráquea bajo visión directa usando pinza Magill, el surfactante es administrado mientras el paciente respira espontáneamente, evitando el potencial riesgo de intubación y ventilación mecánica.²

El Método Hobart

En 2011, Dargaville reportó una alternativa para la administración de surfactante en pacientes con CPAP, usando un catéter semirígido. Las características del catéter facilitaban la introducción a la tráquea guiadas a través de las cuerdas vocales con una pinza de Magill. La cohorte de este estudio incluyó RN de 25-32 SDG. Eligiendo a aquellos que, con menos de 24 horas de vida, necesitando CPAP con 7 cmH₂O y Fio₂ 0.3 (25-28 SDG) o Fio₂ 0.35 (29-32 SDG); administrando surfactante de acuerdo al método Hobart con una dosis de 100-200 mg/kg (1.25-2-5 ml/kg) usando MIST en todos los casos, obteniendo una rápida, profunda y sustancial reducción en el requerimiento de oxígeno después del procedimiento. Comparado con otros estudios, existe una reducción significativa en la necesidad de intubación en las primeras 72 horas, la incidencia de DBP fue similar, aunque la corte MIST recibió menor duración de terapia con oxígeno. Esta terapia ha sido comparada con INSURE en RN menores de 34 SDG, encontrándose una disminución en la duración de la ventilación mecánica y disminución de incidencia de displasia broncopulmonar.^{2,3.}

Tabla 5. Técnicas de cateterización traqueal para aplicación de surfactante ²					
Método	<i>Autor, año</i>	<i>Catéter</i>	<i>Magill uso</i>	<i>Dosis y modo de aplicación surfactante</i>	<i>Premedicación</i>
Método Cologne	Kribs, 2007	Sonda de alimentación 4-5 F	Si	100 mg/kg Lentamente 1-3 min	Atropina, sedación y analgesia opcional
Método Hobard	Dargaville, 2011, 2013	16 G angiocath	No	100-200 mg/kg 3-4 bolos 15-30 seg	Glucosa

Método Take Care	Kanmaz, 2012	Sonda de alimentación 5 F	No	100 mg/kg Bolo lento 30-60 seg	Ninguna
Método Karolinska	Bohlin (no publicado)	Sonda de alimentación 5F, 30 cm	No	Bolo Lento 30 seg	Atropina/fentanyl
Método SONSURE	Aguar , 2014	Sonda de alimentación 4 F	Si	100 mg/kg Empuje Lento 1-3 min	Atropina
LISA		Sonda de alimentación 1.3mm	Si	200mg/kg en 2-5 min	Ninguna
ECALMIST		Catéter vascular 17 G, 133 mm largo	No	5 ml/kg 0.25-0.5ml en bolo 20-30 seg	Ninguna
SAINT		Catéter largo 300 mm		No especificado	Analgesia narcótica
MiSurf trial		Sonda de alimentación		4 ml/kg	No especificado
Tomado de: Aguar et al; Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Update, NeoReviews, 15(7) 2014, 275:285.					
Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present and future; S. Sardesai, M. Biniwale, F. Wertheimer et al; Pediatric Research;81;1;240-247					

Dekker y Cols. en 2016, en un estudio retrospectivo de cohorte sobre sedación con técnica MIST, observaron que los niños que recibieron propofol tuvieron un mayor nivel de confort comparado con niños que no recibieron sedación antes de MIST. Sin embargo, los niños que recibieron propofol desaturaron por un periodo más largo, necesitaron ventilación no invasiva más frecuentemente durante el procedimiento y más frecuentemente fueron intubados durante 24 posteriores a la aplicación con MIST. Otras complicaciones como hipotensión y bradicardia no fueron significativas entre los 2 grupos.¹⁵

Aldana –Aguirre y Cols., en 2015, en un ensayo aleatorio controlado mostraron que la ventilación no invasiva en pretérmino con la administración de surfactante menos invasiva (LISA, Less Invasive Surfactant Administration) comparado con intubación orotraqueal para la entrega de surfactante, fue más benéfico en términos de reducción en resultados de muerte y displasia broncopulmonar, y en los sobrevivientes la necesidad de ventilación mecánica. Con una tendencia a la disminución en tasas de neumotórax con LISA, no encontrando diferencias en otras morbilidades neonatales.¹⁴

Los beneficios observados con la técnica LISA pueden estar relacionados con varios factores. Primero, con pocas respiraciones largas requeridas frecuentemente con el método actual de aplicación de surfactante seguido de intubación, que puede causar daño pulmonar en el periodo neonatal temprano como de ha descrito en estudios animales. Segundo, la aplicación con LISA permite la continuación ininterrumpida de soporte con CPAP nasal durante el proceso completo de aplicación de surfactante, previniendo el daño pulmonar que puede resultar por la pérdida de la capacidad funcional y atelectasia durante el proceso de intubación. Finalmente, LISA depende del esfuerzo respiratorio espontaneo de los recién nacidos para la distribución del surfactante en los pulmones comparado con la ventilación a presión positiva utilizada con la técnica INSURE, resultando con mayor rapidez e incorporación completa del surfactante al tejido pulmonar.¹⁴

La necesidad de premedicación con LISA fue inconsistentemente reportada en ensayos. Ya que su uso puede ayudar a reducir la incidencia de bradicardia y/o episodios de desaturación durante el procedimiento, pero un mayor riesgo de intubación durante las primeras 24 horas después del procedimiento.¹⁴

W. Göpel y Cols, en un ensayo clínico aleatorizado, sugieren que la aplicación de surfactante en RN pretérmino con respiración espontanea, es factibles y reduce la necesidad de ventilación mecánica y duración de la misma, así como el requerimiento de oxígeno a los 28 días de edad.¹⁶

INSURE

La resolución del dilema CPAP-surfactante llegó primeramente de la técnica INSURE: intubación, administración de surfactante y extubación. En 1990, Verder y colaboradores publicaron 2 estudios controlados que validaron el método.²

El método INSURE ha sido aplicado a recién nacidos con CPAP que presentan un incremento en síndrome de dificultad respiratoria y requerimientos de oxígeno; después de intubar y administrar surfactante, se mantiene la ventilación mecánica hasta estabilizar la oxigenación y mejorar el trabajo respiratorio para extubar a CPAP.²

La forma más completa de INSURE incluye: 1) dosis de impregnación con citrato de cafeína (20 mg/kg) para estimular la respiración, 2) morfina (0.2 mg/kg) para analgesia, 3) tiopental (2-5 mg/kg) para sedación, 4) intubación oral, 5) administración de surfactante a través de cánula endotraqueal, 6) revertir el efecto de morfina con la administración de naloxona (0.1 mg/kg) justo antes de la extubación, 7) ventilación mecánica hasta estabilización respiratoria, 8) extubar a CPAP.²

Las Guías del Consenso Europeo recomiendan la técnica INSURE, especialmente en los RN más inmaduros, con extubación inmediata a CPAP o ventilación con presión positiva nasal después de aplicar surfactante.²

Una Revisión de Cochrane publicada en 2007 ha comparado INSURE con aplicación tardía de surfactante. La estrategia INSURE es asociada con una incidencia significativamente menor en ventilación mecánica y tendencia a disminuir la DPB y síndrome de fuga aérea.⁸

El primer estudio comparativo MIST vs INSURE: The Take Care Trial

En el Take Care trial se comparó en un estudio controlado la administración de surfactante con un catéter delgado versus técnica INSURE en RN pretérmino menores de 32 SDG. La técnica de cateterización utilizada fue la de Kribs y Cols., usando un catéter flexible 5 French introducido bajo visión directa con laringoscopio sin pinza Magill, instilando surfactante (poractant alfa 100mcg/kg) en bolo durante 30-60 segundos y removiendo inmediatamente el catéter.²

Comparado con INSURE, la corte de Take Care Trial tuvo menor tasa de intubación en las primeras 72 horas (30% vs 45%), $p > 0.02$) una disminución significativa en duración de CPAP y ventilación mecánica y sorprendentemente una menor tasa de DBP (10% vs 20%, $p=0.009$).²

El estudio OPTIMIST-A es un estudio multicéntrico aleatorizado controlado de administración de surfactante con método Hobart en RNPT de 25-28 SDG, incluyendo aquellos con menos de 6 horas y necesidad de CPAP con Fio2 0.3, el grupo de intervención recibió una dosis de surfactante (poractant alfa, 200 mg/kg) vía MIST y el grupo control continuo con CPAP.²

Klebermass y Cols., en 2013, reportan un estudio de un centro manejado con aplicación de surfactante menos invasiva (LISA) que incluyó 204 RN de 23-27.6 SDG, los cuales fueron manejados inmediatamente el nacer con NeoWrap®, CPAP de alto flujo (20 litros/minuto, generando 10-15 cmH2O PEEP); 10 minutos después de nacer se administró citrato de cafeína (20 miligramos/kilogramo) y cambiando la máscara facial por un tubo nasofaríngeo (insertado de 3.5-5.0 cm), colocando una sonda gástrica y aspirando continuamente.³ Aproximadamente a los 20-30 minutos de vida, se insertó un tubo delgado en tráquea (con ayuda de pinzas Magill o vía laringoscopia) sin premedicación; surfactante (Curosurf 200 mg/kg) es administrado por 2-5 minutos mientras el RN respira espontáneamente. Para el control de la adecuada administración del surfactante, se colocó una sonda gástrica, la cual se aspiraba durante el procedimiento, el catéter era reposicionado en caso de aspiración significativa de surfactante del estómago. Las principales complicaciones de esta administración fueron apnea, bradicardia, desaturación, tos, regurgitación a través del catéter. En caso de apnea o bradicardia la administración de surfactante era detenida hasta que el RN se recuperara. En caso de apnea o desaturación menor de 60%, el tubo nasofaríngeo era conectado al resucitador con pieza en T y se aplicaba ventilación con presión positiva; en caso de apnea prolongada o insuficiencia respiratoria el procedimiento se terminaba e intubaba al paciente. Después del procedimiento, (30-40 min. después de nacer) CPAP binasal es aplicado con PEEP de 6-8 cmH20. La administración de surfactante es repetida si la Fio2 >0.4 por 3 horas, para cualquier protocolo LISA o intubación convencional

dependiendo de la condición del RN. Los resultados en la serie de controles tuvieron un mayor peso al nacer y menores tasas de rupturas de membrana, obtención por cesárea, aplicación de esteroides antenatales y baja puntuación Apgar. La corte LISA fue tolerada en 94% de los RN, 68% continuaban en presión positiva continua de la vía aérea al día 3 de vida, la tasa de ventilación mecánica fue de 35% en la primera semana, 59% durante toda su estancia en el hospital. Se encontraron tasas significativamente bajas en sobrevida (75.8% vs 64.1%) menor hemorragia intraventricular (28.1 vs 45.9%), menor leucomalacia quística periventricular (1.2% vs 5.6%), solo la persistencia del conducto arterioso (74.7% vs 52.6%) y retinopatía del prematuro (40.5% vs 21.1 %) ocurrieron más frecuentemente.⁷

Canals y Cols., en 2014 realizan un estudio observacional retrospectivo, de 19 pacientes a los que se administró surfactante con técnica MIST; clasificándolos en 2 grupos en función de edad gestacional entre 25- 28 SDG y 29-34 SDG. Se recurre a esta técnica en prematuros con distres respiratorio en los que se sospecha déficit de surfactante y precisan una FiO₂ 0.3 a pesar del soporte ventilatorio no invasivo (VNI) optimizado. Se comparó una cohorte histórica de 28 pacientes manejados inicialmente con soporte respiratorio no invasivo con 19 pacientes que recibieron surfactante con técnica MIST, de los cuales, el 100% recibió pauta de maduración pulmonar con betametasona vs 75% del control, la mediana de FiO₂ previo a la administración del surfactante fue de 0.3 en grupo MIST mientras que fue de 0.4 en el grupo control, una hora del procedimiento, la mediana de FiO₂ fue de 0.21 en grupo MIST con FiO₂ 0.23 en el grupo control, la aplicación de surfactante en grupo MIST fue a los 45 minutos, y en grupo control a las 4.5 horas promedio. En cuanto a las incidencias, en 2 pacientes se produjo reflujo de surfactante por lo que fue necesario un segundo intento para completar la dosis en ambos casos. En las primeras 72 horas no se realizó intubación en 58% de los pacientes del grupo MIST, respecto al 42% del grupo control, días de oxigenoterapia (2.5 días grupo MIST, 1.5 días grupo control), días de ventilación mecánica (6.5 días grupo MIST, 5.5 días grupo control), días de soporte respiratorio no invasivo (5.5 días grupo MIST, 4 días grupo control) sin que existieran diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias en prevalencia de defunción, patologías como

DBP; ductus arterioso persistente, neumotórax, enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro y hemorragia intraventricular.⁴

Göpel y Cols, en 2015 realizaron un estudio prospectivo en la Red Neonatal Alemana, que incluyó a pacientes menores de 1500 gramos y edad gestacional menor de 37 SDG. Un total de 1103 RN tratados con administración de surfactante menos invasivo (LISA) en 37 centros, con una media de 15-21 RN por centro; obteniendo en el grupo LISA 41% de pacientes con ventilación mecánica comparado con 62% del grupo control, el tratamiento posnatal con dexametasona, otros esteroides o analgésicos fue significativamente mayor en el grupo control, se observó disminución significativa de DBP y muerte menor del 10%.⁵

Dargaville y Cols., en 2013 realizan un estudio en 2 centros, eligiendo para técnica MIST aquellos RN de 25-32 SDG con CPAP como medida respiratoria inicial, con menos de 24 horas de vida, requiriendo CPAP con presión 7 cmH₂O y FiO₂ 0.3 (25-28 SDG) y FiO₂ 0.35 (29-32 SDG), el surfactante se aplicó con el método Hobart. Se obtuvo que en RN de 25-28 SDG recibieron surfactante con técnica MIST relativamente temprano con una media de 3.1 horas vs el grupo de 29-32 SDG que lo recibió a las 9.9 horas promedio, reflejando en parte el criterio más riguroso de FiO₂ en este grupo. Una segunda o tercera cateterización fue necesaria en 20% de los pacientes. El reflujo de surfactante se presentó en 30% y bradicardia en 36%, generalmente asociada a laringoscopia directa. Se observó una disminución en la presión del CPAP en el grupo MIST en las primeras 24 horas de vida; comparada con los controles históricos, se redujo la necesidad de intubación antes de 72 horas en el grupo MIST de 25-28 SDG. La duración de la ventilación, incidencia de displasia broncopulmonar fueron similares, pero en RN que recibió técnica MIST tuvieron una duración menor de terapia con oxígeno. En el grupo de 25-28 SDG MIST fue asociado a una mayor incidencia de persistencia de conducto arterioso.¹

La administración de surfactante vía MIST ha sido asociada con un rápido y marcado incremento en la oxigenación que la descrita en pacientes que reciben surfactante con intubación. La resultante disminución de la resistencia vascular pulmonar y el potencial del shunt de izquierda a derecha a través del ductus

arterioso, podría explicar el incremento en la incidencia de la persistencia del conducto arterioso (PCA) en el grupo de 25-28 SDG que recibió MIST comparado con el grupo control.¹

Aguar y Cols. En España en 2014 compararon una cohorte de 44 recién nacidos tratados con MIST con una cohorte histórica de 31 RN tratados con INSURE, eligiendo RN de 24-35 SDG tratados con CPAP inmediatamente después de nacer por SDR atribuible a déficit de surfactante, los resultados principales arrojaron que el 34% del grupo MIST fue intubado y ventilado después de la administración de surfactante dentro de las primeras 72 horas de vida comparada con el 26% del grupo INSURE, el grupo MIST recibió 36% más dosis de surfactante que el grupo INSURE (6.5%) probablemente debido a que la dosis de grupo MIST fue de 100 mg/kg comparada con la dosis de 200m/kg del grupo INSURE, no hubo diferencias significativas en la duración de la ventilación mecánica. Hubo una reducción en la incidencia de enterocolitis necrotizante en el grupo MIST (0%) vs INSURE (9%). Con un incremento en la persistencia del conducto arterioso y sepsis neonatal temprana. Concluyendo que la administración de surfactante con MIST fue tan efectiva como INSURE en evitar la ventilación mecánica.⁹

La terapia de aplicación de surfactante se ha convertido en uno de los procedimientos más comúnmente realizados para el tratamiento del SDR. La composición, tiempo y técnicas de administración de surfactante han evolucionado durante el tiempo. Futuros estudios de terapia con surfactante se deberán enfocar en usar el surfactante como un vehículo de entrega de moléculas antiinflamatorias y modalidades de menor invasión o no invasión de administración de surfactante.

TABLA 6. TERAPIA CON SURFACTANTE : TIPO, ADMINISTRACION Y TÉCNICAS ¹⁷				
	Pasado		Presente	Futuro
Tipo de surfactante	Sintético: (Exosurf), (ALEC), (Venticut), (Surfaxin)	Colfosceril Pumactant Lusupultide Lucinactant	Surfactante derivado de animal: Poractant alfa (Curosurf), Beractant, (Infasurf),	Surfactante de 3era generación sintético con SP-B y CHF-56 33

Tiempo de administración	Profiláctico	Rescate temprano	Temprano, dirigido.
Técnica	En pacientes ventilados mecánicamente	INSURE, mINSURE, Vía LMA en bebés > 1000 grs.	mINSURE, aerosolización, nebulización, vía LMA.
Tomado de: Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present and future; S. Sardesai, M. Biniwale, F. Wertheimer et al; Pediatric Research;81;1;240-247			

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la complicación más frecuente de la prematurez. En países en desarrollo, como el nuestro, representan más de un tercio de todas las muertes en niños menores de 5 años, ocupando tasas de mortalidad muy altas en el periodo neonatal temprano: entre 25 y 45% de las muertes ocurren en las primeras 24 horas de vida, y alrededor de 75% ocurren en la primera semana después del nacimiento.

La población neonatal del Hospital de Ginecoobstetrica número 3, reporta una tasa de recién nacidos prematuros entre el 32% y el 47% en los últimos 3 años, con una tasa de mortalidad neonatal 2.3% secundaria a SDR. Siendo así una patología muy frecuente en nuestra población.

La técnica mínimamente invasiva de aplicación de surfactante en recién nacidos pretérmino es una terapia vigente, que permite la disminución en días de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar, de ahí la trascendencia en su utilización y ya que, en nuestra Unidad Hospitalaria no existen estudios con esta terapia.

Es un estudio factible en nuestra población, ya que siendo una unidad de tercer nivel tiene una incidencia alta de recién nacidos prematuros que cursan con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) por déficit de surfactante, lo que nos permitirá manejar técnicas actuales, y de esta forma analizar el comportamiento de nuestros pacientes con nuevas terapias de administración de surfactante.

Los resultados obtenidos serán las bases para mejorar el manejo del SDR en recién nacidos prematuros, que nos lleve a disminuir el daño pulmonar, uso de oxígeno y secuelas a largo plazo, logrando así, mejorar su pronóstico y calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la complicación más frecuente de la prematurez; según datos de la organización Mundial de la Salud, más de la mitad de los recién nacidos con un peso al nacer de entre 501 gramos y 1500 gramos muestran signos de SDR. Muchos de estos RN ameritan en uso de terapia con surfactante y ventilación. Condicionando lesión de la vía aérea y añadiendo factores de riesgo para displasia broncopulmonar y uso de ventilación por tiempo prolongado.

Actualmente existen nuevas técnicas de aplicación de surfactante mínimamente invasivas, cuyo objetivo es disminuir el riesgo de intubación y uso con ventilación mecánica, revolucionando la aplicación de surfactante exógeno con resultados favorables a este método.

El Servicio de Neonatología del Hospital de Gineco Obstetricia Número 3, UMAE CMR, también se encuentra afectado por este problema, siendo necesario buscar estrategias para tratar de disminuir la ventilación mecánica y daños secundarios a su uso prolongado, por lo que se enuncia el siguiente problema:

¿Existe disminución en la duración de la ventilación mecánica en recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación con síndrome de dificultad respiratoria manejados con terapia de surfactante mínimamente invasiva vs técnica INSURE?

OBJETIVOS

GENERAL

- Comparar la duración de la ventilación mecánica con técnica mínimamente invasiva de aplicación de surfactante (MIST) vs técnica INSURE en recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación con síndrome de dificultad respiratoria establecido.

SECUNDARIOS

- Medir la proporción de displasia broncopulmonar
- Medir y comparar la gravedad de displasia broncopulmonar
- Medir y comparar la mortalidad

DISEÑO METODOLÓGICO

UNIVERSO DE TRABAJO

La población en estudio se seleccionará de los recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación que cursen con síndrome de dificultad respiratoria establecido que cumplan criterios de inclusión, durante el periodo de octubre – diciembre 2017.

LUGAR

Servicio de neonatología del Hospital De Ginecoobstetricia Numero 3

TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo, experimental, longitudinal.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Asumiendo un coeficiente de correlación de 0.7, error de 0.05, un margen de error en la estimación del intervalo de confianza de 0.1 y aplicando la fórmula para estudios de coeficiente intraclase, basado en intervalo de confianza

$$n_1 = \left[\frac{z_{1-\alpha/2}}{\left(0.5 \ln \frac{1+r}{1-r}\right) - \left(0.5 \ln \frac{1+r-ICH}{1-r-ICH}\right)} \right]^2 + 3$$

$$n_1 = \left[\frac{1.96}{\left(0.5 \ln 1 + \frac{0.7}{0.7}\right) - \left(0.5 \ln \frac{1+0.7-0.1}{1-0.7+0.1}\right)} \right]^2 + 3$$

n= 41 pacientes más 20% por posibles pérdidas de la información = 50 pacientes

n= 50 pacientes

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacidos 32 SDG y/o peso menor de 1250 gramos
- CPAP nasal como medida respiratoria inicial por SDR
- Presión CPAP 5-7 cmH₂O y FiO₂ 0.3
- Menores de 24 horas de vida.
- Consentimiento informado materno y paterno

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Previamente intubado o inminente necesidad de intubación, apnea o acidosis persistente
- Malformaciones congénitas
- Otra causa identificable de dificultad respiratoria (neumonía o hipoplasia pulmonar)

PROCEDIMIENTOS

TECNICA DE APLICACIÓN DE SURFACTANTE MINIMAMENTE INVASIVA

1. El equipo de neonatología, coloca CPAP como medida respiratoria inicial en RN de 25-32 SDG al momento de reanimación neonatal, en primeras 24 horas de vida
2. Al cumplir con requerimientos de CPAP con FiO_2 0.3 (25-28 SDG) y FiO_2 0.35 (29-32 SDG), y/o PEEP 7 cmH₂O y se indica aplicación de surfactante
3. Guiado bajo laringoscopia, se introduce catéter semirígido 5 French, en la tráquea pasando las cuerdas vocales y reteniéndola en el borde de labial y dejando a la distancia deseada de inserción previamente medida (25-26 SDG: 1 cm, 27-28 SDG: 1.5 cm, 29-32 SDG: 2 cm).
4. Dosis de surfactante: 100 mg/kg/dosis, durante el procedimiento permanece con CPAP nasal, posteriormente se retira la sonda vascular.
5. Se contraindica la premedicación sedante.

CRITERIOS DE INTUBACIÓN

- FiO_2 0.5
- Hipercapnia mantenida ($paCo_2 > 60$ mmHg)
- Acidosis ($pH < 7,25$),
- Dificultad respiratoria severa
- Apneas frecuentes (> 3 en una hora que requieren estimulación vigorosa) o graves (precisan ventilación con bolsa autoinflable), con seguimiento a las 8, 24, 48 y 72 horas.

TECNICA INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar)

Se aplica a recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria e incremento en los requerimientos de oxígeno; después de intubar y administrar surfactante, se mantiene la ventilación mecánica hasta estabilizar la oxigenación y mejorar el trabajo respiratorio para extubar a CPAP.

INSURE incluye:

- 1) Dosis de impregnación con metilxantina para estimular la respiración
- 2) Intubación oral
- 3) Administración de surfactante a través de cánula endotraqueal con surfactante tipo
- 4) Ventilación mecánica hasta estabilización respiratoria
- 5) Extubar a CPAP nasal

VARIABLES

Edad gestacional: Periodo transcurrido desde el primer día de la menstruación normal en una mujer hasta el nacimiento o evento gestacional en estudio. ⁽¹⁹⁾

Tipo: cuantitativa continua

Valores: Semanas de gestación

Peso al nacer: Totalidad de la masa corporal de un individuo y que es parte de índices para evaluar el estado de salud y nutrición. ⁽¹⁸⁾

Tipo: cuantitativa continua

Valores: gramos

Género: A la identidad sexual de los seres vivos, la distinción que se hace entre femenino y masculino. ⁽¹⁸⁾

Tipo: Cualitativas, Nominal dicotómica

Valores: Femenino/masculino

Administración de esteroides antenatales: Aplicación de corticoesteroides prenatales (betametasona 12 miligramos intravenosos cada 24 horas en 2 dosis o dexametasona 6 mg intravenosos cada 12 horas por 4 dosis) en embarazos con riesgo de parto pretérmino entre 24-34 SDG. La duración de latencia óptima hasta el parto es de más de 24 horas y menos de 7 días después del inicio del tratamiento. ⁽²²⁾

Tipo: Cualitativas Nominal dicotómica

Valores: Si/No

Modo de parto: Conjunto de fenómenos activos y pasivos que permiten la expulsión del feto de más de 22 semanas, incluyendo placenta y anexos, ya sea vía vaginal o a través de una incisión abdominal y uterina. ⁽¹⁹⁾

Tipo: Cualitativa Nominal dicotómica

Valores: Parto/ cesárea

Apgar al 1er minuto: Valoración a la persona recién nacida de frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y coloración de tegumentos al minuto de vida. ⁽¹⁹⁾

Tipo: Cuantitativas Discontinua

Valores: 1-10

Apgar a los 5 minutos: Valoración a la persona recién nacida de frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y coloración de tegumentos a los 5 minutos de vida. ⁽¹⁸⁾

Tipo: Cuantitativas Discontinua

Valores: 1-10

Necesidad de intubación antes de 72 hrs: El movimiento de gas dentro y fuera del pulmón por una fuente externa conectada directamente al paciente. La fuente externa puede ser a través de una cánula orotraqueal conectada a un ventilador. ⁽²³⁾

Tipo: Cuantitativas discontinua

Valores: Horas

Días de ventilación mecánica: Duración del uso de una fuente externa que permite movimiento de gas dentro y fuera del pulmón, mediante una cánula orotraqueal que se conecta a un ventilador. ⁽²³⁾

Tipo: Cuantitativas Discontinua

Valores: Horas

Displasia broncopulmonar: Necesidad de oxígeno con $FiO_2 > 21\%$ durante al menos 28 días, siendo el momento del diagnóstico para los menores de 32 semanas de gestación las 36 semanas posmenstruales, y para los de 32 semanas de gestación o mayores, los 56 días de vida posnatal o el alta, lo que ocurriese antes. ⁽²⁰⁾

Tipo: Ordinal Nominal Dicotómica

Valores: Si/No

Displasia broncopulmonar: **Leves** como aquellas que tras 28 días de necesitar oxígeno suplementario este ya no era necesario a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta; **Moderadas**, aquellas que necesitan $FiO_2 < 30\%$; **Severa** si necesita una $FiO_2 > 30\%$ y/o presión positiva continua (CPAP nasal o ventilación mecánica). ⁽²⁰⁾

Tipo: Ordinal

Valores: Leve/ Moderada/ Severa

Mortalidad; tasa que tiene como numerador el total de defunciones producidas en una población en un periodo de tiempo determinado, y el denominador representa la población donde ocurrieron las muertes. Se expresa como una tasa, puede ser general o específica.⁽²⁷⁾

Tipo: Cualitativas Nominal dicotómica

Valores: Si/No

INSTRUMENTOS

- 1) HOJA DE RECOLECCION DE DATOS. (VER ANEXO 1)

PROCESAMIENTO DE DATOS.

Se describirán los datos con medidas de tendencia central, promedio, desviación estándar y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% en tablas y gráficos. El efecto de las variables de confusión se analizará con una prueba de análisis de covarianza. Se considerarán significantes los valores de $p < 0.05$.

Se compararán las variables de interés con una prueba de T de student o X^2 para variables continuas o categóricas, usando el paquete SPSS para Windows versión 22 SPSS Chicago Illinois.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

CAPACITACIÓN

Dr. Héctor Alberto Macías Aviles

Pediatra Neonatólogo

1) Formación académica:

Posgrado de pediatría, Sede Hospital Pediátrico de Coyoacán, Secretaria de Salud del distrito Federal, Cédula profesional pediatría 3626746

Posgrado en Neonatología Instituto Nacional de Perinatología, Cédula profesional neonatología 4110601

2) Consejos:

Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría A.C. No. 11493 vigencia 2012-2017

Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría A.C., capítulo Neonatología No. 769.

3) Actividades Académicas

Profesor adjunto en el curso de subespecialidad en Neonatología en el Instituto Nacional de Pediatría UNAM.

Profesor de enlace en el curso de pediatría en el Instituto Nacional de Pediatría UNAM.

Profesor del curso de pediatría, Universidad La Salle y Universidad Anáhuac

Profesor y ponente en cursos y congresos: 430

Instructor vigente del programa de reanimación neonatal numero 32541

Instructor vigente del programa S.T.A.B.L.E numero 20125051

Instructor vigente del programa ayudando a respirar a los bebés (PARAB)

Instructor del programa de apoyo ventilatorio CPAP

4) Trabajos de difusión

Publicaciones: 12

Tesis de posgrado dirigidas: 9

Dr. Leonardo Cruz Reynoso

Pediatra Neonatólogo

1) Formación académica

Posgrado de pediatría, Sede Hospital General "Gaudencio González Garza
"Centro Médico Nacional La Raza, Cédula profesional AECM 17470

Posgrado de neonatología, Sede Hospital General "Gaudencio González
Garza "Centro Médico Nacional La Raza, Cédula profesional neonatología
09116314

2) Consejos

Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría A.C. No. 6154

Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría A.C., capítulo Neonatología
No.862

3) Actividades Académicas

Profesor titular del Curso de subespecialidad en Neonatología del Hospital De
Ginecología Y Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes
Sánchez"

Profesor titular del Curso de Reanimación Neonatal, Hospital De Ginecología Y
Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez"

Profesor Adjunto del curso de Cuidados Intensivos del Paciente en estado Crítico
Neonatal, Hospital De Ginecología Y Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa
De Los Reyes Sánchez"

Profesor Adjunto del curso de especialidad en Ginecología del Hospital De
Ginecología Y Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes
Sánchez"

4) Trabajos de difusión

Publicaciones: 8

Tesis de posgrado dirigidas: 5

Dra. Rubí Chávez Silva

Médico Pediatra

1) Formación académica

Posgrado de pediatría, Sede Hospital General Regional Número 36, CMN
"Manuel Ávila Camacho" Instituto Mexicano del Seguro Social, cédula
10168833

Residente de 2 año del curso de especialidad de rama en Neonatología del
Hospital De Ginecología Y Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa De
Los Reyes Sánchez"

2) Consejos

Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría A.C. número 19815

PARTICIPACIÓN ESPECÍFICA

El investigador principal se encarga de la recolección bibliográfica, así como de la conducción del proceso de obtención del consentimiento informado, reportar y garantizar la calidad y validez de los datos obtenidos durante la investigación, coordinar, así como el elaborar y presentar los informes parciales y finales de la investigación

El investigador asociado ayudará al investigador principal, en las actividades previamente establecidas en el protocolo de investigación para que estas cumplan con las metas establecidas.

El investigador no asociado colaborará en la realización de procedimientos y recolección de datos.

RECURSOS MATERIALES

1. Área de tococirugía, unidad de cuidados intensivos neonatales
2. Laringoscopio / Sondas semirrígida 5 French
3. CPAP nasal

Numero de cánula nasal:

Tamaño	Peso
0	<1000 grs
1	>1000 grs
2	> 2000 grs
3	>3000 grs
4	>4000 grs
5	Infante

Tamaño	Peso
7.5 French	<1000 grs
9	>1000 grs
10	> 2000 grs
12	>3000 grs
15	>4000 grs

4. Surfactante exógeno: Survanta, Beractant (fosfolípidos de pulmón de origen bovino) 100 mg de fosfolípidos/kg de peso: 4 ml/kg

5. Hoja de recolección de datos para cada participante

6. Expediente electrónico

7. Computadora

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

No se requiere de financiamiento extra, se encuentra dentro del presupuesto destinado a la atención de los recién nacidos hospitalizados en el Hospital de Gineco-Obstetricia Núm 3, CMR.

UNIVERSO DE TRABAJO

El servicio de neonatología del Hospital De Ginecoobstetricia Numero 3, cuenta con una población anual de 4762 pacientes, de los cuales los recién nacidos pretérmino son 1529 pacientes, siendo el 32.1% de la población total, de los cuales el 45% cursa con síndrome de dificultad respiratoria.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se apegó a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a los de la Ley General de Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación:

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y conforme a los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17; el estudio se considera de riesgo mayor al mínimo.

Posibles inconvenientes:

El principal inconveniente es el riesgo de que el prematuro con síndrome de dificultad respiratoria llegue a ameritar intubación orotraqueal con ventilación mecánica asistida, sin embargo, esta complicación se trata de evitar al administrar surfactante con técnica mínimamente invasiva, y en caso de que llegara a presentarse, el personal está capacitado para su tratamiento,

Otro inconveniente puede desprenderse de la necesidad de intubación, es que la hipoxia sistémica con acidosis metabólica desde leve a grave que comprometa la vida del recién nacido, sin embargo, en estos casos se dará prioridad a la vida del recién nacido y no entrará al protocolo de estudio.

Posibles beneficios:

El participante no recibirá algún beneficio directo. En el caso del beneficio a la sociedad, se espera que los resultados contribuyan a aumentar el conocimiento respecto a si existe una disminución en la duración de la ventilación mecánica, así como estadificar la presencia de la de displasia broncopulmonar y evaluar la sobrevida de pacientes con aplicación de surfactante con técnica mínimamente invasiva.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento

Los investigadores establecen el compromiso de proporcionar la información actualizada sobre tratamientos alterativos actuales o que surjan durante la investigación que pudieran ser ventajosas para el paciente.

Confidencialidad:

Todos los datos obtenidos durante el estudio se han mantenido como confidenciales. Sólo el personal autorizado del Servicio de Neonatología del Hospital de Gineco-obstetricia 3 del Centro Médico Nacional La Raza tendrá acceso a los mismos para la captura y procesamiento de la información. Los datos obtenidos se utilizarán sin indicar el nombre de los pacientes o cualquier otro dato que permitiera identificarlo. En una libreta aparte se consignarán los datos de identificación de cada participante y solamente el doctor Héctor Alberto Macías Avilés tendrá acceso a dicha información.

CRONOGRAMA

	NOVIEMBRE 2016	DICIEMBRE 2016	ENERO 2017	FEBRERO 2017	MARZO 2017	ABRIL 2017	MAYO 2017	JUNIO 2017	JULIO 2017	AGOSTO 2017	SEPTIEMBRE 2017	OCTUBRE 2017	NOVIEMBRE 2017	DICIEMBRE 2017
Revisión bibliográfica	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO						
Elaboración del protocolo	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO						
Revisión de protocolo									REALIZADO	REALIZADO	REALIZADO			
Recolección de datos												REALIZADO	REALIZADO	
Análisis de resultados														REALIZADO
Redacción de resultados														REALIZADO
Publicación de resultados														REALIZADO

GRAFICA DE GRANT (CRONOGRAMA)



REALIZADO.



POR REALIZAR

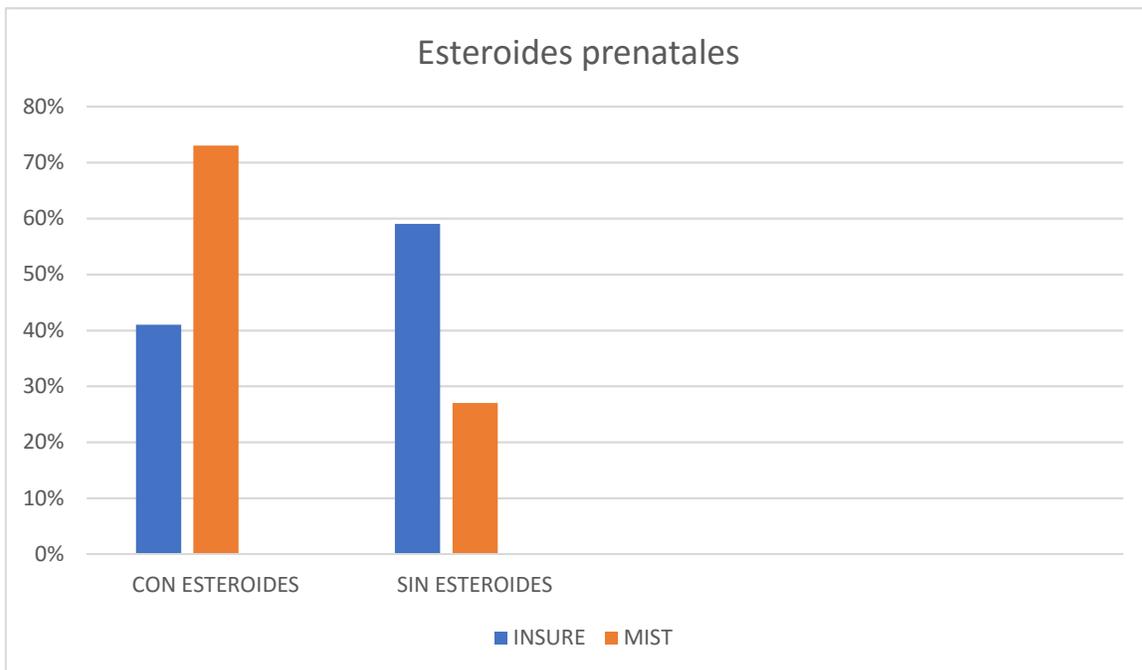
RESULTADOS

Se revisó un corte preliminar del protocolo debido a razones de tiempo, con 50% de la muestra calculada para este estudio. Se incluyeron 24 pacientes en el grupo INSURE de una cohorte histórica y 26 pacientes en el grupo MIST que cumplieran los criterios de inclusión.

Se observó que, en las características de los pacientes incluidos, la edad gestacional fue similar (30.8 SDG en grupo INSURE vs 30.4 SDG en grupo MIST), con peso promedio mayor (+ 127 grs.) en el grupo INSURE, debido a que se realiza el control con una cohorte histórica de nuestra unidad. Características similares en Apgar a los 1 y 5 minutos en ambos grupos.

Características de los pacientes		
	INSURE (n=24)	MIST (n = 26)
Semanas de gestación	30.8	30.4
Peso (grs)	1275	1148
Genero		
- Hombres	6	12
- Mujeres	18	14
Apgar 1min	6	6
Apgar 5 min	8	8
Aplicación de esteroides prenatales	10(41%)	19(73%)

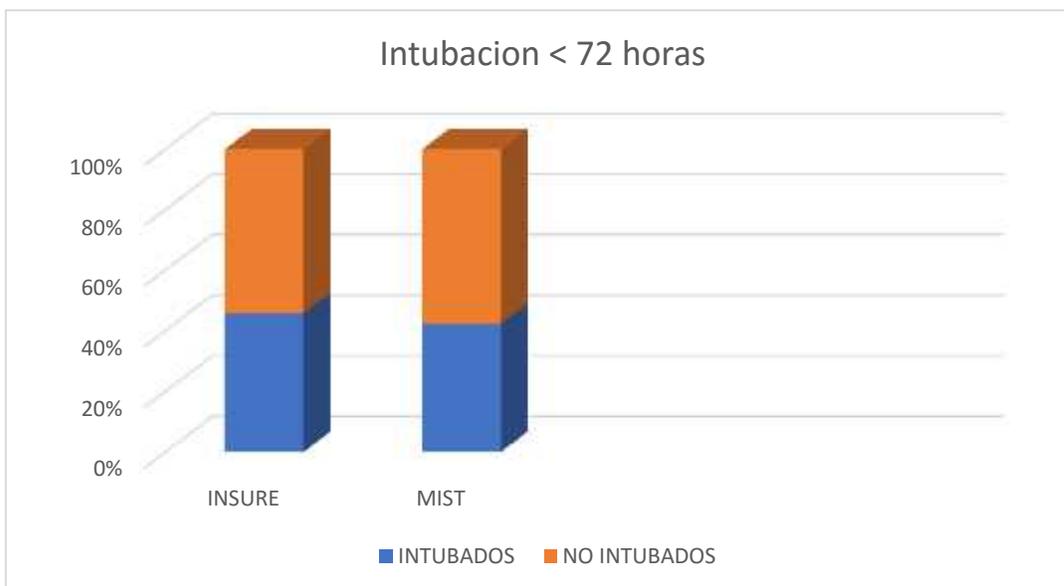
De un total de 26 pacientes que recibieron surfactante mediante técnica MIST, el 73% recibió esquema de maduración pulmonar, mientras que en el grupo de INSURE lo recibió en 41%.



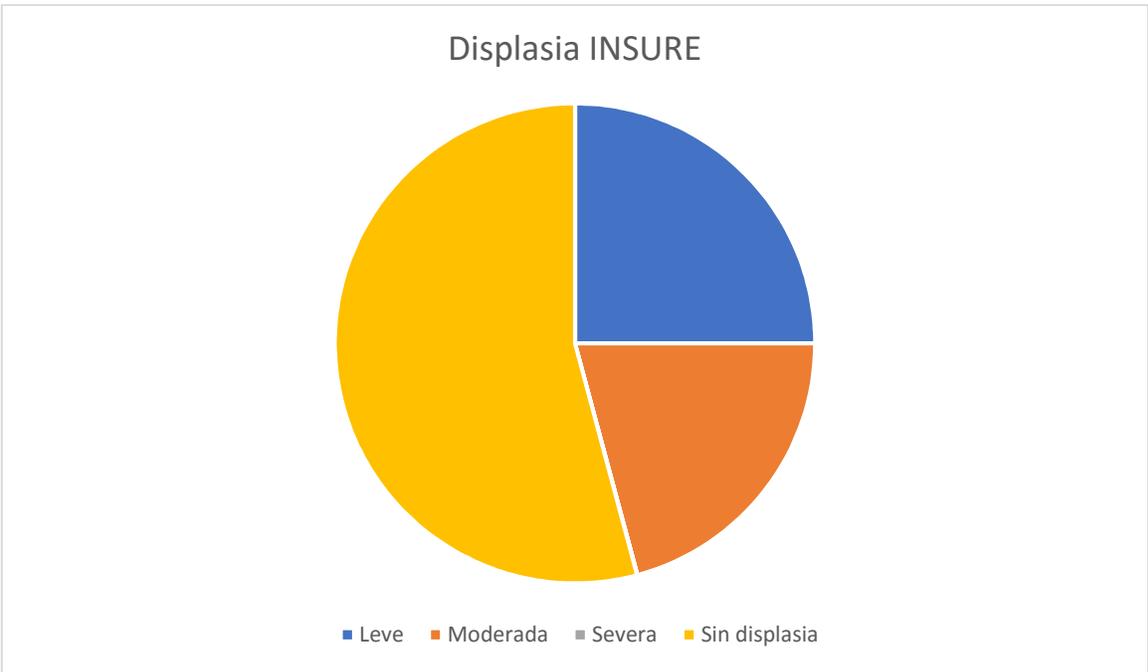
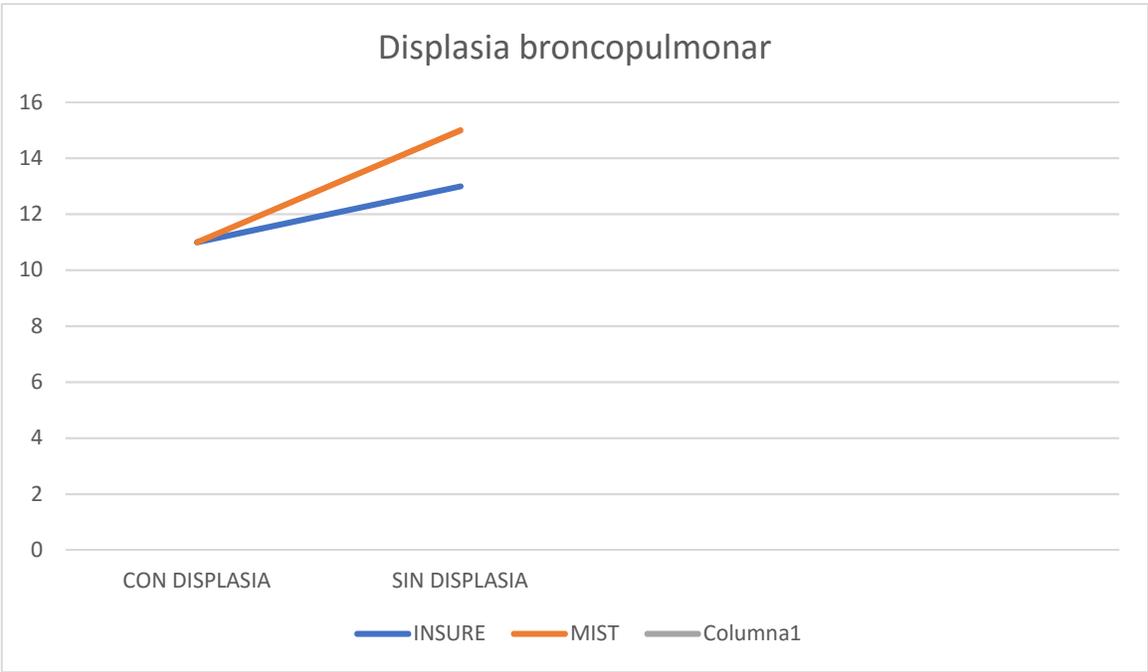
	INSURE (n=24)	MIST (n = 26)
SURFACTANTE 1 DOSIS (min)	85	59
SURFACTANTE 2 DOSIS	0	3 (11%)
INTUBACION < 72 H	11 (45%)	11 (42%)
INTUBACION >72 H	0	1
VENTILACION MECANICA (HRS)	28	86
DBP	11 (45%)	11 (42%)
LEVE	6	8
MODERADA	5	2
SEVERA	0	1
MORTALIDAD	1	3

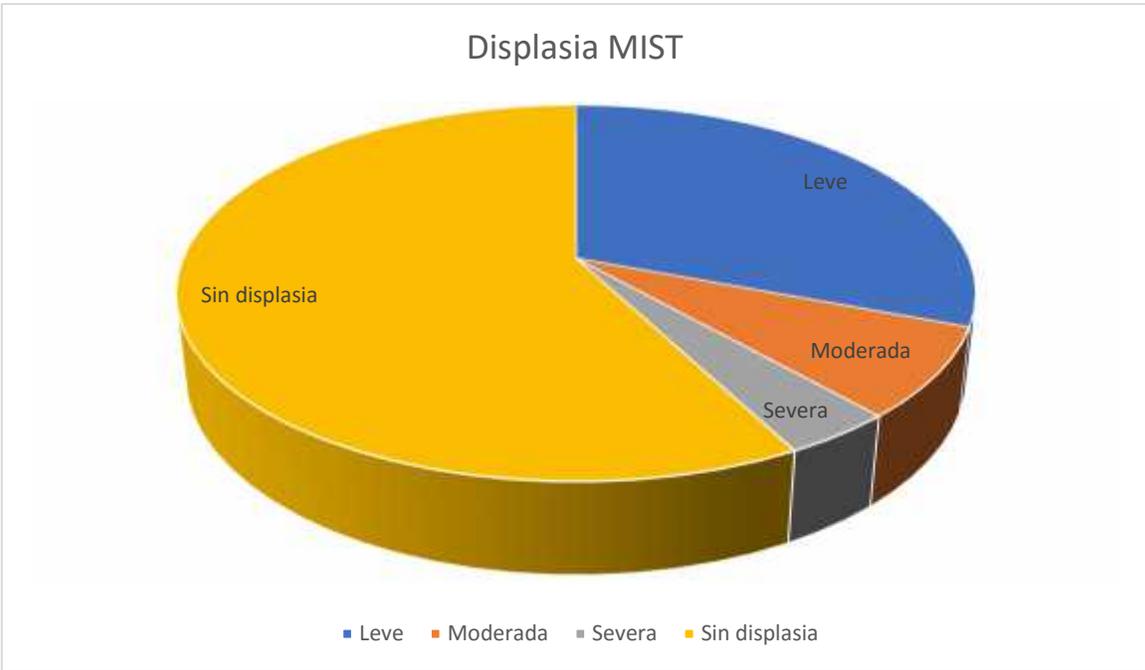
En cuanto a la administración de surfactante, en el grupo INSURE se realizó al cabo de los 85 minutos en promedio vs a los 59 minutos en el grupo MIST. La aplicación de segunda dosis de surfactante se realizó en 3 pacientes del grupo MIST, mientras que el grupo INSURE no fue requerido.

En las primeras 72 horas se realizó intubación en el 45% de los pacientes del grupo INSURE vs 42% del grupo MIST.

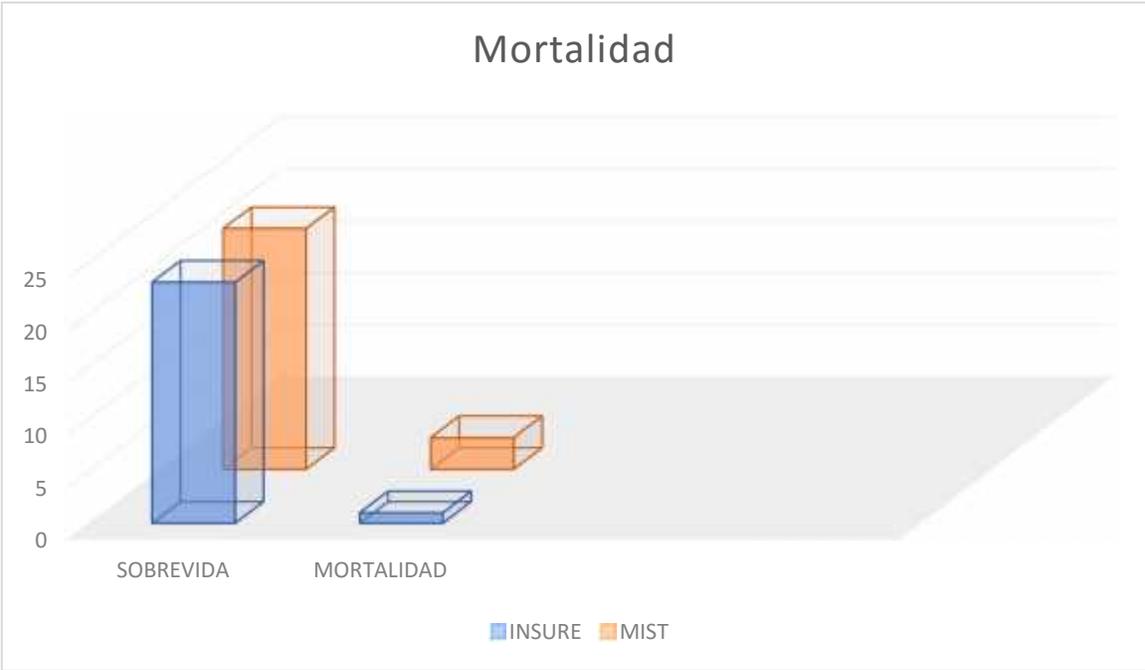


Respecto a la duración de la ventilación mecánica se obtiene que en el grupo INSURE con promedio de 28 horas vs 86 horas en el grupo MIST, la presentación de displasia broncopulmonar en 11 pacientes de ambos grupos (45% vs 42%), al estadificar la severidad de displasia broncopulmonar, se observa disminución en la proporción y severidad de la misma en el grupo MIST.





En datos de mortalidad se presentó en 1 paciente del grupo INSURE vs 3 pacientes del grupo MIST.



CONCLUSIÓN

En los datos recopilados de la muestra hasta el momento, se observa que existe una mayor pauta en el uso de esteroides prenatales, así mismo la utilización en modalidad no invasiva (CPAP nasal) y uso de surfactante de rescate temprano es la más realizada, obteniendo que la aplicación en el grupo MIST fue más tempranamente debido a la rigurosidad de los criterios de administración.

Para el inicio de la ventilación mecánica se presentó en 11 pacientes de ambos grupos (45% vs 42%) en grupo INSURE Y MIST respectivamente. Mientras que la duración de la ventilación mecánica se observó mayor duración en el grupo MIST (86 hrs. vs 28 hrs.) comparado con el grupo INSURE.

Presentándose mayor mortalidad en el grupo MIST (11 vs 4%), debiendo mencionar que la mortalidad estuvo directamente relacionada al peso al nacer, siendo estos recién nacidos los de menor registrado en este grupo, coincidiendo en 2 pacientes con otras comorbilidades de origen no respiratorio.

Se concluye que la administración de surfactante mínimamente invasiva permite preservar la integridad del sistema respiratorio y prioriza la aplicación de surfactante, tratando de minimizar la duración de la ventilación mecánica. Al momento del corte en este estudio, no se observó disminución en la duración de la ventilación mecánica con la técnica MIST; pero si se observa la disminución en la severidad de la displasia broncopulmonar en este mismo grupo.

Es necesario la realización de estudio prospectivos con un mayor número de pacientes que nos permita llegar a conclusiones y posibles beneficios en cuanto a la efectividad de la técnica, como han demostrado otros autores de Norteamérica y Europa.

REFERENCIAS:

- 1) Dargaville P, Kamlin O, Aiyappan A, Carlin JB, De Paoli AG, Davis PG et al; Minimally- Invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013;98:122-126.
- 2) Aguar M, Vento M, Dargaville P; Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Update, *NeoReviews* 2014;15: 275-285.
- 3) Dargaville P, Kamlin CO, De Paoli AG, Carlin JB, Soll RF, Davis P et al; The OPTIMIST-A Trial: evaluation of minimally invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation, *Biomed Central Pediatrics* 2014;14:1-13.
- 4) Canals FJ, Vizcaino F, Fernández MJ, Serrano R, Vázquez G, Quiles D et al, Terapia con surfactante mínimamente invasiva: experiencia en un hospital terciario, *An Pediatric* 2016; 84: 79-84.
- 5) Göpel W, Kribs A, Hartel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al, Less Invasive surfactant administration in associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants, *Acta Paediatrica* 2015;104: 241-246.
- 6) Rigo V, Lefebvre C, Broux I, Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *European Journal Pediatric* 2016; 1:10.
- 7) Klebermass K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa R, Haiden N. et al. Less Invasive Surfactant administration in extremely preterm infants: Impact on mortality and morbidity, *Neonatology* 2013;103:252-258.
- 8) López E, Gascoin G, Flamant C, Merhi M, Tourneux P, Baud O et al. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is the next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BioMed Central* 2013; 13: 1-11.
- 9) Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutiérrez A, Vento M et al. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies, *Acta Paediatrica* 2014.
- 10) Dargaville P. CPAP, Surfactant, or both in preterm infant, resolving the dilemma. *Journal American Association* 2015; 169: 715-717.

- 11) Nouraeyan N, Lambrinakos A, Leone M. Surfactant administration in neonates: A review of delivery methods, Canadian Society of Respiratory Therapists 2014; 50: 91-95.
- 12) More K, Shan P. Minimally invasive Surfactant administration in preterm infants, a meta narrative review, JAMA pediatrics 2014;168: 901-908.
- 13) Sweet D. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome 2016 Update. Neonatology 2017; 111:107-125.
- 14) Aldana A, Merlin P, M. Featherstone, Kumar L. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis, Arch Dis Child Fetal Neonatal 2016; F1-F7.
- 15) Göpel W, Kribs A, Ziegler, Laux R, Hoehn T, Wieg C. et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open label, randomized, controlled trial. The Lancet 2011; 378:1627-1634.
- 16) Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes E, Smits V, Te Pas A. et al. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. J. Neonatology 2016; 308-313.
- 17) Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Rangasamy R. et al. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present and future. Pediatric Research; 81:240-247
- 18) Norma Oficial Mexicana NOM 031-SSA2-2016, Para la atención a la salud del niño
- 19) Norma Oficial Mexicana NOM 007-SSA-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida.
- 20) Sánchez M, Moreno J, Botet F, Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. An Pediatr (Barc). 2013; 79:262-262.e6
- 21) Morales A, Márquez H, Salazar H, Álvarez JL, Muñoz C, Zárata P. et al. Cociente PaO₂/FiO₂ o índice de Kirby: determinación y uso en población pediátrica, Medigraphic 2016; 10: 88-92.

- 22) Brownfoot F, Crowther C, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane database of Systematic Reviews 2013:7-52.
- 23) Goldsmith P, Karotkin E, Siede B. Assisted ventilation of the neonate, 5th edition Saunders Elsevier; 2011. pp 1-18.
- 24) Van der Burg PS, De Jongh FH, Miedema M, Frerichs I, Anton H. van Kaam M. et al. The Journal of Pediatrics, Effect of Minimally Invasive Surfactante Therapy on Lung Volume and Ventilation in preterm Infants; 2016
- 25) Dekker J, Loprinore E, Rijken M, Rijntjes E, Smits V, Te Pas V et al. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants, Neonatology 2016; 109: 308-313.
- 26) Singh T, Ghuliani R, Yadav D. Effect of Surfactant Therapy Using Orogastric Tube for tracheal Catheterization in Preterm Newborns with Respiratory Distress, Indian J Pediatr 2017; 84: 257-261.
- 27) Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, Para La Vigilancia Epidemiológica.
- 28) Walsh B, Daigle B, DiBlasi RM, [Restrepo RD](#). AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant Replacement therapy: 2013, Respiratory Care 2013; 58:367-375.
- 29) Yekta M, Arayici, N Uras, Sari F, Dilmen U, Karahan S et al. Nasal continuous positive airway pressure nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infant: a randomized controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016; 101: 323-328.
- 30) Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration, a survey, Eur J Pediatr: 048, 1-8

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) en recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación, experiencia en Hospital de tercer nivel.

Nombre:					
Folio:					
Edad gestacional:	SDG	BALLARD			
Peso al nacer:					
Genero	HOMBRE	MUJER			
APGAR	1 MIN:	5 MIN:			
Aplicación de esteroides prenatales	SI	NO			
Parto	Cesárea				
Hora/ minutos de vida de aplicación de surfactante:					
1ª dosis					
2da dosis					
Numero de intentos					
Incidencias (apnea, desaturación, regurgitación de surfactante)					
Tiempo de administración					
Intubación:	Primeras 72 horas	Después de 72 hrs			
Motivo de intubación FiO2 0.5 hipercapnia mantenida (paCo2 >60 mmHg), acidosis (ph < 7,25), Dificultad respiratoria o apneas frecuentes (> 3 en una hora que requieren estimulación vigorosa) o graves (precisan ventilación con bolsa autoinflable).	8 HR	24	48	72	
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	Leve Moderada Severa	NO			
Mortalidad	SI	NO			

ANEXO II

DEFINICION DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

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

ANEXO III

Ciudad de México. a 1 de agosto del 2017.

FORMATO CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.

El C. Leonardo Cruz Reynoso, del proyecto titulado “Duración de la ventilación mecánica con terapia de surfactante mínimamente invasiva vs técnica INSURE en recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación con síndrome de dificultad respiratoria”, con domicilio ubicado en Antonio Valeriano, esquina con Vallejo, Delegación Azcapotzalco, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador asociado, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador asociado.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto.

DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO.
Nombre y Firma.

ANEXO IV

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los
Reyes Sánchez” C.M.N. La Raza



Carta de Consentimiento Informado

México D.F., a _____ de _____ del 20 _____

Nombre del estudio: TERAPIA CON SURFACTANTE MÍNIMAMENTE INVASIVA (MIST) RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN, EXPERIENCIA EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Propósito del estudio. Estamos invitando a participar a su hijo en un estudio de investigación que se lleva a cabo en este hospital mediante la aplicación de surfactante en recién nacidos prematuros. El surfactante es un líquido que contiene una mezcla de grasas, que mejora el síndrome de dificultad respiratoria en prematuros.

El objetivo de este estudio es evaluar si la aplicación de surfactante a través de una técnica de menor invasión que significa sin intubar al recién nacido, permite disminuir los días de ventilación mecánica y secuelas por el uso prolongado de oxígeno.

Su hijo ha sido invitado(a) a participar en este estudio de investigación debido a que la inmadurez por nacer antes de tiempo puede predisponerlo a cursa con datos de dificultad para respirar, por lo que podría ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que su hijo, otros niños de este hospital serán invitados a participar en este estudio. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir que su hijo participe.

Procedimientos

Si usted acepta que participe su hijo (a) ocurrirá lo siguiente:

1. Intervención: Su hijo puede recibir surfactante exógeno tipo beractant marca Survanta a través una sonda orogástrica que llegara a su tráquea, sin la necesitada de intubación, manteniendo la ventilación a través de un dispositivo con puntas de oxígeno en su nariz, (CPAP nasal). Lo anterior permitirá comparar los resultados de

los niños que reciban el surfactante con esta técnica y niños que necesiten ser intubados para la aplicación de surfactante, como lo requiere el estudio.

2. La información se tomará a través de encuesta sobre antecedentes posterior a la atención de su hijo en esta unidad. Esta información será totalmente confidencial. Si alguna de estas preguntas le hicieran sentir incómodo(a) durante la entrevista, usted tiene todo el derecho de no responder a la pregunta que desee.

3. Toma de muestras biológicas. No tomaremos muestras de sangre a su bebe en este estudio. Se analizarán los datos sobre la evolución a nivel respiratorio y que serán registrados durante el tiempo de su evolución y estancia en el área de neonatología.

Posibles Riesgos y Molestias.

Se trata de un estudio clínico que puede ocasionar dolor y las molestias asociadas a la aplicación de surfactante con esta técnica, ya que no se permitirá la aplicación de sedación, con el objetivo de disminuir la duración en días de ventilación mecánica, evitando la lesión del tejido y función de sus pulmones.

En el caso de que a su niño le corresponda la técnica que amerite intubar, existen otros riesgos como dolor al momento de colocar el tubo en su tráquea, así mismo el riesgo de infecciones en el pulmón debido a esta invasión.

Eventos por los que se suspenderá la aplicación de surfactante con técnica

MIST Alguno de los siguientes eventos durante su hospitalización que ameritan intubación orotraqueal: si requiere mayor necesidad de oxígeno ($FiO_2 > 0.3$), hipercapnia mantenida ($paCo_2 > 60$ mmHg), incremento de acidez en su sangre ($ph < 7.25$), incremento en la dificultad respiratoria o cese de su respiración

Aunque estas alteraciones hacen necesaria la suspensión de surfactante con técnica MIST, dichas alteraciones pueden originarse por su condición de prematuro y no como un efecto adverso de recibir este manejo.

Además de la atención médica que ya recibe, su niño se vigilará estrechamente por los investigadores para detectar oportunamente cualquiera de las alteraciones mencionadas, siendo atendido por personal especializado del IMSS y se continuará vigilando hasta su egreso de este hospital. El tratamiento para esto será establecido en consenso con el médico tratante, el cual puede ameritar uso de ventilación

mecánica, ayuno prolongado, transfusión de hemoderivados como plasma fresco congelado y medicamentos.

Criterios de eliminación del estudio

El paciente no se incluirá en el estudio si se requiere que sea trasladado a otro hospital por complicaciones no respiratorias, previamente intubado, apnea o acidosis persistente previa, otra causa identificable de dificultad respiratoria (neumonía o hipoplasia pulmonar), o si los padres desean que abandone el estudio.

Posibles Beneficios que recibirá al participar en este estudio

Se espera que, al término de este estudio, se esperen resultados favorables de esta técnica que pueden ser: disminuir los días de ventilación mecánica asistida, la duración del uso de oxígeno, incrementando la posibilidad de sobrevivir, contribuyendo al conocimiento en esta área. No recibirá un pago por su participación en este estudio, pero su participación tampoco le ocasionará gastos. Adicionalmente, los resultados del presente estudio proporcionarán información importante para mejorar el tratamiento de otros niños que también nazcan antes de tiempo como su hijo(a).

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento

Durante el curso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de que su hijo continúe participando en este estudio; por ejemplo, si hubiera cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubiera nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le proporcionamos información nueva, le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

Participación o retiro.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo no participe, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, su hijo puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto modifique los beneficios que usted o su hijo tiene como derechohabiente del IMSS.

Privacidad y confidencialidad.

La información proporcionada que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial, al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. El equipo de investigadores, su médico tratante en el Servicio y las personas que estén involucradas en el cuidado de la salud de su hijo, sabrán que está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información personal que nos proporcione durante su participación en este estudio, a menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar, o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados (por ejemplo, en conferencias), no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo o de usted, por lo que nos comprometemos a proteger su identidad. Para lograr esto, le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio puede comunicarse con el Dr. Leonardo Cruz Reynoso de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) o bien con el Dr. Héctor Macías Avilés al tel. 5724 5900 ext. 23744 en el Hospital de Gineco-Obstetricia N° 3, quienes son los investigadores responsables del proyecto.

Personal de contacto para dudas sobre los derechos de su hijo como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos 56 27 69 00 extensión 21216, de 9:00 a 16:00 horas, o si lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del bloque B, Unidad de Congresos, piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México, D.F.

Declaración de Consentimiento Informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste el estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que participe mi hijo(a) en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma de la Madre o Tutor o representante legal

Nombre y Firma del Padre o Tutor o representante legal

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Mi firma como testigo certifica que el padre/tutor/madre firmó este documento de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Nombre, dirección y relación del testigo con el paciente

Testigo1

Testigo2
